

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA



**REDACCION DE UN COMPENDIO ANALITICO APLICADO AL
LABORATORIO DE TECNOLOGIA FARMACEUTICA A PARTIR DE LA
TRADUCCION DEL LIBRO: "PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS:
TABLETS" TOMO I**

TRABAJO DE GRADUACION PRESENTADO POR

JOSE DAVID AGUILAR FIGUEROA

PARA OPTAR AL GRADO DE

LICENCIATURA EN QUIMICA Y FARMACIA

SEPTIEMBRE DE 2009

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMERICA

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

MSc. RUFINO ANTONIO QUEZADA SANCHEZ

SECRETARIO GENERAL

LIC. DOUGLAS VLADIMIR ALFARO CHAVEZ

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANO

LIC. SALVADOR CASTILLO AREVALO

SECRETARIA

MSc. MORENA LIZETTE MARTINEZ DE DIAZ

COMITE DE TRABAJO DE GRADUACION

COORDINADORA GENERAL

Licda. María Concepción Odette Rauda Acevedo

ASESORAS DEL AREA DE INDUSTRIA FARMACEUTICA, COSMETICA Y VETERINARIOS

Licda. Mercedes Rossana Brito

Licda. Ana Cecilia Monterrosa Fernández

DOCENTES DIRECTORES

Licda. Reina Maribel Galdámez

MET Víctor Manuel González Rivera

AGRADECIMIENTOS

A Dios Todopoderoso quien nunca me abandona y me ha enseñado cada día a ser mejor.

A mi familia por su apoyo constante durante el tiempo.

A Maritza mi ayuda idónea.

A mis docentes directores sin cuya ayuda este trabajo no hubiera sido posible.

A todos los docentes que me han facilitado o dificultado el camino, porque todos contribuyeron a mi formación.

Al alma mater que me enseñó una de las lecciones más valiosas de mi vida.

José David Aguilar Figueroa

DEDICATORIAS

Para mi Padre celestial cuyos propósitos he de seguir.

Para mis abuelos que siempre creyeron en este momento pero no vivieron para verlo.

Para mis abuelas, padres y familia cuya comprensión y apoyo me acompañan siempre.

Para Maritza, mi otra parte en todo el camino.

Para quien lee esto, porque de usted dependerá que este esfuerzo no haya sido en vano.

José David Aguilar Figueroa

INDICE

RESUMEN	
I. INTRODUCCION	xi
II. OBJETIVOS	14
III. MARCO TEORICO	16
IV. DISEÑO METODOLOGICO	28
V. RESULTADOS	31
5.1 TRADUCCION INTEGRAL	31
5.1.1 PRUEBAS DE PREFORMULACION	32
5.1.2 DISEÑO Y FORMULACION DE TABLETAS	88
5.1.3 TABLETAS COMPRIMIDAS	133
5.1.4 TABLETAS RECUBIERTAS	209
5.1.5 TABLETAS EFERVESCENTES	246
5.1.6 TABLETAS ESPECIALES	279
5.1.7 TABLETAS MASTICABLES	308
5.1.8 GRAGEAS MEDICADAS	356
5.2 COMPENDIO ANALITICO	481
5.3 DIAGRAMA DE FLUJO	613
5.3.1 CONSIDERACIONES	613
5.3.2 DIAGRAMA GENERAL	616
5.3.3 DIAGRAMA ESPECIFICO	617
VI. DISCUSION DE RESULTADOS	619

VII. CONCLUSIONES	623
VIII. RECOMENDACIONES	626
BIBLIOGRAFIA	628
GLOSARIO	629

RESUMEN

El presente trabajo tiene por objetivo realizar una traducción integral y un compendio analítico incluyendo un diagrama de flujo de un proceso de fabricación aplicado al Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador; todo ello basado en la obra "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets" Tomo I que está escrita en idioma inglés.

Se llevó a cabo la traducción del libro: "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets" Tomo I del idioma inglés al castellano, ayudado por un equipo multidisciplinario de expertos en traducción y en la materia de la obra. En la siguiente etapa se procedió a redactar el compendio analítico que resume de manera sencilla los temas contenidos en la obra, indicando claramente dónde encontrarlos. Se diseñó un diagrama de flujo basado en un procedimiento general de producción de tabletas que se lleva a cabo en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica.

Se produjeron tres documentos principales: La traducción Integral de la obra al castellano como fuente bibliográfica de información, el compendio analítico de referencia rápida y guía de estudio para el lector y el diagrama de flujo específico para un proceso de fabricación de tabletas aplicado al Laboratorio de Tecnología Farmacéutica. También se incluye como documento complementario un glosario de términos ingleses con su terminología equivalente al castellano para servir como referente en discrepancias de

utilización de frases en obras escritas en inglés para su correcta interpretación al castellano.

Por lo anteriormente expuesto, se recomienda la conformación de un equipo multidisciplinario de traducción para una obra en idioma extranjero debido a que es la clave para el éxito de trabajos de traducción y compendio. La práctica de diseño de diagramas de flujo es un buen ejercicio de aprendizaje en cuanto a la aplicación de conocimientos teóricos adaptados a las instalaciones de un laboratorio de producción farmacéutica.

I. INTRODUCCION

1. INTRODUCCION

La importancia de las formas farmacéuticas sólidas en la farmacia moderna es indiscutible, al poner atención al entorno y las tendencias del mundo farmacéutico, será evidente que hoy en día los comprimidos son las formas farmacéuticas preferidas por la mayoría de pacientes; no sólo por su comodidad y exactitud de dosificación; sino por razones muy diversas que varían extensamente, y que van, desde razones económicas hasta tecnológicas. El farmacéutico juega un papel determinante en el diseño, formulación, producción y aseguramiento de la calidad de los comprimidos o tabletas; y es por su rol como experto en medicamentos, que se hace necesario que cuente con una sólida formación teórica y práctica en las diferentes etapas que conlleva el proceso de manufactura de sólidos farmacéuticos. Actualmente existen muchas fuentes bibliográficas que pueden contribuir a la formación integral en ésta área de la farmacia; en el país por razones diversas, hay muy pocos textos que contengan una compilación extensa y con riqueza de fundamentos teóricos que, a su vez, sean accesibles al estudiante de la profesión química farmacéutica. El principal problema es que uno de los más completos libros de apoyo en materia de tabletas en particular con que cuenta la Facultad, se encuentra escrito en idioma inglés. Este no debería ser un impedimento para el aprovechamiento de las fuentes bibliográficas con las que cuenta la Facultad, sin embargo, se espera que este trabajo sea un facilitador para superar temporalmente estas dificultades.

Se comprenderá de antemano que el hecho de que el idioma constituya una barrera para el aprendizaje, es ya una seria deficiencia educativa que debe subsanarse; no obstante, el objeto del presente trabajo es redactar un compendio analítico de referencia sencilla que sirva como una guía de estudio para la traducción del libro: "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets" que es una obra dividida en tres Tomos, siendo elegido para la realización de éste trabajo de graduación, el Tomo I que también se encuentra incluido en el informe final del presente documento.

Como paso inicial, se procederá a la traducción del documento del idioma inglés al castellano; como segunda actividad, se llevará a cabo la redacción del compendio, que presentará de forma sinóptica el contenido de cada uno de los capítulos, dando referencias a las secciones pertinentes de la obra traducida, para ampliación de conceptos, ejemplos y otras aclaraciones necesarias para el lector. Como complemento al compendio, se incluirá un diagrama de flujo de un proceso real de manufactura de tabletas que se lleva a cabo en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, que será diseñado aplicando la información que contiene el libro de referencia adaptada a las condiciones particulares del laboratorio antes mencionado.

Por ser un primer trabajo de su especie, es natural que la metodología y algunas secciones del mismo sean mejorables, y eso es, precisamente lo que se persigue al realizarse; que éste sea un primer paso en el largo camino de la maximización de los recursos que, de otra manera, podrían desaprovecharse.

II. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo General

Redactar un compendio analítico aplicado al laboratorio de Tecnología Farmacéutica a partir de la traducción del libro: "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets" Tomo I.

2.2 Objetivos Específicos

2.2.1 Elaborar un compendio analítico como referencia accesible a la información extraída de la traducción del libro: "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets" Tomo I del idioma inglés al Castellano.

2.2.2 Proporcionar un instrumento pedagógico que sirva como apoyo de referencia y libro texto en el área de comprimidos en el laboratorio de Tecnología Farmacéutica, contribuyendo así al proceso de enseñanza-aprendizaje de la cátedra.

2.2.3 Diseñar un diagrama de flujo aplicando los fundamentos teóricos contenidos en el libro, acondicionados a un procedimiento real de manufactura de tabletas que se lleve a cabo en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica.

2.2.4 Compilar un glosario de términos y palabras clave que se encuentren incluidas en el compendio analítico de la obra: "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets" Tomo I

III. MARCO TEÓRICO

3. MARCO TEORICO

3.1 Comprimidos

3.3.1 Generalidades

Los comprimidos son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, obtenidas por compresión mecánica de granulados o de mezclas pulverulentas de uno o varios principios activos, con la adición, en la mayoría de los casos, de diversos excipientes. Los primeros comprimidos medicamentosos comparables a los utilizados actualmente tienen su origen en el invento de un pintor y escritor del siglo XIX, William Brockedon, que, exasperado por la fragilidad del grafito que utilizaba para sus dibujos, ideó un método para tritularlo en polvo fino y comprimir éste en forma de minas para lápices de mayor calidad. Pronto, sin embargo, una empresa farmacéutica se dio cuenta de que el invento podía serle también muy útil, por lo que convenció a Brockedon para que trabajara para ella. Se cree que John Wyeth, fundador de la compañía farmacéutica homónima, y su hermano Frank, de Filadelfia, fueron los primeros en utilizar el término *Tableta Comprimida* y en registrarlo, en 1877, para proteger y restringir su uso. El léxico español distingue sin problemas los comprimidos (*compressed tablets*) de las demás formas sólidas orales, pero no así el sajón. En el tratado de farmacia por excelencia (Remington), los *tablets* genéricos se diferencian según su elaboración. Si se obtienen por compresión, se llaman *compressed tablets* (esta expresión suele reducirse en la práctica a *tablets*), y si se moldean, *molded tablets* o *tablet triturates*. En español, la propia palabra «comprimido»

revela ya el proceso de preparación habitual: «obligando a una sustancia mediante presión a ocupar menos volumen», según reza el diccionario de María Moliner. Los comprimidos administrados por otras vías, como la vaginal o la subcutánea (implantes, *inserts*), se utilizan muy poco.

Los comprimidos constituyen en la actualidad la forma farmacéutica sólida más administrada por vía oral. Contienen uno o más principios activos y diversos excipientes, llamados a veces coadyuvantes, y se obtienen por compresión de la mezcla resultante de unos y otros componentes.

Las formas, el tamaño y el peso de los comprimidos pueden variar sensiblemente de unos a otros. Por lo general, el tamaño se sitúa entre 5 y 17 mm; el peso, entre 0,1 y 1,0 g, y la forma puede ser redonda, oblonga, biconvexa, ovoide, etc. Sobre la superficie pueden llevar una inscripción y una ranura para fraccionarlos y facilitar así el ajuste posológico a las necesidades individuales.

3.3.2 Clasificación

Podemos clasificar los comprimidos de administración oral en tres grupos:

1. *Comprimidos no recubiertos*
2. *Comprimidos recubiertos*
 - a) Con recubrimiento de azúcar: grageas
 - b) Con recubrimiento o cubierta pelicular
3. *Comprimidos especiales*
 - a) Efervescentes

- b) De disolución en la cavidad bucal: comprimidos bucales y sublinguales
- c) Con recubrimiento gastrorresistente o entérico
- d) De capas múltiples
- e) De liberación controlada o modificada, que puede ser sostenida, retardada o prolongada, lenta, rápida o acelerada, o pulsátil
- f) Masticables

3.3.3 Partes y propiedades de los comprimidos

La parte central y fundamental de un comprimido es el núcleo. Los comprimidos sin recubrimiento constan únicamente de núcleo. El principio de fabricación de los núcleos es simple, pero su aplicación plantea bastantes problemas habitualmente. No basta con colocar la cantidad necesaria de polvo o granulado en la matriz de una prensa (máquina de comprimir, tableteadora, compresora) y compactarlo entre dos punzones. Es preciso que ese polvo o granulado reúna una serie de condiciones: por un lado, las partículas han de aglutinarse suficientemente para resistir golpes y manipulaciones tras la compresión, y, a la vez, deben deslizarse sin resistencia por la máquina y no adherirse a los punzones ni a otras partes; por otro, los comprimidos tienen que disgregarse dentro del organismo para liberar el principio activo y disolverse en los líquidos biológicos para su absorción. Además, es muy importante que los comprimidos permanezcan estables física y químicamente durante un determinado período de exposición al aire y a la luz, así como a ciertas

temperaturas y grados de humedad. Por último, la aceptabilidad de los comprimidos por el consumidor tiene igualmente una relevancia nada desdeñable. Ésta es una razón fundamental para el recubrimiento del núcleo con sustancias que, por ejemplo, oculten al paladar su sabor amargo.

Por todos estos motivos, los principios activos requieren prácticamente siempre el acompañamiento de excipientes y un tratamiento especial, la granulación, para su transformación en comprimidos mediante la compresión.

3.3.4 Excipientes

A continuación se describe brevemente cuáles son los excipientes utilizados habitualmente y qué función ejercen.

- Diluyentes

Sustancias con función de relleno, sin actividad farmacológica, utilizadas para alcanzar el tamaño deseado de los comprimidos. Se seleccionan en función de las propiedades de compresión, la solubilidad, la capacidad absorbente, la alcalinidad o acidez, etc. Uno de los diluyentes más utilizados es la lactosa, por su rapidez de disolución en agua y agradable sabor, pero sus propiedades de flujo son desfavorables.

-Aglutinantes

Estas sustancias unen las partículas entre sí (acción cohesiva), cuando la mera presión no basta para mantenerlas agrupadas en gránulos. Además, aumentan la resistencia a la rotura de los comprimidos, pero reducen su velocidad de disolución. Aunque pueden utilizarse en seco, en general se agregan a la

formulación en solución o dispersión para garantizar una distribución más homogénea. De entre los aglutinantes más utilizados cabe destacar la goma arábica (*acacia*) y la gelatina como aglutinantes naturales, y de los sintéticos, la polivinilpirrolidona y ciertos derivados de la celulosa (metilcelulosa; carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa).

-Lubricantes y deslizantes

A veces se los denomina, de manera global, agentes antifricción, pues una de sus funciones principales consiste en reducir o eliminar la fricción entre la mezcla para comprimir y la superficie de las matrices y los punzones (acción antiadherente). También actúan como reguladores de flujo de la mezcla en la cámara de compresión, lo que constituye propiamente su efecto deslizante. La acción lubricante radica en la disminución de la fricción entre las partículas durante la compresión, mejorando así la transmisión de la fuerza de compresión en la masa de polvo o granulado.

-Disgregantes

Los disgregantes se utilizan para acelerar la disgregación (*desintegración*) del principio activo en el agua y los jugos digestivos, facilitando así su disolución y absorción. Esta función la pueden ejercer en virtud de su solubilidad, mayor que la del principio activo; por ejemplo, cuando éste es poco hidrosoluble. También cabe que actúen por su capacidad de hinchamiento o esponjamiento, favoreciendo la penetración de los líquidos en el comprimido y la separación – disgregación - de los gránulos. Por último, cuando los comprimidos son

efervescentes, el mecanismo de acción consiste en fomentar la liberación de gases –previamente incorporados – al contacto del comprimido con el agua, lo que conduce a su disgregación. A los excipientes antedichos, cabe añadir una serie de sustancias coadyuvantes, necesarias a veces en la fabricación de esta forma farmacéutica, a saber: humectantes, sustancias tampón, colorantes, aromatizantes, absorbentes y adsorbentes.

3.4 Cátedra de Tecnología Farmacéutica en la actualidad

La Cátedra de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador, siempre se ha caracterizado por su alto nivel de exigencia en cuanto a los fundamentos teóricos y la aplicación práctica de los mismos. Con el tiempo, se ha ido enriqueciendo con muchos y diversos apoyos bibliográficos para actualizar la enseñanza en cada ciclo, logrando de ésa manera un sistema de colección constante de nuevos datos útiles dentro de la cátedra. Sin embargo, uno de los principales limitantes dentro de la enseñanza de la Tecnología Farmacéutica ha sido el factor tiempo. La materia es extremadamente amplia, de tal forma que al programar los contenidos de la misma deberá siempre pensarse en regirse a un apretado calendario que permita la inclusión de todos los temas importantes y necesarios para una adecuada comprensión y dominio de la asignatura en dos cortos ciclos académicos. Tomando en cuenta ésta situación y la relativa escasez en el país de materiales profundizables y completos dentro de la Tecnología Farmacéutica, se ha pensado en la adición del compendio como otro insumo de

potencial utilidad sobre todo en la parte práctica y de aplicación a la manufactura de tabletas en el Laboratorio. La Cátedra posee actualmente habilitadas para manufactura de tabletas los siguientes equipos: Una máquina tableteadora Rotativa apta para producción y una Tableteadora Rotativa que necesita reparación; se cuenta además con dos tableteadoras excéntricas que funcionan con fines docentes y para llevar a cabo proyectos de la cátedra, una secadora de bandeja, mezclador amasador y un mezclador de polvos en V. Tomando en cuenta que se planea la producción de tabletas de acuerdo a las oportunidades que pudieran presentarse, se ha buscado contribuir con la traducción y el compendio de referencia al libro “Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets” Tomo I para que de ésta manera se cuente con un material adicional enfocado principalmente al diseño, manufactura y resolución de problemas de producción de tabletas. También la existencia del compendio y de la respectiva traducción de ésta importante obra, podrá colaborar con la cátedra no sólo por sus aportes en el campo práctico, sino también como otra fuente más de apoyo teórico que le permita al catedrático enriquecer los temas impartidos según su criterio profesional lo indique; y al estudiante, fortalecer los conceptos recibidos en el desarrollo de la Cátedra de Tecnología Farmacéutica.

3.5 Conceptos Generales

3.5.1 Compendio

Compendio (del latín *compendium*) es el nombre que recibe una breve pero detallada y precisa compilación de un área determinada del conocimiento

humano. En la mayoría de los casos el área de conocimiento se referirá a un cierto campo delimitado de interés. A veces puede ser un resumen de una obra mayor. Dentro de la brevedad de la exposición, el compendio puede contener materia complicada y extensa. Por lo tanto, un *compendio* siempre lleva aparejada la idea de *síntesis*, y puede ser sinónimo de *resumen*, *recopilación*, *suma* o *sumario*. Por ejemplo, un *compendio* de Física englobará de forma sintética los conocimientos más relevantes de esta ciencia.

En el caso del presente trabajo de graduación, se entenderá por compendio, al resumen sintético de los temas principales contenidos en el libro “Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets” Tomo I tomando como referencia al documento resultante de la traducción del texto del idioma inglés al castellano. En éste compendio se hará una pequeña exposición de la información que se halla plasmada en cada capítulo del libro para lograr que la búsqueda de un tópico específico sea más sencilla de lo que sería buscándolo en el libro completo en inglés

3.5.2 Diagramas de Flujo

El diagrama de flujo es un esquema para representar gráficamente un algoritmo. Se basan en la utilización de diversos símbolos para representar operaciones específicas. Se les llama diagramas de flujo porque los símbolos utilizados se conectan por medio de flechas para indicar la secuencia de operación. Para hacer comprensibles los diagramas a todas las personas, los símbolos se someten a una normalización; es decir, se hicieron símbolos casi

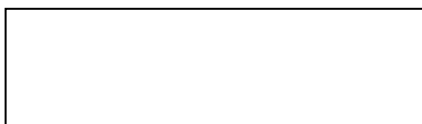
universales, ya que, en un principio cada usuario podría tener sus propios símbolos para representar sus procesos en forma de Diagrama de flujo. Esto trajo como consecuencia que sólo aquel que conocía sus símbolos, los podía interpretar.

No es necesario usar un tipo especial de símbolos para crear un diagrama de flujo, pero existen algunos ampliamente utilizados por lo que es adecuado conocerlos y utilizarlos, ampliando así las posibilidades de crear un diagrama más claro y comprensible para crear un proceso lógico y con opciones múltiples adecuadas. Se utilizan los símbolos indicados a continuación, estandarizados según ISO 5807:

- Flecha. Indica el sentido y trayectoria del proceso de información o tarea.

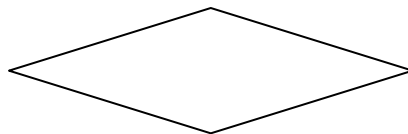


- Rectángulo. Se usa para representar un evento o proceso determinado. Éste es controlado dentro del diagrama de flujo en que se encuentra. Es el símbolo más comúnmente utilizado. Se usa para representar un evento que ocurre de forma automática y del cual generalmente se sigue una secuencia determinada.

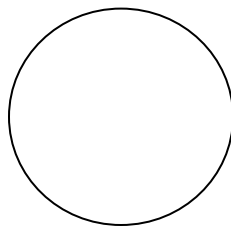


- Rombo. Se utiliza para representar una condición. Normalmente el flujo de información entra por arriba y sale por un lado si la condición se cumple o

sale por el lado opuesto si la condición no se cumple. El rombo además especifica que hay una bifurcación



- Círculo. Representa un punto de conexión entre procesos. Se utiliza cuando es necesario dividir un diagrama de flujo en varias partes, por ejemplo por razones de espacio o simplicidad. Una referencia debe darse dentro para distinguirlo de otros. La mayoría de las veces se utilizan números en los mismos.



Existen además un sin fin de formas especiales para denotar las entradas, las salidas, los almacenamientos, etcétera.

De acuerdo al estándar ISO, los símbolos e incluso las flechas deben tener ciertas características para permanecer dentro de sus lineamientos y ser considerados sintácticamente correctos. En el caso del círculo de conexión, se debe procurar usarlo sólo cuando se conecta con un proceso contenido dentro de la misma hoja. Existen también conectores de página, que asemejan a una casa y se utilizan para unir actividades que se encuentran en otra hoja. En los diagramas de flujo se presuponen los siguientes aspectos:

- Existe siempre un camino que permite llegar a una solución.
- Existe un único inicio del proceso.

- Existe un único punto de fin para el proceso de flujo, salvo del rombo que indica una comparación con dos caminos posibles y además una gran ayuda.

Tipos de Diagramas de Flujo:

a. Formato Vertical: En él el flujo o la secuencia de las operaciones, va de arriba hacia abajo. Es una lista ordenada de las operaciones de un proceso con toda la información que se considere necesaria, según su propósito.

b. Formato Horizontal: En él el flujo o la secuencia de las operaciones, va de izquierda a derecha.

c. Formato Panorámico: El proceso entero está representado en una sola carta y puede apreciarse de una sola mirada mucho más rápidamente que leyendo el texto, lo que facilita su comprensión, aun para personas no familiarizadas. Registra no solo en línea vertical, sino también horizontal, distintas acciones simultáneas y la participación de más de un puesto o departamento que el formato vertical no registra.

Para el diseño del diagrama de flujo incluido en el presente trabajo de graduación, se ha elegido el formato panorámico por la facilidad de interpretación que estos diagramas poseen; también se ha considerado que un diagrama de un procedimiento de manufactura farmacéutico, deberá ser, necesariamente sencillo y de fácil comprensión para evitar malas interpretaciones y errores durante el proceso mismo.

IV. DISEÑO METODOLÓGICO

4. DISEÑO METODOLOGICO

4.1 Tipo de Estudio

El Trabajo se fundamentó únicamente en la investigación bibliográfica, tomando como base el libro: “Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets” que está dividido en tres tomos. En el desarrollo del mismo se trabajó con el Tomo I debido a que es el que inicia definiendo los fundamentos teóricos de toda la obra; siendo entonces el Tomo II y III la parte práctica de la obra. Para describir el tipo de estudio se le definió como un Estudio Prospectivo -Bibliográfico.

4.2 Investigación Bibliográfica

La Investigación bibliográfica se llevó a cabo dentro de las instalaciones de la Biblioteca Central y de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador. Como el título del trabajo lo indica, el fundamento principal del estudio bibliográfico fue el libro: “Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets” Tomo I. También se llevó a cabo una investigación por Internet para enriquecer conceptos y obtener otras informaciones más actualizadas.

4.3 Investigación de Campo

La investigación de campo se vio delimitada al sondeo de Bibliotecas en la Ciudad Universitaria (Biblioteca Central, Biblioteca de la Facultad de Química y Farmacia) y Biblioteca Central de la Universidad Salvadoreña Alberto Masferrer (USAM), en busca de proyectos de traducción y compendio similares al presentado en éste trabajo; dicho sea de paso, no encontrándose un trabajo de traducción y compendio similar a este trabajo.

4.4 Universo y Muestra

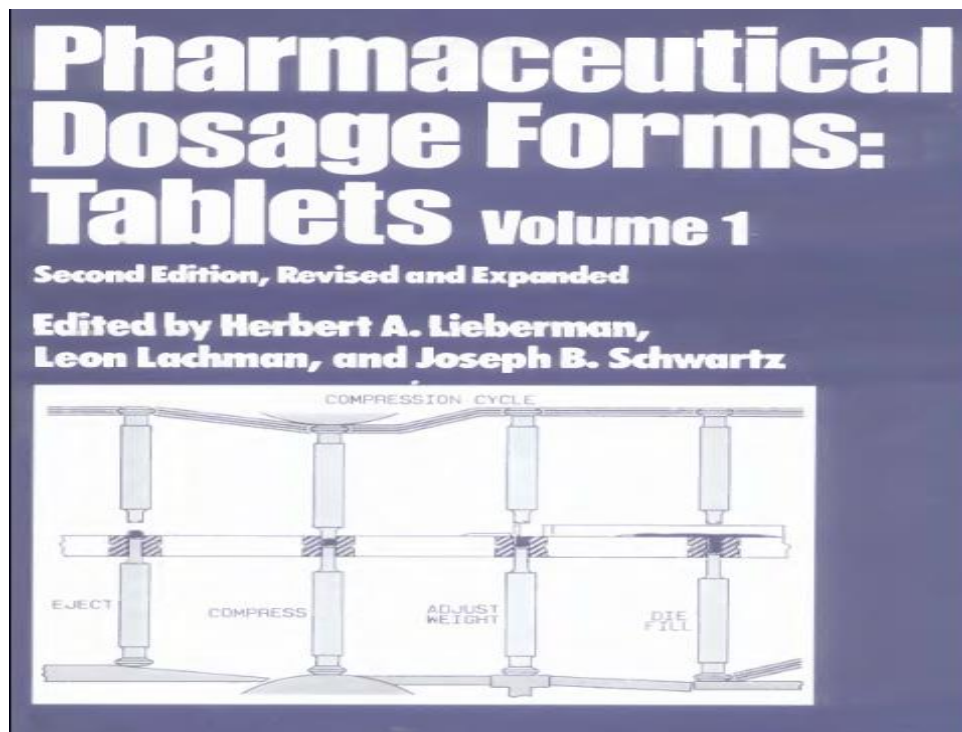
El Universo del presente trabajo se limitó a la redacción de tres tomos de la Obra *“Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets”*

La Muestra de la Investigación Bibliográfica estará dirigida únicamente a la redacción del Tomo I de la obra: *“Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets”*

4.5 Métodos

Como primer paso para la elaboración final del trabajo, se realizó la traducción del libro: *“Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets”* Tomo I del idioma inglés al castellano. Este documento de traducción se encuentra completo en el capítulo de resultados. Se procedió después a redactar el compendio analítico que resume los temas contenidos en la obra, indicando claramente dónde encontrarlos. De la misma manera; se incluyó al final del resumen un pequeño índice de términos clave y las correspondientes páginas en las que pueden ser encontrados. El diseño del diagrama de flujo se basó en un procedimiento de producción de tabletas que se lleva a cabo en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica; siendo la producción de tabletas de fenobarbital por vía húmeda, el proceso de producción elegido para desarrollar el diagrama de flujo. Éste procedimiento se escogió tomando en cuenta criterios de factibilidad de acuerdo a las instalaciones y disponibilidad de materias primas del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica; también se consideró la vía húmeda como el proceso de fabricación más utilizado en la actualidad y también se evaluó la utilidad del proceso para servir como modelo en posteriores diagramaciones.

V. RESULTADOS



5.1 TRADUCCION INTEGRAL DEL INGLES AL CASTELLANO DE LA OBRA:

“PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS: TABLETS” VOLUME I”

REALIZADA POR:

JOSE DAVID AGUILAR FIGUEROA

REVISIÓN Y ASESORIA EN AREA DE TRADUCCION:

LIC. Y MET VICTOR MANUEL GONZÁLEZ RIVERA

REVISION Y ASESORIA EN AREA DE TECNOLOGIA FARMACEUTICA:

LICDA. REINA MARIBEL GALDAMEZ

5.1.1. PRUEBA DE PREFORMULACION

Deodatt A. Wadke y Harold Jacobson E. R. Squibb e Hijos

Nuevo Brunswick, Nueva Jersey

La prueba de preformulación es el primer paso en el desarrollo racional de las formas de dosificación de una sustancia del fármaco. Se puede definir como una investigación de propiedades físicas y químicas de una sustancia del fármaco sola y cuando ésta se encuentre combinada con excipientes. El objetivo general de la prueba de preformulación es el de generar información útil al formulador en el desarrollo de formas de dosificación estables y biodisponibles que puedan ser producidas en masa. Obviamente, el tipo de información necesitada dependerá de la forma de dosificación a ser desarrollada. Este capítulo describirá un programa de preformulación que es necesario para apoyar el desarrollo de tabletas y de granulaciones como formas de dosificación.

Durante el desarrollo temprano de una nueva sustancia del fármaco, el químico sintético, solo o en cooperación con especialistas de otras disciplinas (incluyendo preformulación), puede registrar algunos datos que pueden ser apropiadamente considerados como datos de preformulación. Esta primera colección de datos puede incluir información tal como tamaño de la partícula en bruto, punto de fusión, análisis infrarrojo, la pureza cromatográfica de capa fina y otras tales caracterizaciones de diferentes lotes a escala de laboratorio. Estos datos son útiles para guiar y se convierten en parte del cuerpo principal del trabajo de preformulación.

El estudio formal de preformulación debe comenzar en el punto después de la investigación biológica, cuando se toma una decisión para el desarrollo posterior del compuesto en pruebas clínicas. Antes de emprender un programa formal, el científico de preformulación debe considerar lo siguiente:

La información fisicoquímica disponible (que incluya la estructura química, diferentes sales disponibles)

La clase terapéutica del compuesto y dosis anticipada

La situación de los suministros y el programa de desarrollo (es decir, el tiempo disponible)

La disponibilidad de un análisis indicador de estabilidad

La naturaleza de la información que el formulador debe tener o que quisiera tener

Las consideraciones anteriormente mencionadas ofrecerán al científico de preformulación algún lineamiento en decidir los tipos y la urgencia de los estudios que necesitan atención.

La selectividad es muy crítica para el éxito de un programa de preformulación. No todos los parámetros de preformulación se determinan para cada nuevo compuesto. La información, según se genera, se debe revisar para decidir qué estudios adicionales deben llevarse a cabo. Por ejemplo, una investigación detallada de disolución no está garantizada para un compuesto muy soluble. Por otra parte, el tamaño de partícula, el área superficial, la disolución y los medios para mejorar la solubilidad son consideraciones importantes en la evaluación de la preformulación de un fármaco deficientemente soluble.

I. Propiedades organolépticas

Un programa típico de preformulación debe comenzar con la descripción de la sustancia del fármaco. Se debe registrar el color, olor y sabor del nuevo fármaco utilizando terminología descriptiva. Es importante establecer una terminología estándar al describir estas propiedades para evitar la confusión entre científicos utilizando diversos términos para describir la misma propiedad. Se proporciona en la tabla N° 1 una lista de algunos términos descriptivos que detallan colores, sabores y olores más comúnmente encontrados en polvos farmacéuticos

Se debe registrar el color de todos los primeros lotes del nuevo fármaco utilizando la terminología descriptiva. Cuando el color se considera desagradable al ojo o es variable de lote a lote, se sugiere el desarrollo de métodos instrumentales para monitorear esta propiedad. Un registro del color de los primeros lotes es muy útil al establecer las especificaciones apropiadas para una producción posterior. Cuando los atributos del color son indeseables o variables, la incorporación de un tinte en el cuerpo o el recubrimiento del producto final, podría ser recomendado.

Todas las sustancias farmacéuticas tienen olores y sabores característicos. Al probar el nuevo fármaco, se debe tomar la debida precaución. Si el sabor se considera algo desagradable, debe considerarse el uso de una forma química menos soluble del fármaco, si es que hay alguna disponible, por supuesto, es inaceptable que la biodisponibilidad se vea comprometida. El olor y el sabor pueden ser suprimidos utilizando sabores y excipientes apropiados o recubriendo el producto final. Los sabores, colorantes y otros excipientes seleccionados para aliviar los problemas del color desagradable o variable y de los olores o sabores desagradables, deben ser investigados por su influencia en la estabilidad y la biodisponibilidad del fármaco activo.

Tabla N° 1. Terminología sugerida para describir las propiedades organolépticas de polvos farmacéuticos

Color	Olor	Sabor
Blanquecino	Acre	Ácido
Amarillo cremoso	Azufrado	Amargo
Dorado	Frutal	Suave
Brillante	Aromático	Intenso
	Inodoro	Dulce
		Insípido

II. Pureza

El científico de preformulación debe tener cierta percepción de la pureza de una sustancia del fármaco. Ésta no es la responsabilidad primaria individual de establecer rigurosamente e investigar la pureza (a pesar de que éste es un tema importante). Tales estudios a menudo son llevados a cabo en un grupo de investigación y desarrollo analítico. Pero es necesario un cierto conocimiento elemental para no comprometer estudios subsecuentes de preformulación en cuanto a su validez. Esto no debe significar necesariamente que el material relativamente no homogéneo o el material que demuestra una cierta impureza sea rechazado para los estudios de preformulación. Significa que tales propiedades sean reconocidas y aceptables. Es otro parámetro de control que permite la comparación con lotes subsecuentes.

Existen también más preocupaciones directas. De vez en cuando, una impureza puede afectar la estabilidad. La contaminación de metales a nivel de pocas partes por millón es un ejemplo relativamente común en el cual ciertas clases de compuestos son perjudicialmente afectados. La apariencia es otro caso donde una impureza leve puede tener un efecto grande. Los materiales decolorados, durante la recristalización, pueden volverse blancos en muchos casos. Finalmente, algunas impurezas requieren de prudencia porque son potencialmente tóxicas. La presencia de aminas aromáticas, sospechosas de ser carcinógenas, es un ejemplo. En estos casos, las discusiones se deben iniciar con el químico que prepara el material para poder tomar la acción correctiva. Muy a menudo un lote problema se puede hacer satisfactorio por una recristalización simple.

Afortunadamente, las técnicas usadas para caracterizar la pureza de un fármaco son las mismas que las utilizadas para otros propósitos en un estudio de preformulación. La mayoría de las técnicas, que se mencionan a continuación, se describen más detalladamente en otra parte de este capítulo y se utilizan para caracterizar el estado sólido, o como herramienta analítica en estudios de solubilidad o estabilidad.

La cromatografía de capa fina es de muy amplia aplicabilidad y es una herramienta excelente para caracterizar la homogeneidad química de muchos tipos de materiales. La cromatografía líquida de alta presión (HPLC, por sus siglas en inglés), la cromatografía en papel, y la cromatografía de gas son también útiles en la determinación de la homogeneidad química.

El análisis térmico gravimétrico y diferencial indica a menudo, cualitativamente, la homogeneidad o pureza de una sustancia. Puesto que estos métodos son simples y se utilizan en caracterizar el material, su uso para la información de la pureza es incidental. El aspecto de varios picos o la agudeza de una endoterma, puede a menudo ser indicativo de la pureza. Información similar puede a veces también ser generada observando el punto de fusión, especialmente con un microscopio de fase caliente. Se puede obtener una información más cuantitativa utilizando calorimetría de exploración diferencial cuantitativa o mediante el análisis de solubilidad de la regla de fase.

III. Tamaño de partícula, forma y área superficial

Varias propiedades químicas y físicas de las sustancias farmacéuticas son afectadas por su tamaño de partícula, distribución y formas. El efecto no es solamente sobre las propiedades físicas de los fármacos sólidos sino que también, en algunos casos, en su conducta biofarmacéutica. Por ejemplo, la biodisponibilidad de la griseofulvina y de la fenacetina se relaciona directamente con las distribuciones del tamaño de partícula de estos fármacos [1, 2]. Ahora se reconoce generalmente que fármacos deficientemente solubles que muestran un paso limitante en el índice de disolución durante el proceso

de absorción serán más fácilmente biodisponibles cuando se administren en un estado finamente subdividido más que como material grueso.

El tamaño también desempeña un papel significativo en la homogeneidad de la tableta final; materiales finos, sobre una base estadística, pueden esperarse que estén distribuidos más uniformemente. El tamaño y la forma influyen en el flujo y eficiencia de mezclado de polvos y gránulos. El tamaño también puede ser un factor en la estabilidad; materiales finos son relativamente más abiertos al ataque del oxígeno atmosférico, de la humedad y de los excipientes interactuantes, de lo que son los materiales gruesos.

Debido a estos papeles significativos, es importante decidir sobre un rango de tamaño deseado y por lo tanto mantenerlo y controlarlo. Probablemente sea más seguro triturar la mayoría de los nuevos fármacos que tienen partículas que estén sobre los 100 μm en diámetro aproximadamente. Si el material consiste en partículas mayormente de 30 μm o menos en diámetro, entonces el triturar es innecesario, excepto si existe el material como agujas donde el triturar mejora el flujo y las propiedades de manejo. La trituración debe reducir el material grueso a preferiblemente un rango de 10 a 40 μm . Una vez que se logre esto, las pruebas controladas se pueden realizar, tanto para los estudios *in vivo* subsecuentes, como para los estudios de preformulación más profundos. Mientras que se procede con los estudios, puede llegar a ser evidente que el triturar no es requerido. Para ese tiempo, es conceptualmente más simple omitir ese paso sin arriesgar la información ya desarrollada. El concepto dominante es dividir en etapas el material en donde los retos se maximicen. Según se encuentra que esos retos no son importantes, entonces se pueden ver de forma más relajada.

Existen varias desventajas al triturar que pueden hacerlo desaconsejable. Algunas son de menor importancia. Por ejemplo, hay pérdidas materiales cuando se tritura. A veces ocurre una acumulación de electricidad estática, haciendo el material difícil de manipular. A menudo sin embargo este problema, si existe, puede ser evitado mezclando excipientes tales como lactosa antes de triturar. La reducción del tamaño de partícula a una dimensión demasiado pequeña conduce a menudo a la agregación y a una aparente disminución del carácter hidrofóbico, posiblemente, hace que el índice de disolución y el manejo del material sea más problemático. Cuando los materiales son triturados, deben ser supervisados no solamente por los cambios en el tamaño de partícula y el área superficial, sino también por cualquier transformación polimórfica inadvertida.

A. Técnicas generales para determinar el tamaño de partícula

Varias herramientas se emplean comúnmente para monitorear el tamaño de partícula. La técnica más rápida que permite una valoración ágil es la microscopía. Ya que la microscopía requiere el conteo de una gran cantidad de partículas, cuando se desea información cuantitativa, no es adecuada para una rápida y cuantitativa determinación del tamaño; sin embargo, es muy útil para estimar el rango de tamaños y de formas. Entonces la información preliminar puede utilizarse para determinar si es necesario triturar. Un foto micrógrafo se debe tomar tanto antes como después de triturar. El rango de tamaños observables por microscopía es aproximadamente de 0.3 μm hacia arriba.

Para la microscopía óptica, el material se observa mejor al suspenderlo en un fluido no disolvente (a menudo agua o aceite mineral) y utilizar las lentes polarizadas para observar birrefringencia como una ayuda para detectar un cambio a un estado amorfo después de triturar. Para un análisis cuantitativo de la distribución del tamaño de partícula de materiales con un rango arriba de 40 μm , es apropiado examinar o tamizar, aunque la forma tiene una fuerte influencia sobre los resultados. Sin embargo,

la mayoría de los polvos farmacéuticos, tienen un rango de 1 a 120 μm . Para abarcar estos rangos, ha sido desarrollada una variedad de instrumentación. Hay instrumentos basados en la dispersión de la luz (Royco), obstrucción de la luz (Hiac) y obstrucción de una trayectoria de la conductividad eléctrica (Coulter Counter). También están disponibles otras técnicas basadas en centrifugación, suspensión de aire y principios como éstos. La mayoría de estos instrumentos miden las cantidades de partículas, pero las distribuciones se convierten fácilmente a distribuciones de peso y de tamaño. La última manera de expresar información es más significativa. Una partícula esférica de 50- μm pesa tanto como 1000 partículas esféricas de 5 μm de diámetro de la misma sustancia. Se conocen un número de técnicas clásicas basadas en los métodos de la sedimentación, utilizando dispositivos tales como la pipeta de Andreasen o balanzas de registro que recolectan continuamente una cantidad determinada de suspensión. Sin embargo, estos métodos ahora están en desventaja general debido a su naturaleza tediosa.

Existe una variedad de expresiones matemáticas que se puedan utilizar para caracterizar un tamaño medio. Éstas se refieren a pesos o volúmenes promedio, diámetros medios geométricos y las relaciones que reflejan formas, tales como la relación de un área a un factor de volumen o de peso [3].

Una herramienta conveniente para caracterizar una distribución de tamaño de partícula es construir un diagrama de probabilidad logarítmica. El papel logarítmico está disponible comercialmente y las distribuciones de tamaños de partícula que resultan de una operación de triturado sin el corte que es desechado dará un diagrama lineal. Un ejemplo se ilustra en el cuadro N° 1 para una muestra del polvo de acetonida de triamcinolona. La información utilizada en el trazo del cuadro N° 1 se presenta en la tabla N° 2.

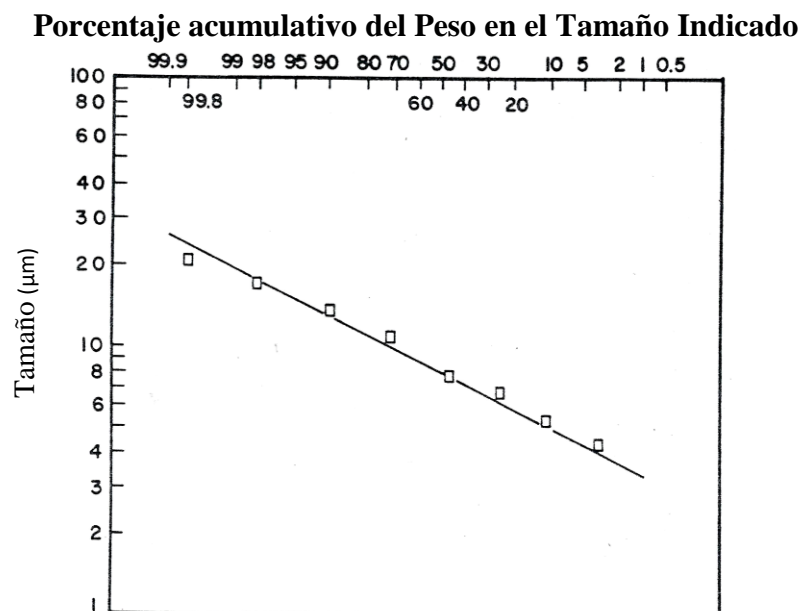


Figura N° 1. Diagrama de probabilidad logarítmica de la distribución de tamaño de una muestra del acetonida de la triamcinolona.

Tabla N° 2. Distribución de tamaño de partícula de una muestra de polvo de acetonida del triamcinolona

Rango de tamaño (µm)	No. de partículas	Volumen de partículas x 10 ⁻³ (µm) ³	Porcentaje de peso en rango	Porcentaje de peso acumulativo
22.5-26.5	5	38	0.2	100.0
18.6-22.0	54	237	1.7	99.8
14.9-18.6	488	1212	8.8	98.1
11.8-14.9	2072	2552	18.5	89.3
9.4-11.8	5376	3352	24.3	70.8
7.4-9.4	9632	2989	21.7	46.5
5.9-7.4	12,544	1888	13.7	24.8
4.7-5.9	12,928	1008	7.3	11.1
3.7-4.7	13,568	526	3.8	3.8

Las cantidades de partículas en la tabla N° 2 están convertidas en fracciones de peso si se asume que son esferas y multiplicadas por el volumen de una sola esfera (partícula) calculada a partir de la relación geométrica

$$V = \frac{\pi}{6} d^3$$

donde V es el volumen y d el diámetro de la partícula (que usa el valor promedio del rango dado en la primera columna de la tabla N° 2). El resultado es el volumen total ocupado por las partículas en cada uno de los rangos del tamaño y es dado por la tercera columna de la tabla N°. El volumen está directamente relacionado con un término de masa por el recíproco de la densidad. Sin embargo, puesto que la densidad es una constante para todas las partículas de una sola especie y raramente se conoce exactamente, es suficiente utilizar los términos de volumen al calcular los porcentajes de peso en cada rango de tamaño al dividir el volumen total de todas las partículas entre los volúmenes en cada rango (columna 4 de la tabla N° 2). Si las densidades fueran utilizadas, es obvio que se cancelarían en este cálculo. Se muestra en la última columna el porcentaje de peso acumulativo en cada rango de tamaño.

Las descripciones estadísticas de distribuciones proporcionan, muy a menudo, una medida de tendencia central. Sin embargo, con los polvos las distribuciones se sesgan en la dirección del tamaño en aumento. Este tipo de distribución se puede describir por la ecuación Hatch-Choate:

$$f = \frac{\sum n}{\sqrt{2\pi \ln \sigma_g}} \exp \left[-\frac{(\ln d - \ln M)^2}{2 \ln^2 \sigma_g} \right] \quad (1)$$

donde f es la frecuencia con la cual una partícula del diámetro d ocurre y n es la cantidad total de partículas en un polvo en el cual el tamaño geométrico promedio de la partícula es M y la desviación estándar geométrica es σ_g . La ecuación (1) es discutida brevemente por Orr y Dallavale [4].

Las dos medidas, M y σ_g , caracterizan únicamente una distribución y se obtienen fácilmente de forma gráfica de un diagrama de la probabilidad logarítmica en el cual el porcentaje de peso acumulativo se grafica contra el tamaño de la partícula (Fig. 1). El diámetro medio geométrico

corresponde al valor del 50% de la abscisa y la desviación estándar geométrica es dada por los índices siguientes, para los cuales sus valores se toman del gráfico.

$$\sigma_g = \frac{84.13\% \text{ tamaño}}{50\% \text{ tamaño}} = \frac{50\% \text{ tamaño}}{15.87\% \text{ tamaño}}$$

Para ejemplo, los valores son 8.2 μm y 1.5 μm para el tamaño medio de partícula geométrica y su desviación estándar, respectivamente. El último es también un término de la pendiente.

Para las distribuciones de tamaño de partícula resultantes de una cristalización, un diagrama lineal se puede obtener a menudo utilizando el papel de probabilidad lineal.

B. Determinación del área superficial

La determinación de las áreas superficiales de los polvos ha estado consiguiendo atención creciente en años recientes. Las técnicas empleadas son relativamente simples y convenientes de utilizar y la información obtenida refleja el tamaño de partícula. La relación entre los dos parámetros es inversa, en el que una operación de triturado que reduce el tamaño de partícula conduce a un aumento en el área superficial. El enfoque más común para determinar el área superficial se basa en la teoría de adsorción de Brunauer, Emmett y Teller (BET). Una discusión excelente de los principios y de las técnicas involucradas ha sido dada por Gregg y Sing [5]. Brevemente, la teoría indica que la mayoría de las sustancias absorberán una capa monomolecular de gas bajo ciertas condiciones de presión parcial (del gas) y temperatura. Conociendo la capacidad monocapa de un adsorbente (es decir, la cantidad de adsorbido que se puede acomodar como monocapa en la superficie de un sólido, el adsorbente) y el área de la molécula adsorbida, se puede en principio calcular el área superficial.

Más comúnmente, el nitrógeno se utiliza como el adsorbato a una presión parcial específica establecida al mezclarlo con un gas inerte, típicamente helio. El proceso de adsorción se realiza a temperaturas de nitrógeno líquido (-195°C). Se ha demostrado que, a una presión parcial de nitrógeno alcanzable cuando está en una mezcla al 30% con un gas inerte y a -195°C , una monocapa se adsorbe sobre la mayoría de sólidos. Aparentemente, bajo estas condiciones la polaridad del nitrógeno es suficiente para que se hagan manifiestas las fuerzas de atracción de van der Waals entre el adsorbato y los adsorbentes. La energía cinética presente bajo estas condiciones sobrepasa la atracción intermolecular entre los átomos del nitrógeno. Sin embargo, no es suficiente para romper el enlace entre el nitrógeno y los átomos disímiles. Los últimos son más polares y propensos a las fuerzas de atracción de van der Waals. La molécula de nitrógeno no entra fácilmente en combinaciones químicas y así su enlace es de una naturaleza no específica (p. ej. entra en una adsorción física); por lo tanto, la molécula de nitrógeno está bien adecuada para este papel.

La ecuación BET es:

$$\frac{1}{\lambda(P_0/P - 1)} = \frac{C-1}{\lambda_m C} \frac{P}{P_0} + \frac{1}{\lambda_m C} \quad (2)$$

donde λ es los gramos de adsorbato por gramo de adsorbente, λ_m es el valor de esa proporción para una monocapa, P la presión parcial del gas adsorbato, P_0 la presión de vapor del gas adsorbato puro y C una constante. La constante C es dependiente de la temperatura, como lo son P y P_0 ; por consiguiente, las mediciones son llevadas a cabo bajo condiciones isotérmicas. La ecuación es la de una línea recta y el inverso de la suma de tanto la pendiente $[(C - 1)/\lambda_m C]$ como el intercepto y $(1/\lambda_m C)$ da λ_m . En un experimento es necesario medir λ en varios valores de P ; P_0 se puede obtener de la literatura. Los otros valores serán entonces fácilmente calculados. A menudo la constante C es grande y la ecuación (2) entonces se simplifica a:

$$\lambda_m = \left(1 - \frac{P}{P_0}\right) \quad (3)$$

Una determinación de un sólo punto (ej.: utilizando sólo un valor de P) es posible entonces. Conociendo el peso específico del adsorbato (λ_m) en una monocapa, es posible calcular el área superficial específica (SSA) de la muestra, utilizando la siguiente ecuación:

$$SSA = \frac{\lambda_m N A_{N_2}}{M_{N_2}} \quad (4)$$

donde N es el número de Avogadro, A_{N_2} el área de la molécula del adsorbato (generalmente tomada, para el nitrógeno, $16.2 \times 10^{-20} \text{ m}^2$ por molécula) y M_{N_2} el peso molecular del adsorbato.

Están disponibles varios enfoques experimentales los cuales permiten rapidez y conveniencia así como también exactitud y precisión. Las técnicas volumétricas representan el enfoque clásico y la instrumentación moderna disponible ha hecho conveniente el método. También están disponibles los métodos gravimétricos y dinámicos. Los métodos más recientes miden el proceso de adsorción al monitorear los flujos de gas, utilizando dispositivos tales como detectores de conductividad térmica, transductores bien establecidos en cromatografía de gas.

En la información proporcionada en la tabla N° 3 se ilustra un ejemplo utilizando un método dinámico para una muestra de epicilina sódica. Además del instrumento, los requisitos son un suministro de nitrógeno líquido, varias composiciones gaseosas, un barómetro y varias jeringas de presión para gas. Brevemente, el método conlleva pasar el gas sobre una muestra pesada con precisión contenida en un envase adecuado sumergido en nitrógeno líquido, quitando el nitrógeno líquido cuando la adsorción es completa (como es señalado por el instrumento), calentando la muestra aproximadamente a la temperatura ambiente y midiendo (mediante el instrumento) el gas adsorbato liberado (columna 3 de tabla N° 3). La calibración es simplemente realizada inyectando cantidades conocidas de gas adsorbato en el puerto adecuado del instrumento (columnas 4 y 5 de la tabla N° 3). Los otros términos en la tabla N° son calculables; P es el producto de la fracción de nitrógeno en la mezcla de gas (columna 1) y la presión ambiental. El peso de nitrógeno adsorbido se calcula a partir

de la ley de gas ideal. Ajustes leves de estos valores son hechos en la práctica real bosquejados por los fabricantes de los diversos instrumentos. Al representar gráficamente la segunda columna en contra de la última columna resultan los valores necesarios del intercepto y pendiente para calcular el área superficial específica. Para la muestra de epicilina sódica una determinación de un solo punto (utilizando el gas conteniendo 29.9 % de nitrógeno) resulta un valor de $2.8 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ para el área superficial, la cual concuerda bien con el valor de 3.0 obtenido utilizando el método de multipunto. Es de interés notar la relación entre un diámetro y el área superficial de un gramo de material de partículas hipotéticas monodimensionadas mostrados en la Tabla N° 4.

Tabla N° 3. Área superficial específica de una muestra de Epicilina sódica^a

%N ₂ en He	P/P ₀	Estandarización			Peso N ₂ adsorbido x10 ⁻⁴ (g)	(P ₀ /P-1) ⁻¹
		Señal (área)	Volumen N ₂ usado (mL)	Señal (área)		
4.9	0.0483	178	0.050	137	0.576	677.5
9.7	0.0956	152	0.080	150	0.922	1130.9
20.0	0.1972	248	0.100	238	1.153	2043.6
29.9	0.2948	312	0.130	331	1.499	2957.5

^aPeso de la muestra: 0.1244 g. Presión Atmosférica: 762.7 mmHg. Temperatura: 297 K. Resultados: Pendiente, 9210; intercepto en y, 238.2; coeficiente de correlación, 0.99995; área de superficie específica, $3.0 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$.

Tabla N° 4. Relación entre el diámetro de una partícula y el área superficial específica

Diámetro (μm)	Área superficial específica ($\text{m}^2 \text{ g}^{-1}$)
0.25	24
0.50	12
1.0	6
2.0	3
4.0	1.5
10.0	0.63
15.0	0.4
20.0	0.3
40.0	0.15

A diámetros relativamente grandes, el área superficial específica es insensible a un incremento en el diámetro, mientras que en diámetros muy pequeños el área superficial es comparativamente muy sensible. Si hay una pequeña diferencia en las propiedades de interés farmacéutico entre partículas de aproximadamente $1 \mu m$ con aquellas de aproximadamente $0.5 \mu m$, la medida de área superficial es de poco valor. En el ejemplo contrario, en donde una propiedad del fármaco cambia significativamente por variaciones pequeñas del tamaño de partícula, tales medidas serían significativas. Alguna prudencia adicional es necesaria al interpretar datos del área superficial. Así, aunque un área superficial relativamente alta a menudo refleja un tamaño de partícula relativamente pequeño, no siempre es cierto. Una bola porosa o una masa fuertemente aglomerada serían excepciones. También, como se implicó previamente, las partículas pequeñas (por lo tanto, de elevada área superficial) se aglomeran más fácilmente y a menudo en forma tal que hace que los poros interiores y las superficies sean inaccesibles para el agua (así como en un experimento de disolución). De esa forma, actúan como si fueran de diámetro mucho mayor de lo que son en realidad. Para gases, sin embargo, la estructura interior está generalmente disponible y si un material tiene una sensibilidad indebida al oxígeno, por ejemplo, la mayor área superficial se volverá más lábil que una más pequeña.

IV. Solubilidad

Los fármacos sólidos administrados oralmente para actividad sistémica deben disolverse en los jugos gastrointestinales antes de su absorción. Así, el índice de disolución de los fármacos en los jugos gastrointestinales podría influenciar el rango y extensión de su absorción. En la medida en que el índice de disolución de un sólido está en función de su solubilidad en el medio de disolución, este último, podría influenciar la absorción de los fármacos relativamente insolubles. De forma práctica, los compuestos con una solubilidad acuosa mayor que $1\% p/v$ no se espera que presenten problemas de absorción relacionados con la disolución. En la aplicación de esta regla, sin embargo, uno debe considerar la dosis anticipada del fármaco y su estabilidad en los jugos gastrointestinales. Un fármaco altamente insoluble administrado en dosis pequeñas puede mostrar buena absorción. Para un fármaco que sea inestable en el ambiente altamente ácido del estómago, la alta solubilidad y la rápida disolución consiguiente podrían dar como resultado una biodisponibilidad disminuida. Por estas razones la solubilidad acuosa es un parámetro biofarmacéutico útil. La solubilidad de cada nuevo fármaco debe ser determinada como una función de pH sobre el rango fisiológico de pH de 1 a 8. Si la solubilidad es considerada demasiado baja o demasiado alta, pueden emprenderse los esfuerzos para alterarla.

Las solubilidades de compuestos ácidos o básicos son dependientes de pH y pueden ser alteradas al formar sales. Diferentes sales muestran diferentes solubilidades de equilibrio con propiedades diferentes. En la tabla N° 5 se presentan solubilidades de sales diferentes de α - (2-piperidil) - 3,6 -Bis (trifluorometil) - 9- fenantren metanol (designado aquí como I), un agente antipalúdico [6].

La solubilidad de la sal de un ácido fuerte es menos afectada por cambios en el pH de lo que es la solubilidad de una sal de un ácido débil. En última instancia, cuando el pH es bajo, la sal se hidroliza hasta una medida dependiente de los valores del pH y pKa del ácido débil; es decir, se revierte parcialmente al ácido no ionizado (protonado). Si esto ocurre, da como resultado una solubilidad disminuida.

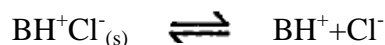
Tabla N° 5. Solubilidades aparentes en agua a 25°C de formas de sales de I

<i>Forma de sal</i>	<i>Solubilidad Aparente (gL⁻¹)</i>
Base libre	0.007-0.008
Hidrocloruro	0.012-0.015
DL-Lactato	1.8-1.9
L- Lactato	0.9-0.95
2-hidroxietano-1-sulfonato	0.62
Metanosulfonato	0.3
Sulfato	0.020

Fuente: Modificado de Agharkar, S., Lindenbaum, S., e Higuchi, T., J. Pharm. Sci., 65:747 (1976).
Reproducido con el permiso de dueño de derecho de autor.

A. Producto de Solubilidad

En una solución saturada de una sal con algún sólido no disuelto, existe un equilibrio entre el sólido excedente y los iones resultantes de la disociación de la sal en la solución. Para una sal de hidrocloreto representada como BH^+Cl^- el equilibrio es:



donde BH^+ y Cl^- representan los iones hidratados en la solución. La constante K correspondiente al equilibrio es dada por:

$$K = \frac{a_{BH^+} a_{Cl^-}}{a_{BH^+Cl^-}} \quad (5)$$

donde cada a suscrita denota la actividad apropiada. Como un sólido la actividad de BH^+Cl^- es unitaria. Por consiguiente la ecuación (5) se reduce a:

$$K_{ps} = a_{BH^+} a_{Cl^-}$$

La constante K_{ps} es conocida como el producto de solubilidad y determina la solubilidad de una sal. Partiendo de que K_{ps} debe permanecer constante, la presencia en la solución de iones de cloruro contribuidos por otras sales podría disminuir la solubilidad aparente de la sal de clorhidrato de I. Este efecto es conocido como el efecto de ion común. La solubilidad aparente de la sal de clorhidrato de I decrece con un incremento en la concentración total

Tabla N° 6. La solubilidad aparente acuosa de la sal de clorhidrato de I como una función de la concentración de ión cloruro a 25 ° C

<i>Solubilidad aparente</i> ($\text{mol L}^{-1} \times 10^5$)	<i>Concentración total de Ión Cloruro</i> ($\text{mol L}^{-1} \times 10^5$)
3	40.0
6.2	10.0
9.5	8.0
10.9	5.0
15.9	3.1
19.0	2.2
24.0	1.3

Fuente: De Agharkar, S., Lindenbaum, S., e Higuchi, T., J. Pharm. ScL, 65:747 (1976). Reproducido con el permiso de dueño de derecho de autor.

del ion cloruro (tabla N° 6). Ya que los contenidos gástricos son muy elevados en la concentración ion cloruro, la información en la tabla N° 6 sugiere que se deberían usar sales aparte del clorhidrato para sacar provecho completamente de la solubilidad mejorada de formas de sal de compuestos básicos.

Cuando el fármaco en estudio no sea un compuesto ácido ó básico, o cuando el carácter ácido o básico del compuesto no es favorable para la formación de una sal estable, se pueden explorar otros medios para mejorar la solubilidad. El uso de un polimorfo meta estable más soluble para mejorar la biodisponibilidad de sólidos oralmente administrados es una forma para abordar el problema. Otros enfoques que mejoran la solubilidad incluyen el uso de coprecipitados de alta energía y complejidad los cuales son mezclas de soluciones sólidas y dispersiones. La riboflavina en solución se compleja con las xantinas, dando como resultado un incremento en la solubilidad aparente de la vitamina [7,8]. Sin embargo el enfoque tiene limitaciones prácticas. El requisito primario es que el agente complejante o solubilizante debería ser fisiológicamente inerte. Así, a menos que el solubilizante sea un excipiente aprobado, no se recomienda este enfoque. A este respecto, es más aceptable el uso de polímeros solubles en agua que formen coprecipitados de alta energía. La griseofulvina es un antibiótico antimicótico neutral insoluble en agua. Las dispersiones y las soluciones sólidas de griseofulvina en PEG 4000, 6000, y 20, 000 se disuelven significativamente más rápido que el fármaco humedecido micronizado. En el caso de PEG 4000 y 20,000, este tratamiento proporcionó soluciones sobresaturadas [9]. Estudios subsiguientes con la dispersión PEG 6000 mostraron que, en humanos, el fármaco disperso fue más del doble de lo disponible que en tabletas comercialmente disponibles que contienen el fármaco micronizado [10].

En la mayor parte de casos, se emprenden esfuerzos para alterar las solubilidades de fármacos para mejorar la solubilidad. Sin embargo en ocasiones se desea una forma menos soluble. Así en el caso de la clindamicina, se prefiere la menos soluble sal de pamoato por sobre el soluble hidrato hidrocloreuro para evitar el problema del mal sabor del fármaco [11]. Asimismo, cuando un fármaco es inactivado por la acidez de los jugos gástricos, se prefiere una forma menos soluble.

El conocimiento de la solubilidad de una sustancia del fármaco no sólo ayuda en hacer algún juicio con respecto a su biodisponibilidad, sino que también es útil en el desarrollo de medios apropiados para la prueba de disolución. En la investigación de disolución de fármacos insolubles en un medio puramente acuoso, un cosolvente puede utilizarse para proveer condiciones de permeabilidad. En estas situaciones, es útil conocer la solubilidad de solventes orgánicos miscibles en agua, tales como los glicoles y alcoholes de bajo peso molecular. Informaciones más recientes son también necesarias para un formulador en el desarrollo de formas de dosificación del fármaco que se administran en dosis muy pequeñas. Aquí el fármaco está a menudo disperso entre los excipientes como una solución en un solvente apropiado. La información sobre solubilidad es también útil para el formulador al escoger el solvente apropiado para los propósitos de granulación y recubrimiento. El uso de un solvente de granulación con una capacidad muy alta para disolver el ingrediente activo puede conducir a un fenómeno conocido como endurecimiento superficial. Aquí el soluto emigra y se deposita en la periferia de gránulos durante la operación de secado.

B. Determinación de la solubilidad

Una determinación semicuantitativa de la solubilidad puede hacerse agregando el soluto en pequeñas cantidades incrementales a un volumen fijo del solvente. Después de cada agregado, el sistema se agita vigorosamente y se examina visualmente en búsqueda de cualquier partícula no disuelta del soluto. Cuando algún soluto permanece sin disolver, la cantidad total agregada hasta ese punto sirve como una buena y rápida estimación de solubilidad. Cuando se necesita más información cuantitativa, se agita a temperatura constante una suspensión del soluto en el solvente. Las muestras son retiradas periódicamente, filtradas y la concentración del soluto en los filtrados es determinada por un método adecuado. Se continúa con el muestreo hasta que las muestras consecutivas presenten la misma concentración. En la clarificación de las muestras de suspensión, se deberá tener en mente que muchos medios de filtrado tienen una tendencia a adsorber moléculas del soluto. Por consiguiente, es aconsejable descartar los primeros pocos mililitros de los filtrados. Muchos compuestos en solución se degradan, volviendo de esta manera difícil una determinación exacta de la solubilidad. Para tales compuestos, Ohnishi y Tanabe [12] proponen un método cinético. Consiste en la determinación de índices constantes y órdenes de reacciones para la degradación del soluto en una solución y una suspensión. Si V_s es la velocidad de la degradación total del soluto a partir de la suspensión, entonces

$$V_s = \sum k_i [S]^i$$

Donde i es el orden de la reacción en la solución, k_i es el índice constante para la reacción de orden i -ésima y $[S]$ es la concentración de saturación. Las cantidades V_s , k_i , e i son parámetros cinéticos medibles que llevan a la determinación de $[S]$. Ohnishi y Tanabe usaron este enfoque para determinar la solubilidad del cloruro de bencilo. El cloruro de bencilo se hidroliza en una solución acuosa. A 20 °C, los autores encontraron que V_s , la velocidad de hidrólisis del cloruro de bencilo en la suspensión era de 1.67×10^{-6} moles \times min^{-1} . El análisis de degradación a partir de las soluciones demostró que el cloruro de bencilo en solución se degradó por las reacciones de primer y segundo orden. A 20 °C, k_1 y k_2 , las constantes de primer y segundo orden, se determinaron que son $2.9 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$ y $3.6 \times 10^{-1} \text{ min}^{-1}$, respectivamente.

La ecuación que describe la degradación del cloruro de bencilo a partir de la suspensión a 20 °C sería

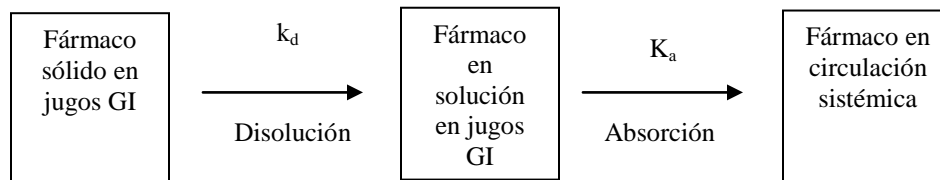
$$1.67 \times 10^{-6} = 2.9 \times 10^{-4} [S] - 3.6 \times 10^{-2} [S]^2$$

que puede ser solucionado para producir un valor de 3.9×10^{-3} M por [S], la solubilidad del cloruro de bencilo a 20°C. El método presupone que el índice de disolución del fármaco en una suspensión es mucho mayor que su índice de degradación en solución. Es también imprescindible determinar todos los parámetros cinéticos bajo las condiciones idénticas de temperatura, pH, etcétera.

La dificultad también se encuentra en la determinación de solubilidad de formas meta estables que se transformen a formas más estables cuando son expuestas a solventes. Aquí, es aplicable un método basado en la determinación de índices intrínsecos de disolución [13]. Para muchos compuestos que exhiben polimorfismo, las formas meta estables, estando expuestas a solventes, son suficientemente estables para permitir la medición de los índices de disolución inicial. Estos índices de disolución inicial, según la ecuación de Noyes-Nernst, son proporcionales a las solubilidades respectivas de las formas polimorfas. La proporcionalidad constante para las formas estables y meta estables de un determinado compuesto es la misma. Así, la determinación de los índices de disolución intrínsecos de las formas estables y meta estable y la solubilidad de la forma estable permite el cálculo de la solubilidad de la forma meta estable.

V. Disolución

La absorción de fármacos sólidos administrados oralmente puede ser ilustrada por el siguiente diagrama de flujo.



en donde k_d y k_a son constantes de índices para los procesos de absorción y disolución, respectivamente. Cuando la disolución es el significativamente más lento de los dos procesos (es decir, $k_d < k_a$) la absorción se describe como índice de disolución limitado. Toda vez que la disolución precede a la absorción en el esquema total, cualquier cambio en el proceso de la disolución influirá en la absorción. Por consiguiente, es esencial investigar la conducta de disolución de las sustancias de fármacos, especialmente aquellas con solubilidad moderada y deficiente. Entonces se deben emprender esfuerzos para alterar este proceso, en la medida que fuere necesario.

A. Disolución intrínseca

El índice de disolución de un sólido en su propia solución se describe adecuadamente por la ecuación de Noyes-Nernst

$$\frac{dC}{dt} = \frac{AD(C_s - C)}{hV} \quad (6)$$

donde

$$\frac{dC}{dt} = \text{índice de disolución}$$

A = área superficial del sólido a disolver

D = coeficiente de difusión

C = concentración del soluto en el medio de masa

h = grosor de la capa de difusión

V = volumen del medio de disolución

C_s = concentración del soluto en la capa de difusión

Bajo condiciones experimentales constantes C_s es un múltiplo fijo de la solubilidad de equilibrio del soluto [S] y puede ser expresado como

$$C_s = K_1 [S]$$

donde

$$K_1 = \text{constante} \leq 1$$

Durante la primera fase de disolución, C_s » C y el área superficial A y volumen V pueden ser mantenidas constantes. Bajo estas condiciones y a una temperatura y agitación constante, la ecuación (6) se reduce a

$$\frac{dC}{dt} = KS \quad (7)$$

donde

$$K = \frac{K_1 AD}{hV} = \text{constante}$$

El índice de disolución como es expresado en la ecuación (7) es llamado el índice de disolución intrínseca y es característico de cada compuesto sólido en un determinado solvente bajo condiciones hidrodinámicas fijas. El índice de disolución intrínseca se expresa generalmente como mg disueltos x (min⁻¹ cm⁻²). El conocimiento de este valor le ayuda científico de preformulación a predecir si la absorción tendría un limitado índice de disolución. Kaplan [14] estudió la disolución de una cantidad de compuestos en 500 ml de medio variando en un rango de pH del 1 al 8, a 37 °C,

mientras agitaba a 50 rpm. Su experiencia sugiere que los compuestos con índices de disolución intrínseca mayores que $1 \text{ mg} \times \text{min}^{-1} \text{ cm}^{-2}$ probablemente no presenten problemas de absorción de índices de disolución limitada. Aquellos con índices inferiores a $0.1 \text{ mg} \text{ min}^{-1} \text{ cm}^{-2}$ son sospechosos y usualmente exhiben absorción con índices de disolución limitada. Para compuestos con índices entre 0.1 y $1.0 \text{ mg} \text{ min}^{-1} \text{ cm}^{-2}$, usualmente se necesita más información antes de hacer cualquier predicción.

La determinación del índice de disolución intrínseca puede lograrse de mejor manera si se utiliza el método de disco giratorio de Wood *et al.* [15]. En la figura N° 2 se muestra un diagrama esquemático del aparato de Wood. Este método permite la determinación de

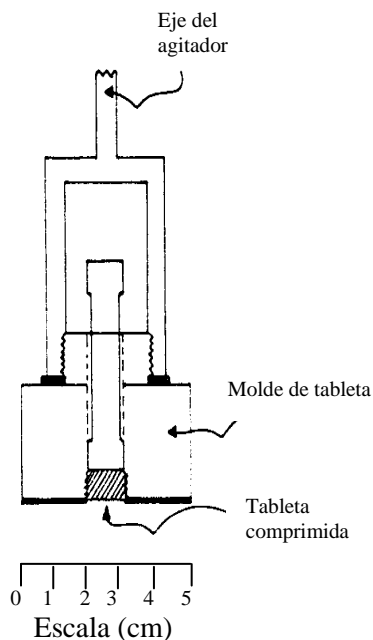


Figura N° 2. Diagrama esquemático de ensamblaje superficial constante para la determinación de índices de disolución intrínseca. [De Wood, J. H, Syarto, J. E. and Letterman, H., J. Pharm. Sci., 54:1068 (1965). Reproducido con el permiso del dueño del derecho de autor.]

la disolución de una superficie constante. Se obtiene una superficie constante al comprimir el sólido en un molde de tableta contra una superficie plana utilizando una prensa hidráulica. El punzón utilizado es corto en longitud; el punzón se deja en el molde y es asegurado en posición utilizando un empaque de hule. El ensamblaje es montado al eje de un rotor de velocidad constante. Para estudiar la disolución, el ensamblaje del rotor se baja al medio de disolución hasta una posición preestablecida y se activa el rotor. El progreso de la disolución es seguido periódicamente por muestreo y ensayo del medio de disolución buscando el soluto disuelto. Alternativamente, el medio de disolución puede ser circulado a través de la celda de un espectrofotómetro para registro continuo. Cuando la temperatura, la presión utilizada para preparar la superficie constante, y la hidrodinámica del sistema se controlan correctamente, el método produce resultados muy reproducibles.

B. Disolución particulada

La disolución particulada es otro método de estudiar la disolución de sólidos. Aquí, no se hace ningún esfuerzo para mantener constante el área superficial. Una cantidad pesada de muestra de

polvo de una fracción de tamiz particular se introduce en el medio de disolución. La agitación es usualmente provista por una hélice de velocidad constante. La disolución particulada se usa para estudiar la influencia en disolución del tamaño de la partícula, área superficial y la mezcla con excipientes. Finholt [16] estudió la disolución de los gránulos de fenacetina preparadas utilizando diferentes fracciones de tamiz del polvo farmacéutico (figura N° 3). Como se esperaba, el índice de disolución aumentó con una disminución en el tamaño de la partícula. Ocasionalmente, sin embargo, uno encuentra una relación inversa de tamaño de la partícula a la disolución, donde el tamaño de la partícula se reduce-o falla en- mejorar la disolución. Esto se puede explicar con base

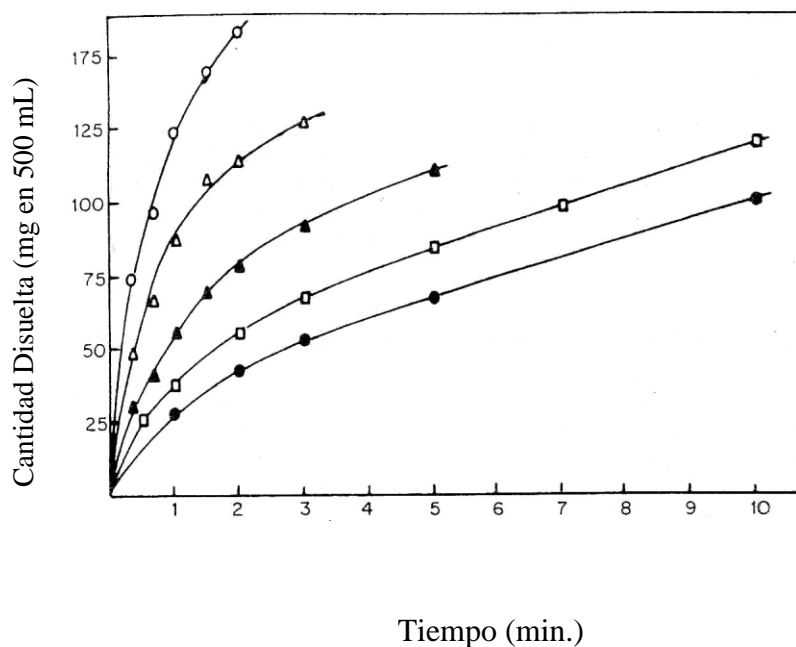


Figura N° 3. Efecto del tamaño de la partícula de fenacetina sobre el índice de disolución del fármaco a partir de gránulos. Clave: ○ tamaño de la partícula 0.11-0.15mm; △ tamaño de la partícula 0.15-0.21 mm; ▲ tamaño de la partícula 0.21-0.30 mm; □ tamaño de la partícula 0.30-0.50 mm; ● tamaño de la partícula 0.50-0.71mm. (From Finholt, P., Influence on Formulation on Dissolution Rate. In Dissolution Technology, the Industrial Pharmaceutical Technology Section of the Academy of Pharmaceutical Sciences, Washington, D.C., 1974. Reproduced with the permission of the copyright owner).

en la efectiva o disponible, en vez de la absoluta, área superficial; y es causado por el humedecimiento incompleto del polvo. La incorporación de un surfactante en el medio de disolución, en estas situaciones, a menudo proporciona la relación esperada.

Cuando la disolución es considerada lenta, puede buscarse un medio para mejorarla. En la ausencia de formas físicas o químicas más solubles del fármaco, la reducción del tamaño de la partícula es la práctica más comúnmente empleada. También se puede lograr el mejoramiento del área superficial, con un aumento concomitante en la disolución, por la adsorción del fármaco en un excipiente inerte con un área superficial alta, tal como el dióxido de silicón vaporizado [17]. El co-fundir, co-precipitar o triturar un fármaco relativamente insoluble con algunos excipientes puede también resultar en una disolución más rápida [18,19].

C. Predicción de los índices de disolución

Desde que la disolución de los sólidos es descrita adecuadamente por la ecuación de Noyes-Nernst, el conocimiento de los diferentes parámetros en la ecuación puede permitir el cálculo de índices teóricos. Hussain [20] utilizó este enfoque para predecir los índices de disolución de muchos fármacos ligeramente solubles. El utilizó un valor de $9.0 \times 10^{-6} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ para el coeficiente de difusión, una buena enfoque para la mayoría de fármacos y un valor de $50 \times 10^{-3} \text{ cm}$ para el espesor de la capa de difusión cuando se agita a 50 rpm. El valor C_s (ecuación 6) fue aproximado por solubilidad de saturación. Las áreas superficiales se calcularon utilizando el diámetro medio de la partícula y asumiendo una forma esférica. El siguiente ejemplo ilustra el método de Hussain.

Cálculo de muestra

Considere la disolución de 22 mg de hidrocortisona de 60 a 80 mesh en 500 mL de agua. La solubilidad acuosa de la hidrocortisona es de 0.28 mg cm^{-3} . La fracción de 60 a 80 mesh (de las tablas de tamizaje) corresponde a $212 \mu\text{m}$ o $2.12 \times 10^{-2} \text{ cm}$ en diámetro. La densidad de la hidrocortisona es 1.25 g cm^{-3} . El volumen de una esfera es de $\frac{4}{3} \pi r^3$. Asumiendo que todas las partículas son esferas con igual diámetro, 22 mg corresponderían a

$$\frac{22 \times 10^{-3}}{1.25} \frac{3}{4\pi \times (1.06)^3 \times 10^{-6}} = 3500 \text{ partículas esféricas}$$

El área de una esfera está dada por $4\pi r^2$. Por lo tanto, el área de 3500 partículas con radio promedio $1.06 \times 10^{-2} \text{ cm}$ es de

$$4\pi \times (1.06)^2 \times 10^{-4} \times 3500 = 4.94 \text{ cm}^2$$

El índice de disolución de acuerdo a la ecuación (6) es

$$\frac{dC}{dt} = \frac{AD(C_s - C)}{hV}$$

donde C_s puede ser aproximado por la solubilidad, y C , la concentración durante la fase temprana de disolución, es esencialmente cero. Así, para la muestra de hidrocortisona

$$\begin{aligned} \text{Índice de disolución inicial} &= \frac{4.94 \times 9.0 \times 10^{-6} \times 0.28}{5.0 \times 10^{-3} \times 500} \\ &= 4.97 \times 10^{-6} \text{ mg cm}^{-2} \text{ s}^{-1} \text{ ml}^{-1} \end{aligned}$$

Hussain [20] mostró una buena correlación entre los índices de disolución experimentalmente determinados y calculados de la hidrocortisona, el ácido benzoico, L-dopa y griseofulvina.

El método de Hussain no provee el concepto de área superficial efectiva. Sin embargo es un enfoque útil, especialmente cuando no puede lograrse la determinación experimental de la disolución.

VI. Parámetros que afectan la absorción

La absorción de fármacos administrados oralmente como los sólidos consiste de dos procesos consecutivos: el proceso de disolución, seguido por el transporte del material disuelto a través de las membranas gastrointestinales dentro de la circulación sistémica. Como se señaló anteriormente para los compuestos relativamente insolubles, el paso para determinar el índice en el proceso total de absorción generalmente es el índice de disolución. Por otro lado, para los compuestos relativamente solubles, el índice de permeación a través de las membranas biológicas es el paso que determina el índice. Al hacer un juicio concerniente al potencial de absorción de una nueva entidad del fármaco, el científico de preformulación debe realizar estudios para delinear su disolución así como su conducta de permeación. El índice de disolución puede ser alterado a través de la intervención física. El índice de permeación, por otro lado, es dependiente del tamaño, de la solubilidad lípida y acuosa relativa y de la carga iónica de las moléculas del soluto. Estas propiedades pueden ser alteradas, en la mayoría de casos, solamente a través de la modificación molecular. La caracterización de la conducta de permeación de un nuevo fármaco debe realizarse en una etapa temprana del desarrollo del fármaco- principalmente para ayudar a evitar esfuerzos fallidos para mejorar su absorción al mejorar su disolución, cuando en realidad, la absorción es un índice limitado de permeabilidad. Los estudios de permeabilidad son de mayor importancia cuando están disponibles análogos de un compuesto que tienen atributos farmacológicos similares. Los estudios de permeabilidad pueden entonces ser un auxilio en la selección del compuesto con el mayor potencial de absorción.

El significado del índice de disolución y solubilidad de un fármaco en la valoración del potencial de absorción ya ha sido discutido. Otras propiedades físico químicas que están relacionadas con el proceso de absorción son el coeficiente de partición, que refleja las solubilidades acuosas y lípidas relativas de un material y su conducta de ionización. Adicionalmente, las mediciones de transporte *in vitro* utilizando membranas biológicas son extremadamente útiles. Juntos o individualmente, estos tres parámetros ayudan a caracterizar la conducta de permeación de un fármaco.

A. Coeficiente de partición

Al igual que las membranas biológicas en general, las membranas gastrointestinales son de carácter altamente lípidas. Por lo tanto, la solubilidad lípida de un fármaco es un factor importante en la valoración de su potencial de absorción. Este punto es bien ilustrado por información reportada por Kausch [21] para los alcaloides del opio. Comparando la absorción del yeyuno de la rata de estructura similar a la morfina, codeína y tebaína que contienen dos, uno y ningún grupo hidroxilo respectivamente, él encontró que el índice y extensión de la absorción decrecía con el incremento de la polaridad de las moléculas.

Los lípidos que están en las membranas vivas son complejos y difíciles de obtener en forma pura. Sin embargo, una indicación de la solubilidad relativa lípida puede ser obtenida al determinar de qué manera una sustancia del fármaco se distribuye a sí misma entre el agua y un solvente orgánico inmiscible. Cuando se agrega un soluto a dos líquidos inmiscibles que están en contacto uno con el otro, el soluto se distribuirá a sí mismo entre las dos fases en una proporción fija. Esta proporción es conocida como el coeficiente de partición o coeficiente de distribución y es esencialmente independiente de la concentración para soluciones diluidas de una especie de soluto dada. Varios solventes orgánicos tales como el cloroformo, éter, acetato de amilo, miristato isopropílico,

tetracloruro de carbono y n-octanol pueden usarse en la determinación del coeficiente de partición, con este último ganando aceptación creciente. La utilidad de información del coeficiente de partición para valorar el potencial de absorción de fármacos es ejemplificado por la información de Schanker [22], que se muestra en la tabla N° siete. Esta información muestra que para una serie de ácidos barbitúricos con propiedades de ionización comparables, hay un buen orden de rango de correlación entre las cantidades absorbidas del colon de rata y los coeficientes de partición cloroformo/agua de las formas no ionizadas.

La medición del coeficiente de partición es una importante actividad de preformulación. Sin embargo, la correlación del coeficiente de partición con la absorción no es universal, enfatizando el que los lípidos del cuerpo son muy complejos para ser simulados por un solvente orgánico y que el proceso de absorción es más complejo que los simples modelos usados en el laboratorio. Esto se ilustra por la información [23] mostrada en la figura N° 4. De aquí se puede observar que para algunos barbitúricos, la relación entre los coeficientes de partición y absorción *in vivo* es bastante dependiente de la naturaleza de la fase orgánica utilizada. Sin embargo, en muchos casos, son útiles los datos de los coeficientes de partición.

Tabla N° 7. Comparación entre absorción en colon y partición lípido/agua de las formas no ionizadas de barbitúricos

Barbitúrico	(%)Absorbido	Coefficiente de partición cloroformo/agua
Barbital	12±2	0.7
Aprobarbital	17±2	4.0
Fenobarbital	20±2	4.8
Ácido alibarbitúrico	23±3	10.5
Butetal	24±3	11.7
Ciclobarbital	24±3	18.0
Pentobarbital	30±2	23.0
Secobarbital	40±3	50.7
Hexetal	44±3	>100.0

Fuente: de Schanker, L-S., J. Farmacología Exp. Ther. , 126:283 (1959). Reproducido con el permiso de la compañía Williams y Wilkins, Baltimore

.B. Constante de ionización

Muchos fármacos que actúan como ácidos débiles o compuestos básicos y que en solución dependen del valor de pH, existen como especies ionizadas o no ionizadas. Las especies no ionizadas son más soluble en lípidos y por lo tanto más fácilmente absorbidas. La absorción gastrointestinal de fármacos básicos o ligeramente ácidos se relaciona de esta forma con la fracción del fármaco en la solución que no está ionizada. Las condiciones que suprimen la ionización favorecen la absorción. Los factores que son importantes en la absorción de compuestos ácidos o bases débiles son: el pH en el sitio de absorción, la constante de ionización y la solubilidad lípida de las especies no ionizadas. Estos factores juntos constituyen la ampliamente aceptada teoría de la partición por pH [24-28].

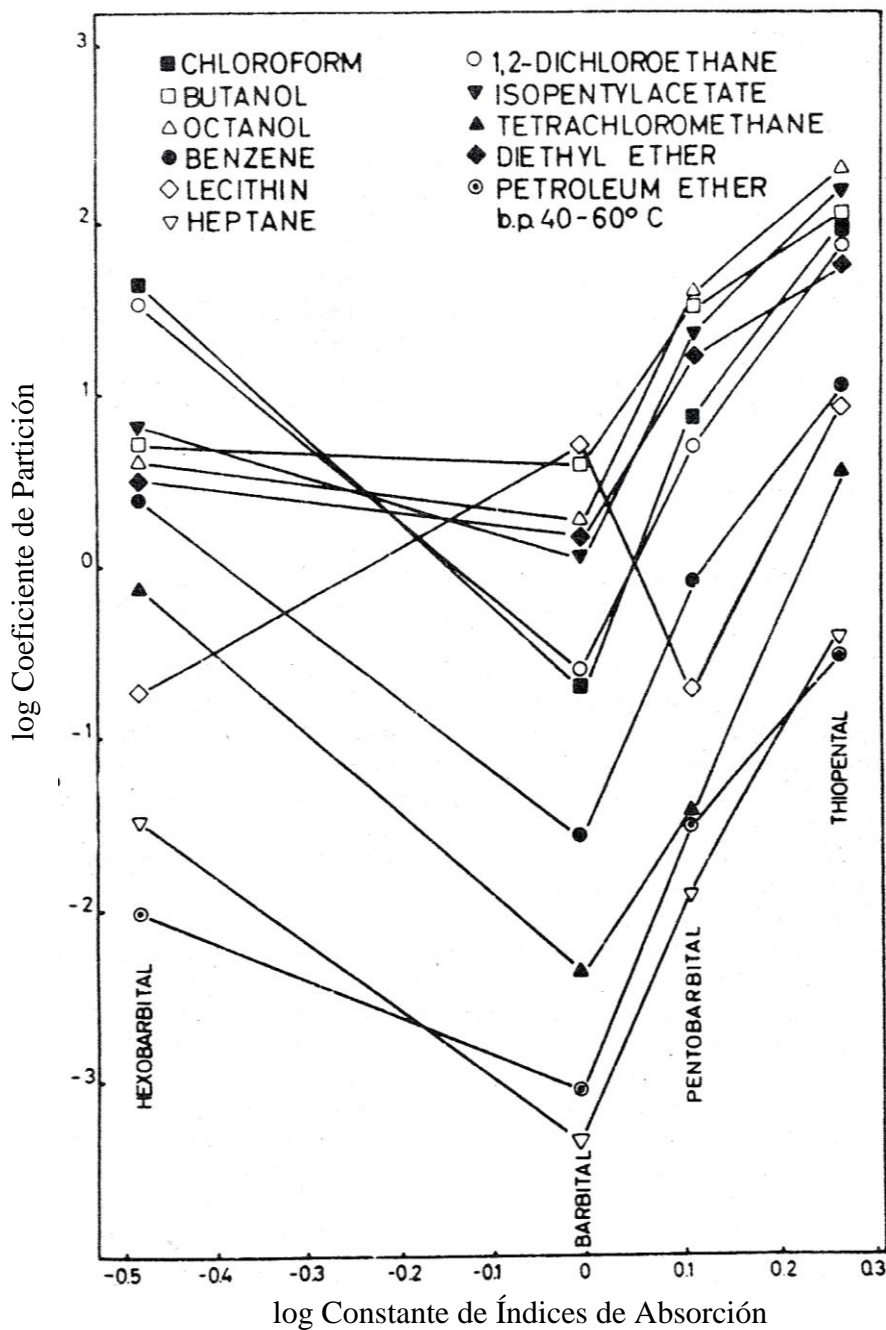


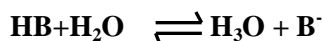
Figura N° 4. Influencia de la naturaleza de la fase orgánica en relación entre el coeficiente de partición y el índice de absorción intestinal en un algunos barbitúricos. La fase acuosa utilizada fue buffer de pH 5.5. (De Kurz, H., Principios de Absorción Del fármaco. En Enciclopedia Internacional de Farmacología y Terapéutica, sección 39 B, volumen 1, Pergamon Press, 1975)

Las concentraciones relativas de formas ionizadas y no ionizadas de un fármaco básico o ligeramente débil en una solución a un pH dado pueden ser fácilmente calculadas utilizando la ecuación de Henderson-Hasselbalch:

$$pH = pKa + \log \frac{[forma\ no\ ionizada]}{[forma\ ionizada]} \text{ para bases} \quad (8)$$

$$pH = pKa + \log \frac{[forma\ ionizada]}{[forma\ no\ ionizada]} \text{ para ácidos} \quad (9)$$

Aunque las ecuaciones 8 y 9 tienden a fallar fuera de los límites de pH de 4 a 10 o cuando las soluciones están muy diluidas (donde la concentración del ión hidronio es aproximadamente igual o mayor que el 5% de la concentración total del soluto), aún puede hacerse un estimado útil. Sin embargo para usar estas ecuaciones, es necesario conocer el pKa (logaritmo negativo de la constante de ionización ácida). La constante de ionización se refiere a la siguiente reacción general:



El ácido más prevalente y los tipos básicos conjugados son HB y B⁻ (ej., ácido acético, acetato); HB⁻, B⁻ (ej. bicarbonato, carbonato); y HB⁺, B (ej. glicinio, glicina), respectivamente.

Varios métodos están disponibles para la determinación de la constante de ionización y son descritos de manera concisa por Albert y Serjeant [29] y otros [30,31]. Para compuestos con una solubilidad razonable (aproximadamente 0.01M), las titulaciones potenciométricas ácido-base pueden realizarse en porciones de 100 mL utilizando titulantes de molaridad cercana a 0.1. El procedimiento involucra la medición del pH como una función de la cantidad de titulante agregado. Los tituladores automáticos son adecuados para este propósito. Los cálculos de la constante de disociación pueden entonces hacerse de estos datos; y a menudo, un valor preciso puede obtenerse al medir el pH en el punto medio de neutralización donde el pH iguala a pKa. Si las formas no ionizadas y ionizadas de un fármaco en solución exhiben espectros de absorción visible o ultravioleta significativamente diferentes, la información de absorbancia puede usarse para la determinación de la constante de ionización. Otros métodos para determinar las constantes de ionización incluyen aquellos basados en la determinación de solubilidad o el coeficiente de partición como una función del pH de las fases acuosas y en técnicas conductimétricas.

Es aparente de las ecuaciones de Henderson-Hasselbalch que para los compuestos ácidos la concentración relativa de la forma no ionizada aumentaría con una disminución en el pH de una solución, mientras que lo opuesto serviría para compuestos básicos. Este hecho se ilustra gráficamente en la figura N° 5. Los contenidos estomacales son ácidos, en un rango de pH de 1 a 3, mientras que el pH en los jugos intestinales tiene un rango de 5 a 8. De aquí que los fármacos básicos aunque no ligeramente ácidos podrían ser absorbidos preferencialmente en el estómago, mientras que el intestino es el sitio primario para la absorción de los básicos. La dependencia de la absorción de fármacos básicos y ligeramente ácidos en el pH de la solución intestinal está ilustrada por información de Hogben y compañeros [28], mostrada en la tabla N° 8. Shancker [22] que estudió la absorción de un número de compuestos ácidos y básicos en el colon de la rata, observó que los compuestos ligeramente ácidos (pKa > 4.3) eran absorbidos relativamente rápido; aquellos con valores de pKa en rangos entre 2.0 y 4.3 eran absorbido más lentamente y los ácidos fuertes (pKa < 2.4) eran difícilmente absorbidos. Para los básicos, aquellos con valores de pKa menores que 8.5 eran absorbidos relativamente rápido; aquellos con un pKa a entre 9 y 12 fueron absorbidos más lentamente y compuestos de amonio cuaternario completamente ionizados fueron del todo difícilmente absorbidos. De esta forma el conocer el pKa de un fármaco es muy útil al determinar el sitio más probable de absorción de fármacos básicos y ácidos.

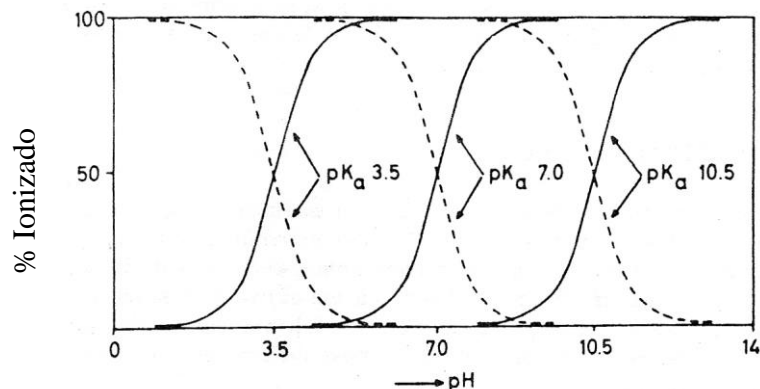


Figura N° 5. Correlación entre pH, pKa y extensión de la ionización para ácidos (línea sólida) y ácidos conjugados de bases (línea punteada) teniendo valores pKa de 3.5, 7.0 y 10.5 (De Kurz, H., Principios de absorción del fármacos. En Enciclopedia Internacional de Farmacología y Terapéutica, sección 39 B, volumen 1, Pergamon Press, 1975)

Tabla N° 8. Absorción intestinal de fármacos de soluciones de varios valores de pH

Fármaco	pKa	Porcentaje absorbido (rango de pH de solución intestinal)			
		3.6-4.3	4.7-5.0	7.2-7.1	6.0-7.8
Bases					
Anilina	4.6	40 ± 7	48 ± 5	58 ± 5	61 ± 8
Aminopirina	5.0	21 ± 1	35 ± 1	48 ± 2	52 ± 2
p-Toluidina	5.3	30 ± 3	42 ± 3	65 ± 4	64 ± 4
Quinina	8.4	9 ± 3	11 ± 2	41 ± 1	54 ± 5
Ácidos					
5-Nitro salicílico	2.3	40 ± 0	27 ± 2	<2	<2
Salicílico	3.0-	64 ± 4	35 ± 4	30 ± 4	10 ± 3
Acetilsalicílico	3.5	41 ± 3	27 ± 1	--	--
Benzoico	4.2	62 ± 4	36 ± 3	35 ± 4	5 ± 1
p-Hidroxiopropiofenona	7.8	61 ± 5	52 ± 2	67 ± 6	60 ± 5

Fuente: Modificado de Hogben, C.A.M., Tocco, D.J., Brodie, B.B., y Schanker L.S., Farmacología Exp. Ther. , 126:283 (1959). Reproducido con el permiso de la compañía Williams y Wilkins, Baltimore.

C. Permeación a través de membranas biológicas

En la valoración de la absorción potencial de fármacos, además de la determinación de los parámetros físicos discutidos anteriormente, los experimentos *in vitro* utilizando membranas biológicas están ganando aceptación creciente entre los científicos de preformulación. Estas técnicas miden el índice de permeación de fármacos en solución a través del intestino de ratón o rata y proveen información muy útil pertinente a las propiedades de absorción de los fármacos. Muchas de estas técnicas están adecuadamente reseñadas por Bates y Gibaldi [31].

El primer método descrito por Crane y Wilson [32] y modificado por Kaplan y Cotler [33] es muy simple y reproducible. El aparato de Crane y Wilson se muestra en la figura N° 6. La técnica utiliza un segmento aislado de intestino de un animal de laboratorio como una rata un ratón. El animal ayuna durante la noche pero se le permite acceso a agua potable. El animal es anestesiado utilizando éter o cloroformo y el intestino delgado es removido vía una incisión en la línea media del abdomen. El intestino es enjuagado en solución salina normal fría. Después de descartar una sección de aproximadamente 10 a 15 cm del final del píloro, el intestino entero se volteo, utilizando una varilla de acero de cabeza roma o un agitador de vidrio. El intestino invertido se estira bajo un peso de 10 g y se corta en dos segmentos de 10 cm. Un segmento preparado de esta manera es ligado al extremo distal y fijado al extremo proximal al extremo canulado del tubo E (vea fig. 6). Una pesa de 10 g se une al extremo ligado para mantener el saco en posición vertical. El segmento de suspendido en aproximadamente 80 ml de solución del fármaco en un buffer fisiológicamente aceptable, tal como el buffer de bicarbonato de Krebs. La solución que contiene el fármaco es pre-equilibrada a 37 °C y es mantenida a esta temperatura durante el experimento. La solución que contiene el fármaco es referida como solución mucosa. Una alícuota de 2 ml de buffer libre del fármaco, también pre equilibrada a 37 °C y referida como solución serosa, es introducida en el saco vía tubo E. Una mezcla 95:5 de O₂/CO₂ es burbujeada continuamente a través de la solución mucosa a un índice constante. La solución serosa es extraída a intervalos predeterminados y reemplazada con nuevo buffer libre del fármaco. La concentración del fármaco en las muestras fluidas serosas es determinada utilizando un ensayo apropiado.

Usualmente estos experimentos se llevan a cabo a diferentes concentraciones mucosas del fármaco. La constancia de la cantidad transferida por unidad de tiempo por unidad de concentración sobre un amplio rango de concentraciones de solución mucosa es indicativa de la transferencia pasiva del fármaco. La transferencia pasiva se refieren a una difusión libre a través de la barrera que está compuesta de canales de varios tamaños; ningún proceso biológicamente activo o electroquímico está involucrado. A medida que el gradiente de concentración a través de la barrera es aumentado, el flujo a través de la barrera también aumenta en proporción directa (primera ley de Fick).

En la tabla N° 9 se muestran datos del índice de permeación a través del intestino invertido de rata para algunos antibióticos β lactámicos, junto con sus biodisponibilidades relativas reportadas en humanos [34-36]. Kaplan y Cotler [33] estudiaron un número de compuestos utilizando esta técnica y compararon los resultados con aquellos obtenidos durante experimentos *in vivo* en perros.

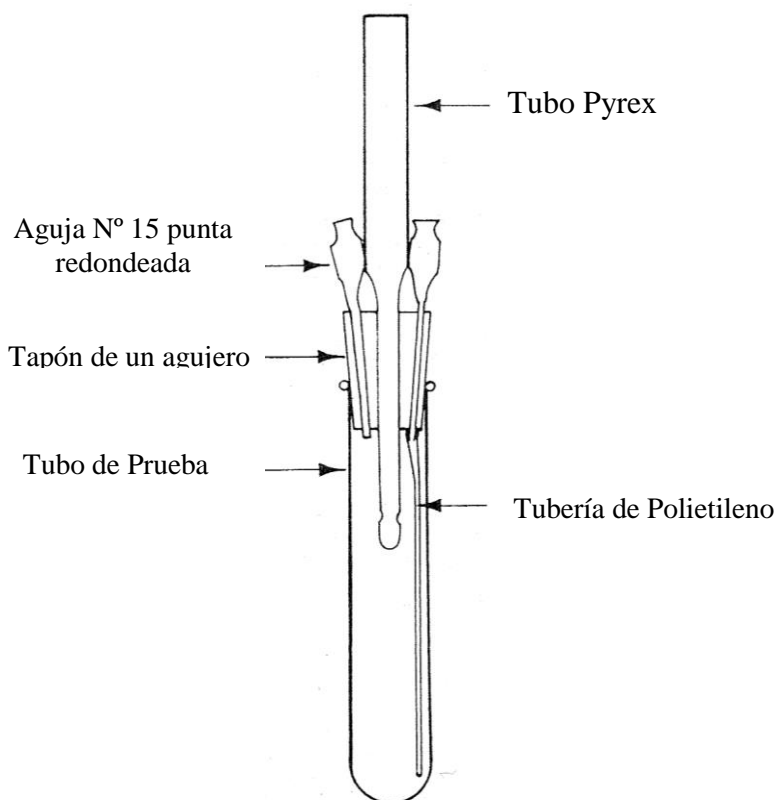


Figura N° 6. Aparato de tubo de ensayo de Crane y Wilson. [De Crane, R.K., y Wilson, T.H., J. Appl. Fisiol.-12:145 (1953). Reproducido con el permiso del dueño del derecho de autor.]

Tabla N° 9. Relación entre el índice de permeación a través de intestino de rata invertido y la biodisponibilidad relativa en humanos para varios antibióticos β lactámicos

Antibiótico	Eliminación (mL min ⁻¹)	Biodisponibilidad relativa	Referencia
Ampicilina	0.054	1	--
Ciclacilina	0.085	1.5	[34]
Pivampicilina	0.100	1.6	[35]
Amoxicilina	0.126	2.0	[36]

Sus resultados se muestran en la figura N° 7. De los 16 compuestos estudiados, aquellos que mostraron períodos retrasados de 15 minutos o menos y los valores de eliminación entre 0.01 y 0.04 ml min⁻¹, no mostraron ningún problema relacionado con la permeabilidad cuando fueron probados *in vivo* y administrados en solución. Otros con períodos de retraso de 50 a 60 minutos y con valores de eliminación esencialmente no medibles mostraron deficiente absorción *in vivo*, a pesar de las buenas propiedades de disolución. Estos datos demuestran el valor predictivo de la técnica. La técnica del intestino invertido de rata es también útil en la investigación del sitio de absorción en el intestino y en la determinación de los mecanismos de transporte [37].

A pesar de la utilidad de la técnica del intestino invertido de rata, debe ejercerse la debida precaución en la interpretación de los datos derivados de ella. Así, Taylor y Grundy [38] informan una muy deficiente correlación entre los valores de eliminación *in vitro* y la absorción *in vivo* en la rata y el hombre para el practolol y el propanolol. La técnica también presenta problemas cuando se trabaja con compuestos polares, los cuales aparentemente causan que el intestino se vuelva permeable de forma creciente con el tiempo [39]. Por lo tanto, la técnica no es por ningún medio universal y debe ser usada juiciosamente.

VII. Propiedades cristalinas y polimorfismo

Muchas sustancias farmacéuticas pueden existir en más de una forma cristalina con diferentes disposiciones de espacio reticular. Esta propiedad es conocida como polimorfismo. Las diferentes formas cristalinas se llaman polimorfos. Ocasionalmente, un sólido se cristaliza, atrapando moléculas de solvente en una posición reticular específica y en una estequiometría fija, resultando un solvato o un pseudopolimorfo. Muchos sólidos pueden ser preparados en una forma polimórfica particular a través de manipulación apropiada de las condiciones de cristalización. Estas condiciones incluyen la naturaleza del solvente, temperatura, índice de enfriamiento y otros factores. Muchas veces un soluto se precipita fuera de una solución de forma que las moléculas en el sólido resultante no están ordenadas en una disposición regular pero si en una disposición más o menos al azar. Este estado es conocido como la forma amorfa. Usualmente un enfriamiento brusco, un repentino cambio en la composición del solvente de cristalización o la liofilización da como resultado una forma amorfa.

Las diferentes formas polimórficas de un sólido dado difieren unas de las otras con respecto a sus muchas propiedades físicas tales como solubilidad y disolución, densidad real, forma cristalina, conducta de compactación, propiedades de flujo y estabilidad de estado sólido. Por lo tanto, es esencial definir y monitorear el estado sólido de una sustancia farmacéutica. Ocasionalmente, puede juzgarse necesario la búsqueda activa de una diferente forma polimórfica para sortear un problema de estabilidad, biodisponibilidad o procesamiento. Durante los últimos años el tema del polimorfismo ha atraído atención considerable de los científicos de preformulación y excelentes reseñas han aparecido en la literatura farmacéutica [40-43].

A. Características cristalinas y biodisponibilidad

Las diferencias en los índices de disolución y en las solubilidades de diferentes formas polimórficas de un determinado fármaco están bien documentadas en la literatura farmacéutica [44, 45]. Cuando la absorción de un fármaco está limitada por su índice de disolución, se debe utilizar una forma más soluble que se disuelva más rápido para mejorar el índice y la amplitud de biodisponibilidad. El trabajo de Aguiar y otros [46,47] sobre los polimorfos del palmitato de cloranfenicol y aquellos de Miyasaki *et al.* [48] sobre el hidrocloreto de clorotetraciclina ilustran este punto.

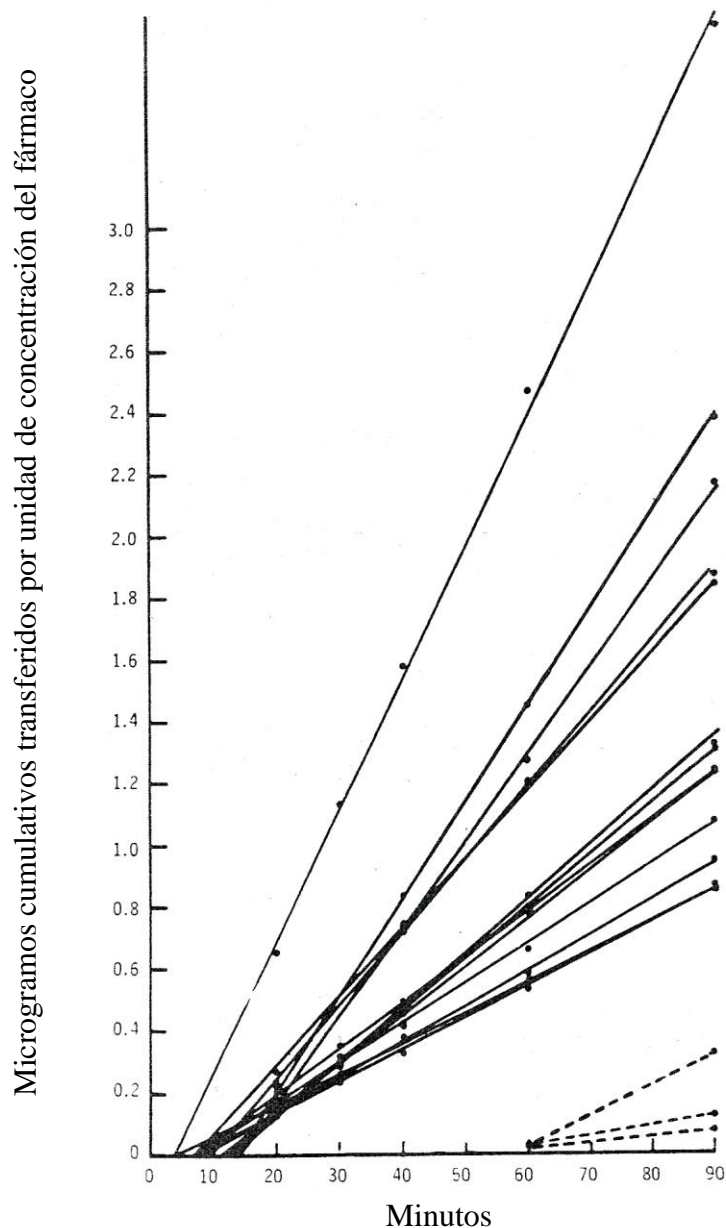


Figura N° 7. Cantidad acumulativa del fármaco transferida por unidad de concentración del fármaco en la solución mucosa como una función del tiempo. [De Kaplan, S.A.; y Cotler, S., J. Farm. Cien., 61:1361 (1972). Reproducido con el permiso del dueño del derecho de autor.]

La figura N° 8 muestra información comparativa de los niveles sanguíneos obtenidos en humanos, después de administración oral de 1.5 g de formas puras A y B del palmitato de cloranfenicol y sus mezclas [46]. Estos datos muestran que la forma pura B más soluble, fue más biodisponible,

mientras que la forma pura A menos soluble fue menos biodisponible. La biodisponibilidad de las mezclas cayó entre estos dos extremos y fue directamente proporcional a la concentración de B.

En la figura N° nueve se muestran los perfiles de disolución intrínseca para las formas α y β del hidrocloreto de clorotetraciclina. La información *in vivo* ilustrada en la figura N° 10 muestra que la forma más soluble β es también más biodisponible. Como se mencionó anteriormente, el efecto del polimorfismo sobre la biodisponibilidad es llevado a cabo a través de la disolución mejorada.

Por lo tanto, un intento deliberado para descubrir el polimorfismo con la intención de mejorar la biodisponibilidad deberá tomarse únicamente cuando exista una razón para creer que la absorción esté posiblemente limitada por el índice de disolución. Obviamente, para compuestos relativamente solubles este enfoque no está garantizado.

B. Características cristalinas y estabilidad química

Para los fármacos propensos a la degradación en el estado sólido, la forma física del fármaco influye en la degradación. Por ejemplo, la penicilina G y amitriptilina son más inestables como sólidos amorfos que los de su correspondiente forma cristalina [49]. Munshi y Simonelli [50] encontraron que las dos formas de la metilprednisolona, al ser expuestas a diferentes condiciones de humedad y temperatura, exhibieron diferentes perfiles de estabilidad. Bajo estas condiciones, la fase II de la metilprednisolona se degradó mientras que la fase I se mantuvo estable. En tanto que las dos formas cristalinas de un fármaco lábil pueden exhibir estabilidades de estado sólido ampliamente diferentes, un científico de preformulación debe considerar cambiar la forma cristalina para aliviar y posiblemente eliminar un problema de estabilidad. Este enfoque está demostrado por la información presentada en la figura N° 11 para un fármaco experimental. Bajo condiciones de estrés, la forma cristalina anhídrida de un fármaco experimental se degradó rápidamente con una vida media de aproximadamente 18 semanas. Una forma de solvato del fármaco bajo las mismas condiciones fue esencialmente estable. La desolvatación del solvato causada por calor excesivo resultó en una nueva forma cristalina distinta de las formas anhídridas y solvato. La forma desolvatada bajo condiciones de prueba se degradó más rápidamente. La historia de este caso ilustra no solamente el posible uso de una forma polimórfica para resolver un problema de estabilidad sino que también la importancia de controlar las variables del proceso de tal forma que se mantenga la integridad de la forma seleccionada.

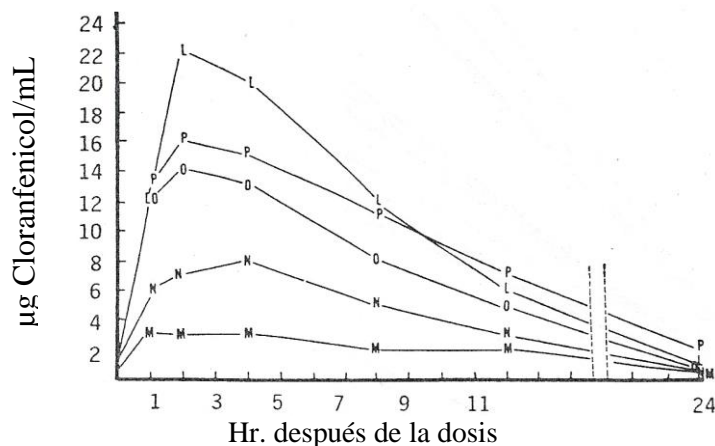


Figura N° 8. Comparación de niveles promedio de suero sanguíneo obtenidos con suspensiones de palmitato de cloranfenicol conteniendo índices variables de polimorfos A y B, después de una sola dosis oral equivalente a 1.5 g de cloranfenicol. Porcentaje de polimorfo B en la suspensión: M, 0%; en N, 25%; O, 50%; P, 75%; L, 100%. [De Aguiar, J.J., Kec, J., Kinkel, A.W., y Symyn, J.C.; J. Farm. Cien., 56:847 (1976). Reproducido con el permiso del dueño del derecho de autor.]

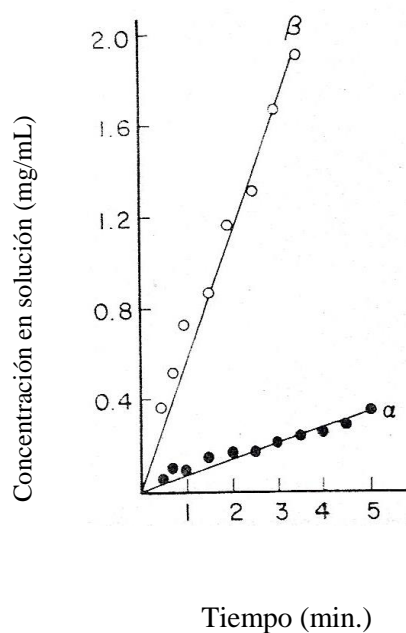


Figura N° 9. Curvas de disolución de las formas α y β del hidrocloreto de clortetraciclina a partir de discos comprimidos en agua a 37 °C. [De Miyazaki, S., Arit, T., Hori, R., e Ito, K., Qca. Far. Bull., 22:638 (1974). Reproducido con el permiso de la sociedad del fármaco de Japón.]

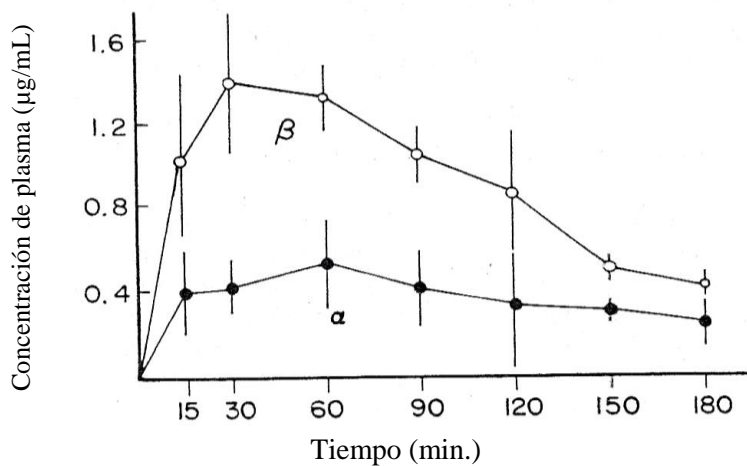


Figura N° 10. Niveles de plasma después de administración intraduodenal a conejos de las formas α y β del hidrocloreto de clortetraciclina. [De Miyazaki, S., Arit, T., Hori, R., e Ito, K., Qca. Far. Bull., 22:638 (1974). Reproducido con el permiso de la sociedad del fármaco de Japón.]

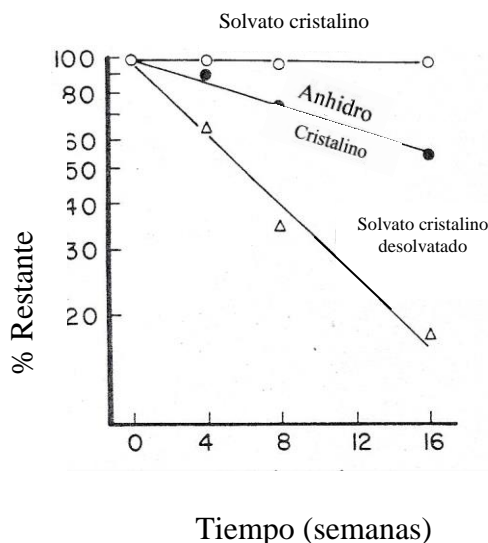


Figura N° 11. Descomposición del estado sólido de diferentes formas polimórficas de un compuesto experimental.

C. Características cristalinas y conducta de tableteado

En una operación típica de tableteado, las conductas de flujo y compactación de la masa de polvo a ser tableteada son consideraciones importantes. Estas propiedades, entre otras, están relacionadas con la morfología, la fuerza de tensión y la densidad del lecho del polvo. Como se mencionó anteriormente, dos formas polimórficas del mismo fármaco podrían diferir significativamente con respecto a estas propiedades. La morfología de un cristal también depende del hábito cristalino. Esto último es una descripción de la apariencia externa de un cristal; cuando el ambiente en el cual los cristales crecen cambia la forma externa de los cristales sin alterar su estructura interna, entonces resulta un hábito diferente. El hábito cristalino es influenciado por la presencia de una impureza, la concentración, el índice de cristalización y la hidrodinámica en el cristizador.

Cole *et al.* [51] describen los procesos de compactación como "empaquetamiento de partículas por difusión dentro de espacios vacíos, deformación plástica y elástica, fractura y trabajo en frío y finalmente, compresión del material sólido". Uno o más de estos subprocesos puede verse afectado por la forma cristalina y el hábito cristalino. Es deseable algo de investigación del polimorfismo y del hábito cristalino de una sustancia farmacéutica en lo que respecta al procesamiento farmacéutico durante su evaluación de preformulación, especialmente cuando se espera que el ingrediente activo constituya la mayor parte de la masa de la tableta.

Shell estudió el hábito cristalino y la conducta de tableteado de nueve diferentes lotes de un fármaco experimental [52]. Utilizando datos de patrones de difracción de rayos X en un solo cristal y rayos X en polvo,

él encontró que el índice de las intensidades en los ángulos de difracción de 12.09° y 8.72° se correlacionaban bien con el comportamiento de tableteo de los nueve lotes, como fue juzgado por un operador experimentado. Recientemente, Summers *et al.* [53] mostraron que los diferentes polimorfos del sulfatiazol, la barbitona y la aspirina, diferían significativamente en sus características de compresión.

D. Características cristalinas y estabilidad física

Aunque una sustancia farmacéutica puede existir en dos o más formas polimórficas, solamente una forma es termodinámicamente estable a una temperatura y presión dadas. Las otras formas se pueden convertir en forma estable con el tiempo; esta transformación puede ser rápida o lenta. Cuando la transformación no es rápida, la forma termodinámicamente inestable es llamada forma meta-estable. En general el polimorfo estable muestra el punto de fusión más elevado, la más baja solubilidad y la máxima estabilidad química. Sin embargo una forma meta-estable puede mostrar suficiente estabilidad física y química bajo condiciones de anaquel para justificar su uso-- por razones de mejor disolución o facilidad de tableteo. Cuando por cualquier razón se recomienda el uso de una forma meta-estable, un científico de pre-formulación debe garantizar su integridad bajo una variedad de condiciones de procesamiento de tal forma que se puedan definir las condiciones apropiadas de manipulación.

Las transformaciones polimórficas pueden ocurrir durante el molido, la granulación, el secado y las operaciones de compresión. Se informa que la digoxina, la espirolactona y el estradiol experimentan transformaciones polimórficas durante el proceso de pulverización [54].

La fenilbutazona experimenta una transformación polimórfica como resultado del molido y la compresión [55]. La granulación, toda vez que involucra el uso de un solvente puede conducir a la formación de solvato. Por otro lado, si la molécula es inicialmente un solvato, el paso de secado en el proceso puede causar la transformación a una forma anhidra cristalina o amorfa.

Aún cuando la forma estable es la forma de elección, es aconsejable monitorear la forma cristalina de cada lote de materia prima. En el caso del pantotenato de calcio, la forma preferida es la forma cristalina estable. En la preparación de tabletas multivitamínicas, el pantotenato de calcio es granula con algunas otras vitaminas y excipientes apropiados. Se sabe que una forma amorfa del pantotenato de calcio se revierte fácilmente a la forma estable cuando se humedece con una variedad de solventes que son utilizados como solventes de granulación. Sin embargo, el uso de la forma amorfa en las tabletas multivitamínicas preparadas mediante un proceso de granulación no es deseable debido a que la transformación polimórfica convierte en pegajosa la masa del granulado, haciendo que una granulación posterior sea virtualmente imposible.

E. Técnicas para estudiar las propiedades cristalinas

Están disponibles varias técnicas para la investigación del estado sólido; estas incluyen la microscopía (que abarca la microscopía de fase caliente), la espectrofotometría infrarroja, la difracción de rayos X de monocristal y difracción de rayos X en polvo, el análisis térmico y la dilatometría. Los rayos X de monocristal proporcionan la más completa información acerca del estado sólido. Sin embargo son tediosos, consumen tiempo y por lo tanto no son adecuados para uso rutinario. Además, la instrumentación necesaria no está disponible en muchos laboratorios farmacéuticos.

La difracción de rayos X en polvo es tanto rápida como relativamente simple y es el método de elección. El patrón de difracción de rayos X en polvo es único para cada forma polimórfica; los materiales amorfos no muestran ningún patrón o muestran de uno a dos picos amplios atribuibles a la presencia de ordenamiento de rango corto. La difracción de rayos X en polvo no siempre indica si el material cristalino es un verdadero polimorfo o un solvato. En la figura N° 12 se muestran los patrones típicos de difracción de rayos X en polvo para las formas amorfas anhidras, las cristalinas anhidras y trihidrato cristalinas del antibiótico epicilina [56,57].

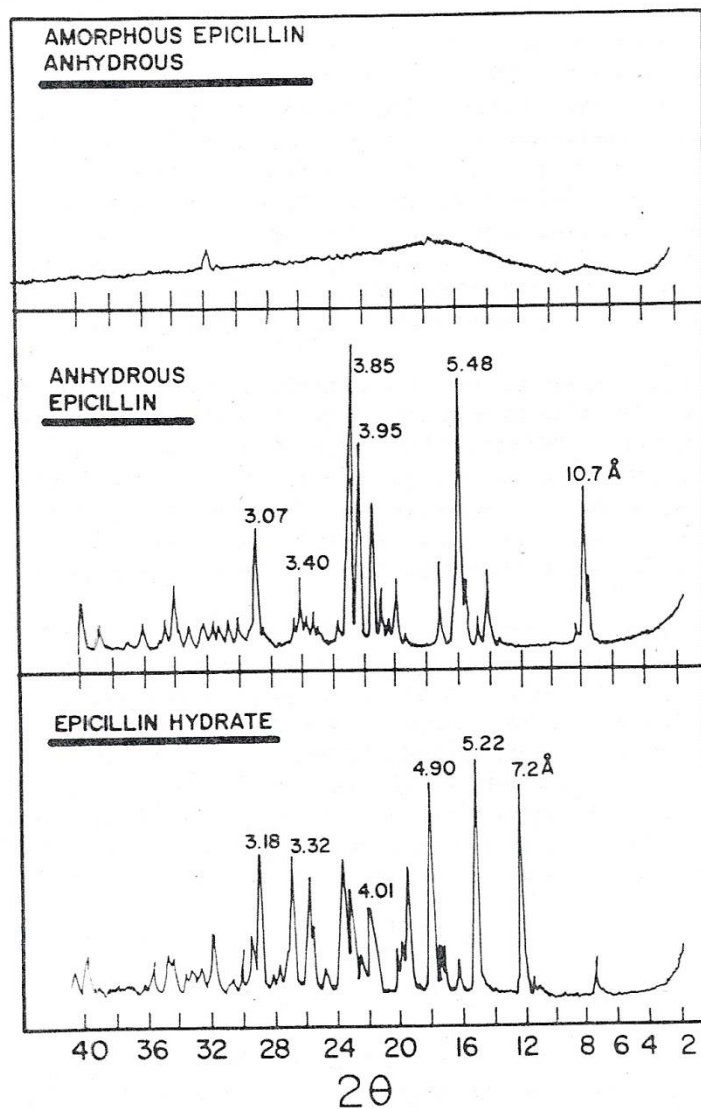


Figura N° 12. Patrones de difracción de rayos X en polvo de las formas amorfas anhidras, las cristalinas anhidras y trihidrato cristalinas del antibiótico epicilina.

Para determinar si un material es un solvato o un polimorfo, son útiles otras técnicas tales como la espectroscopía IR, el análisis térmico, el análisis elemental o la microscopía de fase caliente. El análisis térmico diferencial y la calorimetría por escaneo diferencial son particularmente útiles en la investigación del polimorfismo y en la obtención de datos termodinámicos adecuados. La figura N° 13 muestra patrones de análisis térmico diferencial para dos polimorfos y una forma solvato dioxano de SQ 10,996 [58]. La curva (1) es el termograma diferencial para la forma A de SQ 10,996 que muestra un endoterma de fusión a aproximadamente 195°C, seguido por un exoterma de descomposición de 250 a 300 °C. La curva (2) representa el termograma diferencial para la forma B que muestra un endoterma de fusión a 180 °C, seguido por una pequeño exoterma que caracteriza la transición a la forma A, la cual luego se funde y descompone a 190°C y de 250 a 300°C, respectivamente. La curva (3) es un termograma del solvato dioxano similar a la de la forma B con la excepción que tiene un endoterma extra a 140°C. Este es un endoterma de desolvatación; durante la desolvatación se genera la forma B. Otros eventos en el termograma del solvato son idénticos a aquellos vistos en la forma B.

Los endotermas de desolvatación no siempre son tan distintos como los mostrados en este ejemplo. En estas situaciones es muy útil el análisis termogravimétrico. El patrón de análisis termogravimétrico para el solvato dioxano muestra una pérdida de peso que inició a los 105°C y se completó a los 140°C. La pérdida representó el 13% del peso total, que correspondía a 1:1 de solvato. La presencia de solvato se visualiza mejor al calentar una muestra del solvato sospechoso sumergido en un líquido de ebullición elevada en el cual sea insoluble.

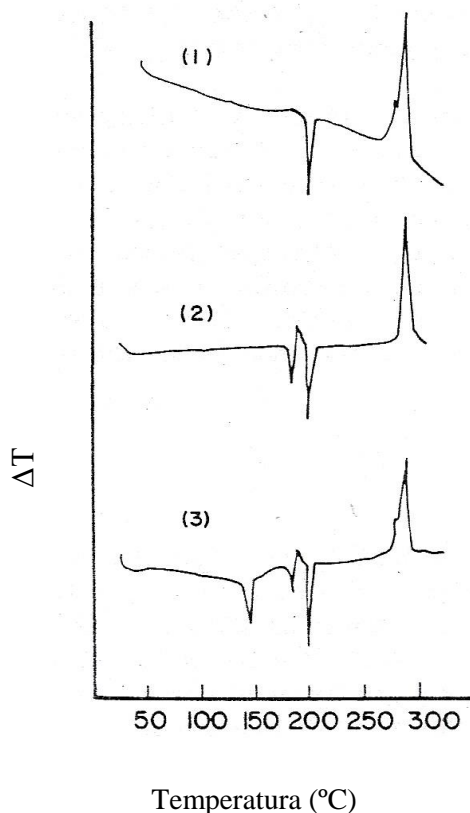


Figura N° 13. Termogramas diferenciales de formas polimórficas de SQ 10,996 (1) Forma A; (2) solvato dioxano; (3) forma B. [de Gibbs, I., Herald, A., Jacobson, H., Wadke, D. A., y Weliky, I., J. Pharm. Sci., 65:1380 (1976). Reproducido con el permiso del dueño del derecho de autor]

En esta técnica, la desolvatación se visualiza por la aparición de burbujas. Un microscopio de fase caliente es muy útil en la visualización.

También, pueden utilizarse la espectrofotometría IR, el punto de fusión y la determinación de solubilidad para distinguir las formas polimórficas. Los espectros IR de dos formas polimórficas no siempre son diferentes y los datos de solubilidad pueden verse confusos por las transformaciones polimórficas.

VIII. Estabilidad

En el diseño de una forma de dosificación sólida es necesario conocer la estabilidad inherente de la sustancia farmacéutica, tener una idea de qué excipiente utilizar, también en cómo mezclarlos mejor con el fármaco y estar atento a que no se formen sustancias tóxicas. Por lo tanto, se deben definir de manera razonable los límites de aceptación y los compromisos. Debido a que las medidas de estos aspectos de estabilidad, así como también la determinación de la vida de anaquel (o fecha de vencimiento) para la forma de dosificación final requieren de estudios de estabilidad a largo plazo para su confirmación éstos pueden ser muy costosos y consumidores de tiempo. Por consiguiente, el científico de pre formulación debe tratar de definir aquellos diseños y condiciones que muestren la mayor probabilidad de éxito. Por lo tanto, el objetivo de un programa de estabilidad de preformulación es el de identificar y ayudar a evitar o controlar aquellas situaciones en donde la estabilidad del ingrediente activo pueda estar comprometida. Para que una sustancia farmacéutica que se va a desarrollar en una forma de dosificación de tableta, este objetivo puede ser alcanzado al investigar la estabilidad del fármaco bajo las siguientes tres categorías: (1) estabilidad del estado sólido del fármaco en sí; (2) estudios de compatibilidad (estabilidad en la presencia de excipientes); (3) estabilidad en fase de solución (incluyendo estabilidad en los jugos gastrointestinales y solventes de granulación).

El requisito básico para la puesta en marcha de estos estudios es la disponibilidad de un método analítico confiable que indique la estabilidad. En gran parte, el científico de preformulación no tendrá un método analítico confiable disponible para un nuevo fármaco. Bajo estas condiciones, es muy útil el uso de cromatografía de capa fina cuantitativa o al menos cualitativa. Cuando se utilizan procedimientos cromatográficos de capa fina, se recomienda que se utilice más de un sistema de solvente en desarrollo para aumentar la probabilidad de detección de degradación. También es muy útil utilizar material degradado mediante medidas muy drásticas como una forma de prueba para el procedimiento.

A. Estabilidad del estado sólido

La estabilidad del estado sólido se refiere tanto a la estabilidad física como a la estabilidad química. En esta sección solamente se discutirá la estabilidad química. Los cambios físicos causados por las transiciones polimórficas y la higroscopicidad se discuten en las secciones VII e IX.B.

En general, los sólidos farmacéuticos se degradan como resultado de la solvólisis, oxidación, fotólisis y pirólisis. Cualquier investigación de estabilidad debe comenzar con un examen de la estructura química, lo cual proporciona cierta indicación de la reactividad química [59]. Por ejemplo, los ésteres, las lactamas y en menor cantidad las amidas son susceptibles a la descomposición solvolítica. La presencia de una insaturación o de centros ricos en electrones hace a la molécula susceptible a oxidación fotocatalizada o mediada por radicales libres. Los anillos tensionados son más propensos a la pirólisis; con una cantidad de posibilidades sugeridas, es posible diseñar las condiciones correctas de estrés para probar las supuestas debilidades.

Las propiedades físicas del fármaco, tales como su solubilidad, pKa, punto de fusión, forma cristalina y del contenido de humedad en equilibrio, también influyen en su estabilidad. Como regla, los materiales amorfos son menos estables que sus contrapartes cristalinas. Para compuestos relacionados estructuralmente, el punto de fusión puede indicar estabilidades relativas. Por ejemplo, en una serie de ésteres de vitamina A, Guillary e Higuchi [60] observaron que el índice de índice de orden cero para la degradación de los ésteres estaba inversamente relacionada con sus temperaturas de fusión. La naturaleza de las curvas de análisis térmico puede también ayudar en un pronóstico de estabilidad. Las endotermas amplias y superficiales sugieren especies menos estables y menos homogéneas. Un material relativamente denso puede soportar mejor los estreses ambientales. Por ejemplo, el trihidrato de aminobencilpenicilina es más denso [45] y más estable [61] que su contraparte cristalina anhidra.

Los mecanismos de degradación del estado sólido es complejo y difícil de elucidar [62-64]. Un conocimiento del mecanismo exacto, aunque siempre es útil, a menudo no es el primer objetivo. Se deberá diseñar el estudio de estabilidad para identificar los factores que causan la degradación del fármaco. Como se indicó anteriormente, los factores más comunes que causan reacciones de estado sólido son el calor, la luz, el oxígeno y principalmente la humedad. Claramente, puede haber, y comúnmente existe, una interrelación considerable entre estos factores. El calor y la humedad pueden causar que un material con propensión a reaccionar con el oxígeno lo haga más rápidamente y de manera inversa, la presencia de humedad puede volver una sustancia más lábil a la temperatura. Al llevar a cabo estudios de estabilidad, en donde la estabilidad esté influenciada por más de un factor, es aconsejable estudiar un factor a la vez, manteniendo constantes los otros factores.

En general, las reacciones de estado sólido son lentas y es necesario usar condiciones de estrés en la investigación de estabilidad. Los datos obtenidos bajo condiciones de estrés se extrapolan a continuación para llevar a cabo una predicción de la estabilidad bajo las apropiadas condiciones de almacenamiento. Este enfoque no siempre es directo y debe tenerse el debido cuidado en la interpretación de la información. Las elevadas temperaturas pueden extraer la humedad fuera de la muestra y convertir a un material en aparentemente estable que de otro modo podría estar propenso a hidrólisis. Las vías de degradación observadas a temperaturas elevadas pueden no ser operantes a temperaturas más bajas. Algunos alcaloides del cornezuelo [65] se degradan completamente en un año cuando se almacenan a temperaturas sobre los 45 °C; sin embargo, el índice es menor del 1% por año bajo los 35 °C. Sobre una humedad relativa del 65% la forma β del hidrocloreuro de clorotetraciclina se transforma en la forma α , el índice de transformación se eleva con tensión acuosa elevada. Sin embargo, a 65% de humedad relativa o inferior a ésta, no se observa ninguna transformación [66]. A pesar de estas excepciones, los estudios de estabilidad acelerada son extremadamente útiles al proporcionar un pronóstico rápido y temprano de estabilidad. Las condiciones de estrés usadas actualmente están a la discreción del científico de preformulación.

Estudios de temperatura elevada. Las temperaturas elevadas más comúnmente utilizadas son 40, 50 y 60 °C en conjunción con la humedad ambiente. Ocasionalmente, se usan temperaturas mayores. Las muestras almacenadas a la temperatura más alta deben ser examinadas a intervalos semanales por cambios físicos y químicos y debe anotarse cualquier cambio, cuando se compara con un control apropiado (usualmente una muestra almacenada a 5 °C). Si se observa un cambio sustancial, se examinan las muestras almacenadas a una temperatura menor. Si no se observa ningún cambio después de 30 días a 60 °C, el pronóstico de estabilidad es excelente. Se debe obtener evidencia corroborativa al monitorear las muestras almacenadas a temperaturas más bajas para períodos de tiempo más largos. Las muestras almacenadas a temperatura ambiente y a 5 °C pueden ser monitoreadas hasta por un período de seis meses. Los datos obtenidos a temperaturas elevadas pueden ser extrapolados utilizando el tratamiento de

Arrhenius para determinar el índice de degradación a una temperatura inferior. En la figura N° 14 se muestra la degradación de la vitamina C a 50, 60 y 70 °C [67].

La figura N° 15 muestra los datos de degradación a elevada temperatura trazados a la manera de Arrhenius, en donde en el logaritmo del índice de índice aparente es trazado como una función del recíproco de la temperatura absoluta.

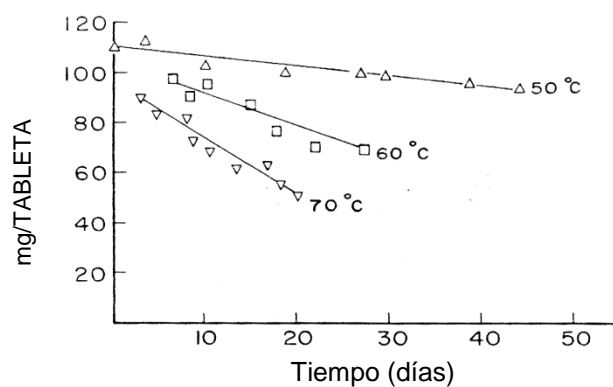


Figura N° 14. Degradación de la vitamina C en una formulación de tableta. [de Tardiff, R., J. Pharm. Sci., 54:281 (1965). Reproducido con el permiso de dueño del derecho de autor]

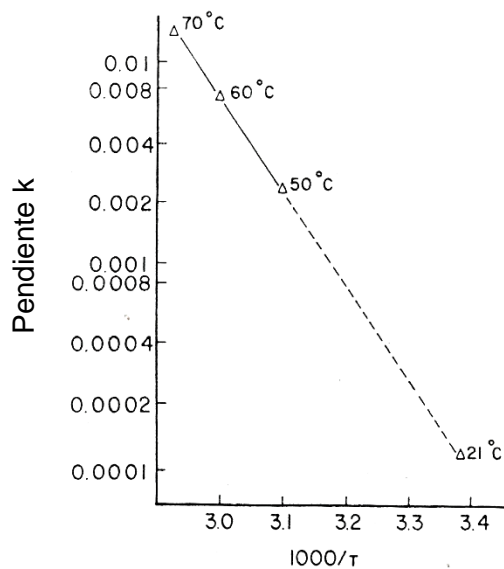


Figura N° 15. Trazado de Arrhenius de los datos mostrados en la figura N° 14. [de Tardiff, R., J. Pharm. Sci., 54:281 (1965). Reproducido con el permiso de dueño del derecho de autor]

El trazado es lineal y puede ser extrapolado para obtener el índice de la constante a otras temperaturas. No todas las reacciones de estado sólido son compatibles al tratamiento de Arrhenius. Su naturaleza heterogénea hace difícil la elucidación del orden y predicción cinética. Por lo tanto, los estudios a largo plazo a temperaturas inferiores son una parte esencial de un buen programa de estabilidad. Como lo reseñaron Woolfe y Wortington [65], aún una pequeña pérdida observada a temperaturas inferiores tiene un valor predictivo mayor cuando la variación del ensayo es menor que el 2% y el diseño experimental incluye una réplica adecuada. Estos autores sugieren un estudio de 3 a 6 meses a 33 °C con tres réplicas.

Estabilidad bajo condiciones de alta humedad. En la presencia de humedad, muchas sustancias farmacéuticas se hidrolizan, reaccionan con otros recipientes o se oxidan. Estas reacciones se pueden acelerar al exponer el fármaco sólido a diferentes condiciones de humedad relativa. Los ambientes de humedad controlada pueden ser fácilmente obtenidos al utilizar desecadores de laboratorio que contengan soluciones saturadas de varias sales [68]. A su vez los desecadores cerrados se colocan en un horno que proporcione una temperatura constante. Los datos de Kornblum y Sciarrone [69] para la descarboxilación del ácido p-aminosalicílico muestran una dependencia sobre la humedad ambiental (figura N° 16). Estos datos revelan que el índice de constante de orden cero así como también el período de tiempo depende de la tensión acuosa. Los datos de formulación de esta naturaleza son útiles cuando se determina si el material deberá ser protegido y almacenado en un ambiente de baja humedad controlada o si debe evitarse el uso de un sistema de granulación de base acuosa. Éstos también pueden alertar contra el uso de excipientes que absorban la humedad de manera significativa.

Estabilidad fotolítica. Muchas sustancias farmacéuticas se decoloran u oscurecen cuando se exponen a la luz. Usualmente el grado de degradación es pequeño y limitado al área superficial expuesta. Sin embargo, esto representa un problema estético que puede controlarse fácilmente utilizando vidrio de color ámbar, un depósito opaco o al incorporar un colorante en el producto que enmascare la decoloración. Obviamente, el colorante utilizado para este propósito debe ser

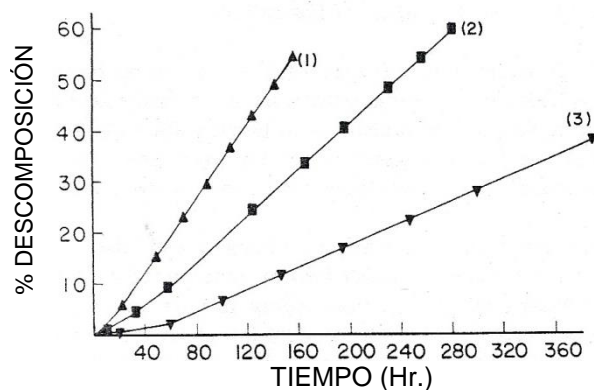


Figura N° 16. Curvas de porcentaje descomposición-tiempo para la descarboxilación del ácido p-aminosalicílico a 70 °C bajo diferentes tensiones acuosas: (1) 144.0, (2)

118.4, y (3) 52.3 mmHg. [de Kornblum, S. S., y Sciarrone, G.J., J.Pharm. Sci., 53:935 (1964) reproducido con el permiso del dueño del derecho de autor]

lo suficientemente foto estable. La exposición de la sustancia farmacéutica a 400 y 900 candelas de iluminación durante períodos de 4 a 2 semanas, respectivamente, es adecuada para proporcionar alguna idea de foto sensibilidad. Más allá de estos periodos, las muestras deben ser examinadas frecuentemente por cambios en apariencia y por pérdida química y deben ser comparadas contra muestras almacenadas bajo las mismas condiciones pero protegidas de la luz. El cambio en la apariencia puede ser registrado visualmente o cuantificado mediante instrumentos especialmente diseñados para comparación de colores o por espectroscopía de reflectancia difusa. Por ejemplo, una muestra del cicloprofeno se volvió intensamente amarilla después de cinco días bajo 900 candelas de luz. El progreso de la decoloración pudo ser seguido fácilmente utilizando espectroscopía de reflectancia difusa. El análisis de la muestra expuesta mostró menos del 2% de pérdida en el cicloprofeno. Se determinó que los productos de degradación son seguros. Claramente, la decoloración en este caso fue solamente un problema estético.

Estabilidad a la oxidación. Se debe evaluar la sensibilidad al oxígeno atmosférico de cada nueva entidad farmacéutica para establecer si el producto final deberá ser empacado bajo condiciones atmosféricas inertes y si deberá contener un antioxidante. La sensibilidad a la oxidación de un fármaco sólido puede ser asegurada al investigar su estabilidad en una atmósfera de alta tensión de oxígeno. Usualmente un 40% de oxígeno atmosférico permite una rápida evaluación. Algunas consideraciones deben tomarse en cuenta de que manera la muestra será expuesta a esta atmósfera. Debe usarse una cama de polvo tan superficial como sea razonable así como un volumen adecuado de cámara de aire para asegurarse que el sistema no tenga limitación de oxígeno. Los resultados se deberán comparar contra aquellos obtenidos bajo atmósferas inertes o ambientales. Los desecadores equipados con tapas de tres vías son útiles para estos estudios. Las muestras se colocan en un desecador que es evacuado alternativamente e inundado con la atmósfera deseada. El proceso se repite de tres a cuatro veces para asegurar esencialmente el 100% de la atmósfera deseada. El proceso es algo tedioso ya que se debe repetir siguiendo cada muestra removida. Mientras se inunda el desecador evacuado, la mezcla gaseosa debe ser llevada de manera esencial a la presión atmosférica. Este estudio puede a menudo ser combinado con un estudio de temperatura elevada, en el cual las muestras abajo de un 40% de oxígeno atmosférico pueden también ser calentadas.

B. Estudios de compatibilidad: estabilidad en la presencia de excipientes

En la forma de dosificación de tableta el fármaco está en contacto directo con uno o más excipientes; esto último puede afectar la estabilidad del fármaco. Por lo tanto, el conocimiento de las interacciones fármaco-excipiente es muy útil para el formulador en la selección de excipientes apropiados. Esta información ya debe estar en existencia para fármacos conocidos; para nuevos fármacos o nuevos excipientes, el científico de preformulación debe generar la información necesaria.

Una tableta típica contiene aglutinantes, desintegrantes, lubricantes y rellenos. La compatibilidad de tamizaje para un nuevo fármaco debe considerar dos o más excipientes de cada clase. El índice de fármaco a excipiente utilizado en estas pruebas está a la discreción del científico de preformulación; deberá ser consistente con el índice que más probablemente sea encontrado en la tableta final y dependerá de la naturaleza del excipiente y del tamaño y la potencia de la tableta. En la tabla N° 10 se muestran los índices sugeridos por Akers [70]. Carstensen *et al.* [71] recomiendan índices fármaco/excipientes de 20:1 y 1:5 por peso para lubricantes y otros excipientes, respectivamente. A menudo la interacción se acentúa para detección más fácil al comprimir o granular la mezcla fármaco-excipiente con agua.

Tabla N° 10. Índices sugeridos excipiente/fármaco en estudios de compatibilidad

Excipiente	Peso de excipiente por unidad de peso de fármaco (dosis anticipada de fármaco, mg)				
	1	5-10	25-50	75-150	> 150
Ácido algínico	24	24	9	9	9
Avicel	24	9	9	9	4
Almidón de maíz	24	9	4	2	2
Dihidrato de fosfato dicálcico	24	24	9	9	9
Lactosa	24	9	4	2	1
Carbonato de magnesio	24	24	9	9	4
Estearato de magnesio	1	1	1	1	1
Manitol	24	9	4	2	1
Methocel	2	2	2	2	1
PEG 4000	9	9	4	4	2
PVP	4	4	2	1	1
Sta-Rx 1500	1	1	1	1	1
Ácido esteárico	1	1	1	1	1
Talco	1	1	1	1	1

Fuente: Modificado de Akers, M. J., *Canad. J. Pharm. Sci.*, 11:1 (1976). Reproducido con el permiso de la Asociación Farmacéutica Canadiense.

Las tres técnicas comúnmente utilizadas en compatibilidad de tamizaje fármaco-excipiente son: cromatografía de capa fina, análisis térmico diferencial y espectroscopía de reflectancia difusa.

Cromatografía de capa fina fármaco-excipiente en estudios de interacción. Esta involucra el almacenamiento de una mezcla de fármaco-excipiente tanto “como es” así como el granulado con agua a temperaturas elevadas. La granulación puede ser llevada a cabo de tal forma que la mezcla contenga cantidades fijas de humedad (por ejemplo, el 5%). Las mezclas se sellan en ampollas para evitar cualquier escape de humedad a temperaturas elevadas. Las mezclas son examinadas periódicamente en su apariencia y analizadas por cualquier descomposición utilizando cromatografía de capa fina; las muestras no estresadas se utilizan como controles. Cualquier cambio en el cromatógrafo tal como la aparición de un nuevo punto o un cambio en los valores Rf de los componentes es indicativo de una interacción; la técnica puede cuantificarse si se estima necesario. Si se nota una interacción significativa a temperaturas elevadas, se debe obtener evidencia corroborativa al examinar las mezclas almacenadas a temperaturas inferiores por períodos más extensos.

Si no se observa interacción a 60 o 70 °C, especialmente en la presencia de humedad, no se puede esperar ninguna a temperaturas más bajas. Entre las ventajas de la cromatografía de capa fina en esta aplicación están:

La evidencia de degradación es inequívoca.

Los puntos que corresponden a los productos de degradación pueden ser elucidados para posible identificación

La técnica puede ser cuantificada para obtener datos cinéticos.

Análisis térmico diferencial en estudios de interacción fármaco-excipiente. El análisis térmico es útil en la investigación de interacciones del estado sólido; su principal ventaja es su rapidez; es útil también en la detección de eutécticos. Los termogramas son generados por los componentes puros y sus mezclas físicas 1:3, 1:1 y 3:1. En ausencia de cualquier interacción, los termogramas de mezclas muestran patrones que corresponden a aquellos de los componentes individuales. En el caso que una interacción ocurra, se indica en el termogramas de una mezcla por la aparición de uno o más picos nuevos o la desaparición de uno o más picos correspondientes a aquellos de sus componentes. La figura N° 17 muestra termogramas de cefadrina, un antibiótico de amplio espectro y cuatro excipientes, principalmente, N-metilglucamina, trometamina, carbonato de sodio anhidro y dodecahidrato de fosfato trisódico [72]. La figura N° 18 muestra termogramas para las cuatro mezclas correspondientes. Solamente el termograma para la mezcla con el carbonato de sodio anhidro retiene la exoterma de la cefradina a aproximadamente 200°C. Una investigación de la estabilidad a 50 °C de la cefradina en presencia de estos excipientes mostró que todos los excipientes, a excepción el carbonato de sodio anhidro, tienen efectos nocivos en la estabilidad.

La interpretación de los datos térmico es no siempre es sencilla. Cuando dos sustancias se mezclan, la pureza de cada una se ve afectada. Generalmente los materiales impuros tienen puntos de fusión más bajos y muestran menos picos bien definidos en los termogramas. En ausencia de una interacción, este efecto es usualmente pequeño. Al utilizar los índices para las mezclas sugeridas anteriormente, se puede obtener usualmente un panorama de que pudo haber ocurrido una interacción. La temperatura que causa que ocurran eventos térmicos puede ser alta, dependiendo de los materiales. Si es demasiado elevada, la condición puede ser demasiado estresante, forzando una reacción que podría no tener lugar a temperaturas más bajas.

Finalmente, si se muestra una interacción, necesariamente no es nociva. La formación de eutécticos es aceptable si no ocurren a temperaturas tan bajas que comprometan físicamente el producto final. Esto mismo puede ser cierto para la formación de complejos y compuestos y la formación de una solución sólida o vítrea. Debido a que el análisis térmico involucra calentamiento, algunas veces puede ser difícil de interpretar la pérdida de características en presencia de, por ejemplo, la polivinilpirrolidona. Esta última se funde a temperaturas relativamente bajas y una vez líquida, puede disolver el fármaco.

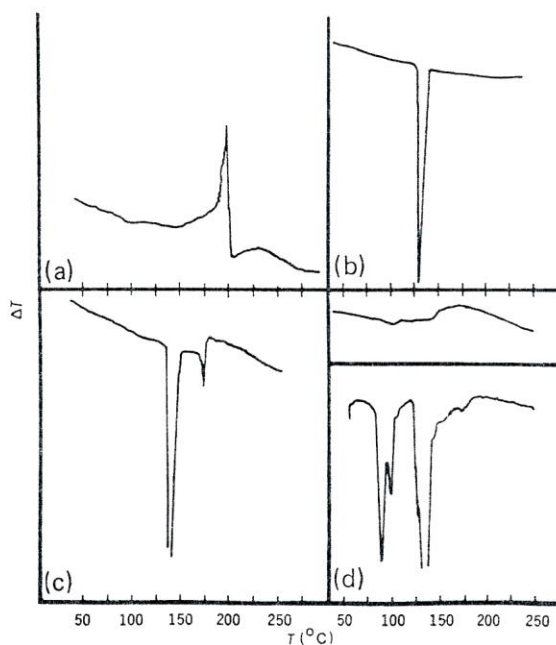


Figura N° 17. Termogramas de materiales puros. (a) Cefadrina; (b) N. metilglucamina; (c) trometamina; (d) carbonato de sodio anhidro; (e) dodecahidrato de fosfato trisódico. [de Jacobson, H., y Gibbs, L.S. , J.Pharm. Sci., 62:1543 (1973).]

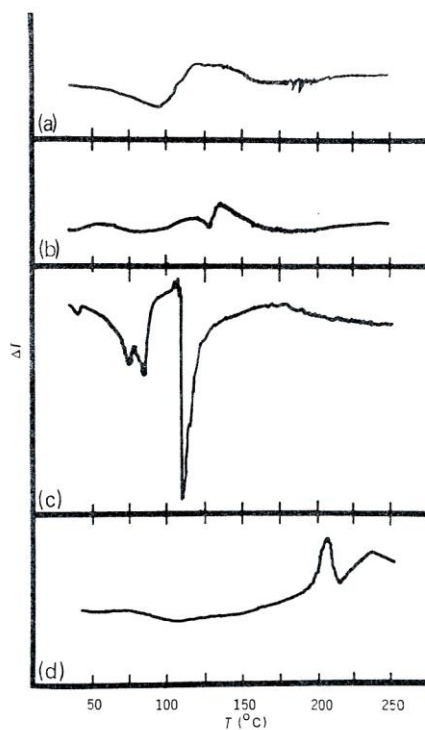


Figura N° 18. Termogramas en mezclas de cefadrina con: (a) N-metilglucamina, (b) trometamina; (c) dodecahidrato de fosfato trisódico; (d) carbonato de sodio anhidro. [de Jacobson, H., y Gibbs, L.S. , J.Pharm. Sci., 62:1543 (1973). Reproducido con el permiso del dueño del derecho de autor]

Espectroscopía de reflectancia difusa en estudios de interacción fármaco-excipientes. La espectrofotometría de reflectancia difusa está ganando popularidad cada vez más entre los científicos de preformulación como una herramienta para detectar y monitorear las interacciones fármaco-excipientes [70,73]. En esta técnica los fármacos sólidos, los excipientes y sus mezclas físicas son expuestos a radiación incidente. Una porción de la radiación incidente es parcialmente absorbida y parcialmente reflejada en una manera difusa. La reflectancia difusa depende de la densidad de compactación del sólido, su tamaño de partícula y su forma cristalina, entre otros factores; cuando estos factores se controlan adecuadamente, la espectroscopía de reflectancia difusa puede ser utilizada para investigar los cambios físicos y químicos ocurridos en superficies sólidas. Un cambio en el espectro de reflectancia difusa del fármaco debido a la presencia del excipiente indica adsorción física, mientras que la aparición de un nuevo pico indica adsorción química o formación de un producto de degradación. El método de preparación de la mezcla fármaco-excipiente es crítico. El equilibrio de las muestras preparadas al disolver el fármaco y el excipiente en un solvente adecuado, seguido por la remoción del solvente mediante evaporación, proporciona muestras que son más capaces de mostrar pequeños cambios en el espectro. La mezcla sólida seca debe ser tamizada para proporcionar un tamaño de partícula controlado; cuando no está disponible un solvente adecuado en el cual tanto el fármaco como el excipiente sean solubles, el equilibrio de las muestras puede ser llevado a cabo utilizando suspensiones. Los cambios en los espectros de la reflectancia difusa pueden ser aparentes en mezclas de muestra recién preparadas, indicando incompatibilidades potenciales. En otros casos estos cambios pueden llegar a ser aparentes cuando las muestras están estresadas. En el último caso, la espectroscopía de reflectancia difusa puede ser utilizada para obtener información cinética. De esta manera, Lach y colaboradores utilizaron la técnica para dar seguimiento a interacciones de la isoniazida con el óxido de magnesio y con la lactosa en estado sólido a temperaturas elevadas [74]. Los datos fueron utilizados para aproximar el tiempo necesario para que las reacciones fueran perceptibles cuando las muestras son almacenadas a 25 °C. De manera similar, Blaugh y Huang estudiaron la interacción mediada por etanol entre el sulfato de dextroanfetamina y lactosa seca por rociado en mezclas sólidas [75].

C. Estabilidad fase-solución

Aún para una sustancia farmacéutica planificada a ser formulada dentro de una forma de dosificación sólida como una tableta, se debe llevar a cabo un estudio limitado de estabilidad fase-solución. Entre otros, estos estudios son necesarios para garantizar que la sustancia farmacéutica no se degrade de manera intolerable cuando se expone a los jugos gastrointestinales. De esta forma, se deberá investigar la estabilidad del fármaco disuelto en búferes que varían su pH de 1 a 8. Si se observa que el fármaco se degrada rápidamente en soluciones ácidas, una forma química menos soluble o menos susceptible puede mostrar una elevada relativa biodisponibilidad. De forma alterna, una forma de dosis entérica puede recomendarse para tal compuesto. La eritromicina se inactiva rápidamente en el ambiente ácido del estómago. Stevens *et al.* [76] recomiendan el uso del relativamente insoluble propionil laurilsulfato de eritromicina (estolato de eritromicina) para soslayar este problema. El trabajo de Boggiano y Gleeson [77] muestra que otras sales, tales como los estearatos y las sales de los ácidos carboxílicos, son menos satisfactorias debido a que el ácido clorhídrico del jugo gástrico fácilmente desplaza los aniones ácidos relativamente débiles y disuelve el antibiótico como sal clorhídrica soluble. El estolato, siendo una sal de un ácido muy fuerte, ácido laurilsulfúrico, no es afectado por el ácido clorhídrico; permanece insoluble y potente aún después de una exposición prolongada al ácido gástrico.

La disponibilidad de datos del perfil de la tasa de pH es algunas veces útil en la predicción de la estabilidad del estado sólido de formas salinas o la estabilidad de un fármaco en presencia de excipientes ácidos y básicos. El perfil índice pH para la ampicilina, un antibiótico β -lactámico de amplio espectro (figura N° 19) muestra que el antibiótico es significativamente menos estable tanto en soluciones básicas como ácidas [78].

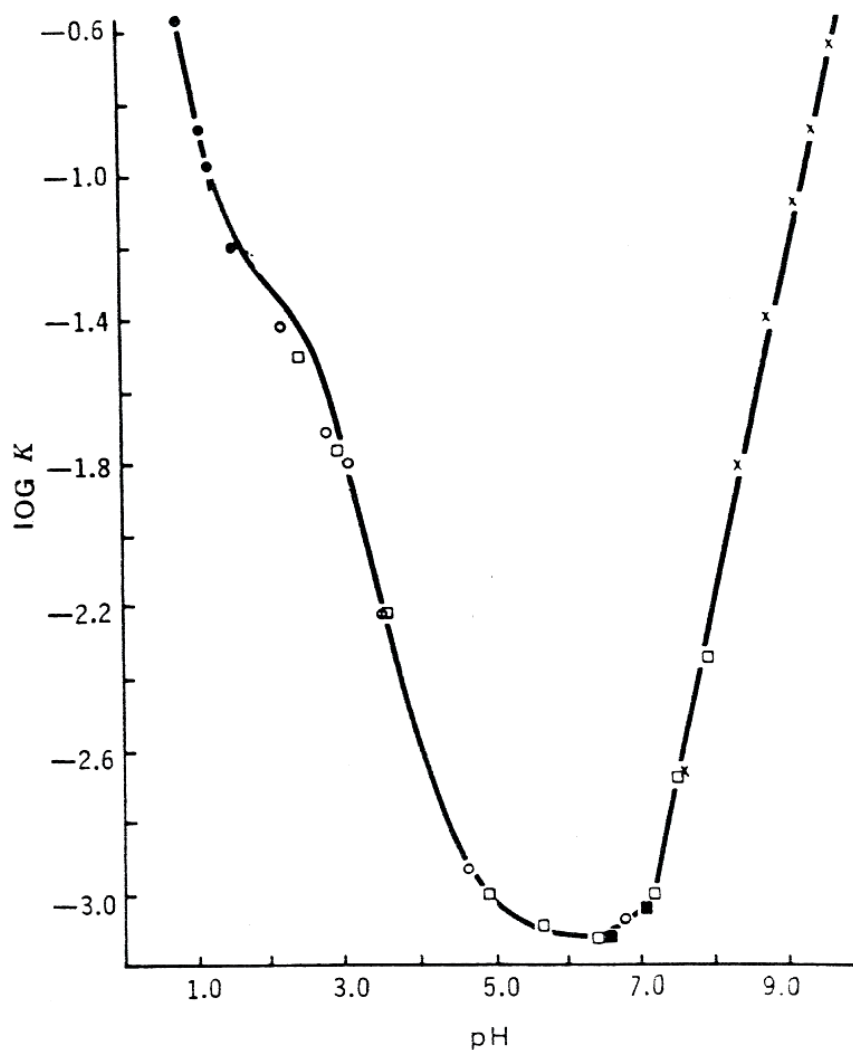


Figura N° 19. Perfil de tasas de pH para la degradación de ampicilina en solución a 35 °C. Constantes de tasa aparente en buffer: ● , HCl - KCl □ , ácidos cítrico-fosfato; x, H₂BO₃-NaOH. Constantes de tasa de concentración de buffer cero: ○ , ácido cítrico-citrato de potasio; ■ , NaH₂PO₄ - Na₂HPO₄; □ , ácido cítrico-buffer fosfato. [Modificado de Hou, J.P., y Poole, J.W., J.Pharm. Sci. 58:447(1969). Reproducido con el permiso del dueño del derecho de autor]

De hecho, tanto el hidrocloreto como la sal sódica de la ampicilina son significativamente menos estables como sólidos, comparados con la ampicilina libre, cuando se exponen a la humedad. Los compuestos que contienen grupos sulfhidrilos son susceptibles a la oxidación en presencia de humedad; estos compuestos son más estables bajo condiciones ácidas [79]. Los ácidos ascórbico y cítrico en las tabletas de 2-mercaptopropionilglicina están presuntamente presentes para mejorar la estabilidad del producto. Si se considera que una sustancia farmacéutica va a ser química o físicamente inestable cuando se exponga a la humedad, se debe recomendar un procedimiento de granulación solvente-no acuoso o de compresión directa para la preparación de tabletas. Antes de utilizar un solvente no acuoso para este propósito, se debe garantizar la estabilidad del fármaco en el solvente, toda vez que muchas reacciones que ocurren en soluciones acuosas pueden ocurrir en solventes orgánicos, especialmente si son protolíticos. Las reacciones en soluciones proceden considerablemente más rápidamente que las reacciones en estado sólido correspondientes. De esta forma, la degradación en solución ofrece un método rápido para la generación de productos de degradación. Estos últimos a menudo son necesarios para propósitos de identificación (para estudiar su toxicidad) y el desarrollo de métodos analíticos.

IX. Propiedades misceláneas

Además de los parámetros físico químicos descritos hasta aquí, la información pertinente a otras ciertas propiedades, tales como densidad, higroscopicidad, características de flujo y compresibilidad, es útil para el formulador. Estas propiedades influyen en el proceso de fabricación y son consideraciones importantes cuando el fármaco activo constituye la mayor parte de la forma de dosificación final.

A. Densidad

El conocimiento de las densidades absolutas y en bulto de la sustancia farmacéutica es muy útil al formarse una idea del tamaño de la forma de dosificación final. Obviamente, este parámetro es muy crítico para fármacos de baja potencia, que pueden constituir la mayoría de la granulación final o tableta. La densidad de los sólidos también afecta a sus propiedades de flujo. En el caso de una mezcla física de polvos, la diferencia significativa en las densidades absolutas de los componentes puede conducir a segregación.

B. Higroscopicidad

Muchas sustancias farmacéuticas muestran una tendencia a adsorber humedad. La cantidad de humedad adsorbida por un peso fijo de una muestra anhidra en equilibrio con la humedad en el aire a una temperatura dada es llamada contenido de humedad en equilibrio. La significancia de la humedad adsorbida con respecto a la estabilidad de los sólidos ya ha sido discutida. Adicionalmente, el contenido de humedad en equilibrio puede influenciar las características de flujo y compresión o de los polvos y la dureza de la tableta final y de las granulaciones. El conocimiento del índice y contenido de humedad recogida de nuevas sustancias farmacéuticas permiten al formulador tomar los pasos correctivos apropiados donde se anticipan los problemas. En general, los compuestos higroscópicos deben ser almacenados en un depósito hermético, preferiblemente con un desecante. Si se necesita un paso de granulación en el tableteado de estos compuestos, se deberán recomendar solventes granulantes no acuosos. Para algunos compuestos puede también ser necesario llevar a cabo la operación de tableteado completa bajo una atmósfera de humedad controlada.

C. Características de flujo

Las propiedades de flujo de los polvos son críticas para una eficiente operación de tableteo. Un buen flujo de los polvos o de la granulación a ser comprimida es necesario para garantizar un mezclado eficiente y una aceptable uniformidad de peso para las tabletas comprimidas. Los polvos considerados "de flujo deficiente" deben de estar pre-comprimidos o pre-granulados. Por lo tanto, durante la evaluación de preformulación de la sustancia farmacéutica, deben estudiarse sus características de flujo especialmente cuando la dosis anticipada del fármaco es grande.

Cuando a un puñado de polvo se le permite permanecer con sólo la fuerza de gravedad actuando sobre él, el ángulo entre la superficie libre del puñado estático y la horizontal puede lograr un cierto máximo valor para un determinado polvo. Este ángulo es definido como ángulo estático de reposo y es la forma más común de expresar las características de flujo de polvos y granulaciones. Para la mayoría de polvos farmacéuticos, el valor del ángulo de reposo varía entre 25 a 45°, con valores inferiores indicando mejores características de flujo.

Existe un número de formas disponibles para la determinación del ángulo de reposo. El valor exacto del ángulo medido depende del método utilizado. El valor del ángulo de reposo determinado a partir de métodos donde se vierte el polvo para formar un puñado es a menudo distorsionado por el impacto de las partículas que caen. El método descrito por Pipel [80] está particularmente libre de esta distorsión. El aparato utilizado por Pipel se muestra en la figura N° 20; consiste en un depósito con una plataforma incorporada. El depósito se llena primero con el polvo que es drenado del

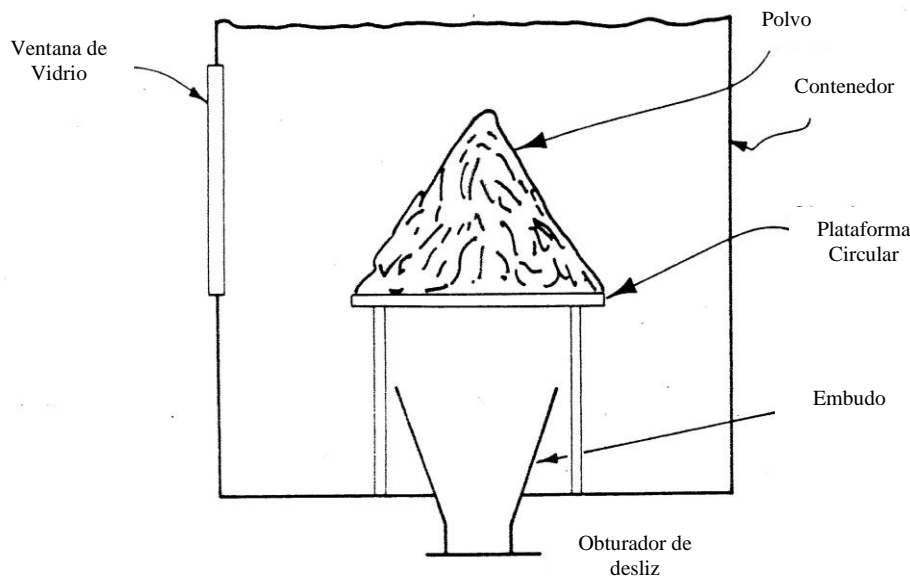


Figura N° 20. Diagrama esquemático del aparato para medir el ángulo de reposo.[De Pipel, N., Chem. Process Eng., 46:167 (1965). Reproducido con el permiso del publicante, Morgan-Grampian, London]

fondo, dejando un cono en la plataforma. A continuación se mide el ángulo de reposo utilizando un catetómetro.

En general, los cristales aciculares (debido al puente cruzado), los materiales con baja densidad y aquellos con una carga estática exhiben flujo deficiente. El molido de cristales aciculares generalmente resulta en un mejoramiento en el flujo. Para otros polvos y granulaciones, la incorporación de un lubricante ayuda a aliviar este problema; para polvos con flujo deficiente, se sugiere usualmente un paso de granulación.

D. Compresibilidad

La habilidad de los polvos para formar un compacto bajo presión es independiente de las características de compresibilidad de los polvos. Algún indicio de la compresibilidad de una nueva sustancia farmacéutica puede ser fácilmente obtenido utilizando una prensa hidráulica. Los polvos que forman compactos duros bajo la presión aplicada sin exhibir ninguna tendencia a taponarse o astillarse pueden ser considerados como fácilmente compresibles. En general, estos materiales pueden ser tableteados sin ningún recurso para la granulación al utilizar de forma directa excipientes compresibles. Para otros materiales, se deberá recomendar un paso de granulación especialmente cuando se espera que el fármaco constituya la mayoría de la tableta final.

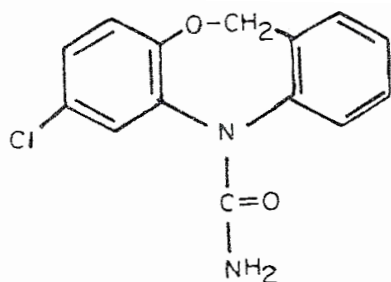
X. Ejemplos de estudios de preformulación

Como se indicó anteriormente, la selectividad es muy importante para el éxito de cualquier programa de preformulación. Para lograr esto se sugiere que los datos sean analizados en el momento en que se vuelvan disponibles para decidir qué áreas garantizan un escrutinio posterior. Los siguientes ejemplos de estudios de preformulación en donde ciertos parámetros no fueron estudiados ilustrará este enfoque. Estos ejemplos también ilustran un formato para organizar y presentar la información.

A. Ejemplo A de preformulación

I. Antecedentes

1. Compuesto: SQ 10,996
2. Nombre químico: 7-cloro-5, 11-dihidrobenzoil [b,e][1,4] oxacepina-5-carboxamida
3. Estructura química



$C_{14}H_{11}ClN_2O_2$ Peso Molecular: 272.71

4. Números de lote: RR001RB y NN006NB

5. Solventes de recristalización: el lote RR001RB fue cristalizado a partir del cloroformo. El lote NN006NB fue cristalizado a partir de un sistema solvente mezclado consistente en acetato etílico y alcohol etílico.

6. Pureza: los lotes RR001RB y NN006NB fueron 99.5 y 99.4% puros como se determinó mediante la cromatografía de capa fina. El lote RR001RB contenía una impureza mientras que el lote NN006NB contenía dos impurezas

7. Categoría terapéutica: anticonvulsivo, antidepresivo

8. Dosis anticipada: aproximadamente 400 mg de dosis única

II. Propiedades organolépticas: el SQ 10,996 es un polvo blanco, inodoro y casi insípido.

III. Examen microscópico: el examen microscópico del polvo “tal como es” reveló que el material era anisotrópico y bi-refringente. Los cristales en el lote RR001RB presentaron facetas sin ninguna forma específica predominante. Los cristales en el lote NN006NB fueron esencialmente rectangulares con facetas no tan definidas como en el lote RR001RB. Los cristales en ambos lotes variaron en diámetro desde 20 hasta 40 μm . En micronización, los cristales en ambos lotes se redujeron a menos de 10 μm en diámetro.

IV. Características físicas

1. Densidad: las densidades de los dos lotes se muestran en la tabla N° 11.
2. Tamaño de partícula
 - a. El lote RR001RB “tal como es” fue examinado utilizando una técnica de difusión de luz. La información se presenta en la tabla N° 12.

Tabla N° 11. Ejemplo A: Densidades de 2 lotes de SQ 10,996

Método	Densidad (g cm^{-3})	
	RR001RB	NN006NB
Suelta	0.34	0.45
Percusión	0.58	0.55

Tabla N° 12. Ejemplo A: Distribución de tamaño de partícula de SQ 10,996, lote RR001RB “tal como es”

Tamaño	Porcentaje
3-10 μm	63.25
Menos de 20 μm	93.13
Menos de 40 μm	99.77
Sobre 40 μm	0.25

Tabla N° 13. Ejemplo A: Distribución de tamaño de partícula del micronizado SQ 10,996

Tamaño	Porcentaje
Menos de 2.58 μm	2.5
Menos de 4.09 μm	17.8
Menos de 5.15 μm	36.8
Menos de 10.3 μm	93.8
Menos de 16.4 μm	98.8
Menos de 20.6 μm	100.0

b. Distribución de tamaño de partícula del lote RR001RB, micronizado, fue medido por el contador Coulter. La información se muestra en la tabla N° 13.

3. Área superficial: el área superficial del lote RR001RB “tal como es” aumentó desde 0.5 hasta 2.7 m^2g^{-1} en micronización
4. Carga estática: ningún lote mostró alguna carga estática aparente. La micronización (RR001RB) resultó en el desarrollo de una superficie estática que fue considerada manejable.
5. Propiedades de flujo: ambos lotes de SQ 10,996 exhibieron buenas características de flujo. No se llevó a cabo medición del ángulo de reposo
6. Compresibilidad: el SQ 10,996 se comprimió bien en un disco duro que mostró cierta tendencia a astillarse. El tableteado de SQ 10,996 puede necesitar la adición de algún agente granulante.
7. Higroscopicidad: el polvo SQ 10,996 (RR001RB) previamente determinado como anhidro mediante el análisis termogravimétrico, no se encontró que haya recogido humedad después de un período de 8 semanas cuando se expuso a temperatura ambiente para humedades relativas de hasta el 90%.
8. Polimorfismo: debido a la baja solubilidad acuosa del fármaco existió un posible problema de biodisponibilidad. Para evitar esta posibilidad, se llevó a cabo una búsqueda intensiva para descubrir una forma más soluble de SQ 10,996. Estos estudios mostraron que la liofilización de una solución de SQ 10,996 en p-dioxano, resultó en la formación de un solvato de dioxano. El secado exhaustivo eliminó el dioxano, dejando una forma polimórfica (claramente demostrada por la difracción de rayos X en polvo y análisis térmico) y es llamada forma II. Se encontró que la solubilidad de la forma II en los sistemas de solventes acuosos a temperatura ambiente era el doble que la de la forma I. Bajo una variedad de condiciones de temperatura y humedad se encontró que la forma II es física y químicamente estable.

IV. Propiedades de solución

1. Suspensión con pH de 1%: aproximadamente 7
2. pKa: no determinado
3. Solubilidad: los datos de solubilidad para los dos lotes de SQ 10,996 se presentan en la tabla N° 14.
4. Efecto de agentes solubilizantes: debido a que la solubilidad en sistemas acuosos se consideró muy baja, se hicieron intentos para solubilizar SQ 10,996 (RR001RB) utilizando diferentes surfactantes. Los datos en la tabla N° 15 ilustran la influencia de diferentes surfactantes en la solubilidad de SQ 10,996.

Tabla N° 14. Ejemplo A: Solubilidades en varios solventes de SQ 10,996

Solvente	Solubilidad a 25°C (mg ml ⁻¹)	
	RR001RB	NN006NB
Agua ^a	0.04	0.04
Buffer fosfato pH 7.2 ^a	0.04	--
HCl 0.1N ^a	0.04	--
Alcohol isopropílico ^b	3.10	3.00
Alcohol metílico ^b	15.30	15.70
Acetona ^b	34.40	34.30
Alcohol etílico ^b	6.90	--

^a La concentración de las soluciones saturadas se determinó espectrofotométricamente al determinar la absorbancia a 290 nm.

^b Determinado gravimétricamente al evaporar un volumen conocido de la solución saturada filtrada y determinar el peso del residuo.

Tabla N° 15. Ejemplo A: Solubilidades en agua de SQ 10,996 en presencia de varios surfactantes

Relación (w/w) surfactante/fármaco	Solubilidad (mg ml ⁻¹) a 25°C en presencia de			
	Laurilsulfato de sodio	Tween 80	Hidroclorito de Sodio	Dioctil sulfosuccinato de sodio
4/100	0.06	--	--	--
8/100	0.08	0.06	0.06	0.05
1/10	0.14	0.07	0.09	0.06
1/5	0.24	0.08	0.10	0.10

Nota: Todas las determinaciones fueron llevadas a cabo utilizando el método espectrofotométrico

5. Coeficiente de partición: el coeficiente de partición agua/n-octanol estaba muy a favor de la fase orgánica. El valor exacto no se determinó.
6. Índices de disolución
 1. Intrínseco: en 1 L de agua destilada con agitación a 100 rpm y a 37°C, el índice de disolución intrínseca del lote RR001RB fue considerablemente menor a 0.1 mg min⁻¹ cm⁻².

Tabla N° 16. Ejemplo A: Disolución de SQ 10,996, Varios tratamientos

Tiempo (min)	Cantidad disuelta (mg ml ⁻¹)							
	SQ 10,996 Forma I	Mezcla f física 1:1 con PEG 6000	Coprecipitado 1:1 con PEG 6000	Mezcla Física 1:1 con PVP	Coprecipitado 1:1 con PVP	SQ 10,996 micronizado granulado con LaurilSO ₄ de Sodio	Coprecipitado 1:1 con F-127 Fluorónico	
10	0.001	0.001	0.002	0.002	0.006	--	--	
20	0.001	0.010	0.010	0.012	0.015	0.032	0.020	
30	0.004	0.016	0.013	0.018	0.015	--	--	
40	0.007	0.018	0.016	0.019	0.020	0.035	0.040	
50	--	0.020	0.017	0.021	0.021	--	--	
60	0.007	0.022	0.019	0.022	0.024	0.038	0.070	

b. Particulada: los estudios de disolución particulada fueron llevados a cabo en cápsulas ligeramente llenas conteniendo 50 mg de SQ 10,996 (RR001RB). Debido a que la disolución de SQ 10,996 fue considerada como lenta, se hicieron intentos para mejorar el índice de disolución. Éstos incluyeron mezclarlo físicamente con un surfactante, coprecipitarlo con un surfactante, micronizarlo y granularlo con lauril sulfato de sodio. En estos ejemplos, las mezclas conteniendo el equivalente a 50 mg de SQ 10,996 se encapsularon y se investigó la disolución. El medio de disolución fue de 500 ml de HCl 0.1 N a 37 °C y se agitó a 50 rpm utilizando la canasta giratoria. La concentración del fármaco disuelto se determinó espectrofotométricamente. Debido a la limitada solubilidad acuosa de SQ 10,996, la disolución fue realizada bajo condiciones de no hundimiento. Los datos son mostrados en la tabla N° 16.

VI. Estabilidad (sólido)

1. Calor: SQ 10,996 (RR001RB) se mantuvo estable después de cuatro semanas a 60 °C cuando se ensayó por cromatografía de capa fina.
2. Humedad: SQ 10,996 (RR001RB) se mantuvo estable después de ocho semanas de exposición a humedad relativa del 50% a 60 °C cuando se ensayó por cromatografía de capa fina.
3. Luz: SQ 10,996 (NN006NB) después de dos semanas de exposición a 900 candelas de iluminación a 33 °C y humedad ambiente no mostró ninguna decoloración o degradación visible cuando se ensayó por cromatografía de capa fina.

VII. Estudios de compatibilidad fármaco-excipientes: se investigaron las interacciones potenciales fármaco-excipientes utilizando el análisis térmico diferencial. Los termogramas se obtuvieron para el fármaco individual y para sus mezclas físicas 1:03, 1:01, y 3:01 y granulaciones acuosas con estearato de magnesio, almidón Sta-Rx 1500, lactosa, dihidrato de fosfato dicálcico, talco, Avicel, almidón de maíz, PEG 6000, Plasdone C y ácido esteárico. Estos estudios fallaron en proporcionar alguna evidencia de una interacción potencial fármaco-excipientes.

VIII. Estabilidad de solución: debido a la excelente estabilidad del estado sólido y la muy deficiente solubilidad acuosa, no se investigó la estabilidad de fase de solución de SQ 10,996.

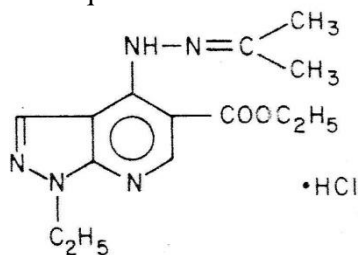
IX. Recomendaciones: el principal problema potencial asociado con SQ 10,996 es su deficiente solubilidad acuosa y su consecuente lenta disolución. Esto podría resultar en una absorción incompleta y lenta. El uso de una forma II más soluble puede aliviar este problema. La buena estabilidad física del estado sólido de la forma II favorece su uso. El método utilizado en el estudio actual para la preparación de la forma II es incómodo y se debería desarrollar un método más fácil que se pudiera utilizar en la fabricación de formulaciones al por mayor. En ausencia de esto último, la micronización de SQ 10,996 seguida por granulación con una solución acuosa de lauril sulfato de sodio aparece como una alternativa prometedora. Un estudio *in vivo* comparando las diferentes alternativas debe tomarse en cuenta a la primera oportunidad para seleccionar la forma correcta de SQ 10,996. El pronóstico de estabilidad para la forma de dosificación en tableta para SQ 10,996 es excelente.

B. Ejemplo B de preformulación

I. Antecedentes

1. Compuesto: SQ 20,009

2. Nombre químico: 1-etil-4[(1-metiletilidieno) hidrazinol]-1H-pirazolo[3,4-b]piridino-5-ácido carboxílico, éster etílico, hidrocloreto (1:1)
3. Estructura química:



Peso molecular: 325.80

4. Número de lote: RR004RA
 5. Solvente de recristalización: acetona y ácido clorhídrico acuoso
 6. Pureza: el lote RR004RA contenía 0.15% de impurezas como se determinó mediante cromatografía de papel.
 7. Categoría terapéutica: psicotrópico
 8. Dosis anticipada: 25 a 50 mg, dosis única
- II. Propiedades organolépticas: el SQ 20,009 es un polvo blanco, con olor aromático característico y sabor amargo.
- III. Examen microscópico: los cristales de SQ 20,009 tienen forma de aguja.
- IV. Características físicas
1. Densidad: se determinaron que las densidades aparentes y compactadas de SQ 20,009 fueron de 3.0 y 3.5 g cm⁻³, respectivamente.
 2. Tamaño de partícula (microscópica): los cristales en forma de aguja de SQ 20,009 tuvieron un rango de anchura desde 2 hasta 10 μm. Al triturar en un pequeño molino de bola la longitud promedio se redujo casi 30 μm de un aproximado de 80 μm.
 3. Área superficial: no se determinó.
 4. Carga estática: el material SQ 20,009 "tal como es" mostró algo de carga estática. La trituración de SQ 20,009 no alteró de manera significativa esta propiedad.
 5. Propiedades de flujo: como era de esperarse de los cristales que tienen forma de aguja, el SQ 20,009 no mostró un flujo muy libre. La trituración del SQ 20,009 mejoró de manera significativa su flujo.
 6. Compresibilidad: el SQ 20,009 se comprimió bien en un disco duro que no mostró tendencia a taponarse o astillarse.
 7. Higroscopicidad: cuando se expuso a un 80% de humedad relativa a temperatura ambiente, el SQ 20,009 no recogió ninguna humedad en un período de 24 horas.
 8. Polimorfismo: el problema potencial asociado con el SQ 20,009 es su inestabilidad en soluciones. Por esta razón es deseable un material menos soluble. Sin embargo, la alta solubilidad del material hace poco probable que se pueda descubrir una forma suficientemente menos soluble. Por esta razón no se llevó a cabo una investigación de polimorfismo del SQ 20,009. La base libre del SQ 20,009 es un líquido oleoso y no es considerado adecuado para el desarrollo de una forma de dosificación sólida.

V. Propiedades de solución

1. Suspensión con pH de 1%: 1.9
2. pKa: 2.04

3. Solubilidad: el SQ 20,009 es excesivamente soluble en agua y alcoholes de bajo peso molecular. En sistemas acuosos se disuelve en exceso de 400 mg ml^{-1} y en alcoholes de bajo peso molecular se disuelve en exceso 100 mg ml^{-1} ; debido a la alta solubilidad, no se intentó una determinación exacta de la solubilidad.
 4. Coeficiente de partición: no determinado
 5. Disolución (particulada): las cápsulas conteniendo 50 mg de SQ 20,009 mostraron una disolución del 100% en 15 minutos. La disolución se estudió en 1 L de agua a 37°C con un índice de agitación de 100 rpm utilizando la canasta giratoria.
- VI. Estabilidad (sólido):
1. Calor: SQ 20,009 se encontró estable después de 12 meses a 50°C y humedad ambiente.
 2. Humedad: la exposición de SQ 20,009 a una elevada humedad relativa del 80% mostró una decoloración visible después de 8 semanas. No se ensayaron las muestras.
 3. Luz: a una exposición de 900 candelas de iluminación a 33°C y a humedad ambiente, el SQ 20,009 mostró signos amarillentos después de dos semanas.
- VII. Estudios de compatibilidad fármaco-excipientes:
1. Análisis térmico diferencial: utilizando proporciones de peso de 1:3, 1:1 y 3:1, las mezclas de estearato de magnesio, ácido esteárico, lactosa y Avicel con el fármaco mostraron una interacción solamente con el estearato de magnesio.
 2. Cromatografía de capa fina: las mezclas de SQ 20,009 y estearato de magnesio, lactosa, ácido esteárico y almidón Sta-Rx 1500 se mantuvieron estables después de 8 meses a 50°C y 12 meses a temperatura ambiente
- VIII. Estabilidad de la solución: las soluciones acuosas de SQ 20,009 mostraron cambios rápidos dependientes del tiempo en el espectro ultravioleta. Los análisis de la información y las muestras degradadas mostraron que la mitad base de Schiff de SQ 20,009 experimentó hidrólisis reversible al correspondiente compuesto de hidracina y acetona. La hidrólisis fue dependiente del pH. Las vidas medias para hidrólisis a 37°C en medios de diferentes pH se muestran en la tabla N° 17. La función éster en SQ 20,009 es también susceptible a hidrólisis. Los estudios con un ácido análogo estructural 1-etil-4-butilamino-1H-pirazolo [3,4-b] piridino-5-carboxílico, éster etílico mostraron que la función éster experimentó hidrólisis significativa solamente bajo condiciones alcalinas.
- IX. Recomendaciones: bajo condiciones ácidas el SQ 20,009 se hidroliza rápidamente; para evitar la inactivación de SQ 20,009 por la acidez gástrica, se debería considerar el uso de la menos soluble sal de pamoato.

Tabla N° 17. Ejemplo B: vidas medias para la hidrólisis de SQ 20,009 bajo varias condiciones de pH a 37°C

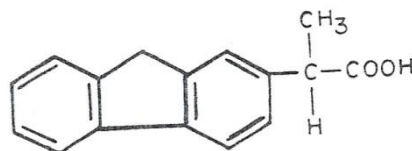
Condición de pH	T $\frac{1}{2}$ (min)
HCl 0.1 N	5
HCl 0.1 N	50
pH 3.0	70
pH 4.0	150

También se debería considerar el uso de una forma menos soluble para solventar el problema de sabor amargo. Debido a la susceptibilidad hidrolítica de SQ 20,009 debe evitarse el uso de un agente granulante de base acuosa. Debido a la dosis relativamente baja del SQ o 20,009, su deficiente flujo no parece presentar ningún problema significativo. Sin embargo el SQ 20,009 debe ser molido para mejorar su flujo y permitir una mejor homogeneidad.

C. Ejemplo C de preformulación

I. Antecedentes

1. Compuesto: Cicloprofeno (SQ 20,824)
2. Nombre químico: α -metil-9H-fluoreno-2-ácido acético
3. Estructura química



$C_{16}H_{14}O_2$

Peso Molecular: 238.29

4. Números de lote: EE003EA
EE007EA
EE009EC
 5. Solventes de recristalización: los lotes EE003EA y EE007EA fueron recristalizados con acetona-agua. El lote EE009EC fue precipitado con una solución acuosa amoniacal con ácido acético.
 6. Pureza: los lotes EE003EA, EE007EA y EE009EC contenían 3.4, 1.0 y 0.7% de impurezas respectivamente, cuando se ensayaron por cromatografía de capa fina.
 7. Categoría terapéutica: antiinflamatorio sin esteroides
 8. Dosis anticipada: 100 a 250 mg
- II. Propiedades organolépticas: el cicloprofeno es un polvo color crema pálido, prácticamente inodoro e insípido.
- III. Examen microscópico: el examen microscópico de los tres lotes de cicloprofeno mostró que los polvos fueron anisotrópicos y birrefringentes. Los cristales eran plateados y variaban en diámetro de 1 a 50 μm .
- IV. Características físicas
1. Densidad: las densidades por método de percusión, suelta y verdadera del lote EE007EA se determinaron que fueron de 0.22, 0.33 y 1.28 g cm^{-3} , respectivamente.
 2. Tamaño de partícula: el rango de tamaño de partícula del lote EE007EA fue de uno a 50 μm . Aproximadamente el 30% de las partículas contadas estaban abajo de 10 μm , con aquellas abajo de 5 μm contadas para cerca del 50% de las partículas.
 3. Área superficial: se determinó que el área superficial del lote EE007EA fue de 1.05 m^2g^{-1} . En el molido el área superficial aumentó a 3.50 m^2g^{-1} .
 4. Carga estática: los tres lotes de cicloprofeno mostraron carga estática significativa. El problema de la carga estática se acentuó con el molido. El

molido después de mezclar con un excipiente tal como la lactosa ayudó significativamente a reducir la carga.

5. Propiedades de flujo: los tres lotes de cicloprofeno mostraron deficientes características de flujo. Al moler, el material formó pelotas en los agregados y tuvo un flujo extremadamente deficiente. Granulando los materiales molidos y sin moler con agua, mejoró significativamente el comportamiento del flujo.
6. Compresibilidad: el cicloprofeno se comprimió bien en discos duros brillantes que no mostraron tendencia a taponarse o astillarse.
7. Higroscopicidad: el cicloprofeno adsorbió menos del 0.1% de humedad después del almacenamiento en una atmósfera de humedad relativa del 88% a 22 °C durante 24 horas.
8. Polimorfismo: el cicloprofeno fue recrystalizado de 23 diferentes solventes individuales y 13 mezclas de solvente-agua y de mezclas súper enfriadas. No se obtuvo ninguna evidencia concluyente de la existencia de polimorfismo.

V. Propiedades de solución

1. Suspensión con pH al 1%: 5.3
2. pKa: se obtuvo un valor de 4.1 utilizando los métodos de solubilidad y espectrofotométricos.
3. Solubilidad: se presentan en la tabla N° 18 los datos de solubilidad para el cicloprofeno.
4. Coeficiente de partición: el coeficiente de partición (aceite/agua) del cicloprofeno entre acetato de amilo y el buffer citrato-fosfato de McIlvane con un pH de 7.3 a 37 °C se determinó que era de 17.0.
5. Índices de disolución:
 - a. Intrínseco: en 1 L de buffer fosfato 0.05 M con pH de 7.2, el índice de disolución intrínseco del lote EE007EA fue de $2.1 \times 10^{-3} \text{ mg min}^{-1} \text{ cm}^{-2}$.
 - b. Particulado: se llevaron a cabo estudios de disolución en cápsulas ligeramente llenas conteniendo 200 mg de cicloprofeno molido y sin moler (EE007EA) y 400 mg de granulaciones acuosas de mezclas 1:1 de cicloprofeno molido y sin moler con lactosa anhidra.

Tabla N° 18. Ejemplo C: solubilidad del cicloprofeno en varios solventes a 25 °C

Solvente	Solubilidad (mg mL ⁻¹)
Agua	0.06
HCl 0.1 N	0.01
Buffer pH 7.0	1.10
Alcohol isopropílico	~50
Alcohol metílico	~80
Alcohol etílico	~75
Cloruro de metileno	>100

El medio de disolución fue 1 L de buffer fosfato 0.05M con pH de 7.2 a 37 °C y agitado a 50 rpm. Bajo estas condiciones las granulaciones 1:1 se disolvieron más rápidamente dentro de 30 minutos. Los valores DT 50% (el tiempo necesario para disolución del 50%) para el cicloprofeno molido y sin moler fueron de 50 y 40 minutos, respectivamente. La disolución más lenta del material molido se cree que se debió a la aglomeración de polvo, resultando en la reducción de efectiva área superficial.

- VI. Estabilidad (sólido):
1. Calor: después de seis meses de almacenamiento a 50 °C y humedad ambiente, el cicloprofeno (los tres lotes) mostraron aproximadamente un 4% de degradación cuando se examinaron por cromatografía de capa fina.
 2. Humedad: después de 1 mes a 40 °C y humedad relativa del 75%, el cicloprofeno (los tres lotes) no mostraron degradación detectable.
 3. Luz: en exposición a la luz el cicloprofeno se volvió amarillo. Las muestras de cicloprofeno expuestas a 900 candelas de iluminación se volvieron intensamente amarillas después de 5 días. Las muestras expuestas contenían hasta cinco productos de degradación cuando se ensayaron por cromatografía de capa fina y se contaron por menos del 2% de degradación del Cicloprofeno.
- VII. Estudios de compatibilidad fármaco-excipientes: las mezclas en las proporciones 1:1, 1:3 y 3:1 de cicloprofeno (EE007EA) con ácido alginico, celulosa micro cristalina, fosfato de calcio, gelatina, lactosa, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, lauril sulfato de sodio, almidón de maíz, ácido esteárico y talco fueron examinadas utilizando análisis térmico diferencial. Este estudio falló en proporcionar alguna evidencia de interacción potencial. El almacenamiento de estas mezclas durante 1 semana a 70 °C y a una humedad relativa del 75% y hasta 8 semanas a 40 °C y a una de humedad relativa del 75%, seguido por su examen por cromatografía de capa fina, falló en proporcionar alguna evidencia de degradación.
- VIII. Recomendaciones: las principales áreas problemáticas potenciales asociadas al cicloprofeno son su baja solubilidad, deficiente disolución, deficiente flujo y deficiente estabilidad fotolítica. Los intentos para encontrar un polimorfo más soluble no tuvieron éxito. La granulación del polvo es necesaria para mejorar tanto su flujo como su disolución. Debe evitarse cualquier rozamiento de cicloprofeno que contenga el problema de la carga estática. Debido a su inestabilidad fotolítica el cicloprofeno debe ser protegido de la luz tanto como sea posible. Debe darse consideración a la incorporación de un colorante amarillo en las tabletas para enmascarar cualquier decoloración catalizada por la luz.

5.1.2. DISEÑO Y FORMULACION DE TABLETAS

Gilbert S. Banker y Garner E. Peck
Purdue University
West Lafayette, Indiana

George Baley
The Upjohn Company
Kalamazoo, Michigan

La formulación de formas de dosificaciones sólidas orales y de tabletas en particular ha sufrido un cambio y desarrollo rápido durante las últimas décadas con el surgimiento de la pre-compresión, alimentación de matriz inducida, prensa de alta velocidad y actualmente de ultra alta velocidad, sistemas automatizados de control de peso y la disponibilidad de muchos materiales nuevos de compresión directa. Más recientemente, nuevos conceptos y regulaciones federales orientadas a la biodisponibilidad y bioequivalencia y a la validación están impactando sobre la formulación de tabletas, diseño y fabricación.

Una vez, las lujosas píldoras bañadas en oro se fabricaron y comercializaron con poco conocimiento de su actividad farmacológica. Apariencia y posterior estabilidad de la forma de dosificación fueron los primeros requerimientos de las preparaciones farmacéuticas. La introducción de la píldora friable denotó en parte la comprensión que los medicamentos sólidos, de alguna manera, deben desintegrarse dentro del cuerpo para que el paciente se beneficie del fármaco. Ahora conocemos que la desintegración y la disolución por sí solas no garantizan la actividad terapéutica. Como ejemplo de este punto, Meyer *et.al.*, [1] presentaron información de 14 productos de nitrofurantoína que fueron evaluados tanto *in vitro* como *in vivo*. Todos los productos evaluados cumplieron especificaciones de la USP XVIII para contenidos de fármaco, tiempo de desintegración e índice de disolución; sin embargo, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la biodisponibilidad.

El diseño de una tableta usualmente involucra una serie de compromisos de parte del formulador, desde producir las propiedades deseadas (por ejemplo, resistencia a la friabilidad o abrasión mecánica, desintegración y disolución rápida) frecuentemente involucra competir por objetivos. El equilibrio y selección correcta de materiales de excipientes para cada ingrediente activo o combinación de ingredientes en la formulación de una tableta para lograr la respuesta deseada (esto es, producción de un producto seguro, efectivo y altamente confiable) en la práctica no es una meta sencilla de lograr. Agregando este hecho la necesidad actual de desarrollar formulaciones de tabletas y métodos de procesamiento que pueden ser (o que puedan en un futuro ser) validados y la complejidad del diseño de tableta se incrementa más en el desarrollo farmacéutico contemporáneo.

El diseño y formulación de tabletas se puede describir como el proceso a través del cual el formulador asegura que se entregue la cantidad correcta de fármaco en la forma correcta

en o sobre el tiempo adecuado al índice adecuado y en el lugar deseado, mientras se mantiene su integridad química protegida hasta ese punto. Teóricamente, un proceso validado de formulación y producción de tabletas es uno en el cual el rango en la variación de las especificaciones de componentes y propiedades físicas de las propiedades de calidad de la tableta producida es conocido en base a causa y efecto. Se sabe que las especificaciones de materias primas, a sus límites y cuando se consideran como efectos de interacción de las peores combinaciones posibles, no pueden producir un producto que esté fuera de especificación desde ningún punto de vista. Similarmente un proceso validado de fabricación de tabletas es aquel que, cuando se consideran todas las variables de operación que pudieran encontrarse en la práctica a cualquier extremo y bajo las peores circunstancias posibles, producirá productos que estén dentro de las especificaciones. La validación total de un producto de tableta incluye todos los efectos de combinación que involucra la formulación, las variables de materia prima, las variables de procesamiento, así como también sus efectos de interacción, para garantizar que cualquier sistema producido estará dentro de las especificaciones totales del producto.

La cantidad de un fármaco que sea suficiente para provocar la respuesta terapéutica requerida o deseada, puede estar afectada por varios factores. En el caso de fármacos oficiales o compendiados, los niveles de dosificación han sido predeterminados; con ciertos fármacos (por ejemplo, la griseofulvina), la eficiencia de absorción se ha demostrado que la eficiencia de absorción depende del tamaño de partícula y el área superficial específica del fármaco. Al reducir el tamaño de partícula de tales fármacos, el nivel de dosificación puede reducirse a la mitad o más y aún así producir la misma respuesta biológica.

La forma en la cual se absorbe el fármaco puede afectar su actividad. La mayoría de los fármacos normalmente son absorbidos en solución del intestino. Debido a que el proceso de absorción de la mayoría de fármacos administrados oralmente es rápido, el índice de solución del fármaco será el paso de limitación del índice desde el punto de vista de actividad y nivel sanguíneo.

Así, debemos considerar la contribución e influencia de los componentes activos y no activos -tanto separadamente como juntos- para medir su impacto sobre la respuesta farmacológica de cualquier sistema de tabletas. El tiempo de administración puede afectar el cuándo y cómo actuará el fármaco (y en cierto grado donde actúa) y será discutido más adelante en la sección III.A. También, el tiempo de administración puede ser crucial a modo de reducir la irritación gástrica (electrolitos fuertes no recubiertos se administran comúnmente después de la comida); para reducir interacciones de fármacos con la comida (formación de complejos insolubles entre el calcio de la leche y algunos antibióticos) reduciendo su biodisponibilidad o para mejorar la solubilidad y biodisponibilidad de ciertos fármacos en los alimentos (grasas principalmente) a través de su administración con alimentos (por ejemplo, la griseofulvina). A menudo se indica una estrategia de formulación de tabletas y un diseño particular dependiendo de factores como el tiempo, más la relación y justificación de liberación lenta, intermedia o rápida del fármaco, así como también otras consideraciones de liberación.

Se han escrito muchos artículos excelentes sobre tecnología de tabletas, incluyendo varios aspectos de formulación. Cooper [2] presentó una monografía realizada sobre las contribuciones desde 1964 a 1968 en las áreas de formulación de tabletas, procesamiento, estándares de calidad y bio-fármacos. Posteriormente, Cooper y Ress [3] continuaron la redacción e incluyeron tópicos similares cubriendo el período de 1969 a 1971. Capítulos recientes del libro sobre tabletas incluyen aquellos por Banker [4] y Sadik [5].

El presente capítulo detallará las consideraciones generales del diseño de tabletas; describirá un enfoque sistemático al diseño de tabletas, incluyendo el uso práctico de datos de preformulación; describirá los excipientes de tableta utilizados comúnmente con particular énfasis en sus ventajas y limitantes o desventajas y

presentará algunos enfoques generales sobre formulación de tabletas. Se proporcionará al lector amplias referencias a la literatura con lecturas dirigidas a tópicos donde se pueda obtener información adicional. Como es imposible cubrir exhaustivamente un tópico tan amplio como lo es la formulación de tabletas y su diseño en un solo capítulo de un libro, la meta de este capítulo es cubrir los conceptos principales y enfoques, incluyendo el pensamiento más reciente dirigido a la validación, optimización y métodos programáticos relacionados con la formulación, diseño y procesamiento de tabletas comprimidas.

I. Estudios de preformulación

El primer paso en cualquier actividad de diseño o formulación de tabletas es la consideración cuidadosa de los datos de preformulación. Es importante que el formulador tenga un perfil fisicoquímico completo de los ingredientes activos disponibles, antes de iniciar una actividad de desarrollo de formulación. La compilación de esta información es conocida como preformulación. Usualmente es responsabilidad del área de investigación química farmacéutica proporcionar la información que se muestran a continuación acerca de las sustancias farmacéuticas.

1. Estabilidad (estado sólido): luz, temperatura, humedad
2. Estabilidad (solución): estabilidad excipiente-fármaco (análisis térmico diferencial u otros métodos acelerados)
3. Propiedades físico mecánicas: tamaño de partícula, densidad total y aparente, forma cristalina, compresibilidad, foto-micrográficas, punto de fusión, sabor, color, apariencia, olor
4. Propiedades físico químicas: solubilidad y perfil pH de solución/dispersión (agua, otros solventes)
5. Disolución *in vitro*: fármaco puro, precomprimido de fármaco puro, diálisis de fármaco puro, absorbabilidad, efecto de excipientes y surfactantes

Los propósitos básicos de la actividad de preformulación son el de proporcionar las bases racionales para los enfoques de formulación, maximizar las oportunidades de éxito en la formulación de un producto aceptable y proporcionar finalmente una base para optimizar la calidad del producto farmacéutico y su desempeño. Seguidamente a la recepción de la información de preformulación el formulador puede preparar una declaración resumida general acerca del fármaco y sus propiedades relativas a la formulación de tabletas. A menudo esta declaración debe también tomar en cuenta las necesidades generales o especiales o preocupaciones de los grupos médicos y de mercadeo para este fármaco. Una declaración típica puede ser como la siguiente.

El compuesto X es un sólido blanco cristalino con olor a piridina y sabor amargo, que puede requerir un recubrimiento protector (película o azúcar). Muestra excelentes propiedades de compresión y no se ha observado que posea ningún polimorfo. Es no higroscópico, tiene baja solubilidad en agua y es moderadamente volátil. Es un medio ácido con un pKa de 3.1 y una dosis proyectada de 50 a 100 mg. El compuesto es soluble en solventes orgánicos y medios acuosos a un pH de 7.5. Bajo un pH 5 es moderadamente soluble. En el estado seco es física y químicamente estable. Este producto, aunque requiere protección de recubrimiento, se debe diseñar para liberación por disolución rápida del fármaco (el fármaco es un medio ácido, presumiblemente se absorba mejor en el intestino). No se observaron problemas de estabilidad química severos. La volatilidad de la forma tableteada debe revisarse y puede requerir empaque especial.

II. Un enfoque sistemático al diseño de tabletas

Se sugiere un enfoque sistemático o programático al diseño de tabletas basado en los siguientes pasos:

1. Identificación del sitio óptimo para la liberación del fármaco a lo largo del tracto gastrointestinal para el fármaco en particular (se asume una ruta de administración oral)
2. identificación del método de fabricación (por ejemplo, compresión directa, granulación húmeda, doble compresión)
3. Selección de ingredientes candidatos de fórmula compatible
4. Preparación de formulaciones de prueba para evaluación *in vitro* e *in vivo*
5. Pruebas *in vitro*
6. Pruebas *in vivo* en animales y humanos, o humanos directamente
7. Desarrollo de estabilidad, biodisponibilidad, validación y otra información requerida para nuevos fármacos bajo un NDA

A. Sitio óptimo para la liberación del fármaco a lo largo del tracto gastrointestinal

La determinación de este factor está basada en dos consideraciones: en qué región del intestino el fármaco en particular será mejor o bien absorbido y cuál será la estabilidad química del fármaco en el ambiente de los variados segmentos del intestino donde estará expuesto. Este tema se discute en la sección III.A.2.

B. Identificación del método de fabricación

El método preferido de fabricación de tabletas es la compresión directa, por las siguientes 4 razones principales: 1) es el enfoque más barato debido a que es un proceso básico de dos pasos (si los componentes tienen el tamaño apropiado de partícula), que involucra solamente el mezclado y la compresión y evita las más costosas de las operaciones unitarias, el secado. 2) Es el método más rápido y más directo de producción de tabletas. 3) Tiene menos pasos en la fabricación, menos variables de formulación (en formulaciones simples) y menos efectos de interacción para validar y por lo tanto es más "validable". 4) Tiene el potencial de conducir al producto más biodisponible (lo cual puede ser crítico si la biodisponibilidad es un problema) debido a que se evitan los aglutinantes húmedos y la doble compresión (ambos factores tienen el potencial para reducir y tienden a reducir los índices de disolución del fármaco).

C. Selección de ingredientes compatibles de formulación

Casi todas las formulaciones de tabletas contienen uno o más vez desintegrantes para efectuar la disgregación de la tableta en partículas más pequeñas y facilitar la disolución de los ingredientes activos; la mayoría de formulaciones contienen diluyentes o materiales de relleno a menos que la dosis del fármaco exceda los 250 a 400 mg y la mayoría de las formulaciones contienen un aglutinante que promueve la aglutinación y cohesión en el compacto. Algunos desintegrantes y rellenos que tienen buenas cualidades de compresión también pueden funcionar, total o en parte, como aglutinantes. Otros componentes excipientes (no activos, no fármacos) pueden agregarse por una variedad de razones como se nota más adelante en este capítulo (por ejemplo, colores, sabores, edulcorantes, principios retardantes, agentes de recubrimiento). La mayoría de compañías farmacéuticas tienen algún número limitado de desintegrantes favoritos y

rellenos que ellos prefieren utilizar, basados en la experiencia e historia pasada de éxito, consideraciones de procesamiento o costo, experiencia con el distribuidor o simplemente predisposición personal del formulador. Entonces el problema para un nuevo fármaco o un fármaco con el cual el formulador carece de experiencia, es el de seleccionar los materiales excipientes que serán tanto química como físicamente compatibles con el fármaco. La cuestión está compuesta por el hecho de que las tabletas son compactaciones y mientras las mezclas pulverulentas pueden ser adecuadamente estables, el contacto físico más cercano de las partículas de materiales potencialmente reactivos podría conducir a inestabilidad. El perfil de preformulación típico de un nuevo fármaco es usualmente de valor limitado para el formulador en asegurarle que las combinaciones particulares de fármaco-excipiente producirán adecuada estabilidad en la forma de tableta. Un problema añadido es que al formulador le gustaría identificar los candidatos a excipientes más compatibles dentro de los días del inicio del trabajo para desarrollar un nuevo fármaco en una forma de dosificación de tableta, en vez de producir una serie de compactaciones, colocarlas en estabilidad y luego esperar semanas o meses para esta información.

Simón [6], al informar sobre el desarrollo de sistemas de preformulación sugirió un enfoque acelerado, utilizando análisis térmico, para identificar posibles combinaciones compatibles o incompatibles de fármaco -excipiente. En este procedimiento, se hacen mezclas del fármaco y de los materiales excipientes respectivos en una proporción de 1:1 y se somete a análisis térmico diferencial. Se usa una proporción 1:1, aunque esta no sea la proporción anticipada de la forma de dosificación final, a modo de maximizar la probabilidad de detectar una reacción física o química, si ocurriera alguna. Los análisis se hacen en celdas visuales y las observaciones físicas acompañan al análisis térmico. Los termogramas obtenidos con las mezclas fármaco-excipiente son comparados con los termogramas del fármaco individual y del excipiente individual. Se consideran como significativos los cambios en los termogramas de la mezcla, tales como cambios inesperados, depresiones y adiciones o pérdidas de los picos. Simón [6] ha proporcionado un ejemplo del tipo de información que puede obtenerse de dicho estudio por los datos mostrados en la figura N° 21. El pico térmico debido al fármaco individual se perdió cuando se llevó a cabo el análisis térmico del fármaco en combinación con el lubricante comúnmente utilizado, el estearato de magnesio. Esto fue una evidencia fuerte de una interacción entre estos materiales.

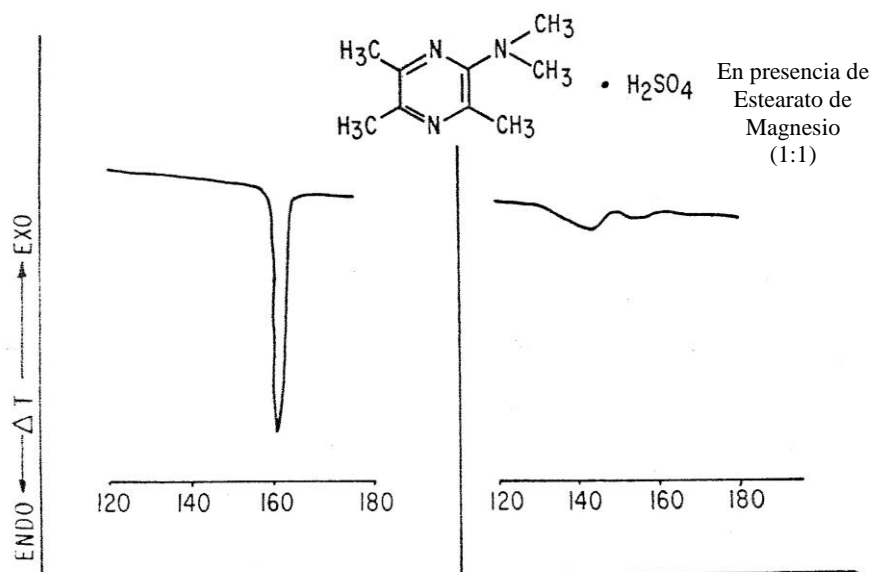


Figura N° 21. Termogramas mostrando la endoterma de fusión del sulfato de triampicina y la pérdida de la endoterma en presencia del estearato de magnesio.

Se confirmó subsecuentemente por otros estudios de temperatura elevada que el fármaco se descomponía rápidamente en la presencia del estearato de magnesio y otros compuestos básicos. Simón concluyó que el análisis térmico diferencial puede ayudar inmensamente en la evaluación de nuevos compuestos y en su tamizado para compatibilidad con varios excipientes para formas de dosificación sólidas. La combinación de datos visuales y físicos que resulta del análisis térmico diferencial de fármacos con excipientes se sugiere como un enfoque programático para el tamizaje muy rápido de las combinaciones fármaco-excipiente para compatibilidad.

D. Preparación de formulaciones de prueba para evaluación *in vitro*

Dependiendo de la cantidad de la nueva sustancia farmacéutica disponible, las formulaciones de prueba deben ser evaluadas preliminarmente en tamaños de lotes muy pequeños, tal vez un lote sería suficiente para hacer solamente de 10 a 20 tabletas. Esto es más factible de hacer con el enfoque de compresión directa y es más difícil de hacer y de obtener datos significativos utilizando granulación húmeda. Las tabletas son preparadas frecuentemente en estos estudios utilizando prensas motorizadas hidráulicas equipadas con un medidor de fuerza directa; con tal equipo y utilizando un fármaco y excipientes bien estandarizados (especialmente con referencia al tamaño de partícula) puede estimarse la compresibilidad de una formulación individual o una serie de formulaciones. Bajo una carga fija, la formulación más compresible experimentará más consolidación, produciendo tabletas-para un peso dado y una proporción de fármaco excipientes-con un grosor de corona reducido (dimensión parte superior a inferior), como el que se midió individualmente con un micrómetro o como una pila de tabletas preparadas idénticamente. Las formulaciones más compresibles producirán también tabletas de densidad aumentada. Al seleccionar excipientes que están indicados como compatibles con el fármaco, podrá juzgarse preliminarmente la compresibilidad a una muy pequeña escala a través de esta técnica. La técnica también ofrece la ventaja que la cantidad de materiales a ser comprimidos es relativamente invariable (se pesa individualmente en una balanza analítica) y la variable de la condición y desempeño de la máquina tableteadora se elimina en gran medida. Las desventajas del método son que requiere cuidado y atención en detalle y puede volverse trabajoso y tedioso. La siguiente serie de pasos en el orden dado puede ser útil en el desarrollo de las primeras formulaciones de prueba.

1. Establezca la dosis farmacéutica probable o deseada para el producto.
2. Establezca la dimensión y forma deseada de la tableta.
3. Estime el peso probable de una tableta individual como se definió en el paso 2. Éste se puede estimar de forma cercana al producir pocas tabletas individuales en una prensa hidráulica, en base en las dosis del fármaco y excipiente más probables. Este paso puede también reportar datos preliminares de compresibilidad y posibles problemas de compresibilidad, de haberlos.
4. Determine el método probable de fabricación (compresión directa, doble compresión, granulación húmeda). Del paso 3 mencionado anteriormente, los datos de preformulación para un nuevo fármaco o el conocimiento del método de fabricación para un fármaco similar o idéntico, pueden proporcionar contribución en esta decisión. Como se notó previamente, a menos que existan circunstancias de mitigación, la compresión directa es usualmente el método preferido de fabricación.
5. Establezca aproximadamente la cantidad de desintegrante y otros ingredientes de excipientes requeridos--exclusivamente del relleno. Agregar los pesos de estos materiales al peso del fármaco por tableta (o por unidades múltiples de tabletas) y reste este total del peso

aproximado de tableta determinado en el paso 3 anteriormente mencionado. La respuesta es el peso del diluyente necesario para llevar cada tableta (o cantidad de tabletas) al peso deseado. Si la granulación húmeda será el proceso a emplearse, este paso de la secuencia es más complicado. Si se emplea un agente granulante tal como glucosa líquida, que contiene una alta concentración de sólidos, puede requerirse un estimado del volumen del aglutinante líquido necesario para "humedecer la masa" de una cantidad de polvo particular. El peso de los sólidos agregados a la formulación, después del secado del aglutinante líquido, debe entonces ser determinado y deducido del peso del relleno requerido para lograr el peso deseado de la tableta.

La prueba y error generalmente llevará al mismo fin, pero la progresión de cinco pasos y métodos mencionados anteriormente reducirá usualmente la necesidad de prueba y error y para permitirá muchas formulaciones llegar al peso deseado de tableta y al índice fármaco-excipiente buscado en el primer intento.

E. Prueba *in vitro*

Las diversas pruebas físicas y químicas que pueden y deben ser conducidas como parte de la evaluación de cualquier nueva formulación propuesta se describen en otras partes de este volumen.

F. Prueba *in vivo*

Los procedimientos de prueba *in vivo* apropiados para tabletas y otras formas de dosificación sólidas se tratan también en el Capítulo 6 del volumen II de esta serie. En algunos casos las pruebas *in vivo* de formulaciones de tabletas involucran estudios en animales previos a los estudios en humanos; en otros casos las formulaciones de tabletas son estudiadas directamente en humanos. Los estudios en animales son conducidos frecuentemente para nuevas formas de dosificación previos a la estudios más costosos en humanos, por una o más de las siguientes razones: establecer al menos preliminarmente la factibilidad de la forma, de acuerdo a su función o modo de operación propuesto; verificación o establecimiento preliminar de seguridad; estudios de toxicidad (particularmente irritación) o estudios farmacocinéticos en un modelo animal.

Cuando se realizan estudios *in vivo* en humanos, especialmente para un nuevo fármaco para el cual no existen productos estándares o para un fármaco con problemas obvios de biodisponibilidad puede ser deseable o inclusive esencial el conducir tales estudios con más de una formulación. Esto es particularmente cierto si la meta del diseño de un producto es optimización del producto y un objetivo primario es maximizar la biodisponibilidad o lograr un determinado nivel sanguíneo o respuesta contra perfil de tiempo.

G. Desarrollo de datos de estabilidad, biodisponibilidad, validación y clínicos para nuevos fármacos

Como se requiere bajo una aplicación de nuevo fármaco, este paso final se toma en la formulación seleccionada después de que el proceso ha sido aumentado a escala de un lote de producción completo. Bajo el nuevo concepto de validación una inmensa nueva carga de trabajo es colocada en el grupo de desarrollo farmacéutico, el grupo de planta piloto y posiblemente el departamento de producción, para lograr las metas de validación como se definieron previamente. Como regla general, entre menos

compleja sea la fórmula, mejor definidas las especificaciones del fármaco y los excipientes y entre menos pasos en un proceso más simple y directo será más fácil el proceso de validación. También, entre menos rígidas y menos críticas sean las especificaciones que definan la calidad del producto final, más directo y simple será el proceso de validación. La necesidad de validar ciertos productos en tabletas proporcionará un gran ímpetu a la optimización del diseño de tableta y su procesamiento en el futuro, debido a que la base de datos requerida para la validación será a menudo en gran medida adecuada, (si no totalmente, en algunos casos) para el modelaje y optimización necesarios.

III. Componentes de tabletas y aditivos

A. Ingredientes activos

1. Consideraciones generales

Ampliamente hablando, dos clases de fármacos son administrados oralmente en formas de dosificación de tableta. Éstos son 1) fármacos insolubles que se pretende ejerzan un efecto local en el tracto gastrointestinal (tales como los antiácidos y absorbentes) y 2) fármacos solubles que se espera ejerzan un efecto farmacológico sistémico después de su disolución en el intestino y subsecuente absorción; con cada clase de fármacos debe prestarse atención muy cuidadosa a la formulación y diseño del producto así como también a los métodos de fabricación a modo de producir un producto eficaz y confiable. La meta en el diseño de forma de dosificación de tableta para estas dos clases de fármacos es diferente. Cuando se trabaja con fármacos insolubles cuya acción es usualmente afectada fuertemente por fenómenos superficiales (tales como los antiácidos y absorbentes) es crítico que un producto sea diseñado de tal forma que se re-disperse fácilmente para producir un tamaño de partículas y un área superficial grande. Por consiguiente, el efecto de formulación, granulación y tableteado en las propiedades superficiales del material y la habilidad para regenerar un material en el intestino con propiedades superficiales óptimas es crítico.

En el caso de productos farmacéuticos que se pretende ejerzan un efecto sistémico, el diseño de una forma de dosificación que se desintegre y disuelva rápidamente puede o no ser crítico, dependiendo de si el fármaco es absorbido en el tracto gastrointestinal superior o más generalmente a lo largo del tracto gastrointestinal y que se base también en las propiedades de solubilidad del fármaco en o sobre su sitio de absorción. Sin embargo, las formas de dosificación deben ser diseñadas para desintegrarse o disolverse para liberar el fármaco en una forma disponible en o sobre la región de absorción en el intestino.

El farmacéutico de desarrollo usualmente no tiene mucho de donde escoger en la selección de la forma química de un ingrediente activo. Los programas de tamizaje de fármacos pueden no ofrecer varias formas de sales o ésteres del fármaco como candidatos para una exigencia terapéutica particular. En vez de esto el formulador, provisto con pequeñas cantidades de un ingrediente activo en una forma particular para evaluar en estudios de preformulación, se encuentra con la tarea de desarrollar una tableta que puede no ser capaz de manejar solamente fármacos de las mismas propiedades físicas y químicas que las de la muestra pequeña. Cuando grandes lotes se vuelven disponibles, generalmente meses después, frecuentemente difieren en propiedades físicas, haciendo necesaria una modificación de la formulación y del procesamiento. El programa de preformulación puede sugerir una forma de sal particular del fármaco que sea menos higroscópica, más estable, etc. Es imperativo que las propiedades físicas del ingrediente activo sean ampliamente comprendidas previo al momento de finalización de la fórmula. De hecho, estas propiedades pueden proporcionar una base racional para un diseño de tableta particular, tal como disolución rápida para un fármaco que probablemente se absorberá mayormente

en el intestino superior o la necesidad de forma entérica u otras formas de protección gástrica para un fármaco lábil en medio ácido.

Aunque casi todas las tabletas requerirán la adición de componentes no activos o excipientes, que produzcan una liberación satisfactoria del fármaco, que tengan propiedades físicas y mecánicas aceptables y que faciliten su fabricación, el formulador no debe estar ansioso de iniciar a adicionar excipientes hasta que las propiedades del fármaco sean ampliamente entendidas. Si una sustancia posee la estructura cristalina adecuada, se puede comprimir directamente en una tableta sin ningún tratamiento posterior. Existen relativamente muy pocos de estos materiales (activos o excipientes) y su número disminuye posteriormente si uno considera solamente materiales con actividad terapéutica. Jaffe y Foss [7] confirmaron que generalmente los fármacos de estructura cúbica cristalina son compresibles directamente, debido a que en la compresión los cristales se fracturan y los fragmentos forman un arreglo compacto-cerrado que se consolida fácilmente en la compresión. En un cubo, la estructura es la misma a través de cada eje; por lo tanto no se necesita ninguna alineación para que ocurran enlaces iónicos o fuerzas de van der Waals entre las partículas individuales. El cloruro de sodio tiene una estructura cúbica y es un ejemplo de un material directamente compresible.

En cristales que no son cúbicos, se necesita alguna realineación, que resulta en una reducida probabilidad de enlace. Al emplear cloruro de potasio como modelo, Lazzarus y Lachman [8] encontraron que la compactación de estos cristales dependía de muchos factores, tales como la distribución de tamaño de partícula, la forma de cristal, la densidad en masa y el contenido de humedad. Si el fármaco a ser formulado posee una estructura cristalina que permita la compactación directa, la tarea del formulador se aminorará. Rankell e Higuchi [9] presentaron una discusión teórica de los procesos físicos que pueden ser responsables de los enlaces interparticulares durante la compresión. Mientras que los aspectos de tableteo serán sencillos, los otros requerimientos, tales como friabilidad aceptable, dureza, apariencia, desintegración y disolución deben cumplirse. Es extremadamente raro encontrarla un sistema de fármaco que no involucre el uso de excipientes. La contribución de excipientes se discutirá en la sección III.B. El tratamiento o procesamiento que recibe el ingrediente activo (solo o en combinación con los excipientes) dependerá del nivel de dosis, de las propiedades físicas y químicas de la sustancia farmacéutica activa y de los excipientes utilizados, la naturaleza del fármaco, su uso, cualquier problema de absorción o biodisponibilidad y el método de granulación y tableteo empleado. Cuando se involucran fármacos potentes de limitada solubilidad, su tamaño de partícula y distribución uniforme a lo largo de la tableta puede afectar dramáticamente la rapidez de su disolución y absorción así como también la uniformidad del contenido. Sin embargo, si se consideran regímenes de dosificaciones grandes de un fármaco soluble, el efecto del tamaño de partícula es importante más desde un punto de vista que debido a consideraciones de disolución o absorción. La relación varios factores de tamaño de partícula con la efectividad terapéutica de los fármacos fue discutida por Rieckmann [10]. El señaló que se debe de ser cauteloso en equilibrar micronización, disolución y adsorción especialmente con fármacos tales como la nitrofurantoína, el cloranfenicol y la espirolactona.

El papel del ingrediente activo puede entonces considerarse en dos sistemas amplios: primero, donde las interacciones fármaco-excipiente son consideradas primariamente desde un punto de vista farmacológico (disolución y absorción) y segundo, donde en adición a las preocupaciones en esta primera área, deben contestarse preguntas de procesamiento significativo.

Los fármacos deben estar en solución antes que puedan atravesar efectivamente la pared gastrointestinal. Los fármacos que son sólo ligeramente solubles en el contenido gastrointestinal en o sobre el sitio de absorción pueden tener, como proceso de control que afecta su absorción, el índice de solución del fármaco en estos fluidos. En este tipo de sistema, el fármaco entra en la solución a un índice lento; la absorción ocurre casi inmediatamente y no es, por lo tanto, el paso limitante de índice. En una investigación, Nelson [11] correlacionó la concentración del nivel sanguíneo de varias sales de teofilina con sus índices de disolución.

Como se mencionó antes en este capítulo y a lo largo de este volumen, los fármacos que ejercen un efecto sistémico deben disolverse como un prerrequisito a la absorción efectiva del fármaco. Los variados procesos de fabricación de tabletas, incluyendo la agregación de fármaco en partículas granuladas, el uso de aglutinantes y la compactación del sistema en un compactado denso, son factores mitigantes contra una disolución y absorción rápida del fármaco en el tracto gastrointestinal. Considerando de una manera general la disponibilidad de fármacos de varias clases de forma de dosificación, los fármacos administrados en solución usualmente producirán los productos farmacéuticos más disponibles-asumiendo que el fármaco no se precipita en el estómago o no se desactiva ahí. La segunda forma más disponible de un agente terapéutico sería el fármaco dispersado en una suspensión fina, seguida por el fármaco micronizado en forma de cápsula, seguida por las tabletas sin recubrimiento, con las tabletas recubiertas siendo el producto farmacéutico menos disponible en general. Debe tenerse en mente al formular y diseñar productos farmacéuticos así como también al considerar métodos de fabricación, el hecho que la forma de dosificación de tableta sea una de las formas menos biodisponibles (siendo iguales todos los otros factores).

Muchos factores pueden afectar los índices de disolución de las tabletas, de aquí posiblemente la biodisponibilidad del fármaco-incluyendo el tamaño del cristal del fármaco; los mecanismos e índices de desintegración; el método de granulación; el tipo y cantidad de agente de granulación empleado; tipo, cantidad y método de incorporación de desintegrantes y lubricantes y otros factores de formulación y procesamiento.

Levy *et al.*, [12] mostraron los efectos del tamaño granular sobre el índice de disolución del ácido salicílico. Ácido salicílico de dos tamaños de mesh, conteniendo 300 mg de aspirina y 60 mg de almidón fueron comprimidos a 715 kg cm^{-2} . Los datos se muestran en la figura N° 22.

Lachman *et al.*, [13] estudiaron el efecto del tamaño del cristal y el tamaño granular en una matriz de acción retardada utilizando hidrocloreuro de tripelenamina. Él notó que mientras el tamaño cristalino y granular ambos afectaban el índice de liberación, en este ejemplo el tamaño cristalino jugaba un papel mayor que el tamaño granular en el índice de disolución.

Paul *et al.*, [14] mostraron que con la nitrofurantoína había un tamaño cristalino promedio óptimo aproximadamente 150 mesh, que resultó en una adecuada excreción del fármaco (de aquí absorción y eficacia) aunque una emesis minimizada. Esto ejemplifica una situación en la cual una disolución demasiado rápida en el estómago puede producir náusea y emesis; un índice intermedia de liberación reduce este efecto mientras se logra una adecuada biodisponibilidad.

Se han documentado numerosos informes del efecto del tamaño de la partícula sobre el índice de disolución de los esteroides. En un estudio, Campagna *et al.*, [15] mostraron que a pesar de una buena desintegración, podría ocurrir ineficacia terapéutica de las tabletas de prednisona.

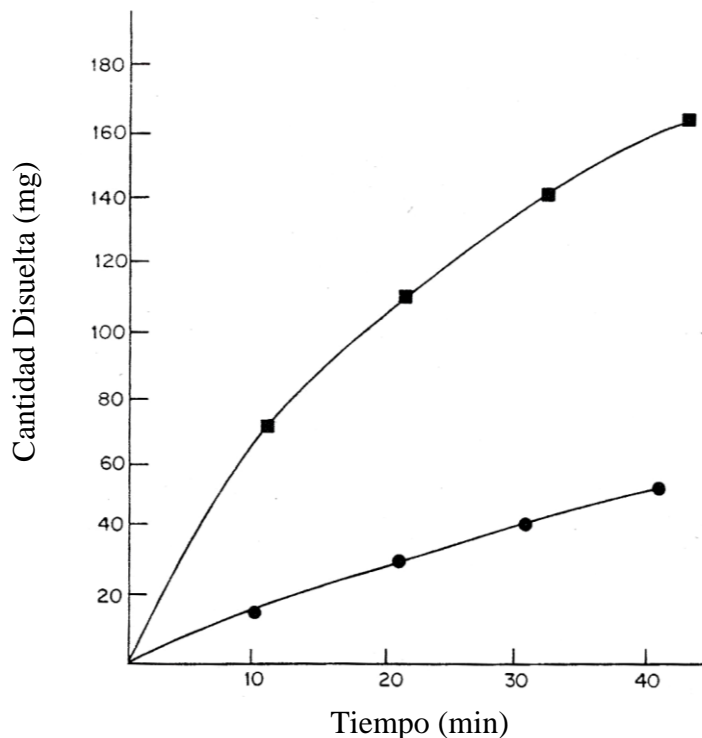


Figura N° 22. Efecto del tamaño granular en el índice de disolución del ácido salicílico contenido en tabletas comprimidas. Leyenda: ● granulos de 40 a 60 mesh ■ granulos de 60 a 80 mesh.

B. Ingredientes no activos

La selección y prueba de ingredientes o excipientes no activos en fórmulas de tableta presentan al formulador el reto de la previsión predictiva; mientras la habilidad de resolver problemas cuando ocurren es un atributo valioso, la habilidad de prevenir el problema a través de un diseño experimental adecuado es una virtud que conduce a un desarrollo de producto más confiable y más rápido y cuando se une con los métodos de optimización, permite al formulador decirle que tan cerca está una fórmula particular a sus condiciones óptimas.

Se volverá obvio para el formulador, al revisar la literatura, que el número total de excipientes significativos actualmente en uso sea probablemente menor que 25. Estos 25 materiales cumplen las necesidades de las seis categorías principales de excipientes: diluyentes, aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, colores y edulcorantes (sabores excluidos). La Farmacopea de los Estados Unidos (USP XIX) recientemente reconoció el importante papel que los excipientes juegan en el diseño de la forma de dosificación al iniciar una nueva sección titulada "Ingredientes Farmacéuticos". Eventualmente, se pueden desarrollar monografías oficiales para todos los excipientes principales o comúnmente utilizados. En 1974 las compañías suizas farmacéuticas, Ciba-Geigy, Hoffman-LaRoche y Sandoz se unieron para publicar en lenguaje alemán un Catálogo de Excipientes (Katalog Pharmazeutischer Hilfsstoffe) que abarca casi 100 excipientes oficiales y no oficiales. El libro contiene información general, distribuidores, pruebas y especificaciones

obtenidas de la literatura o medidas en los laboratorios de las compañías anteriormente mencionadas. El desarrollo de un códex de excipientes es actualmente un proyecto mayor de la Academia de Ciencias Farmacéuticas de la Asociación Farmacéutica de Estados Unidos de América.

Posteriormente se volverá aparente en esta sección que muchas veces los 25 o más excipientes han sido continuamente evaluados durante los últimos 50 años y todavía estos mismos materiales continúan resistiendo la prueba del tiempo. En vez de atacar el punto únicamente debemos recordar que los materiales utilizados y probados, por su longevidad, merecen cuidadosa consideración. Sin embargo, el formulador no debe estar temeroso al cambio o de evaluar nuevos ingredientes. Algunos formuladores tienden a "encerrarse" en tipos particulares de formulación o enfoques que han sido exitosos en el pasado; el peligro aquí es que uno se vuelve obsoleto. En el otro extremo está el formulador que da una vista rápida a un nuevo desintegrante o aglutinante, que termina entonces en la fórmula meses antes de que estén disponibles datos suficientes para hacer posible un sano juicio de aceptabilidad total. Por lo tanto, el mejor formulador es un individuo que está en constante búsqueda de nuevos y mejores métodos y sistemas, que evita convertirse en estereotipado y que es cauteloso y analiza ampliamente nuevos enfoques sin desarrollar un interés patrimonial o inalienable indebido en ellos.

Los aditivos se clasifican usualmente de acuerdo alguna función primaria que realicen en la tableta. Muchos aditivos pueden tener también funciones secundarias, que pueden o no pueden ser de naturaleza beneficiosa en el buen diseño de formas de dosificación oral sólidas. Algunos materiales de relleno o diluyentes pueden facilitar la disolución de la tableta, que es beneficioso, mientras que otros pueden disminuir la disolución. El lubricante más efectivo es el agua por su naturaleza repelente, lo que puede retardar tanto la desintegración como la disolución.

Bavitz y Schwartz [16] concluyeron, en un ensayo evaluando los diluyentes comunes de una tableta, que la elección propicia se vuelve más crítica cuando se formulan fármacos insolubles en agua en oposición a los fármacos solubles en agua. Ellos mostraron que los "ingredientes inertes" pueden afectar profundamente las propiedades de la forma de dosificación final. Es necesario un conocimiento de las propiedades de los aditivos y cómo afectan las propiedades de la formulación total para proporcionar lineamientos en su selección. Esto es particularmente verdadero cuando es pequeña la concentración del fármaco. El fármaco juega un papel más significativo en la determinación de las características físicas de la tableta a medida que aumenta la concentración del fármaco.

Dos clasificaciones mayores de aditivos por función incluyen aquellas que afectan las características de compresión de la tableta:

Diluyentes

Aglutinantes y adhesivos

Lubricantes, anti adherentes y deslizantes

y todas aquellas que afectan la estabilidad química, física y bio-farmacéutica y las consideraciones de mercadeo de la tableta:

Desintegrantes

Colores

Sabores y edulcorantes

Componentes misceláneos (por ejemplo, búferes y adsorbentes)

1. Diluyentes

Aunque normalmente los diluyentes son considerados como ingredientes inertes, pueden afectar significativamente las propiedades físicas, químicas y biofarmacéuticas de la tableta final. El

ejemplo clásico de las sales de calcio que interfieren con la absorción de la tetraciclina desde el tracto gastrointestinal fue presentado por Bolger y Gavin [17]. La interacción de las bases amina o sales con la lactosa en la presencia de lubricantes cristalinos y la subsecuente decoloración (como se discutió por Costello y Mattocks [18] y Duval *et al.* [19]), enfatizó que la condición de inerte del excipiente puede a menudo no existir en el diseño de la forma de dosificación de un fármaco.

Keller [20] ha revisado las propiedades de varios excipientes mientras que Kornblum [21, 22] ha propuesto métodos de preformulación de tamizaje de materiales para su uso como diluyentes. Simón [6] ha descrito métodos rápidos analíticos térmicos de tamizaje para posibles interacciones fármaco-excipientes. En otro estudio Erhardt y Sucker [23] han discutido métodos rápidos para identificar un número de excipientes utilizados en formulaciones de tabletas.

Usualmente las tabletas se diseñan de tal manera que se forme el tamaño más pequeño de tableta que puede ser convenientemente comprimido. Así, donde están involucrados fármacos de pequeño nivel de dosificación, es necesario un alto nivel de diluyente o material de relleno. Sin embargo, si el nivel de dosis es grande, se requerirá poco o ningún diluyente y la adición de otros excipientes puede ser necesaria mantenerla a un mínimo para evitar producir una tableta que sea más grande de lo aceptable. Sin embargo, en situaciones de grandes dosis de fármaco los materiales de excipientes deben frecuentemente ser agregados para producir una mezcla de granulación o compresión directa que pueda ser comprimida en tabletas aceptables.

Donde la humedad sea un problema que afecte la estabilidad del fármaco debe considerarse el nivel de humedad inicial, así como también la tendencia del material a retener o recoger humedad. La naturaleza higroscópica de los excipientes, como describe Daoust y Linch [24], es una consideración importante en el estudio de formulación por las siguientes razones.

1. La sorción o desorción acuosa por fármacos y excipientes no siempre es reversible. La humedad absorbida podría no ser fácilmente removida durante el secado.
2. La humedad puede afectar la forma en la cual un sistema acepta soluciones granulantes acuosas.
3. El contenido de humedad y el índice de humedad aceptado son funciones de la temperatura y humedad y deben ser considerados.
4. El contenido de humedad en una granulación afecta las características de tableteado de la granulación.
5. Los datos de higroscopicidad pueden ayudar en el diseño de áreas de fabricación de tabletas.
6. Los fármacos sensibles a la humedad no deben ser combinados con excipientes higroscópicos.
7. Los materiales de empaque deben ser elegidos a conveniencia del producto.

Samgekar *et al.*, [25] informaron sobre el porcentaje de humedad aceptada de tabletas preparadas de varios excipientes de compresión directa. La figura N° 23 indica que un rango desde 1.7 hasta 5.6% de cantidad aceptada es posible, dependiendo del excipiente utilizado. El fosfato dicálcico, la lactosa anhidra DTG y las perlas de lactosa absorbieron la mínima cantidad de humedad, mientras que el sorbitol y la sacarosa absorbieron el máximo. El manitol, la dextrosa y el fosfato monocálcico se mostraron intermedios.

En la selección de diluyentes, los materiales se encontrarán que contienen dos tipos de humedad, enlazada y no enlazada. La manera en la cual un diluyente mantiene esta humedad puede ser más importante que la afinidad del material por la humedad o que la cantidad de humedad presente. El sulfato de calcio di-hidratado, por ejemplo, contiene 12% de humedad en un mol por mol de base. Sin embargo, el agua está presente como humedad enlazada (como agua de cristalización). Además esta agua fuertemente enlazada no se libera hasta que se alcanza una temperatura cerca de 80 °C (muy arriba de la temperatura normal de exposición del producto).

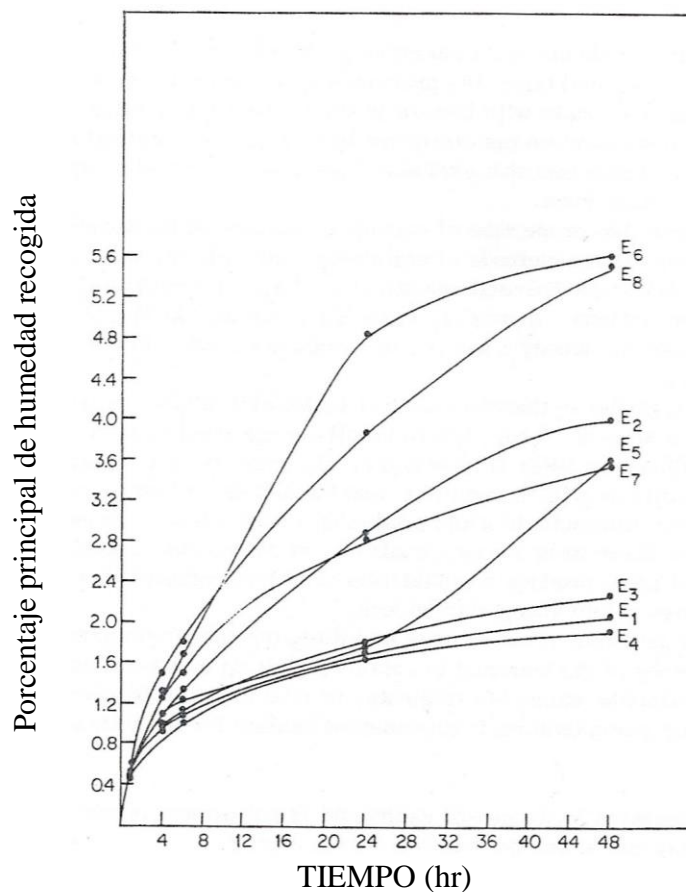


Figura N° 23. Tabletas por compresión directa con diferentes excipientes (E₁ a E₈), enlazante común (celulosa micro-cristalina) y desintegrante común (ácido algínico). Porcentaje principal de humedad recogida a través de los niveles de humedad relativa de 43%, 65%, 75% y 100% a 25°C. Clave: E₁, Fosfato dibásico de calcio dihidratado (sin tamizar); E₂, fosfato monobásico de calcio monohidratado; E₃, Lactosa Anhidra DTG; E₄, perlas de lactosa hidratada; E₅, manitol granulado; E₆, sorbitol cristalino tipo tableta; E₇, dextrosa; E₈, sacarosa.

Debido a que el sulfato de calcio dihidratado se satisface termodinámicamente en cuanto al contenido de agua y demanda de humedad, no es higroscópico y absorbe poca humedad. Toda vez que el agua enlazada generalmente no está disponible para la reacción química, el $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ha sido ampliamente utilizado en tabletas de vitaminas y otros sistemas que son sensibles a la humedad; tal sistema, que contiene agua fuertemente enlazada pero con una baja demanda de humedad residual puede ser básicamente superior a un diluyente anhidro (u otro excipiente) que tenga una alta demanda de humedad. Cuando se utiliza un hidrato o excipiente que contenga agua de cristalización u otra agua de enlace, debe ponerse atención cuidadosa a las condiciones bajo las cuales esta agua es liberada.

El grado de cohesividad que un diluyente imparte a varias sustancias farmacéuticas cuando se compacta en tabletas se convierte cada vez más importante cuando el tamaño de tableta es un factor; en donde el tamaño no es un factor, debe considerarse el índice de cohesividad impartido por un

diluyente a su costo por kilogramo. Por ejemplo, si el tamaño no es un factor, un diluyente que cueste \$3.08 por kilogramo y es efectivo a un 10% de concentración puede ser reemplazado por un diluyente que debe estar presente a una concentración del 25%, que cueste \$0.66 por kilogramo. Kanig. [26] revisó las propiedades ideales de un material diluyente de compactación directa, muchas de las cuales se mantienen como verdaderas para cualquier diluyente.

En las tabletas especiales, tales como las tabletas masticables, el sabor y sensación en la boca se vuelven primordiales en la selección de diluyentes. En estas tabletas especializadas una consideración de efectos de envejecimiento únicos, tales como la dureza incrementada y reducida "masticabilidad" deben ser examinadas cuidadosamente.

La sensibilidad de los diluyentes a los cambios físicos químicos causados por el procesamiento o la fabricación, ambos de los cuales influyen en la calidad final de la tableta, se deben considerar en la selección de diluyentes. Esto se ilustra en las figuras 24 y 25 [27] mediante una evaluación comparativa de excipientes para fórmulas de compactación directa. Estas figuras indican la variedad posible de perfiles de desintegración y dureza. Las combinaciones de dos o más excipientes generalmente proporcionan un espectro final de desintegración-dureza que se halla entre los valores para cada material cuando se utilizan de forma separada. Las figuras también muestran la sensibilidad de varios agentes a las alteraciones en las propiedades (tiempo de desintegración y fuerza de pulverización) con cambios en la carga de compactación. El Emcompress,

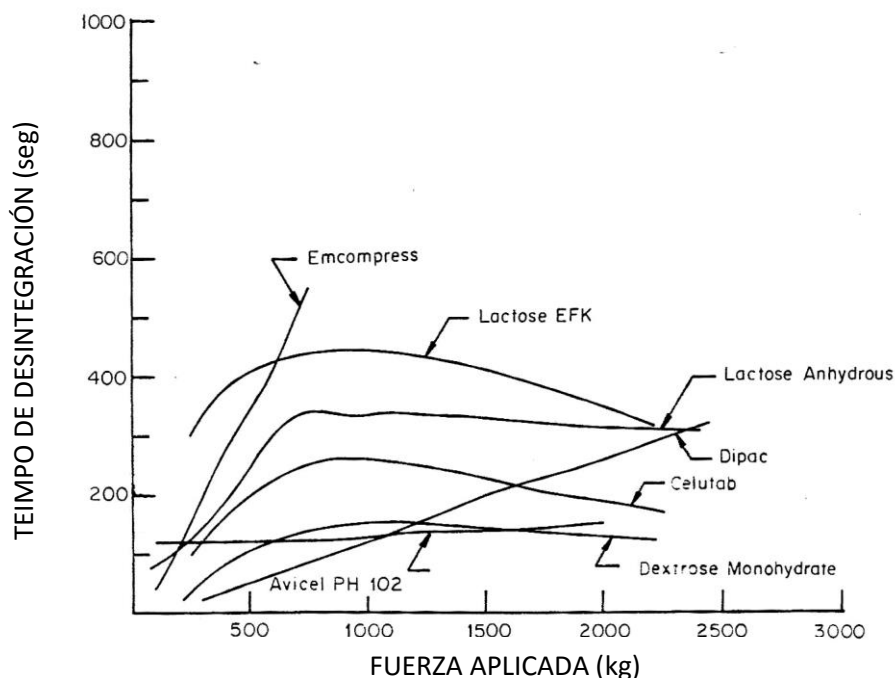


Figura N° 24. Tiempo de desintegración vs. fuerza aplicada para compactos de varios materiales

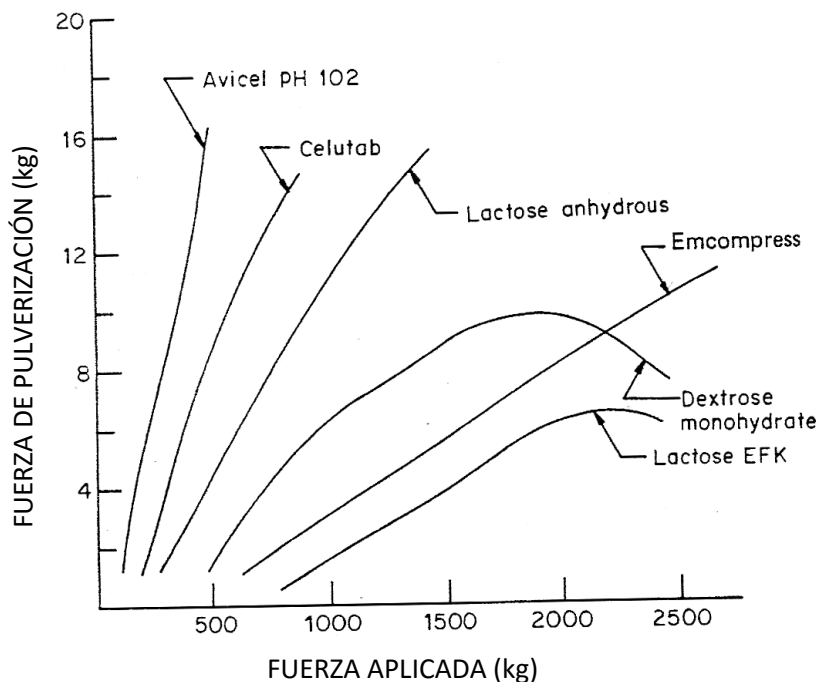


Figura N° 25. Fuerza de pulverización vrs. fuerza aplicada para compactos de varios materiales.

por ejemplo, es muy sensible a un cambio en la carga de compresión en este estudio mientras que el Celutab y la dextrosa monohidratada son casi totalmente insensibles. Idealmente, el diluyente seleccionado no será sensible a las variables de procesamiento, tales como la calidad de las características que la tableta final pueda degradarse apreciablemente bajo las variables de procesamiento encontradas en producción. Esta es una consideración importante en la validación de un producto y su método de fabricación: identificar el rango de características de calidad del producto producidas por los límites esperados de las variables de procesamiento encontradas en producción y diseñar procesos y formulación de producto de forma que se minimice tal variabilidad.

La lactosa USP es el diluyente más ampliamente utilizado en la formulación de tabletas, muestra buena estabilidad en combinación con la mayoría de fármacos tanto utilizados en la forma anhidra como hidratada. La forma hidratada es la más comúnmente utilizada en sistemas que son granulados y secados. Están disponibles comercialmente dos grados de 60 a 80 mesh (gruesa) y de 80 a 100 mesh (regular); ya que la lactosa es libremente soluble (aunque de forma lenta) en agua, el tamaño de partícula de la lactosa empleado puede afectar el índice de liberación del agente medicinal. Estudios recientes indican que $T_{50\%}$ (el tiempo requerido para que un 50% del fármaco se disuelva) decreció en un factor de ocho cuando se usó lactosa micronizada (2 a $5 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$) en lugar de la lactosa no micronizada ($0.5 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ de área superficial).

Las formulaciones de lactosa usualmente muestran buenos índices de liberación del fármaco, son fáciles de secar (tanto en bandejas como en secadores de lecho fluido) y no son sensibles a variaciones moderadas en la dureza de las tabletas sobre la compresión. Encuentran aplicaciones excepcionales en tabletas que emplean pequeños niveles de ingredientes activos (por ejemplo, esteroides). El costo de la lactosa es relativamente bajo en relación a muchos otros diluyentes. Como se mencionó previamente, la lactosa se puede decolorar en presencia de fármacos con bases o sales de amina y lubricantes alcalinos.

La lactosa anhidra USP ofrece la mayoría de las ventajas de la lactosa USP, hidratada, sin la reactividad de la reacción de Maillard, que conduce a coloración café. Generalmente las tabletas muestran rápida desintegración, buena friabilidad y baja variación de peso, con ausencia de

pegajosidad, enlace y descascarillado. Las aplicaciones de la forma anhidra han sido evaluadas recientemente por un número de investigadores [16,27-32]. Mendell [32] reportó acerca de la relativa sensibilidad de la lactosa a recoger humedad a elevadas humedades. Los empaques blíster deben ser probados a temperaturas y humedad elevadas para establecer su aceptabilidad con fórmulas basadas en lactosa.

La lactosa USP, secada por aspersión ha mejorado sus propiedades de flujo y enlace sobre la lactosa regular debido a la forma esférica general de los aglomerados. Esta figura N° puede ser afectada por un molido de alto cizallamiento. El efecto del diámetro de la partícula sobre la densidad de la partícula y polvo y ángulo de fricción y reposo y el efecto del diámetro del orificio en el índice de flujo ha sido estudiado por Alpar *et al.* [33] y Mendell [32]. Inclusive granulada, la lactosa secada por aspersión muestra sus propiedades de flujo y de enlace. Comúnmente se combina con celulosa microcristalina y se utiliza como un vehículo de compactación directa. Por sí sola, usualmente debe utilizarse a una concentración mínima de 40 a 50% del peso de la tableta para que sus propiedades de compactación directa sean de algún valor. Tiene la capacidad de soportar de 20 a 25% de ingredientes activos. Debe tenerse cuidado acerca del almacenamiento debido a que una pérdida de su contenido de humedad usual del 3% puede afectar adversamente las propiedades de compresión.

Brownley y Lachman [34] informaron que, así como con la lactosa USP, debe tenerse cuidado al utilizar la lactosa secada por aspersión porque tiende a tornarse café debido a la presencia de 5-(hidroximetil)-2-furaldehído, cuando se combina con la humedad, aminos, fosfatos, lactatos y acetatos. Descubrimientos similares fueron documentados por Duvall *et al.* [19] aún en sistemas que no contienen aminos. El empleo de lubricantes ácidos o neutros tales como el ácido esteárico parece retardar la decoloración, mientras que los lubricantes alcalinos (por ejemplo, el estearato de magnesio) aceleran el oscurecimiento. Las bases así como también los fármacos que liberan radicales libres (por ejemplo, sales de amino) pueden acarrear este oscurecimiento, conocido como la reacción de Maillard. Richman [35] revisó la lubricación de la lactosa secada por aspersión en fórmulas de compactación directa e informó que esta forma de lactosa puede afectar el mecanismo de acción de los lubricantes.

El costo de la lactosa secada por aspersión es moderado; sin embargo, el hecho de que no esté disponible de un gran número de proveedores podría limitar su uso de forma extensa. Las tabletas fabricadas con lactosa secada por aspersión generalmente muestran mejor estabilidad física (dureza y friabilidad) que la lactosa regular, pero tienden a oscurecerse más rápidamente.

Se reportó por Henderson y Bruno [31] que las características de tableteo de la lactosa secada por aspersión eran inferiores a las de la lactosa en perlas. Sin embargo, la estabilidad física de los productos resultantes fue similar.

El almidón USP puede provenir del maíz, trigo o papa y encuentra aplicaciones como diluyente, aglutinante y desintegrante. Las tabletas que contienen altas concentraciones de almidón a menudo son suaves y pueden ser difíciles de secar, especialmente cuando se usa una secadora de lecho fluido. El almidón USP comercialmente disponible puede variar en contenido de humedad entre el 11 y 14%. Ciertos tipos de almidón especialmente secado están disponibles a niveles de humedad del 2 al 4% a un precio más elevado. En un sistema de granulado húmedo (acuoso) donde se utiliza almidón, el uso de almidón especialmente secado es un desperdicio debido a que las técnicas normales de secado resultarán en un nivel de humedad del 6 al 8%. Estudios recientes indican que en algunos sistemas de fármacos, el almidón-inicialmente a un nivel de humedad del 6 al 8%-puede tener un desempeño diferente con respecto a la disolución que el almidón a un nivel del 5 al 7%, aunque el equilibrio final de los niveles de humedad de la tableta sean los mismos.

También existen indicaciones de que, aunque el almidón alcance una meseta de humedad del 11 al 14%, a menudo sirve como desecante local que ayuda a estabilizar fármacos

sensibles a la humedad. Sin embargo, esta característica puede actuar en forma negativa, como en las tabletas de esteroides, donde la localización de la humedad puede resultar en índices de disolución reducidos.

En un estudio del efecto del tamaño granular, fuerza de compresión y concentración de almidón en el índice de disolución del ácido salicílico, Levy [36] mostró un aumento en el índice de disolución con el decrecimiento en el tamaño granular, aumentando la fuerza de compresión y aumentando el contenido de almidón.

El efecto del almidón sobre el tiempo de desintegración de tabletas de tolbutamida fue estudiado por Commons *et al.* [37]. Ellos mostraron una concentración crítica de almidón para diferentes tamaños granulares de tolbutamida; sin embargo, los tiempos de desintegración no decrecieron con el incremento de los niveles de almidón.

Schwartz *et al.* [38] evaluaron en varias formulaciones la incorporación del almidón USP versus el almidón de maíz modificado. Generalmente el almidón modificado mostró características mejoradas de procesamiento y propiedades mejoradas de tableta, comparado con el almidón USP.

El almidón directamente compresible, comercializado con la marca Sta-RX 1500, es físicamente almidón de maíz. Químicamente, el almidón comprimible no difiere del almidón USP. Es un excipiente de flujo libre, directamente compresible, que puede ser utilizado como agente diluyente, aglutinante y disgregante. Cuando se comprime individualmente, es un auto lubricante y auto desintegrante, pero cuando se combina con una pequeña cantidad entre el 5 ó 10% de un ingrediente que no sea auto lubricante, requiere de un lubricante adicional y usualmente un deslizando, tal como el dióxido de silicón coloidal al 0.25%.

El Sta-RX contiene cerca del 10% de humedad y es susceptible a suavizamiento cuando se combina con cantidades excesivas (mayores que 0.5%) de estearato de magnesio. Los almidones de compresión directa han sido documentados [39] que no afectan la estabilidad de la aspirina donde la humedad puede ser una preocupación. La mayoría de las fórmulas evaluadas también contenían celulosa microcristalina.

Underwood y Cadwallader [40] estudiaron el efecto de varios almidones en el índice de disolución del ácido salicílico de tabletas. Mostraron que la disolución del fármaco fue más rápida de tabletas que contenían un almidón compresible (figura N° 26).

El manitol USP encuentra aplicación creciente en la formulación de tabletas masticables donde la sensación en la boca y el sabor son consideraciones importantes. Su sensación en la boca está relacionada a su calor negativo de solución y a su lenta solubilidad, que es experimentada por el usuario como una sensación fresca durante la disolución del azúcar. Se ha documentado que es cerca de 72% tan dulce como la sacarosa. Un gramo se disuelve en 5.5 ml de agua. Las vitaminas y antiácidos masticables son la aplicación primaria para este material, sin embargo ciertas tabletas masticables regulares destinadas a ser tragadas incorporan manitol debido a su no higroscopicidad.

Las formulaciones de manitol, debido a sus deficientes propiedades de flujo, usualmente requieren mayores niveles de lubricante (tres a seis veces más) y mayores niveles de deslizando que otros diluyentes para una compresión satisfactoria. Kanig [41] ha documentado en estudios el superar estos inconvenientes al rociar manitol fundido semisólido junto con sacarosa o lactosa. Un amplio rango de dureza de tableta puede obtenerse con tabletas en base a manitol. El manitol es un diluyente relativamente caro y se hacen intentos usualmente para reducir su cantidad por tableta.

El sorbitol es un isómero óptico del manitol pero difiere dramáticamente de él en que el sorbitol es higroscópico a humedades superiores al 65% y es más soluble en agua que el manitol. Se puede combinar con un peso igual de fosfato dicálcico para formar un portador de compresión directa. El manitol y el sorbitol son azúcares no cariogénicas y son de bajo contenido nutritivo y calórico.

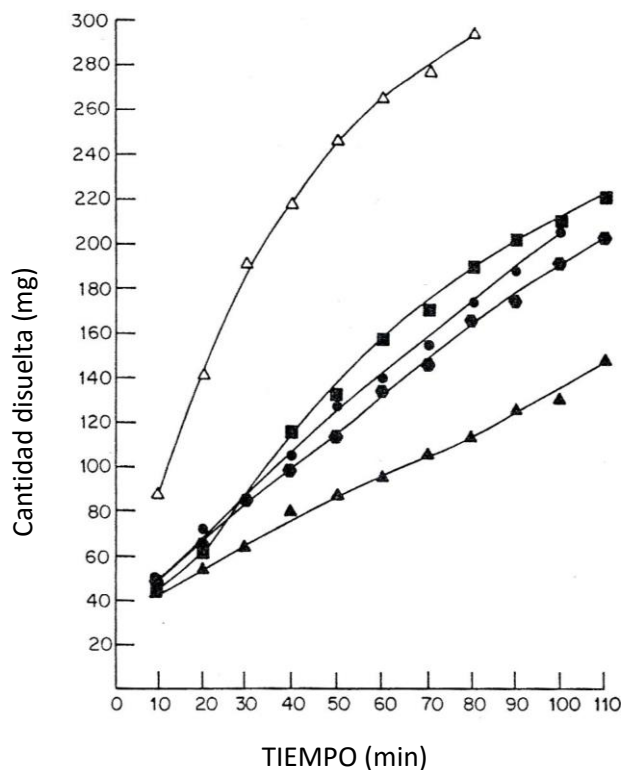


Figura N° 26. Tasas de disolución del ácido salicílico de tabletas que contienen varios almidones, utilizando el método tipo uno de la USP -NF (canasta, 100 rpm) a 37 °C. Leyenda: ● almidón de maíz; ■ almidón de papa; ▲ almidón de arroz; ● almidón de arrurruz; △ almidón compresible.

La celulosa microcristalina NF, a menudo llamada Avicel, ha encontrado amplia aplicación en la formulación de productos de compactación directa. Las tabletas preparadas del grado de tableta más ampliamente utilizado PH 101 (polvo) y 102 (granular) muestran buena dureza y friabilidad. Las propiedades de flujo de la celulosa microcristalina han sido descritas por Mendell [32] como deficientes, por Fox *et al.* [42] como buenas y por Livingstone [43] como muy buenas, una vez más indicando que cada aditivo debe ser evaluado en el propio sistema del formulador.

Otros numerosos investigadores [44-49] han revisado las aplicaciones de la celulosa microcristalina en formulaciones de tabletas. La capilaridad del Avicel explica la penetración del agua dentro de una tableta destruyendo de esa manera los enlaces cohesivos entre las partículas. La dureza de la tableta comprimida puede afectar significativamente el tiempo de desintegración al quebrantar la estructura de los espacios intermoleculares y destruir las propiedades capilares.

El Avicel es un diluyente relativamente caro cuando se compara con la lactosa USP o el almidón USP. Usualmente no se utiliza en tabletas como el diluyente primario a menos que la formulación tenga una necesidad específica por las propiedades de enlace del Avicel. Es capaz de sostener un exceso del 50% de los ingredientes activos y tiene ciertas ventajas únicas en la compresión directa que puede más que contrabalancear su alto costo.

Como diluyente, el Avicel ofrece muchas posibilidades interesantes para controlar el índice de liberación del fármaco cuando se combina con la lactosa, el almidón y el fosfato de calcio dibásico. Bavitz y Schwartz [16, 29] han documentado varias combinaciones para uso de fármacos solubles e insolubles en agua. El Avicel posee la habilidad de funcionar tanto como aglutinante

como disgregante en algunas fórmulas de tabletas, la cual puede hacerlo muy útil en tabletas que requieran de mejoramiento en la fuerza de cohesión, pero que no puedan tolerar tiempos de desintegración extensos.

Las tabletas que contienen altos niveles de Avicel pueden ser sensibles a la exposición a elevadas humedades y pueden tender a ablandarse cuando son expuestas.

Fosfato de calcio dibásico dihidratado NF, sin moler, es comúnmente utilizado como diluyente de tabletas. Una forma de libre flujo comercialmente disponible se comercializa como Emcompress y ha sido descrita por Mendell [32] para uso en fabricación de tabletas. Se utiliza principalmente como diluyente y aglutinante en fórmulas de compactación directa donde el ingrediente activo ocupa menos del 40 al 50% del peso final de la tableta. Emcompress está compuesto de material de 40 a 200 mesh, es no higroscópico y contiene aproximadamente 0.5% de humedad. En fórmulas de compactación directa se requieren de 0.5 a 0.75% de estearato de magnesio como lubricante. No muestra higroscopicidad aparente con humedades relativas crecientes (40 a 80%).

Bavitz y Schwartz [16] mostraron el efecto negativo en la disolución de incrementar la proporción de fosfato de calcio dibásico en celulosa microcristalina en un sistema conteniendo un fármaco "insoluble", la indometacina USP (figura N° 27). La fórmula IV (50:50) liberó el 66% del fármaco en 30 minutos. La cantidad liberada decreció al 18% y 10% en 30 minutos cuando la proporción de fosfato dibásico de calcio en celulosa microcristalina se incrementó a 70:30 (fórmula V) y 84:16 (fórmula VI), respectivamente. El estudio resalta la importancia de portadores cuando se emplean fármacos insolubles.

Khan y Rhodes [50] revisaron las propiedades de desintegración de las tabletas de fosfato de calcio dibásico dihidratado empleando agentes desintegrantes insolubles y solubles. Los desintegrantes insolubles mostraron un mayor efecto cuando las fuerzas de compresión se variaron, que el que mostraron los desintegrantes solubles.

Se ha documentado el uso de un medio fosfato dicálcico hidratado en bruto [51, 52]. Éste tiene aplicaciones interesantes en formulaciones vitaminas-minerales tanto como vehículo de compactación directa como fuente de calcio y fósforo.

Los diluyentes-aglutinantes de tabletas basados en sacarosa están disponibles bajo una cantidad de nombres comerciales que incluyen Sugartab (90 a 93% de sacarosa más 7 a 10% azúcar invertido), DiPac (97% sacarosa más 3% de dextrinas modificadas), NuTab (95% sacarosa, 4% azúcar invertido y 0.1 a 0.2% de almidón de maíz y estearato de magnesio cada uno).

Todos los diluyentes-aglutinantes basados en sacarosa mencionados anteriormente encuentran aplicación en fórmulas de tabletas de compactación directa tanto para tabletas masticables como para tabletas convencionales. Los tres demostraron buena sensación en la boca y sabor cuando se utilizaron en tabletas masticables y pueden minimizar o anular la necesidad de edulcorantes artificiales. Debido a su alto nivel de sacarosa, pueden exhibir una tendencia a experimentar aceptación de humedad. El contenido de humedad inicial es usualmente menos del 1% en una base "tal como se recibió".

El NuTab está disponible en dos grados, medio (40 a 60 mesh) y bruto (20 a 40 mesh), en blanco solamente. Mendes *et al.* [53] documentó acerca del uso de NuTab como un portador masticable de compresión directa para una variedad de productos. El grado medio de NuTab, en estudios de aceptación de humedad, inicialmente aceptó humedad más rápidamente que el grado en bruto; sin embargo, ambos alcanzaron el mismo equilibrio de aceptación del 3.3 al 3.5% después de dos semanas a una humedad relativa del 80%. El DiPac está disponible en un grado (40 a 100 mesh), en blanco y seis colores, mientras que el Sugartab viene en un grado (20 a 40 mesh), solamente en blanco.

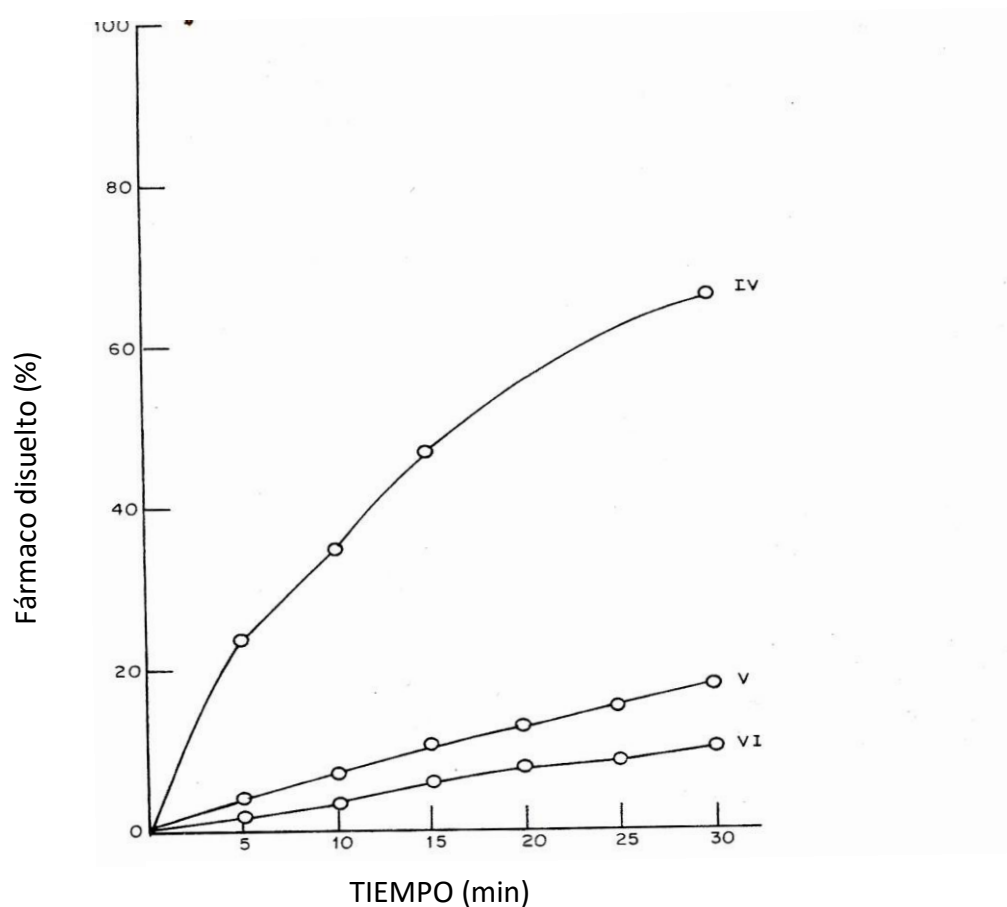


Figura N° 27. Liberación de fármaco de un fármaco insoluble de diluyentes de compresión directa (hipertexto). IV = celulosa microcristalina NF/fosfato de calcio dibásico NF, 50:50. V = celulosa microcristalina NF/fosfato dibásico de calcio NF, 30:70. VI = celulosa microcristalina NF/fosfato de calcio dibásico NF, 16:84

Las tabletas fabricadas con estos diluyentes basados en sacarosa a altos niveles no se desintegran en el sentido clásico sino que se disuelven.

El polvo de sacarosa USP puede servir como diluyente tanto en tabletas masticables como no masticables, pero requiere de granulación para impartir enlace si está presente a niveles significativos. La azúcar pulverizada no es sacarosa pura; contiene almidón.

El sulfato de calcio dihidratado NF ha sido sugerido como diluyente para sistemas de tabletas granuladas en donde hasta el 20 ó 30 % de ingredientes activos se agregan a una granulación de sulfato de calcio. No es costoso y se ha documentado que muestra buena

estabilidad con muchos fármacos. La reciente falta de disponibilidad de un material grado NF hace que su elección como diluyente sea cuestionable. Dos grados NF se comercializan en Estados Unidos.

Bavitz y Schwartz [16] mostraron el efecto en el índice de disolución de un vehículo basado en sulfato de calcio y celulosa microcristalina (producto no. 2834-125) cuando se utilizó con un fármaco soluble en agua versus un fármaco insoluble en agua. Los fármacos solubles en agua mostraron un patrón de liberación rápido mientras que el fármaco insoluble en agua fue liberado lentamente.

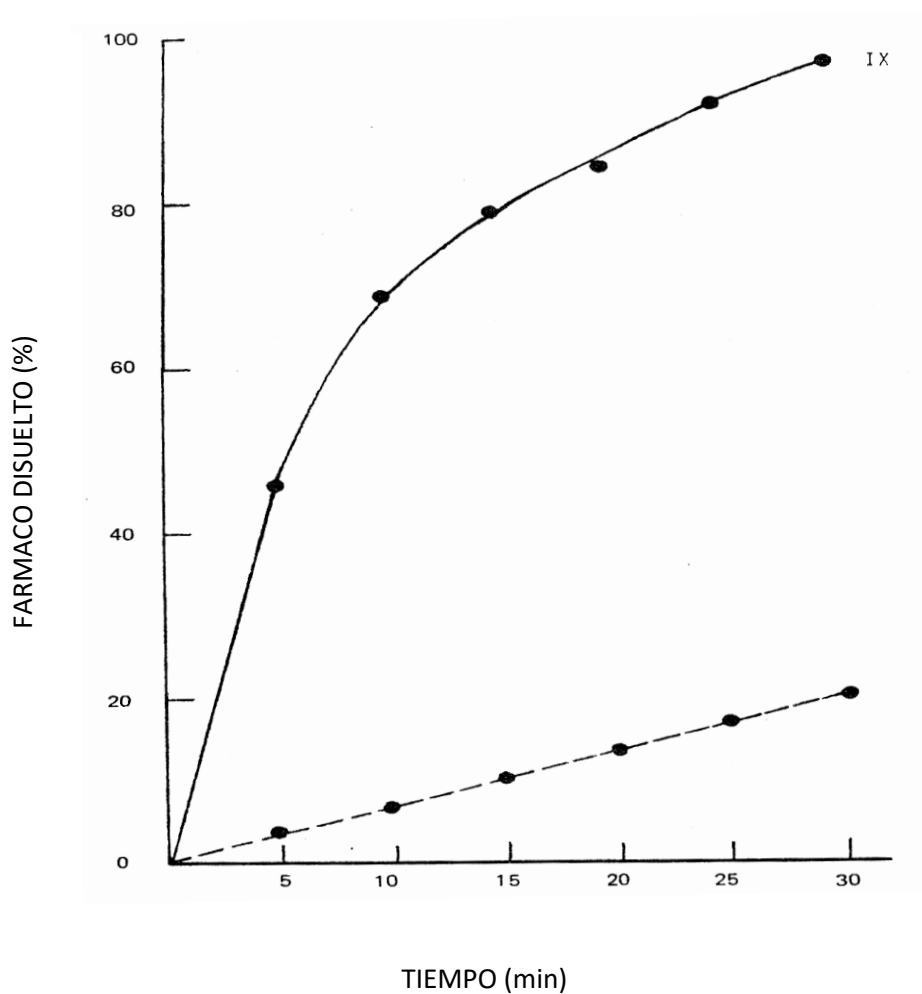


Figura N° 28. Liberación de una forma de (hidrocloruro de aminotriptilina USP) soluble comparado con (hidroclorotiazida USP) insoluble de diluyentes compresión directa (ver texto).

El lactato de calcio trihidratado granular NF ha sido utilizado como diluyente y aglutinante en fórmulas de compactación directa con éxito razonable. Su disponibilidad a largo plazo debería ser revisada antes de que se lleven a cabo estudios más extensos.

Emdex y Celutab son almidones hidrolizados que contienen del 90 al 92% de dextrosa, del 3 al 5% de maltosa y lo restante mayormente sacáridos de glucosa. Son polvos de libre flujo compuestos de esferas de dextrosa-maltosa cristalizadas por aspersión. Los almidones hidrolizados a menudo se utilizan como sustitutos del manitol en tabletas masticables debido a su sabor dulce y sensación suave en la boca. Muestran buena estabilidad con la mayoría de fármacos, pero pueden reaccionar con fármacos que tienen grupos amino primarios activos, cuando se almacenan a altas temperaturas y humedad. Las tabletas comprimidas que usan Emdex muestran un aumento en la dureza de 2 a 10 kg durante las primeras pocas horas después de la comprensión. Estos materiales contienen del 8.5 al 10.5% de humedad, la cual debe considerarse cuando se combinan con fármacos hidrolíticamente inestables.

La dextrosa, comercialmente disponible como Cerelose, puede ser utilizada como material de relleno, portadora y ampliadora donde se desea un material dulce como en las tabletas masticables. Está disponible como hidrato (Cerelose 2001) y en forma anhidra (Cerelose 2401) en donde se necesita baja humedad. Puede ser utilizada para reemplazar parcialmente la lactosa secada por aspersión en fórmulas de compactación directa. Requiere niveles mayores de lubricante que la lactosa secada por aspersión y se ha mostrado que tiene una menor tendencia a volverse café que la lactosa secada por aspersión. Una comparación de la dextrosa y la lactosa secada por aspersión ha sido presentada por Duvall *et al.* [19].

El inositol ha sido utilizado como diluyente de reemplazo para tabletas masticables que emplean manitol, lactosa y una mezcla de sacarosa-lactosa.

Los sólidos de cereal hidrolizados como Maltrons y Mor-Rex han sido sugeridos como reemplazos de la lactosa. Excepto por consideraciones económicas, sus ventajas son limitadas.

La amilosa un derivado de la glucosa, posee propiedades interesantes de compactación directa y ha sido descrita para uso en tabletas [54]. Debido a que la amilosa contiene del 10 al 12% de agua, debe evitarse su uso con fármacos sujetos a descomposición hidrolítica.

Una lista de diluyentes misceláneos de tabletas sería extensa. Algunos materiales adicionales utilizados incluyen: Rexcel (fuente natural de grado alimento de celulosa alfa y amorfa); Elcema (celulosa micro-fina, principalmente una alfa celulosa) disponible en polvo, fibra y formas granulares; carbonato de calcio; glicina; bentonita y polivinilpirrolidona.

2. Aglutinantes y adhesivos

Se agregan aglutinantes o adhesivos a las formulaciones de tabletas para proporcionar cohesividad a los polvos, proporcionando de esta forma el enlace necesario para formar gránulos, que bajo compactación forman una masa cohesiva o compacta llamada tableta. La formación de gránulos ayuda en la conversión de polvos-de tamaños de partículas ampliamente variables-a gránulos que pueden fluir más uniformemente de la tolva al sistema de alimentación y llenar de manera uniforme la cavidad del troquel. Los gránulos también tienden a atrapar menos aire que los polvos cuando son comprimidos. El aglutinante es usualmente seleccionado en base a experiencia previa, necesidades particulares del producto, literatura o datos del vendedor y desafortunadamente (o afortunadamente) la preferencia o capacidades de la unidad de fabricación de tabletas. Debe explorarse en primer lugar la adaptación de sistemas con éxito comprobado. La tabla N° 19 resume algunos sistemas de granulado comunes.

Tabla N° 19. Ejemplos de sistemas típicos de granulación

Material	(% de granulación) Sistema normalmente utilizado	Concentración utilizada (% de fórmula)
Acacia	10-20	2-5
Derivados de celulosa	5-10	1-5
Gelatina	10-20	1-5
Gelatina-acacia	10-20	2-5
Glucosa	25-50	2-25
Polivinilpirrolidona	3-15	2-5
Pasta de almidón	5-10	1-5
Sacarosa	50-85	2-25
Sorbitol	10-25	2-10
Almidón pregelatinado	2-5	1-5
Tragacanto	3-10	1-4
Alginato de sodio	3-5	2-5

El criterio primario cuando se escoge un aglutinante es su compatibilidad con los otros componentes de la tableta. En segundo lugar, debe impartir suficiente cohesión a los polvos que permita el procesamiento normal (dimensionamiento, lubricación, compresión, y empaque) y aún así permitir que la tableta se desintegre y que el fármaco se disuelva después de la ingestión, liberando los ingredientes activos para su absorción.

En un estudio [55] de comparación ingredientes comunes de aglutinantes para tabletas los materiales comprimidos fueron en orden descendente de fuerza de adhesión: glucosa, acacia, gelatina, jarabe simple y almidón. Aunque el almidón tiene la menor fuerza adhesiva de los materiales en la lista, también tiene el menor efecto deteriorante en los índices generales de disolución de tableta de todos los materiales enumerados. Diferentes aglutinantes pueden afectar de manera significativa el índice de secado y el tiempo de secado requerido de una masa de granulación y el nivel de equilibrio de humedad de la granulación.

La acacia, una goma natural, ha sido utilizada durante muchos años como una solución granulante para tabletas; en soluciones que varían del 10 al 25%, forma tabletas de dureza moderada. La disponibilidad de acacia ha sido incierta en los últimos años pasados y debería evitarse por esa razón en nuevas formulaciones, además de los inconvenientes la contaminación por materias extrañas y bacterias hace que su uso sea cuestionable.

El tragacanto al igual que la acacia, es una goma natural que presenta problemas similares a los de la acacia. Los mucílagos son difíciles de preparar y usar; así que agregándolo seco y activándolo mediante la adición de agua funciona mejor. Tales masas de granulación húmeda se deben secar rápidamente para reducir la oportunidad de proliferación microbiana.

La sacarosa, utilizada como jarabe en concentraciones entre el 50 y el 75%, demuestra buenas propiedades de enlace. Las tabletas preparadas utilizando jarabe únicamente como aglutinante son moderadamente fuertes, pero pueden ser quebradizas y duras. La cantidad de jarabe utilizada y su índice de adición deben ser seguidos cuidadosamente, especialmente en sistemas donde el sobre-humedecimiento ocurre rápidamente.

La gelatina es un buen aglutinante; forma tabletas tan duras como la acacia o el tragacanto pero es más fácil de preparar y manipular. Las soluciones de gelatina deben ser calentadas para prevenir la gelatinización. Las soluciones alcohólicas de gelatina han sido utilizadas aunque sin gran éxito. Jacob y Plein [56] y Sakr *et al.* [57] han mostrado que el incremento en el contenido de gelatina en tabletas causa el incremento en su dureza, tiempos de desintegración y disolución.

La glucosa como una solución al 50% puede ser utilizada en muchas de las mismas aplicaciones que la sacarosa.

El almidón como pasta forma tabletas que son generalmente suaves y quebradizas; requiere de calor para facilitar la fabricación. Dependiendo de la cantidad de calor empleado, el almidón sufre hidrólisis a dextrina y después a glucosa. Por lo tanto, es necesario cuidado en la preparación de pasta de almidón para producir una proporción correcta y consistente de almidón y sus productos de hidrólisis, así como también para prevenir carbonización.

Los materiales de celulosa tales como la metilcelulosa y la carboximetilcelulosa sódica (CMC) forman tabletas fuertes de moderada dureza. Pueden utilizarse como soluciones viscosas o agregadas secas y activadas con agua, lo que resulta en una formación granular menos efectiva. Están disponibles en una amplia variedad de pesos moleculares que afectan la viscosidad de la solución así como también sus propiedades de absorción.

Los aglutinantes misceláneos dispersibles o solubles en agua incluyen al ácido alginico y las sales del ácido alginico, a los silicatos de magnesio y aluminio, Tylose, polietileno glicol, goma guar, ácidos polisacáridos, bentonitas y otros.

Las combinaciones de los agentes aglutinantes previamente discutidos a menudo imparten las propiedades deseables de cada uno de ellos. Algunas combinaciones típicas incluyen:

Gelatina + acacia

Pasta de almidón + sacarosa (como jarabe)

Almidón + sacarosa (como jarabe) + sorbitol

Almidón + sorbitol

Algunos aglutinantes son solubles en sistemas no acuosos, que pueden ofrecer ventajas con fármacos sensibles a la humedad. La mayoría de aglutinantes de vehículos no acuosos tienen como su principal desventaja la posible necesidad de instalaciones de secado a prueba de explosiones y sistemas de recuperación de solventes. Un número de explosiones de hornos relacionadas con el uso de alcohol en granulación húmeda ha ocurrido en la industria farmacéutica. Algunos fabricantes han utilizado el enfoque de secar parcialmente tales granulaciones y luego empleando altas tasas de flujo de aire en sus secadores para mantenerse debajo del límite de explosión del alcohol en el aire; mientras este enfoque puede funcionar durante muchos años sin incidentes, si ocurre una falla de energía en el momento menos adecuado, el vapor de alcohol puede alcanzar el límite explosivo disparando una explosión cuando la energía regresa. Debe tenerse gran cuidado al secar cualquier granulación que utilice solventes inflamables o en el diseño de un horno para tal uso.

La polivinilpirrolidona (PVP) es un material soluble en alcohol que puede ser utilizado en concentraciones entre 3 y 15%. Las granulaciones que utilizan un sistema de alcohol-PVP se procesan (granulan) bien, se secan rápidamente y se comprimen extremadamente bien. El PVP encuentra particular aplicación en formulaciones masticables multi-vitaminas donde la sensibilidad a la humedad puede ser un problema.

La hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y la hidroxipropilcelulosa (Klucel) son solubles en varios solventes orgánicos o sistemas co-solventes así como también en agua.

La etilcelulosa (Ethocel) es utilizada como soluciones alcohólicas de 0.5 a 2.0% y provee a los componentes sensibles a la humedad una capa protectora. Las mezclas de vitaminas A y D que usualmente son sensibles a la humedad pueden estar recubiertas con solución de etilcelulosa, secada y granulada con sistemas acuosos convencionales. La etilcelulosa puede tener un efecto retardante serio sobre la desintegración de la tableta y la liberación del fármaco por disolución.

El almidón pre-gelatinado (National 1551 y Amijel) puede mezclarse seco con varios componentes de una fórmula de tableta y activarse con agua en el tiempo deseado de granulación.

3. Desintegrantes

El propósito de un desintegrante es el de facilitar el rompimiento de una tableta después de su administración. Los agentes desintegrantes pueden ser agregados antes de la granulación o durante el paso de lubricación antes de la compresión o en ambos pasos del procesamiento. La efectividad de muchos desintegrantes es afectada por su posición dentro de la tableta.

Se han descrito seis categorías básicas de desintegrantes: almidones, arcillas, celulosas, alginatos, gomas y misceláneos; debe notarse que muchos desintegrantes han mostrado también que poseen propiedades aglutinantes o adhesivas. Debido a que la desintegración es la operación opuesta a la granulación (aglomeración) y la subsecuente formación de compactos fuertes se deben sopesar cuidadosamente estos dos fenómenos cuando se diseña una tableta.

Khan y Rhodes [58] reseñaron las propiedades de sorción acuosa de cuatro desintegrantes de tabletas: almidón, CMC sódica, glicolato de almidón sódico y una resina de intercambio catiónico. Las diferentes propiedades de desintegración fueron relacionadas a los diferentes mecanismos por los cuales los desintegrantes afectan la ruptura de la tableta.

Los agentes de desintegración intra-granular y extra-granular fueron reseñados por Shotton y Leonard [59]. Las formulaciones extragranulares se desintegraron más rápidamente que las intragranulares, aunque las últimas resultaron en una dispersión mucho más fina de partículas. Se sugirió una combinación de los dos tipos de agentes. Aunque los lubricantes más efectivos son hidrofóbicos, repelentes al agua y funcionan por recubrimiento granular, no es sorprendente que tales materiales puedan impedir la disolución, desintegración y humectación de la tableta. Para superar este problema, los desintegrantes tales como el almidón a menudo se combinan con el lubricante para proporcionar desintegración extra-granular y facilitar la humectación de la tableta. Tales combinaciones de lubricante y desintegrante que se agregan a las granulaciones de tabletas previas a su compresión son llamadas "polvos corrientes".

Los almidones son los agentes desintegrantes más comunes en uso actualmente (tabla N° 20). Ingram y Lowenthal [60] han atribuido su actividad como desintegrantes al enlace intermolecular del hidrógeno el cual se forma durante la compresión y se libera repentinamente en presencia de exceso de humedad. En un estudio posterior, Lowenthal [61] evaluó los efectos de la presión sobre los gránulos de almidón y mostró que ellos no vuelven a ganar su forma original cuando se humedecen con agua.

Lowenthal y Wood [62] mostraron que la ruptura de la superficie de una tableta que emplea almidón como un desintegrante, ocurría donde se encontraban los aglomerados de almidón.

Tabla N° 20. Desintegrantes de almidón

Material	Rango usual (%)
Almidón natural (maíz, papa)	5-20
Primojel (Explotab)	1-8 (4% óptimo)
Almidón pre-gelatinado (National 1551)	5
Almidón pre-gelatinado (Amijel)	5
Almidón de maíz modificado (Sta Rx 1500)	3-8

Las condiciones que mejor se acoplan a una desintegración rápida de tableta son un número suficiente de aglomerados de almidón, baja presión de compresión y la presencia de agua.

Los almidones muestran una gran afinidad por el agua a través de la acción capilar, que resulta en la expansión y subsecuente desintegración de la tableta comprimida. Las antiguamente aceptadas teorías de hinchamiento como el mecanismo de acción de los almidones como desintegrantes ha sido generalmente descontinuada. En general, mayores niveles de almidón resultan en tiempos de desintegración más rápidos. Sin embargo, mayores niveles de almidón resultan en una pérdida de enlace, cohesión y dureza en tabletas. Se ha sugerido [37] que existe un nivel óptimo de almidón para muchos fármacos tales como la tolbutamida.

Es importante secar el almidón entre 80 a 90 °C para eliminar el agua absorbida. Igualmente importante es el almacenamiento de almidón mientras aguarda su utilización, esto es debido a que los almidones se equilibrarán rápidamente de un 11 a un 13% de humedad atmosférica recogida.

Derivados del almidón-almidones modificados con propiedades dramáticas de desintegración-se han vuelto disponibles recientemente como Primogel y Explotab, los cuales son almidones menores carboximetil sustituidos; mientras que los almidones naturales presecados se hinchan en agua para extenderse de un 10 a un 25%, estos almidones modificados aumentan en volumen de un 200 a un 300% en agua.

Arcillas tales como el Veegum HV y la bentonita han sido utilizadas como desintegrantes a un nivel de aproximadamente el 10%. El uso de arcillas en tabletas blancas está limitado debido a su tendencia de decolorar ligeramente las tabletas. En general las arcillas, como las gomas, ofrecen pocas ventajas sobre los otros desintegrantes más comunes, frecuentemente más efectivos y no más costosos tales como los almidones (incluyendo los derivados), celulosas y alginatos.

Las celulosas tales como la celulosa purificada, la metilcelulosa, la carboximetilcelulosa sódica y la carboximetilcelulosa han sido evaluadas como desintegrantes pero no han sido aceptadas ampliamente.

La celulosa microcristalina (Avicel) muestra muy buenas propiedades desintegrantes cuando está presente a un nivel tan bajo como el 10%. Funciona al permitir que el agua entre en el troquel de la tableta por medio de poros capilares, que rompen el enlace de hidrógeno entre paquetes adyacentes de microcristales de celulosa. Niveles excesivamente altos de celulosa microcristalina pueden resultar en tabletas que tengan una tendencia a pegarse a la lengua, debido a la rápida absorción capilar deshidratando la humedad superficial y provocando adhesión.

Los alginatos son sustancias coloidales hidrofílicas extraídas de ciertas especies de algas. Químicamente están disponibles como ácido alginico o sales de ácido alginico (siendo la sal de sodio la más común). Pueden ser desintegrantes efectivos en los sistemas adecuados y se usan a un nivel del 5 al 10%. Demuestran una gran afinidad por el agua, que puede incluso exceder a la del almidón de maíz. Son utilizados comúnmente en niveles del 1 al 4% y a diferencia del almidón, de la celulosa microcristalina y al ácido alginico, éstos no retardan el flujo. *

National 1551 y Amijel son almidones de maíz pre-gelatinados con propiedades de hinchamiento en agua fría. Se hinchan rápidamente en agua y muestran buenas propiedades desintegrantes cuando se agregan secos en el paso de lubricación. Nunca deben ser utilizados como desintegrantes por adición antes o durante la granulación húmeda, debido a sus fuertes propiedades de enlace y adhesivas.

Las gomas han sido utilizadas como desintegrantes debido a su tendencia a hincharse en agua. Similar en función a los almidones pre-gelatinados, pueden mostrar buenas características de enlace (del 1 al 10% del peso de la tableta) cuando se humedecen. Esta propiedad puede oponerse a la propiedad deseada de ayudar a la desintegración y la cantidad de goma debe ser cuidadosamente titulada para determinar el nivel óptimo para la tableta. Las gomas comúnmente utilizadas como desintegrantes incluyen el agar, guar, algarroba, Karaya, pectina y tragacanto. Disponibles como gomas naturales y sintéticas, esta categoría no ha encontrado amplia aceptación debido a sus capacidades de enlace inherentes.

Desintegrantes misceláneos incluyen surfactantes, esponjas naturales, resinas, mezclas efervescentes y silicato de aluminio hidratado. Kornbloom y Stoopak [63] evaluaron una relación cruzada de PVP como desintegrante de tableta en comparación con el almidón USP y el ácido alginico. El nuevo material demostró superioridad sobre los otros dos desintegrantes probados en la mayoría de las formulaciones de tabletas experimentales hechas por compactación directa o sistemas de granulación húmeda.

4. Lubricantes, antiadherentes y deslizantes

La función primaria de los lubricantes de tabletas es la de reducir la fricción que se lleva a cabo en la interfase de la tableta y las paredes del troquel durante la compresión y eyección. Los lubricantes también pueden poseer propiedades antiadherentes o deslizantes. Strickland [64] ha descrito:

Lubricantes: reducen la fricción entre la granulación y la pared del troquel durante la compresión y eyección.

Antiadherentes: previenen la adhesión al punzón y en menor forma a la pared del troquel

Deslizantes: mejoran las características de flujo de la granulación.

Lubricantes

Se considera que la lubricación ocurre por dos mecanismos. El primero es llamado lubricación fluida (o hidrodinámica), debido a que las dos superficies móviles son vistas como separadas por una capa finita y continua de lubricante fluido. Un hidrocarburo tal como el aceite mineral, aunque deficiente lubricante, es un ejemplo de un lubricante de tipo fluido. Los aceites hidrocarbonados no se prestan fácilmente a aplicaciones en granulados de tabletas y a menos que sean atomizados o aplicados como una dispersión fina, producirán tabletas con manchas de aceite. El segundo mecanismo, conocido como lubricación limítrofe, resulta de la adherencia de las

porciones polares de las moléculas con largas cadenas carbonadas a la superficie metálica de la pared del troquel. El estearato de magnesio es un ejemplo de un lubricante limítrofe. Los lubricantes de tipo limítrofe son mejores que los lubricantes de tipo fluido debido a que la adherencia de un lubricante limítrofe a la pared del troquel es mayor que la del lubricante fluido. Esto se espera debido a que la terminación polar del lubricante limítrofe debe adherirse más tenazmente a la superficie metálica oxidada que el tipo de fluido no polar.

Los lubricantes tienden a igualar la distribución de presión en una tableta comprimida y también incrementan la densidad del lecho de partículas previo a la compresión; cuando se agregan lubricantes a una granulación, éstos forman una capa alrededor de las partículas individuales (gránulos) que permanece más o menos intacta durante la compresión. Este efecto de recubrimiento puede también extenderse a la superficie de la tableta. Debido a que los mejores lubricantes son hidrofóbicos, la presencia de un recubrimiento lubricante puede causar un incremento en el tiempo de desintegración y un decrecimiento en el índice de disolución del fármaco. Debido a que la fuerza de una tableta depende del área de contacto entre las partículas, la presencia de un lubricante puede también interferir con el enlace de partícula a partícula y resultar en una tableta menos cohesiva y mecánicamente más débil. Matsuda *et al.* [65] reseñaron el efecto sobre la dureza y la fuerza de eyección de dos métodos de aplicación de cuatro lubricantes (ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio y talco) a tabletas estáticamente comprimidas preparadas a partir de una granulación de lactosa. En un método de adición el lubricante fue incorporado en la granulación durante la preparación, mientras que en el otro fue agregado a (mezclado con) los gránulos finales. El método de mezclado dio mejores resultados para una facilidad de eyección y dureza de tableta que el método de incorporación.

Conforme disminuye el tamaño de partícula de la granulación las fórmulas generalmente requieren un mayor porcentaje de lubricante. Danish y Parrot [66] examinaron el efecto de la concentración y tamaño de partícula de varios lubricantes en el índice de flujo de los gránulos. Para cada lubricante hubo una concentración óptima, no excediendo el 1%, que produjo un índice de flujo óptimo. Para una concentración constante de lubricante, el índice de flujo se elevó a un índice máximo conforme el tamaño de las partículas del lubricante disminuía a 0.0213 cm; una reducción posterior retrasó el índice de flujo. Usualmente conforme la concentración del lubricante aumenta, el tiempo de desintegración aumenta y el índice de disolución disminuye, así como se reduce la habilidad del agua para penetrar la tableta.

Los lubricantes pueden ser posteriormente clasificados de acuerdo a su solubilidad en el agua (como solubles en agua o insolubles en agua). La elección de un lubricante puede depender en parte del modo de administración y el tipo de tableta a ser producida, las propiedades deseadas de desintegración y disolución, los problemas de flujo y lubricación y los requerimientos de la formulación, las distintas propiedades físicas de la granulación o el sistema de polvos a ser comprimido, consideraciones de compatibilidad de fármacos y el costo.

Lubricantes insolubles en agua en general son más efectivos que los lubricantes solubles en agua y son utilizados a un nivel más bajo de concentración. La tabla N° 21 resume algunos lubricantes insolubles típicos y sus niveles usuales de utilización.

En general los lubricantes, ya sean solubles en agua o insolubles, deben ser de 200 mesh o más finos y son pasados (empujados) a través de un tamiz de 100 mesh (tela de nylon) antes de su adición a la granulación. Toda vez que los lubricantes funcionan por recubrimiento (como se mencionó) su efectividad está relacionada a su área superficial y a la extensión de la reducción del tamaño de partícula. El lubricante específico, su área superficial, el momento (punto) y proceso de adición y la duración del mezclado pueden afectar dramáticamente su efectividad como lubricante y las características de desintegración-disolución de la tableta final.

Tabla N° 21. Lubricantes insolubles en agua

Material	Rango usual (%)
Estearatos (magnesio, calcio, sodio)	1/4-2
Ácido esteárico	1/4-2
Sterotex	1/4-2
Talco	1-5
Ceras	1-5
Stearowet	1-5

Métodos de adición. Generalmente los lubricantes se agregan secos en un punto donde los otros componentes están en un estado homogéneo. De esta forma, el lubricante es agregado y mezclado durante un período de solamente 2 a 5 minutos en lugar de los 10 a 30 minutos necesarios para la mezcla completa de una granulación. El sobremezclado puede conducir a disminuir las características de desintegración-disolución y a la pérdida de enlace en el troquel de la tableta.

Los lubricantes también han sido agregados a granulaciones como soluciones alcohólicas (por ejemplo, Carbowaxes) y como suspensiones y emulsiones del material lubricante. En un estudio [67] varios lubricantes fueron agregados a la mezcla de polvo inicial previo a la granulación húmeda, sin pérdida significativa de las propiedades lubricantes. Sin embargo, los lubricantes en polvo, como regla general, no deben ser agregados previo a una granulación húmeda debido a que entonces serán distribuidos a lo largo de las partículas de granulación en lugar de ser concentrados sobre la superficie granular donde ellos operar. Además, los lubricantes en polvo agregados en esta manera reducirán la eficiencia del agente granulador y aglutinante.

Un nuevo lubricante está disponible recientemente, Stear-o-wet, ha demostrado una resistencia notoria al efecto de sobremezclado. Tiempos de mezcla exagerados de hasta 1 hora han dado como resultado un no aumento en el tiempo de disolución ($T_{50\%}$) cuando se comparó con una mezcla de 2 minutos.

La estabilidad de la aspirina ha sido estudiada extensivamente en conjunción con varios lubricantes. En combinación con el talco, el índice de descomposición se ha relacionado al contenido de calcio y la pérdida de ignición de la fuente de talco. Los materiales alcalinos tales como los lubricantes de estearatos alcalinos se espera que tengan un efecto deteriorante sobre la estabilidad de los productos que contienen aspirina.

Lubricantes solubles en agua son utilizados en general solamente cuando una tableta debe ser completamente soluble en agua (por ejemplo, las tabletas efervescentes) o cuando se desean características únicas de desintegración o más comúnmente de disolución. Las elecciones posibles de lubricantes solubles en agua se muestran en la tabla N° 22. El ácido bórico es un miembro cuestionable de la lista debido a la toxicidad reconocida del boro. Se ha documentado una reseña de algunos nuevos lubricantes solubles en agua combinados con talco y estearato de calcio [68]. Han sido sugeridos como lubricantes solubles en agua los poli etilenglicoles y veinte surfactantes de bajo punto de fusión [69].

La función primaria de un lubricante es reducir la fricción entre la pared del troquel y el borde de la tableta mientras la tableta es eyectada. La falta de adecuada lubricación produce atascamiento, que puede resultar en tensión de la máquina tableteadora y puede conducir al daño de las cabezas inferiores del punzón, la guía inferior del árbol de levas e incluso las bases del troquel y la prensa misma; tal atascamiento en la eyección se debe a la

Tabla N° 22. Lubricantes solubles en agua

Material	Rango usual (%)
Ácido bórico	1
Benzoato de sodio + acetato de sodio	1-5
Cloruro de sodio	5
DL-Leucina	1-5
Carbowax 4000	1-5
Carbowax 5000	1-5
Oleato de sodio	5
Benzoato de sodio	5
Acetato de sodio	5
Laurilsulfato de sodio	1-5
Laurilsulfato de magnesio	1-2

falta de lubricación. Una capa se forma en la pared del troquel y se dificulta la eyección de la tableta. Tales tabletas tendrán bordes rasguñados verticalmente, carecerán de suavidad y brillo y a menudo se fracturan en los bordes superiores; con un atascamiento excesivo las tabletas se pueden rajar y fragmentar al momento de la eyección.

El pegado se indica por tabletas cuyas caras son opacas. Las primeras etapas del pegado son conocidas comúnmente como laminadas de las caras del punzón y puede resultar cuando los punzones no se limpian o pulen debidamente o cuando las tabletas son comprimidas en alta humedad, así como también cuando la lubricación es inadecuada. Los estados avanzados del pegado son conocidos como arrancamiento que ocurre cuando porciones de las caras de las tabletas son levantadas o recogidas y se adhieren a la cara del punzón. El arrancamiento usualmente resulta de granulaciones secadas inadecuadamente, de punzones con logos incorrectamente diseñados y de uso inadecuado del deslizante, especialmente cuando se comprimen ingredientes oleosos o pegajosos.

El capeado y laminado (laminating) aunque son asociados normalmente con deficiente aglutinamiento, también pueden ocurrir en sistemas que están sobre lubricados con un lubricante tal como un estearato.

Antiadherentes

Los antiadherentes son útiles en fórmulas que tienen una tendencia a arrancarse fácilmente. Los productos multivitaminas que contengan altos niveles de vitamina E a menudo muestran arrancamiento extenso, que puede ser minimizado a través del uso de sílica coloidal tal como el Syloid. Estudios han indicado que el Cab-O-Sil, aunque similar químicamente, no rinde satisfactoriamente probablemente debido a su menor área superficial.

El talco, el estearato de magnesio y el almidón de maíz muestran excelentes propiedades antiadherentes de punzón. La DL-leucina es un excelente lubricante antiadherente aunque es soluble en agua. Se ha sugerido el uso de aceite de sílica como antiadherente [70]. La tabla N° 23 resume los antiadherentes más comunes.

Deslizantes

En general, los materiales que son buenos deslizantes son lubricantes deficientes. La tabla N° seis enumera algunos de los deslizantes más comunes. Los deslizantes pueden mejorar el flujo de granulaciones de las tolvas a los mecanismos de alimentación y finalmente en la cavidad del troquel. Los deslizantes pueden minimizar el grado de surgimiento y “privación” que a menudo exhiben las fórmulas de compactación directa. Ellos actúan para minimizar la tendencia de una granulación a separarse o segregarse debido a excesiva vibración. Las prensas tableteadoras de alta velocidad requieren un flujo parejo y suave del material hacia las cavidades del troquel; cuando las propiedades de flujo son extremadamente deficientes y los deslizantes son inefectivos, puede ser necesaria la consideración de mecanismos de alimentación forzada. La uniformidad de pesos de tableta depende directamente de cuán uniformemente se llena la cavidad del troquel.

Tabla N° 23. Antiadherentes

Material	Rango usual (%)
Talco	1-5
Almidón de maíz	3-10
Cab-O-Sil	1-3
Syloid	0.5-3
DL-Leucina	3-10
Laurilsulfato de sodio	<1
Estearatos metálicos	<1

Tabla N° 24. Deslizantes

Material	Rango usual (%)
Talco	5
Almidón de maíz	5-10
Cab-O-Sil	1-3
Syloid	0.5-3
Aerosil	1-3

Una reseña por Augsburger y Shangraw [71] de una serie de deslizantes tipo sílica utilizó variación de peso disminuido como criterio de evaluación. El uso del almidón como deslizante ha sido practicado ampliamente en la formulación de tabletas y cápsulas. En general muchos materiales comúnmente llamado lubricantes poseen solamente una mínima actividad lubricante y son mejores deslizantes o antiadherentes. Por lo tanto, una combinación de dos o más materiales puede ser necesaria para obtener las tres propiedades.

York [72] presentó datos que indican la eficiencia relativa de los deslizantes para dos sistemas de polvos y reportó que el orden de efectividad fue:

Sílica fina>estearato de magnesio>talco purificado

Los mecanismos de acción de los deslizantes han sido hipotetizados por varios investigadores e incluyen:

1. La dispersión de cargas electrostáticas sobre la superficie de granulaciones [73, 74]
2. La distribución de deslizante en la granulación [75]
3. La adsorción preferencial de gases hacia el deslizante versus la granulación [75]
4. La minimización de las fuerzas de van der Waals por separación de los gránulos [73]
5. La reducción de la fricción entre partículas y aspereza superficial por el deslizante adherido a la superficie de la granulación [73, 74]

El polvo corriente. Debido a que los mejores lubricantes no son solamente insolubles en agua sino que también repelentes al agua y debido a que los lubricantes funcionan al recubrir la granulación que será comprimida, no es sorprendente que los lubricantes utilizados y el proceso de lubricación puedan tener un efecto deteriorante en la desintegración de la tableta y en la liberación del fármaco por disolución. Para superar esta tendencia a menudo se agrega un segundo agente al polvo lubricante para producir un polvo menos hidrofóbico a ser agregado como el sistema lubricante. La mezcla de lubricante y un segundo agente hidrofílico es llamada polvo corriente, debido a que se agrega para permitir la compresión o flujo de la granulación en la máquina tableteadora. El agente hidrofílico más comúnmente agregado al lubricante es el almidón. La proporción almidón/lubricante está típicamente en el rango de 1:1 a 1:4.

5. Colorantes

Los colores son incorporados en las tabletas generalmente para uno o más de tres propósitos. Primero, los colores pueden ser utilizados para identificar productos de similar apariencia dentro de una línea de productos o en casos donde los productos de similar apariencia existen en las líneas de diferentes fabricantes. Esto puede ser de particular importancia cuando la identificación del producto es un problema (debido a sobredosis o envenenamiento y abuso de fármacos). Segundo, los colores pueden ayudar a minimizar la posibilidad de mezclas erróneas durante la fabricación. Tercero y quizás menos importante es la adición de colorantes a las tabletas por su valor estético o su valor de comercialización.

Las dificultades asociadas con las prohibiciones del rojo FD&C No. 2 (amaranto), rojo FD&C No. 4 y negro carbón en 1976 debe ser un primer ejemplo de cuál puede ser la tendencia en el futuro. Otros colores como el amarillo FD&C No.40 y FD&C No.5 han sido cuestionados recientemente y continuarán bajo sospecha por una razón u otra. El fabricante farmacéutico puede a través de la forma del producto y su tamaño, número NDC y el uso de logos maximizar la identificación de sus productos. Uno no debe confiar en el color como un método mayoritario de eliminación de errores domésticos, sino que en su lugar debe desarrollar prácticas de fabricación adecuadas para asegurar que no ocurran mezclas erróneas.

Hoy en día el formulador puede escoger un colorante de una lista más pequeña de colores designados como tintes y lacas D&C y FD&C y un pequeño número de materiales naturales y derivados aprobados para su uso por la U. S. Food and Drug Administration.

Históricamente los fabricantes de fármacos han, en su mayoría, restringido su elección de tintes a la lista FD&C. La tabla N° 25 resume los colores disponibles en el momento de este texto.

Tabla N° 25. Estado de aditivos de color: Registro Federal (4/1/77)

Azul D&C No.4	Listado permanentemente para su uso en fármacos aplicados externamente. No se ha permitido mas su uso en fármacos ingeridos (fue provisionalmente listado sin restricciones para fármacos).
Azul D&C No.6	Provisionalmente listado sin restricciones de uso.
Azul D&C No.1	Provisionalmente listado sin restricciones de uso.
Azul D&C No.2	Provisionalmente listado para uso en fármacos ingeridos. Sin restricción de uso.
Verde D&C No.5	Provisionalmente listado para uso en fármacos. Sin restricción de uso.
Verde D&C No.6	Provisionalmente listado para uso en fármacos. Sin restricción de uso.
Verde D&C Ext. No.1	Provisionalmente listado para uso en fármacos aplicados externamente. Sin restricción de uso.
Verde D&C No.3	Provisionalmente listado para uso en fármacos. Sin restricción de uso.
Naranja D&C No.4	Provisionalmente listado para uso en fármacos aplicados externamente.
Naranja D&C No.5	Provisionalmente listado para fármacos ingeridos con una restricción de no más de 0.75mg a ser ingerido sobre una base diaria. Provisionalmente listado para uso en fármacos aplicados externamente sin restricción de uso.
Naranja D&C No.10	Provisionalmente listado para fármacos sin restricción de uso.
Naranja D&C No.11	Provisionalmente listado para uso en fármacos aplicados externamente. No se ha permitido más su uso en fármacos ingeridos (fue provisionalmente listado sin restricciones para uso farmacéutico)
Naranja D&C No.17	Provisionalmente listado para uso en fármacos aplicados externamente. Sin restricción de uso. No se ha permitido más su uso en fármacos ingeridos.
Rojo D&C No.6	Provisionalmente listado sin restricciones de uso.
Rojo D&C No.7	Provisionalmente listado sin restricciones de uso.
Rojo D&C No.8	Provisionalmente listado para fármacos ingeridos con una restricción de no más de 0.75mg para ser ingerido sobre una base diaria. Provisionalmente listado para uso en fármacos aplicados externamente sin restricción de uso.

Tabla N° 25 (continuada)

Rojo D&C No.9	Provisionalmente listado para uso en fármacos aplicados externamente. Sin restricción de uso.
Rojo D&C No.10	Provisionalmente listado para uso en fármacos aplicados externamente. Sin restricción de uso.
Rojo D&C No.11	Provisionalmente listado para uso en fármacos aplicados externamente. Sin restricción de uso.
Rojo D&C No.12	Provisionalmente listado para uso en fármacos ingeridos con una restricción de uso de nos mas de 0.75mg para ser ingerido en la base diaria. Provisionalmente listado para uso en fármacos aplicados externamente. Sin restricción de uso.
Rojo D&C No.13	Provisionalmente listado para uso en fármacos aplicados externamente. Sin restricción de uso.
Rojo D&C No.17	Listado permanentemente para su uso en fármacos aplicados externamente.
Rojo D&C No.19	Provisionalmente listado para uso en fármacos ingeridos con una restricción de uso de nos mas de 0.75mg para ser ingerido en la base diaria. Provisionalmente listado para uso en fármacos aplicados externamente. Sin restricción de uso.
Rojo D&C No.21	Provisionalmente listado sin restricciones de uso.
Rojo D&C No.22	Provisionalmente listado sin restricciones de uso.
Rojo D&C No.27	Provisionalmente listado sin restricciones de uso.
Rojo D&C No.28	Provisionalmente listado sin restricciones de uso.
Rojo D&C No.30	Provisionalmente listado sin restricciones de uso.
Rojo D&C No.31	Listado permanentemente para su uso en fármacos aplicados externamente.
Rojo D&C No.33	Provisionalmente listado para uso en fármacos ingeridos con una restricción de uso de nos mas de 0.75mg para ser ingerido en la base diaria. Provisionalmente listado para uso en fármacos aplicados externamente. Sin restricción de uso.
Rojo D&C No.34	Listado permanentemente para su uso en fármacos aplicados externamente.
Rojo D&C No.36	Provisionalmente listado para uso en fármacos ingeridos con una restricción de uso de nos mas de 1.7mg para ser ingerido en la base diaria.
Rojo D&C No.37	Provisionalmente listado para uso en fármacos ingeridos con una restricción de uso de nos mas de 0.75mg para ser ingerido en la base diaria.
Rojo FD&C No.3	Provisionalmente listado sin restricciones de uso.
Rojo FD&C No.4	Terminada su aprobación para su uso en fármacos ingeridos. Aprobación permanente para su uso en fármacos aplicadas externamente efectivo en 10/27/76

Tabla N° 25 (continuada)

Violeta D&C No.2	Listado permanentemente para su uso en fármacos aplicados externamente.
Amarillo D&C No.7	Listado permanentemente para su uso en fármacos aplicados externamente.
Amarillo D&C No.8	Listado permanentemente para su uso en fármacos aplicados externamente.
Amarillo D&C No.10	Listado permanentemente para su uso en fármacos aplicados externamente.
Amarillo D&C Ext. No.1	Provisionalmente listado para uso en fármacos aplicados externamente. Sin restricción de uso.
Amarillo D&C Ext. No.7	Listado permanentemente para su uso en fármacos aplicados externamente.
Amarillo FD&C No.5	Provisionalmente listado sin restricciones de uso.
Amarillo FD&C No.6	Provisionalmente listado sin restricciones de uso.
Lagos D&C, Ext. Lagos D&C, Lagos FD&C	Provisionalmente listado sin restricciones de uso. (Ningún cambio hasta el momento. Las regulaciones serán publicadas en fecha posterior)
Alúmina (Hidróxido de Aluminio seco)	Listado permanentemente para su uso en fármacos.
Extracto de Annotto	Listado permanentemente para fármacos ingeridos.
Caroteno	Listado permanentemente para fármacos ingeridos.
Carbonato de Calcio	Listado permanentemente para su uso en fármacos.
Cantaxantina	Listado permanentemente para fármacos ingeridos.
Caramelo	Listado permanentemente para fármacos ingeridos y tópicamente aplicados.
Negro Carbón	Terminado su listado provisional
Extracto de cochinilla; Carmín	Listado permanentemente para fármacos ingeridos y aplicados externamente.
Dihidroxiacetona	Listado permanentemente para su uso en fármacos aplicados externamente.
Pirofilita	Listado permanentemente para su uso en fármacos aplicados externamente.
Oxido de Hierro sintético	Provisionalmente listado con una restricción de no más de 5 mg, calculados como hierro elemental, para ser ingeridos en la base diaria
Talco	Listado permanente para fármacos
Dióxido de Titanio	Listado permanentemente para fármacos ingeridos y aplicados externamente.

Los tintes son materiales solubles en agua mientras que las lacas se forman por la absorción de un tinte soluble en agua en un óxido hidratado (usualmente hidróxido de aluminio) que resulta en una forma insoluble del tinte.

La foto-sensibilidad de las lacas y tintes será afectada por el fármaco, excipientes y los métodos de fabricación y almacenamiento de cada producto. Los químicos que absorben luz ultravioleta han sido agregados a las tabletas para minimizar su foto-sensibilidad.

Los colores pastel generalmente muestran la menor cantidad de moteado, especialmente en sistemas que utilizan tintes solubles en agua. Los colores cercanos al rango medio del espectro visual (amarillo, verde) mostrarán menos moteado que aquellos que están en ambos extremos (azul, rojo).

Métodos de incorporación. Los tintes solubles en agua son usualmente disueltos en el sistema de granulación por incorporación durante el proceso de granulación. Este método garantiza la distribución uniforme a través de la granulación pero puede conducir a moteado durante el proceso de secado. Los colores pueden también ser adsorbidos en portadores (almidón, lactosa, sulfato de calcio, azúcar) de soluciones acuosas o alcohólicas. Las resultantes mezclas de color se secan y utilizan como sistemas de existencia para muchos lotes de un producto particular. Los tintes solubles en agua pueden ser secados y mezclados con un excipiente previo a la mezcla final.

Las lacas son casi siempre mezcladas con otros excipientes secos debido a su naturaleza insoluble. En general, las tabletas de compresión directa son coloreadas con lacas debido a que no se usa un paso de granulación.

6. Sabores y edulcorantes

Los sabores y edulcorantes son utilizados comúnmente para mejorar el sabor de las tabletas masticables. Cook [76] ha reseñado el área de los edulcorantes naturales y sintéticos.

Sabores

Los sabores son incorporados como sólidos en la forma de perlitas secadas por aspersión y aceites, usualmente en el paso de lubricación, debido a la sensibilidad de estos materiales a la humedad y su tendencia a volatilizarse cuando se calientan (por ejemplo, durante el secado de la granulación). Los sabores acuosos (solubles en agua) han encontrado poca aceptación debido a su menor estabilidad en el añejamiento.

Debido a que la oxidación destruye la calidad de un sabor, los aceites son generalmente emulsificados con acacia y secados por aspersión. Los sabores secos son más fáciles de manejar y generalmente son más estables que los aceites. Los aceites usualmente se diluyen en alcohol y se rocían en la granulación mientras es agitada en un cilindro de lubricación. También ha sido utilizado un mezclador en V P-K de con una barra intensificadora. Los aceites también pueden ser sorbidos en un excipiente y agregados durante el proceso de lubricación. Usualmente la máxima cantidad de aceite que puede ser agregada a la granulación sin afectar las propiedades de flujo o de enlace es de 0.75% (p/p).

Edulcorantes

Los edulcorantes son agregados primordialmente a las tabletas masticables cuando los portadores comúnmente utilizados como el manitol, lactosa, sacarosa y dextrosa no enmascaran suficientemente el sabor de los componentes. El único edulcorante artificial aprobado actualmente por la FDA es la sacarina, la cual es aproximadamente 500 veces más dulce que la sacarosa. La mayor desventaja con la sacarina es el sabor residual amargo, que puede ser minimizado algunas veces incorporando una pequeña cantidad de cloruro de sodio (1%). El sabor residual de la sacarina es altamente discernible para aproximadamente el 20% de la población.

El aspartame, un edulcorante artificial no aprobado para fármacos, es aproximadamente 180 veces más dulce que la sacarosa y su uso está aprobado para bebidas, postres, té y café instantáneo. Muestra decoloración en presencia del ácido ascórbico y ácido tartárico, limitando grandemente de esta forma su uso. Debido a la posible carcinogenicidad de los edulcorantes artificiales (ciclamos y sacarina), los formuladores farmacéuticos están cada vez más intentando diseñar sus tabletas sin tales agentes. La siguiente formulación representa al sistema para una tableta masticable antiácida.

Ejemplo 1. Tableta masticable antiácida, hidróxido de aluminio y carbonato de magnesio en gel cosecado (compresión directa)

Ingrediente	Cantidad por tableta
Hidróxido de aluminio y carbonato de magnesio en gel cosecado (Reheis F-MA 11)	325.0 mg
Manitol USP (granular)	675.0 mg
Celulosa micro-cristalina	75.0 mg
Almidón	30.0 mg
Estearato de calcio	22.0 mg
Sabor	c.s.

Mezclar todos los ingredientes y comprimir utilizando un punzón de 5/8 pulgadas de cara plana borde biselado a una dureza de 8 a 11 kg /tester Strong-Cob-Arner).

y comprimir utilizando un punzón de 5/8 pulgadas de cara plana borde biselado a una dureza de 8 a 11 kg /tester Strong-Cob-Arner).

7. Adsorbentes

Adsorbentes tales como el dióxido de silicón (Syloid, Cab-O-Sil, Aerosil) son capaces de retener grandes cantidades de líquidos sin volverse húmedos. Esto permite que muchos aceites, extractos fluidos y mezclas eutécticas sean incorporados en tabletas. Capaz de retener hasta el 50% de su peso de agua, los sistemas adsorbentes de dióxido de silicón a menudo aparecen como polvos de libre flujo. Esta característica adsorbente explica el por qué estos materiales funcionan bien en formulaciones de tabletas para aliviar el arrancamiento, especialmente con tabletas de vitamina E de altos niveles. El dióxido de silicón también muestra propiedades deslizantes y puede jugar un papel tanto deslizante como adsorbente en la fórmula.

Otros adsorbentes potenciales incluyen arcillas como la bentonita y el caolín, silicato de magnesio, fosfato tricálcico, carbonato de magnesio y óxido de magnesio. Usualmente el líquido que será adsorbido es primero mezclado con el adsorbente previo a su incorporación en la fórmula. El almidón también muestra propiedades adsorbentes.

IV. Requisitos reguladores para excipientes en los Estados Unidos

En 1974 el Congreso de los Estados Unidos de América recibió un informe de la Oficina de Valoración Tecnológica sobre Bioequivalencia de Fármacos que denotaba como conclusión principal la influencia potencial de los excipientes sobre la biodisponibilidad de muchos productos farmacéuticos. Un comentario mayoritario posterior hecho en el informe que ha sido revisado ampliamente mientras los lectores se enfocaban en el asunto de la biodisponibilidad fue una fuerte crítica acerca de los estándares actuales para excipientes en los compendios. Obviamente, si los métodos de prueba para excipientes son no específicos e incompletos, especialmente mientras estas propiedades pueden relacionarse a la biodisponibilidad de productos farmacéuticos, los estándares de compendio y otros de gobierno no pueden proporcionar un buen aseguramiento de la bioequivalencia de los productos farmacéuticos comercializados.

El informe sacó a relucir que muchos excipientes comúnmente utilizados (incluyendo aquellos utilizados en tabletas y otras formas de dosificación sólidas) no estaban ni siquiera incluidos en el compendio.

Los avisos generales de la USP XIX y el NF XIV contienen declaraciones amplias y restrictivas que requieren todos los excipientes para ser inocuos en las cantidades utilizadas, que no excedan las cantidades mínimas necesarias para producir el efecto requerido, que no afecten la biodisponibilidad o el efecto terapéutico del(os) fármaco(s) en la forma de dosificación y que no produzcan interferencia con ninguno de los ensayos o pruebas requeridas para determinar adherencia conforme los estándares del compendio. Cooper [77] ha tabulado los diferentes tipos de pruebas y los estándares aplicados a los 223 excipientes enumerados en el compendio actual. Cada excipiente tiene un ensayo específico o una prueba de identidad, o ambas, junto con varias pruebas de límite que pueden incluir contenido de agua o pérdida en secado (para menos de 80 excipientes), pruebas para cloruro, sulfato, arsénico, metales pesados, cenizas, residuo en ignición, varias impurezas específicas o no específicas, pruebas para solubilidad o insolubilidad (23 excipientes) y pruebas para otras propiedades físico químicas especificadas (24 excipientes). El proyecto actual de desarrollar un Códex de Excipientes Farmacéuticos, primordialmente a través de los auspicios de la Academia de Ciencias Farmacéuticas de la Asociación Farmacéutica Americana con la colaboración de la Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña tiene el objetivo de producir estándares mucho más completos para una lista muy amplia de excipientes farmacéuticos, a modo de garantizar mejor la calidad de tales excipientes y por lo tanto la confiabilidad de los productos en los cuales ellos son incorporados. En la selección de excipientes para formas de dosificación farmacéutica y productos farmacéuticos, el farmacéutico de desarrollo debe estar seguro que los estándares existen y están disponibles para garantizar la calidad y funcionamiento consistente de ese excipiente de lote a lote.

A. Métodos de prueba fisicoquímicos para excipientes

Debido a que se ha conocido durante algún tiempo que muchos (sino la mayoría) de excipientes farmacéuticos están carentes de pruebas fisicoquímicas de caracterización, las compañías farmacéuticas suizas fueron las primeras en tomar los pasos correctivos, cuando especificaron determinadas pruebas físicas estándar en su Katalog Pharmazeutischer Hilfsstoffe (Catálogo de Excipientes Farmacéuticos). John Rees del Departamento de Farmacia de la Universidad de Aston, Birmingham, Inglaterra ha traducido estas pruebas del alemán al inglés como se encuentran en el catálogo suizo. Cinco de las pruebas estándares están dadas ahí, debido a que relacionan excipientes para tabletas y debido a que en el compendio actual no han sido dadas pruebas detalladas para estas propiedades. Otras pruebas en el catálogo no serán detalladas (para densidad de vapor, punto de inflamabilidad, punto de ignición, temperatura de ignición, límites explosivos o concentración máxima de condiciones de trabajo).

Una tarea mayoritaria del comité trabajando en el Códex de Excipientes Farmacéuticos es el desarrollo de métodos de prueba estándares para propiedades importantes de excipientes. Están siendo desarrollados métodos estándar para evaluar más de 30 propiedades físicas. Se ruega al lector familiarizarse con los métodos de prueba que serán publicados en el Códex, que permita la caracterización comprensiva de los materiales excipientes de tabletas, incluyendo los siguientes métodos de prueba en particular:

Adhesión	Densidad, aparente	Reflectancia difusa
Cohesión	Densidad, verdadera	Dispersibilidad
Compresibilidad	Constante dieléctrica	Dureza de película

Índice de flujo	Dureza de partícula	Índice de corte
Fuerza de gel (aglutinantes)	Distribución del tamaño de partícula:	Fuerza tensil
Lubricidad (friccional)	1) análisis de tamizaje	Volumen, en masa
Estado microbiológico	2) permeabilidad aérea	Absorción acuosa
Isoterma de sorción de humedad	Porosidad	Adsorción acuosa

B. Formulación de tabletas para mercados internacionales

Muchas compañías farmacéuticas deben considerar los requisitos reguladores en muchas partes del mundo cuando llevan a cabo la formulación de nuevos productos de tabletas o la reformulación de los productos ya existentes. Esto es cierto no solamente para las compañías farmacéuticas más grandes con divisiones internacionales mayores, sino que también es el caso para muchas compañías más pequeñas que comercializan en el extranjero a través de compañías extranjeras de fabricación o distribución o que esperan (en el futuro) autorizar su producto para que sea vendido en el extranjero. Tales formulaciones deben tomar en cuenta no solamente la aceptabilidad de varios excipientes en otros países y áreas del mundo de interés, sino también las restricciones ambientales de estos países que pueden impactar sobre los métodos de fabricación propuestos (por ejemplo, los solventes propuestos utilizados, si hay alguno) y la disponibilidad alrededor del mundo de todos los componentes de excipientes en la pureza y especificaciones requeridas. Debido a que se encuentra muy poca información en cualquier compilación literaria sobre este tema, Hess [78] presentó un ensayo simposio en 1976 sobre la elección de excipientes para uso internacional; mucha de la siguiente información ha sido extraída de esta presentación.

Los excipientes que están en uso en la industria farmacéutica para tabletas u otras formas de dosificación oral generalmente caen dentro de una de las siguientes categorías: 1) excipientes permitidos en alimentos; 2) excipientes descritos en farmacopeas; 3) excipientes recientes sin categoría oficial aunque registrados con las autoridades de salud en varios países del mundo y aprobados para su uso en algunos de estos países.

Los excipientes permitidos en alimentos son generalmente considerados como aceptables para su uso en productos farmacéuticos. Materiales aprobados para su uso en excipientes (por ejemplo, materiales de relleno, surfactantes, preservantes, agentes aglutinantes) usualmente han sido probados extensivamente en alimentos y serán utilizados en cantidades relativamente bajas como un componente farmacéutico o de tableta comparado a su uso como un componente de alimentos. En general, un excipiente listado en una farmacopea mayoritaria tal como la de los Estados Unidos, la británica o farmacopea europea puede ser utilizado alrededor del mundo.

Una excepción a esta regla debe resaltarse para Japón, donde solamente pueden ser utilizados excipientes nombrados en uno de sus compendios oficiales japoneses. Estos compendios actualmente incluyen: Farmacopea Japonesa VIII, los Estándares Japoneses de Aditivos de Alimentos III o las Regulaciones Especiales Koseisho. Estos compendios listan algunos excipientes que no se usan regularmente en los Estados Unidos o Europa (por ejemplo, la carboximetilcelulosa cálcica), mientras que tampoco listan algunos muy comunes como el ácido libre de sacarina (la sal de sodio está listada) o el dietil ftalato (el dibutil ftalato está listado). La polivinilpirrolidona, que fue anteriormente aceptada, se ha vuelto actualmente restringida. De los óxidos de hierro solamente se permite la variedad roja (Fe_2O_3) mientras que el uso de la variedad amarilla (Fe_2O_3 monohidrato) y especialmente el óxido negro ($\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$) parece dudoso. Koseisho, la autoridad de salud japonesa, también restringe el uso de excipientes con efecto farmacológico (por ejemplo, el ácido cítrico y ascórbico) a un quinto de la dosis mínima diaria.

Los fabricantes farmacéuticos deben ser cuidadosos en asegurarse que los excipientes listados en las farmacopeas y que están disponibles por varios proveedores alrededor del mundo, cumplan con todas las especificaciones farmacopéicas relevantes. En ciertas instancias esto puede restringir el uso de compuestos muy similares pero no idénticos (por ejemplo, éteres de celulosa con diferentes grados de sustitución).

El desarrollo de nuevos materiales para uso como excipientes farmacéuticos requiere la demostración de la ausencia de toxicidad y libertad de reacciones adversas. En la mayoría de los países actualmente es muy difícil de obtener la aprobación por parte de las agencias reguladoras para el uso de nuevos agentes excipientes. De lo documentado, las únicas recomendaciones claras para el tipo de datos toxicológicos requeridos en un nuevo excipiente están provistas en las regulaciones alemanas (1971) y en las Directrices de la Comunidad Económica Europea (EEC 75/318, fechadas el 20 de mayo de 1975). Estas regulaciones y directrices demandan estudios de toxicidad aguda en tres especies de animales, observados durante 14 días. Si es posible, la LD₅₀ por ruta parenteral debe también ser establecida en una de las especies. Los estudios combinados agudos y a largo plazo pueden resumirse como sigue:

Información toxicológica sobre un nuevo excipiente: administración oral a largo plazo

Toxicidad aguda: a protocolos estándares internacionales

Administración repetitiva: 6 meses, 2 especies (una no roedora)

Carcinogenicidad: 1 especie (18 meses, ratón o 2 años, rata)

Estudios de reproducción, segmentos 1, 11, y 111 (fertilidad, teratogenicidad, efectos en la lactancia): 1, 11 y 111 (rata); 11 (al menos otra especie no roedora, ejemplo, conejo)

En los países orientados a la FDA (Australia y Canadá además de los Estados Unidos) se espera que sean requeridos estudios de dosis repetitivas durante 2 años en ratas y estudios de 1 año en perros en lugar de los estudios de 6 meses descritos anteriormente. También puede ser necesario conducir estudios de mutación. Para excipientes con cualquier potencial de complejamiento o enlace de fármacos, se requerirán estudios de bioequivalencia de fármaco para productos en los cuales este excipiente sea incorporado. Si el excipiente es absorbido puede ser necesario que se establezca su perfil ADME y farmacocinético. En el caso que se pueda demostrar claramente que el agente no es absorbido desde el intestino, estos últimos estudios son innecesarios y los estudios de carcinogenicidad y de administración repetitiva a largo plazo pueden ser simplificados, acortados u omitidos. Se asumiría que el excipiente es un agente bien caracterizado y de alta pureza. Los excipientes que son claramente conocidos como componentes de la dieta humana normal tales como por ejemplo, una forma de celulosa pura, son mucho más fáciles de aprobar con las agencias reguladoras que un compuesto que no sea normal a la dieta o para el cual no exista conocimiento previo de efectos de exposición y exposición humana. El elevadísimo costo de obtener los necesarios datos toxicológicos para un nuevo agente excipiente único vuelve obvio que muy pocos agentes excipientes totalmente nuevos harán su aparición en el futuro.

Otra consideración a tener en cuenta sobre el uso de los excipientes en mercados internacionales (que se espera se vuelva de importancia creciente) es el tema del descubrimiento. El párrafo 10 de la ley de fármacos de la República Federal de Alemania de 1976 estipula que todos los ingredientes activos deben ser declarados públicamente. Este requerimiento incluye preservantes debido a su actividad antimicrobiana. Todavía se debate si los tintes con un débil potencial alergénico deben ser incluidos en esta categoría. Sin embargo, en países como Suecia, ya se han publicado listas de preparaciones farmacéuticas conteniendo tartrazina y otros tintes del grupo azo. Esto conduce obviamente a cierta desventaja de mercadeo para estos productos.

De acuerdo a las nuevas regulaciones expedidas en noviembre de 1976, los tintes tartrazina del grupo azo Sunset Yellow FCF, ponceau 4R y amaranto no serán permitidos en productos alimenticios en Suecia después de 1979. Mayores prohibiciones o restricciones contra éstos, si no

todos los tintes azo pueden continuar en los años por venir en otros países. El amaranto o rojo No.2 FD&C está actualmente prohibido en los Estados Unidos, Taiwán y Venezuela.

La elección de los excipientes a ser utilizados en cualquier producto farmacéutico es usualmente un compromiso. Éste es más el caso en la selección de excipientes para uso internacional, debido a que el desempeño técnico debe ser balanceado contra las restricciones locales en algunos países tanto como el costo y disponibilidad en todos los países donde el producto va a ser producido.

Hess [78] ha tabulado prioridades de uso para algunos excipientes de tabletas y cápsulas comunes de uso internacional. Un número 1 indica la más alta prioridad para uso basado en todas las consideraciones (por ejemplo, compatibilidad, disponibilidad, costo). Se presenta a continuación sus tabulaciones de prioridad de uso para materiales de relleno y desintegrantes y aglutinantes, deslizantes y lubricantes.

Cuadro N° 1: Prioridad de uso: materiales de relleno, desintegrantes

Sustancia	Comentario	Índice
Almidón de maíz	OK (Formaldehido)	1
Lactosa	OK (excepto aminas primarias)	1
Manitol	OK (problemas técnicos)	11
Sacarosa	OK (punto higroscópico a 77.4% de humedad relativa)	11
Avicel	un poco menos satisfactorio que el almidón	1
Primogel		11
Emcompress	puede perder agua	11
Fosfato tricálcico	puede acelerar degradaciones hidrolíticas	11

Fuente: Adaptado de Hess [78]

En los últimos años han aparecido algunos nuevos desintegrantes poderosos para tabletas. Son de gran ayuda donde son un problema los largos tiempos de desintegración o los lentos índices de disolución. Los compuestos han sido agrupados de acuerdo a su aceptabilidad; parece que el almidón carboximetilado sódico crea el menor problema alrededor del mundo, aún cuando no esté listado en ninguna farmacopea. Los nuevos desintegrantes son:

Primogel, Scholten (NL): almidón carboximetil sódico; estado legal OK (incluyendo Japón)

Nymcel: ZSB-10 mod., Nyma, (NL): carboximetilcelulosa sódica, de bajo grado de sustitución; estado legal OK (Europa, Sur América)

Plasdone XL, GAF (USA): polivinilpirrolidona de enlace cruzado; estado legal OK (Europa)

LHPC, Shinetsu (J): hidroxipropilcelulosa, baja sustitución; aún no comercial

Ac-Di-Sol, FMC Corp: forma de enlace cruzado internamente de la carboximetilcelulosa sódica de pureza USP; estado legal OK; comercialmente disponible.

Cuadro N° 2: Prioridad de uso: aglutinantes, deslizantes, lubricantes

Sustancia	Comentario	Índice
Pasta de almidón	OK	1
PVP	frecuentemente acelera la degradación	11
HPMC	mejor que el PVP	11
Gelatina	un poco peor que HPMC o almidón	11
Sílica coloidal	bastante reactivo	1
Talco	mayormente OK	11
Estearato de magnesio	} incompatibilidades individuales, sin reglas generales	1
Estearato de calcio		11
Ácido esteárico		11
Grasas neutrales		usualmente no reactivas

Fuente: Adaptado de Hess [78]

El almidón está considerado como el diluyente y desintegrante más inerte. Está también disponible generalmente alrededor del mundo en una calidad satisfactoria y a relativo bajo costo. La lactosa, aunque no es completamente inerte, se le da una prioridad de 1 basada en su disponibilidad alrededor del mundo y buenas propiedades técnicas. El manitol aunque inerte está catalogado como segunda opción debido a sus propiedades técnicas menos satisfactorias. La sacarosa es también bastante inerte y tiene propiedades de compresión similares a las de la lactosa, pero tiene un punto de higroscopicidad relativamente bajo, es cariogénica y no es un material de consumo deseable en algunos pacientes.

El aglutinante preferido, por las razones citadas previamente, es la pasta de almidón. La hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y la gelatina son menos inertes; la gelatina promueve el crecimiento microbiano y la polivinilpirrolidona no es aceptable alrededor del mundo. El sílica coloidal, aunque es potencialmente reactivo, tiene propiedades técnicas únicas combinando acción de aglutinación, desintegración y lubricante. El talco, aunque no es reactivo, es difícil de obtener en buena y constante calidad. El estearato de magnesio está considerado prioridad 1, basado en disponibilidad, aunque se reconoce que diferentes lubricantes deben ser evaluados individualmente por compatibilidad en cualquier aplicación particular.

El uso de agentes colorantes para incrementar la apariencia de las tabletas recubiertas y no recubiertas o para propósitos de identificación del producto ha cambiado rápidamente desde 1975. La tendencia en el desarrollo de productos internacionales parece ser el uso de óxidos de hierro y dióxido de titanio como colorantes de tabletas y colores carotenoides para alimentos en los recubrimientos de tabletas en lugar de los tintes FD&C. El estado legal de los colores carotenoides para alimentos se espera que se expanda en los mercados mundiales en el futuro. El estado de estos colores a junio de 1966 está dado en la tabla N° 26.

Composición química definida y propiedades físicas además de propiedades químicas y microbiológicas definidas son prerequisites esenciales para los excipientes en general y para los excipientes para uso internacional en particular. Los excipientes deben cumplir los mismos requisitos rigurosos en todas estas propiedades al igual que los ingredientes activos.

Tabla N° 26. Estado legal de los colores de alimentos tipo caroteno (6/76)

País	β -caroteno	β -apocarotenal	cantaxantina
Países de la Comunidad Económica Europea	X	X	X
Países de Suramérica	X	X	X
Suiza	X	X	X
Estados Unidos	X	X	X
Filipinas	X	X	
Japón	X		
Nueva Zelanda	X		
Sur Corea	X		
Turquía	X		
URRSS y países de Europa occidental	X		

Los problemas más comunes con excipientes utilizados en la fabricación farmacéutica internacional son la presencia de impurezas indeseadas y variaciones inaceptables en el desempeño tecnológico. Es esencial la cuidadosa elección y el continuo monitoreo de los proveedores de excipientes en los mercados internacionales. Los proveedores que se concentran en las industrias farmacéuticas y de alimentos son usualmente más confiables y mejor calificados para proporcionar productos de alta calidad requeridos por la industria farmacéutica.

Las compañías farmacéuticas comprometidas en la fabricación internacional deben asegurarse de la disponibilidad confiable de los excipientes que usan. La calidad y desempeño de los excipientes utilizados en cada sitio de fabricación debe ser consistente y confiable. Algunas de las clases más nuevas de excipientes para tabletas utilizadas internacionalmente incluyen celulosa microcristalina, la mayoría de los nuevos desintegrantes, excipientes directamente compresibles compuestos de lactosa, varios azúcares, fosfato di-cálcico y tipos especiales de almidones. En la mayoría de los casos cuando se trabaja con estos materiales especializados pero muy útiles, un producto no puede fácilmente ser reemplazado por otro. Por ejemplo, hay varias marcas de una supuesta celulosa microcristalina disponibles internacionalmente. Un tipo, conocido por el nombre comercial de Avicel, es producido por tratamiento mecánico así como también por tratamiento ácido; otro tipo (Elcema) es producido por tratamiento mecánico solamente. Esto conduce a diferentes grados de cristalinidad de lo cual se puede esperar que tenga una influencia en la efectividad de cada agente y en las propiedades de las formas de dosificación que las contienen. El nivel mucho más alto en la cristalinidad del Avicel (tabla N° 27) comparado con otras formas micro-cristalinas demuestra que es un producto superior como desintegrante y un material directamente compresible.

Tabla N° 27. Celulosa microcristalina: diferencias en grados comerciales

Tipo	Peso molecular	Grado de polimerización	Cristalinidad
Celulosa nativa (algodón)	300,000-500,000	2,000-3,000	90-94%
Celulosa micro-cristalina	30,000-50,000	200-300	
Avicel			31-37%
Elcema (Rethocel)			12-24%

Fuente: Hettenrauch y Keiner, Pharmazie, 31:183 (1976)

De acuerdo a Hess [78], las compañías que operan en mercados internacionales usualmente emplearán excipientes de marca o de especialidad solamente si ellos conducen a un mejor producto, usualmente uno con mejor biodisponibilidad controlada o uno con propiedades mecánicas o analíticas superiores. Esto justificará su uso, su posible elevado precio y los problemas que se puedan encontrar en la importación de estas sustancias (incluyendo elevados impuestos de importación). En algunos países, tales como México e India, tales importaciones pueden no ser posibles del todo o pueden ser posibles solamente con gran dificultad. Hay muchas decisiones difíciles, problemas potenciales y peligros ocultos en la elección de excipientes en una compañía que opera alrededor del mundo. En un futuro inmediato se necesitará investigación adicional y desarrollo, una cooperación más cercana entre las industrias, universidades y agencias reguladoras-para definir las propiedades, el alcance y el uso de los excipientes farmacéuticos. Además, el desarrollo de un catálogo con estándares para todos los excipientes mayoritarios utilizados en la fabricación de tabletas-que sean aceptados por las agencias reguladoras alrededor del mundo-proporcionará un gigantesco paso hacia adelante para la garantía de la calidad y estandarización de los productos fabricados en mercados internacionales.

5.1.3. TABLETAS COMPRIMIDAS

Bhogi B. Sheth	Fred J. Bandelin	Ralph F. Shangraw
University of Tennessee	Plough, Inc.	University of Maryland
Memphis, Tennessee	Memphis, Tennessee	Baltimore, Maryland

Las tabletas comprimidas son formas de dosificación sólidas preparadas por compactación de una formulación conteniendo el fármaco y ciertos excipientes seleccionados para ayudar en el procesamiento y mejorar las propiedades de producto. El término tableta comprimida generalmente se refiere a una tableta plana, sin recubrimiento para ingestión oral, preparada por compresión simple.

Las tabletas pueden fabricarse en muchos tamaños y formas, con una variedad de propiedades. Las tabletas son las más ampliamente usadas de todas las formas de dosificación farmacéuticas por varias razones. Son convenientes, fáciles de usar y menos costosas de fabricar que otras formas de dosificación oral. Éstas entregan la dosis esperada con un alto grado de precisión.

Una variedad de diferentes tipos de tabletas han sido desarrollados para aplicaciones especiales. Las tabletas bucales están diseñadas para disolverse lentamente en la cavidad bucal. Las tabletas sublinguales están diseñadas para disolverse rápidamente debajo de la lengua.

Las tabletas masticables son tabletas comprimidas diseñadas para ser masticadas en vez de tragadas; las tabletas antiácidas ampliamente usadas y algunas vitaminas en tableta son de este tipo. Las tabletas efervescentes se formulan para disolverse con efervescencia debido a la reacción del ácido cítrico con el bicarbonato de sodio o cualquier otra combinación efervescente en la formulación, cuando la tableta se coloca en agua. Algunas tabletas son fabricadas por compresión múltiple. Éstas incluyen las tabletas de etapas múltiples, generalmente con dos capas, pero algunas veces con tres capas. Estas tabletas están diseñadas para permitir la separación de ingredientes incompatibles, para fabricar productos de liberación sostenida o simplemente por apariencia.

Una tableta comprimida recubierta se prepara mediante la compresión de una tableta dentro de otra tableta. Hasta dos recubrimientos pueden comprimirse alrededor de un núcleo. Las tabletas recubiertas de azúcar son tabletas comprimidas con un recubrimiento de azúcar aplicado a la tableta. El color del recubrimiento y el grosor del recubrimiento pueden variar. Las tabletas recubiertas de película son tabletas comprimidas con un recubrimiento de película aplicado sobre la tableta.

El recubrimiento de película es un enfoque más deseable para preparar tabletas recubiertas así como es el más económico e involucra una mínima exposición de la tableta al calor y a solventes. Cuando se desea evitar que la tableta se desintegre en el estómago, se prepara una tableta de cubierta entérica. El material de recubrimiento en este caso es insoluble en el ambiente ácido del estómago, pero se disuelve fácilmente en los intestinos. Las tabletas de liberación sostenida son tabletas comprimidas fabricadas a partir de una formulación especial diseñada para liberar el fármaco a través de un largo periodo de tiempo. La tecnología para fabricar tabletas especiales es una extensión de la tecnología básica para fabricar tabletas comprimidas. Estos diversos tipos especiales de tabletas se cubren a profundidad en otros capítulos de este volumen. En las secciones que siguen, se hace referencia al equipo y materiales por su marca comercial. La descripción y fuentes de materiales se enumeran al final del volumen.

I. Métodos de fabricación

Las tabletas son fabricadas al comprimir una formulación que contenga un fármaco o fármacos y excipientes en una prensa de tabletas. La unidad básica funcional de la prensa de tableta es un equipo de herramientas consistentes en una matriz, un punzón superior y un punzón inferior. La prensa de tableta está diseñada para tener una tolva para sostener y alimentar la granulación, un mecanismo de alimentación para alimentar la granulación a la cavidad de la matriz, un lugar para la colocación de los punzones, matrices y correderas para guiar el movimiento de los punzones. Las prensas de tableta son de dos tipos básicos, la prensa de una sola estación o monopunzón y prensa rotativa multi estaciones. El esquema del proceso de compresión de la tableta en monopunzón se muestra en la Figura N° 29. El primer paso es el ciclo de llenado durante cual el punzón

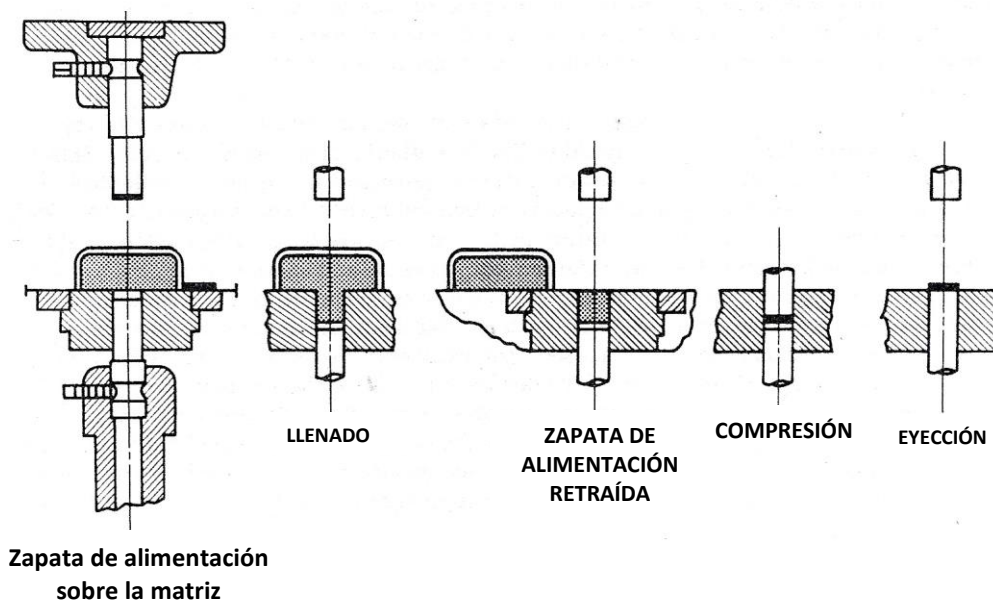


Figura N° 29. Diagrama esquemático del proceso de compresión en una tableteadora monopunzón. (Cortesía de Vector Corporation, Hiawatha, Iowa)

inferior desciende a un punto prefijado para formar una cavidad en la matriz que provee un volumen correspondiente al peso de llenado correcto para la tableta. Después, la zapata de alimentación se retrae fuera del camino y el punzón superior desciende dentro de la matriz para comprimir la tableta. Luego el punzón inferior se levanta a ras con la superficie de la mesa de la matriz y la zapata de alimentación puede eyectar la tableta conforme ésta salga de la matriz para otro ciclo de llenado.

Las prensas de tableta operan a índices de producción en un rango de pocas hasta miles de tabletas por minuto. Por lo tanto, una formulación de tableta debe prepararse en primer lugar en una forma adecuada para compresión en una prensa de tableta. Este proceso se llama preparación de la granulación o simplemente granulación. El producto resultante es llamado granulación de tableta u nuevamente, simplemente la granulación.

Una granulación debe tener buenas propiedades de flujo para una alimentación volumétrica precisa del material a la cavidad de la matriz, compresibilidad para formar el compacto y propiedades lubricantes para la eyección de la tableta. Los métodos utilizados para preparar granulaciones de tabletas son granulación húmeda y seca y compresión directa. Los pasos secuenciales en la fabricación de tabletas para cada uno de estos procesos se muestran en la tabla N° 28. El primer paso en cada método es el de preparar una mezcla del fármaco y algunos o todos los excipientes, dependiendo del método. Los procesos de granulación húmeda y seca se diseñan para mejorar el flujo y la compresibilidad de polvos que de otra forma podrían ser inadecuados para fabricar tabletas. Cuando la formulación puede diseñarse para tener flujo y compresibilidad satisfactorios, los ingredientes se mezclan y se comprimen directamente en tabletas. Este último proceso es llamado compresión directa.

Cada método tiene sus ventajas y desventajas, aplicaciones específicas y restricciones. La elección de métodos depende del número de factores, de los cuales el más importante puede ser las propiedades y la dosis del fármaco. Otros factores incluyen la selección de equipo disponible y preocupaciones prácticas y regulatorias relevantes. La compresión directa es el método más simple y debe evaluarse para nuevos productos donde su uso pueda ser factible. La granulación húmeda es el método más ampliamente utilizado. La aplicación del método de granulación seca se limita a situaciones donde no puedan usarse ni la granulación húmeda ni la compresión directa.

A. Propiedades de las tabletas

Cualquiera que sea el método de fabricación que se use, las tabletas resultantes deben tener propiedades satisfactorias. Los atributos de una buena tableta son los siguientes:

1. La tableta debe ser lo suficientemente fuerte y resistente a la abrasión para soportar manipulación durante la fabricación, empaque, embarque y uso. Esta propiedad se mide a través de dos pruebas, la prueba de dureza y la prueba de friabilidad.
2. El fármaco en la tableta debe ser biodisponible. Esta propiedad se monitorea a través de dos pruebas, la prueba de desintegración y la prueba de disolución. Sin embargo, la biodisponibilidad de un fármaco de una tableta u otra forma de dosificación es un problema muy complejo y los resultados de estas dos pruebas no proveen por sí mismos una indicación de biodisponibilidad.
3. Las tabletas deben ser uniformes en peso y en el contenido de fármaco de tabletas individuales. Esto se mide por la prueba de variación de peso y la prueba de uniformidad de contenido.
4. Las tabletas deben ser elegantes en apariencia y deben tener los colores, formas y otras marcas características que identifiquen el producto. La marca es usualmente un monograma del fabricante. Muchas tabletas también tienen el número de National

Tabla N° 28. Pasos en los diferentes métodos de fabricación de tabletas

Granulación húmeda	Granulación seca	Compresión directa
1. Trituración de fármacos y excipientes	1. Trituración de fármacos y excipientes	1. Trituración de fármacos y excipientes
2. Mezclado de los polvos tamizados	2. Mezclado de los polvos triturados	2. Mezclado de ingredientes
3. Preparación de la solución aglutinante	3. Compresión en tabletas grandes y duras para hacer un pregranulado	3. Compresión de tableta
4. Mezcla de la solución aglutinante con la mezcla de polvos para formar una masa húmeda	4. Tamizaje del pregranulado	
5. Tamizaje grueso de la masa húmeda usando un tamiz de 6 a 12 mesh	5. Mezclado con agente lubricante y desintegrante	
6. Secado de los gránulos húmedos	6. Compresión de tableta	
7. Tamizaje de los gránulos secos a través de un tamiz de 14 a 20 mesh		
8. Mezcla de los gránulos tamizados con lubricante y desintegrante		
9. Compresión de la tableta		

Drug Code correspondiente a la lista de productos en el National Drug Code de la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés). Otra marca que puede aparecer en algunas tabletas es un marcador. Está destinado a permitir el fraccionamiento de tabletas en dos partes iguales para la administración de media tableta; sin embargo, se ha mostrado que puede ocurrir una variación sustancial en la dosis del fármaco en la administración de tabletas fraccionadas manualmente.

5. Las tabletas deben retener todos los atributos funcionales, los cuales incluyen estabilidad y eficacia del fármaco.

B. Procesos unitarios

Las propiedades de una tableta se ven afectadas tanto por la formulación como por el método de fabricación y entre estos dos factores existe un alto grado de interrelación. Una formulación adecuada es crítica para la fabricación de tabletas satisfactorias. Sin embargo, la formulación debe ser diseñada de acuerdo a las necesidades, ventajas y limitaciones del método de fabricación y el equipo utilizado. Los principales procesos unitarios involucrados en la fabricación de tabletas son: mezcla sólido-sólido, mezcla sólido-líquido, trituración o reducción de tamaño, secado y compactación. La selección de componentes de la formulación y equipo se realiza para optimizar la eficiencia de los procesos unitarios involucrados. Generalmente, es necesario usar equipo actualmente disponible en las instalaciones de fabricación y la formulación podría necesitar ser adaptada a los equipos y procesos disponibles. Deben considerarse también algunas otras consideraciones generales. Debido a que la fabricación de tabletas involucra el procesamiento de polvos, es necesario un alto grado de control de la temperatura y humedad del área de trabajo. En la mayoría de los casos, un aire acondicionado normal puede proveer el ambiente necesario. Sin embargo, con algunos productos farmacéuticos, puede ser que la humedad deba ser controlada a niveles más bajos de los que son factibles con un equipo de aire acondicionado estándar. También existe un alto potencial de contaminación cruzada entre productos en el procesamiento de polvos. Por lo tanto, tanto el diseño del área así como también los procedimientos de trabajo, deben estar diseñados adecuadamente para este propósito. Los operadores que trabajan en el área deben protegerse del polvo de fármacos potentes otros polvos y también de vapores de solventes.

II. Granulación húmeda

La preparación de granulaciones para tableteo mediante granulación húmeda es el método más antiguo y aún el más ampliamente utilizado. Antes de que la compactación seca se convirtiera en un proceso viable, la granulación húmeda era -para todos los propósitos prácticos- el único método disponible. Sin embargo, es laborioso, involucra manipulación considerable de material y también varios pasos de procesamiento y por lo tanto es costoso. Sin embargo, el método continúa encontrando una extensa aplicación por varias razones. Una razón es que, debido a su uso universal en el pasado, el método persiste con productos establecidos y con nuevos productos que -por alguna razón u otra- no pueden ser reemplazados por métodos de compresión directa. Aunque un número de estos productos pueden ahora ser fabricado por compresión directa, para hacerlo, requeriría un cambio en los ingredientes o como mínimo un cambio a nuevas formas de excipientes previamente utilizados. Un cambio de esta naturaleza puede ser considerado como una modificación mayor que requiere una revisión cuidadosa para evaluar la necesidad de estudios adicionales de estabilidad, seguridad y eficacia del producto, así como también el impacto de consideraciones prácticas y regulatorias pertinentes. Debido a que

se han acumulado extensos datos probables acerca de los productos existentes, hay una renuencia comprensible de parte de la industria farmacéutica para llevar a cabo tales cambios a menos que sean dictados por razones convincentes. Una segunda razón para el uso de este método es que algunos formuladores prefieren el uso de granulación húmeda para garantizar la uniformidad de contenido en las tabletas resultantes. Este juicio depende en gran medida de la experiencia personal del formulador en el uso previo de diferentes métodos de tableado. Una tercera razón es que la granulación húmeda es el proceso de elección para usar en formulaciones de tabletas de muchos fármacos de altas dosis donde la compresión directa -debido a la necesidad de agregar una cantidad considerable de material relleno* para que facilite la compactación- se vuelve no factible debido al incremento resultante en el tamaño de la tableta.

Otra ventaja de la granulación húmeda es que el ciclo desecado del proceso puede ser manipulado para producir una granulación seca un bajo contenido de humedad. Cuando tal bajo nivel de contenido de humedad no puede alcanzarse con algunas formulaciones de compresión directa debido al excesivo contenido de humedad de los componentes, la formulación debe estar sujeta a un ciclo de secado, por lo tanto se pierde mucho del beneficio económico de este proceso.

A. Ventajas de la granulación húmeda

Una comparación de los pasos secuenciales en la fabricación de tabletas por diferentes métodos se muestra en la tabla N° 28. Es evidente que la compresión directa debería ser un proceso mucho más simple y menos costoso. El por lo tanto importante entender las ventajas de la granulación húmeda para apreciar su utilidad. El propósito de la granulación es aumentar el tamaño de partícula de un polvo y obtener partículas uniformes que fluirán fácilmente a través de la tolva de la máquina tableteadora y zapata de alimentación hacia las matrices. Esto resulta en un número de mejoras en las propiedades del polvo en lo que respecta al tableado.

1. La cohesividad y compresibilidad de los polvos se mejora debido al aglutinante agregado que recubre las partículas de polvo individuales, causando que se adhieran unas con otras para que puedan formar aglomerados, llamados gránulos. Por lo tanto a través de este método, las propiedades de los componentes de la formulación se modifican para superar sus deficiencias de tableado. Durante el proceso de compactación, los gránulos se fracturan, exponiendo superficies de polvo limpias y frescas y esto también mejora la compresibilidad. Por lo tanto se necesitan presiones menores para comprimir las tabletas -da como resultado mejoras en la vida útil de los equipos y maquinarias.
2. Fármacos de altas dosis que tienen deficientes propiedades de flujo o de compresibilidad deben ser preparados por granulación húmeda para obtener un flujo y cohesión adecuados para compresión. En este caso, la proporción de aglutinante requerido para impartir una adecuada compresibilidad y flujo es mucho menor que la proporción de aglutinante seco necesario para producir una tableta mediante compresión directa.
3. Se obtiene buena distribución y contenido uniforme para fármacos solubles de baja dosis y aditivos de color, si éstos se encuentran en la solución aglutinante de una granulación húmeda. Esto representa una ventaja distintiva sobre la compresión directa, donde la uniformidad de contenido de los fármacos y la distribución uniforme del color puede ser un problema.
4. La granulación húmeda evita la segregación de componentes de una mezcla de polvos homogéneos durante el procesamiento, transferencia y manipulación. En efecto, la composición de cada gránulo se vuelve fija y se mantiene igual o muy cercana a la de la mezcla de polvos al momento de la adición del aglutinante líquido.

5. El índice de disolución de un fármaco hidrofóbico puede mejorarse mediante granulación húmeda con la elección adecuada de solvente y aglutinante.

B. Limitaciones de la granulación húmeda

La mayor desventaja de la granulación húmeda es su costo. Es un proceso costoso debido a los requisitos de trabajo, tiempo, equipo, energía y espacio. Sin embargo, se han hecho un número de mejoras en los años recientes para mejorar el método de la granulación húmeda y reducir su costo. Éstas incluyen:

Un mezclador en V sólido - líquido con una barra de dispersión para agregar la solución aglutinante y producir aglomerados, con una chaqueta calentada con toma de vacío para facilitar y acelerar el secado. Esta unidad operada adecuadamente, puede producir una granulación completa. Un secador de lecho fluido equipado con un cabezal de aspersion para agregar el aglutinante y otros componentes, granulando y desecando simultáneamente. Mezcladores tales como el Lodige y el Diosna, que proporcionan un mezclado sólido - sólido y sólido- líquido rápido y eficiente, reduciendo el tiempo y la manipulación de material involucrados.

La granulación húmeda de fármacos sensibles a la humedad puede superarse usualmente usando solventes anhidros con aglutinantes solubles-solventes que formen la masa húmeda para producir la granulación. Si el solvente presenta un riesgo a la salud y/o peligro de explosión, debe usarse equipo a prueba de explosiones y equipo adecuado de ventilación y control de vapor para remover los vapores. El uso de colorantes solubles en granulaciones húmedas a menudo causa migración de los colorantes durante el ciclo de secado. Mientras se evapora el solvente, los materiales solubles en él, incluyendo los colorantes, tienden a migrar a la superficie de los gránulos, por lo tanto causa una distribución desigual del color. Aunque alguna redistribución ocurre durante el subsecuente mezclado y trituración, no obstante, pueden resultar algunos moteados de color de tabletas en la compresión. Esto puede superarse usando lacas insolubles que no migran en granulaciones acuosas ni con solventes.

Una limitación inherente de la granulación húmeda es que cualquier incompatibilidad entre los componentes de la formulación se verá agravada por el solvente de granulación que los atraerá a un contacto más cercano.

C. Parámetros de procesos en granulación húmeda

Los diversos pasos involucrados en el proceso de la granulación húmeda tienen un efecto significativo sobre las propiedades de tableteo de la granulación resultante. Por lo tanto es importante, entender estos parámetros de proceso en términos de su impacto en el diseño de los procesos y selección de los componentes de la formulación. Las siguientes operaciones y procesos son esenciales para el proceso de la granulación húmeda:

Preparación de la mezcla de polvos con tamizaje y mezclado
 Adición de la solución aglutinante y la mezcla con el polvo para la humedad adecuada
 Secado de la mezcla sólido - líquido
 Tamizaje de la granulación seca a tamaño
 Adición de lubricante, deslizador y/u otros excipientes previo a la compresión

La granulación húmeda consiste en humedecer la mezcla de ingrediente activo y diluyente con el líquido granulante que contiene el aglutinante en solución con agua, alcohol o una mezcla de estos dos o cualquier otro líquido aceptable para humedecer y aglutinar los polvos juntos causando que las partículas se adhieran unas a otras. La masa húmeda producida por la mezcla de líquido con el sólido debe tener una consistencia similar a una masa de tal forma que pueda dársele forma a un puñado de la misma sin desmoronamiento. Cuando se presiona para formar una bola entre las manos y se parte a la mitad, debe darse una fractura limpia sin adherencia o desmoronamiento. Si la masa tiene la tendencia a pegarse o a no romperse limpiamente, a menudo es porque la granulación está demasiado húmeda. Si la masa se derrumba o se quiebra en piezas es porque está muy seca.

La masa húmeda se pasa entonces a través de un tamiz estándar de 4, 6, 8 o 12 mesh dependiendo de la facilidad con la cual la masa húmeda puede ser forzada a través del tamiz. Debe determinarse la abertura más pequeña a través de la cual puede pasarse la masa húmeda empezando con un tamiz de 12 mesh en un granulador oscilatorio o en un molino Fitzpatrick junto con un tamiz Fitzpatrick con los bordes de las navajas hacia adelante. Es deseable usar la abertura más pequeña posible para que se puedan obtener los gránulos más pequeños, lo que facilita el secado debido a su mayor área de superficie y a su masa individual más pequeña.

III. Excipientes de tabletas

Una formulación de tabletas contiene algunos excipientes en adición a los ingredientes activos. Se selecciona cada excipiente para suplir las necesidades de procesabilidad y uso del producto. Los principales tipos de excipientes utilizados son rellenos o diluyentes, aglutinantes, agentes desintegrantes y lubricantes - quienes se encuentran presentes en casi todas las formulaciones de tabletas. Pueden necesitarse otros excipientes para propósitos específicos. Los colores son adicionados a una gran proporción de tabletas para impartir una apariencia característica y también para mejorar el aseguramiento de calidad mediante la minimización de las oportunidades de mezcla de productos durante los pasos del proceso de fabricación. Los deslizantes y antiadherentes son necesarios en algunas formulaciones. Se necesitan edulcorantes y saborizantes en tabletas masticables.

A. Diluyentes

Los rellenos o diluyentes se usan para incrementar la masa de la tableta para volver la formulación adecuada para la compresión. Generalmente no es factible hacer tabletas con un peso menor a los 70 mg. Además de aumentar la masa de la formulación, los diluyentes se seleccionan para mejorar las propiedades de aglutinamiento y flujo de la formulación. Es esencial que los diluyentes sean inertes y estables. Una lista de los diluyentes más comúnmente utilizados en granulación húmeda se muestra en la tabla N° 29. Los diluyentes utilizados en compresión directa se discuten en detalle en la Sección IV. C.

La lactosa, también conocida como azúcar de leche, es el relleno o diluyente de tableta más ampliamente utilizado. La solubilidad y el poder edulcorante de la lactosa son menores a la de otros azúcares. Se obtiene por la cristalización del suero, un subproducto de la leche en la fabricación de queso. La forma más común comercialmente disponible es el monohidrato de α -lactosa, que se produce por la cristalización de soluciones supersaturadas debajo de los 93.5 °C. Si la cristalización ocurre arriba de 93.5 °C, se obtiene el β -anhídrido. Esta forma está también comercialmente disponible pero en menores cantidades. La lactosa para propósitos de tableteo está disponible como productos cristalinos y secados por aspersion. La forma secada por aspersion se usa ampliamente en compresión directa. Para la fabricación de tabletas por el procedimiento de granulación húmeda, se usa lactosa cristalina. Está disponible como

Tabla N° 29. Diluyentes comúnmente utilizados en formulaciones de granulación húmeda

Diluyentes insolubles	Diluyentes solubles
Sulfato de calcio NF	Lactosa
Fosfato bibásico de calcio NF	Sacarosa
Sulfato tribásico de calcio NF	Manitol
Almidón	Sorbitol
Carbonato de calcio	
Celulosa microcristalina	
Almidones modificados	

un polvo fino impalpable en dos rangos de tamaño de partícula, Polvo Impalpable en el rango de tamaño de partícula de 200 a 225 mesh y Polvo Impalpable C en el rango de tamaño de partícula de 300 a 325 mesh comparado a la lactosa secada por aspersión que está disponible en el rango de tamaño de partícula de 100 a 200 mesh. La lactosa tiende a cristalizarse en su forma pura, dejando impurezas en el licor madre. Como lactosa cristalina, no tiene una gran tendencia a tornarse café, como ocurrió con las primeras existencias de lactosa secada por aspersión. Aunque los contaminantes se remueven durante el proceso de fabricación, la posibilidad de oscurecimiento aún permanece. La lactosa tiene muy pocas incompatibilidades y puede ser usada con la mayoría de fármacos. La forma usada más generalmente es el Polvo Impalpable. El Polvo Impalpable C se usa para tabletas moldeadas.

Sacarosa se usa generalmente como un diluyente de tableta en forma de azúcar de confitero, que es Sacarosa finamente molida que contiene 3% de almidón para prevenir sedimentación. Está disponible como polvos 4X y 6X representando sus diferentes grados de fineza: el 4 X tiene un tamaño de partícula tal que aproximadamente el 90% pasa a través de un tamiz de 200 mesh y aproximadamente un 80% del 6 X pasa a través de un tamiz de 325 mesh. La sacarosa se usa, en algunos casos, para impartir dulzura a las tabletas masticables. Pero es más importante su uso en granulación húmeda para impartir dureza a las tabletas. Usada en el estado seco en la tableta, las aglutina hasta una dureza moderada, dependiendo de la cantidad usada y de la solubilidad de otros ingredientes. Si se usa una mezcla de alcohol y agua para granular, se producen gránulos más suaves que si se usara solamente agua. El azúcar debe usarse en pequeñas cantidades en las formulaciones de tabletas debido a que tiene la desventaja de ser higroscópica en alguna medida. Si se usa en cantidades suficientes las tabletas se endurecerán con el tiempo, lo que puede interferir con la disolución del fármaco de la tableta. La Sacarosa, al igual que la lactosa, se torna café si se usa con materiales alcalinos. Algunas de las formas de sacarosa de compresión directa, tales como Di-Pac y Nu Tab, pueden usarse con granulaciones preparadas mediante procesos húmedos para impartir dureza a la tableta. Sin embargo, esto puede hacerse solamente con granulaciones blancas debido a que las técnicas para agregar color a este tipo de formulaciones no se han desarrollado.

La dextrosa ha encontrado algún uso en granulación húmeda con un diluyente y también como un aglutinante. Puede usarse esencialmente de la misma forma que la sacarosa, pero no está disponible una forma de polvo fino tal como el azúcar de confitero. También no es tan dulce como la sacarosa,

y las tabletas que contienen dextrosa tienden a incrementar la dureza con el tiempo, especialmente si se usa la forma anhidra de la dextrosa.

El manitol es otro azúcar utilizado particularmente en tabletas masticables. Es un polvo cristalino blanco, inodoro de sabor agradable que es esencialmente inerte y no higroscópico. El manitol es el diluyente de tableta preferido para la producción de tabletas masticables debido a su sabor agradable, ligeramente dulce que le da a la tableta una sensación de derretimiento suave en la boca; su calor negativo en solución le da un sabor refrescante. El manitol puede granularse con una variedad de agentes granulantes. Ha sido demostrado que el manitol requiere más solución granulante que la sacarosa o lactosa y aproximadamente la misma cantidad que la dextrosa. Esto se muestra en la tabla N° 30. El contenido de humedad de estas granulaciones después de secadas durante la noche de 140 a 150 °F para la sacarosa, dextrosa y manitol fue menos del 0.2%, exceptuando las granulaciones de dextrosa fabricada con un 10% de gelatina y un 50% de glucosa, en las cuales el contenido de humedad fue de 1.15% y 0.26% respectivamente. En todas las granulaciones de lactosa, el contenido de humedad estuvo entre el 4 y 5%. El manitol y la sacarosa fueron los que tuvieron el más bajo y aproximadamente igual contenido de humedad. Sin embargo, se ha encontrado que el manitol aunque requiere más solución granulante, generalmente dio una granulación más suave que la sacarosa o dextrosa. Las granulaciones de lactosa fueron más cercanamente parecidas al manitol.

Tabla N° 30. Solución de granulación requerida por 3000 g diluyente

Volumen de solución de granulación requerida (ml)	Diluyente			
	Sacarosa	Lactosa	Dextrosa	Manitol
10% Gelatina	200	290	500	560
50% Glucosa	300	325	500	585
2% Methocel (400 cps)	290	400	835	570
Agua	300	400	660	750
10% Acacia	220	400	658	675
10% Pasta de almidón	285	460	660	810
50% Alcohol	460	700	1000	1000
10% PVP ^a en agua	260 ^b	340 ^b	470 ^b	525
10% PVP ^a en alcohol	780 ^b	650 ^b	825 ^b	900
10% Sorbitol en agua	280 ^b	440 ^b	750 ^b	655

Fuente: Tomado en parte del Boletín Técnico, Atlas Manitol, ICI Ameritas, Inc., Wilmington, Del., 1969.

^a Polivinilpirrolidona.

^b Derivado de uno de sus autores (F. J. B.), no por la fuente mencionada arriba.

El sulfato de calcio es un polvo fino insoluble, no higroscópico, medianamente abrasivo. Es un diluyente económico que puede ser utilizado como diluyente para compuestos ácidos, neutros y básicos. Tiene una alta capacidad de absorción para aceites. Sin embargo, es esencialmente no adsorbente de bases orgánicas, así que las interacciones fármaco-excipiente ocasionadas por la sorción se minimizan con la gran mayoría de fármacos. Puede usarse con un amplio rango de fármacos debido a que tiene muy pocas incompatibilidades. Cuando se granula con soluciones de polímeros, las tabletas generalmente no se endurecerán con el tiempo. El uso de soluciones de azúcar para granulación debe evitarse debido a que las tabletas resultantes tenderán a endurecerse con el tiempo.

Cuadro N° 3: Ejemplo 2. Tabletass de Vitamina B₁₂

Ingrediente	Cantidad por tableta	Cantidad por 10,000 tabletas
Vitamina B ₁₂	55 µg ^a	0.55 g ^a
Sulfato de Calcio	110 mg	1100 g
Sacarosa	20 mg	200 g
10% Solución de almidón pregelatinizada	c. s.	c. s.
Almidón Sta-Rx	10 mg	100 g
Avicel PH 101	12 mg	120 g
Sterotex	0.75 mg	7.5 g

^a Incluye 10% de exceso de fabricación

Mezclar la Sacarosa y el sulfato de calcio. Disuelva la vitamina B12 (cianocobalamina) en aproximadamente 50% de la solución de almidón pregelatinizado que será usada y agréguela lentamente con agitación a la mezcla de Sacarosa y sulfato de calcio. Permita que se mezclarn 15 minutos. Agregar suficiente de la solución de almidón remanente al granulado. Agregar lentamente y permita mezclarse 30 minutos. Pasar la masa húmeda a través de un tamiz de 14 mesh y secar los gránulos en un horno de 120 a 130 °F. Cuando este seco, páselo a través de un tamiz de 20 mesh. Mezclar el Sta-Rx, Avicel y Sterotex y pásela a través de un tamiz de 80 mesh. Agregar lo ala granulación y mezclar en un secador rotatorio por 20 minutos. Comprimir al peso con punzones cóncavos estándar de 1/4 de pulgada.

El fosfato dicálcico es un polvo fino blanco insoluble, neutro, no higroscópico, medianamente abrasivo. La forma dihidratada no triturada de este material se usa extensamente en compresión directa. Sus propiedades son similares a las del sulfato de calcio, pero es más costoso y se usa solamente en una extensión limitada en granulación húmeda (ejemplo 3). No debe ser utilizado con sales de ácidos fuertes de bases orgánicas débiles. Si están presentes sales acetato inorgánicas en la formulación, las tabletas probablemente desarrollarán un olor ácido acético en almacenaje. Puede ser utilizado con la mayoría de las sales de ácidos orgánicos tales como los antihistamínicos y también con vitaminas solubles en agua, clorotiazida, barbituratos y fármacos similares.

El Fosfato tricálcico es un polvo fino blanco insoluble, ligeramente alcalino, no higroscópico y abrasivo. Se usa en una extensión limitada en granulación húmeda. Su uso debe evitarse con sales de ácidos fuertes de bases orgánicas débiles y cuando están presentes en la formulación sales de acetato inorgánicas. Debido a su alcalinidad, también no debe ser utilizado con sales de vitamina B solubles en agua o con ciertos ésteres tales como el acetato de la vitamina E.

Cuadro N° 4: Ejemplo 3. Tableta de Fenobarbital Sódico

Ingrediente	Cantidad por tableta	Cantidad por 10,000 tabletas
Fenobarbital Sódico	64.8 µg ^a	648 g ^a
Fosfato dicálcico	60.6 mg	600 g
Almidón	12.0 mg	120 g
10% Polivinilpirrolidona en 50% de alcohol	c. s.	c. s.
Carbowax 6000 (polvo fino)	3.5 mg	35 g
Avicel	7.5 mg	75 g

Mezclar el fenobarbital sódico, fosfato dicálcico y almidón y humedecer con la solución hidroalcohólica de PVP hasta la humedad adecuada del granulado. Pasar la masa húmeda a través de un tamiz de 14 mesh o a través de un plato perforado de molino Fitzpatrick #2B a velocidad media, martillos adelante. Secar la granulación en bandejas en un horno de aire forzado durante la noche de 130 140° para un pasar la granulación seca a través de un tamiz de 20 mesh. Mezclar el Cabowax 6000 con el Avicel y pasar la mezcla a través de un tamiz de 80 mesh. Agregar esto a la granulación seca y mezclar en una mezcladora rotatoria durante 15 a 20 minutos. Comprimir al peso con punzones de cara plana de 1/4 de pulgada.

Puede ser utilizado con la mayoría de las sales de bases orgánicas, clorotiazidas y barbituratos. Hay más variación en la alcalinidad y en el tamaño de partícula entre varias fuentes de fosfato de calcio tribásico que con el fosfato de calcio dibásico. Es también más difícil de granular que el sulfato de calcio o el sulfato de calcio dibásico.

El Almidón es un diluyente obtenido naturalmente que es blanqueado y puede ser obtenido en varios grados de blancura. El material más frecuentemente utilizado es el almidón de maíz. Es un producto de propósitos múltiples que también puede ser utilizado como agente desintegrante y como un aglutinante en la forma de pasta de almidón. Tiene la desventaja de tener compresibilidad muy deficiente para hacer una tableta de dureza suficiente. También tiende a expandirse después de la compresión. Por lo tanto, no es utilizado en gran medida como diluyente en tabletas comprimidas; es utilizado en mayor medida como diluyente en cápsulas. El almidón se ha utilizado ampliamente como un desintegrante en un rango de concentración del 5 al 20%. En esta aplicación, el almidón puede ser agregado al polvo previo a la granulación húmeda o puede ser agregado seco a una granulación preparada por el proceso húmedo. El almidón tiene pocas incompatibilidades, pero no debe ser utilizado como diluyente para compuestos fuertemente ácidos debido a que se hidrolizará parcialmente en el secado.

La Celulosa microcristalina es un diluyente blanco, insoluble, neutro, no reactivo, de flujo libre y versátil. Usada en cantidad suficiente, usualmente del 10 al 20%, también sirve como un aglutinante seco y un agente disgregante. Es ampliamente utilizado en compresión directa. Tiene un coeficiente de fricción extremadamente bajo, tanto estático como dinámico, por lo tanto no requiere de lubricante por sí mismo. Sin embargo, cuando se agrega más del 20% de fármacos y otros excipientes, la lubricación es necesaria. Tiene pocas si hay algunas, incompatibilidades y puede ser usada con otros diluyentes con excelentes resultados. La celulosa microcristalina está disponible en dos grados, Avicel PH 101, que fue el producto original y Avicel PH 102 que es un producto parcialmente aglomerado con

una gran distribución de tamaño de partícula y ligeramente mejor fluidez sin un decrecimiento significativo en la compresibilidad. Se ha sugerido que tanto el Avicel pH 101 y pH 102 pueden usarse ventajosamente en granulación húmeda. Se recomienda un nivel del 5 al 15%. Cuando se usa como un adyuvante al humedecimiento de la masa, la acción humectante de la celulosa microcristalina promueve el rápido y hasta el mojado de la mezcla de polvo. Su habilidad para retener agua hace que la masa húmeda sea menos sensible al sobrehumedecimiento debido al exceso de fluido granulante. La trituración de la masa húmeda es más fácil debido al menor atascamiento en el tamiz. Esto produce una granulación más uniforme, que más fácilmente secada con reducido endurecimiento de la superficie. Esto es particularmente útil con algunos materiales que cuando se humedecen o sobremezclan se vuelven una masa similar a la arcilla atascando los tamizarse durante el proceso de trituración húmeda. Cuando se secan, estos gránulos a menudo están duros y resisten la desintegración. Un material en el cual puede encontrarse este problema es el carbonato de calcio tal y como se muestra en los siguientes ejemplos.

Cuadro N° 5: Ejemplo 4

Ingrediente	Cantidad
Carbonato de calcio	1000 g
Agua	300 ml

Cuadro N° 6: Ejemplo 5

Ingrediente	Cantidad
Carbonato de calcio	1000 g
Avicel PH 101	100 g
Agua	300 ml

El material del ejemplo 5 produce una masa pegajosa mientras que el ejemplo 4 produce una masa no pegajosa que puede ser granulada a través de un tamiz de 12 mesh.

La celulosa microcristalina puede agregarse seca a una granulación preparada por el método húmedo para mejorar la adhesión y reducir el capeado y la fragilidad.

Cuadro N° 7: Ejemplo 6

	Cantidad por tableta	Cantidad por 20,000 tabletas
Fármaco	500 mg	10,000 g
Almidón	9.83 mg	197 g
Polivinilpirrolidona (PVP-K30, 8% solución alcohólica)	18.58 mg	372 g
Avicel PH 101	60 mg	1,200 g
Estearato de calcio	4 mg	118 g

Mezclar el fármaco y el almidón, granular con la solución alcohólica de PVP. Pasar la masa húmeda a través de un tamiz de 12 mesh y secar de 120 a 130 °F. Pasar la granulación seca a través de un tamiz de 16 mesh. Mezclar con Avicel y Estearato de calcio previamente tamizado a través de un tamiz de 40 mesh. Comprimir usando equipos cóncavos estándares de 7/16 de pulgada.

Debido a su baja densidad total, las tabletas con una más alta proporción de celulosa cristalina tienden a tener una porosidad más grande. Otros ejemplos en el capítulo también servirán para ilustrar el uso de estos diluyentes en formulaciones de granulaciones húmedas.

B. Aglutinantes

La apariencia, elegancia y facilidad de compresión de las tabletas está directamente relacionada a la granulación de las cuales las tabletas han sido comprimidas. A su vez las granulaciones son dependientes -de los materiales utilizados, técnicas de procesamiento y equipo- para la calidad de la granulación producida. De estas variables, ninguna es más crítica que el aglutinante utilizado para formar la granulación-debido a que el aglutinante es en gran medida fundamental para la uniformidad del tamaño de partícula de la granulación y dureza adecuada, facilidad de compresión y calidad general de la tableta.

La compresión directa, facilitada por técnicas tales como alimentación inducida de matriz y por la disponibilidad de materiales comprensibles para mezcla con los agentes medicinales, es un método más racional y económico de fabricación de tabletas que el enfoque de granulación húmeda. Sin embargo, la compresión directa no puede reemplazar completamente la granulación húmeda en el futuro inmediato. La granulación húmeda es necesaria para producir tabletas uniformemente coloreadas, tabletas conteniendo fármacos potentes de bajo nivel de dosis con mínima variación entre tabletas, tabletas masticables donde la sensación bucal se mejora por la

Tabla N° 31. Aglutinantes utilizados en granulación húmeda

Almidón	5-10% p/v Pasta acuosa
Almidón pregelatinizado	5-10% Agregado seco al polvo
Gelatina	2-10% Solución acuosa o pasta de almidón al 2%
Polivinilpirrolidona	5-20% Solución acuosa o alcohólica
Metilcelulosa (Varios grados de viscosidad)	2-10% Solución acuosa
Carboximetilcelulosa Sódica (Bajo grado de viscosidad)	2-10% Solución acuosa
Etilcelulosa (Varios grados de viscosidad)	5-10% Solución alcohólica o hidroalcohólica
Poliacrilamidas (Polymer JR)	2-18% Solución acuosa
Poliviniloxazolidona (Devlex)	5-10% Solución acuosa o hidroalcohólica
Alcoholes polivinílicos	5-20% Soluciones acuosas

granulación húmeda y granulaciones especiales tales como las tabletas de liberación sostenida y las tabletas recubiertas por compresión.

Los aglutinantes ya sean azúcares o materiales poliméricos. Estos últimos caen dentro dos clases: (1) polímeros naturales tales como almidones y gomas incluyendo acacia y Tragacanto y (2) polímeros sintéticos tales como la polivinilpirrolidona y metilcelulosa. Los aglutinantes de ambos tipos deben ser agregados secos a la mezcla de polvos y la mezcla humedecida con agua, alcohol o mezclas de alcohol y agua o el aglutinante puede ponerse en solución en el solvente y luego ser agregado. Este último método, usando la solución del aglutinante, requiere mucho menos de los materiales aglutinantes para lograr la misma dureza que si se agregara seco. En algunos casos, no es posible obtener gránulos de suficiente dureza usando el método seco. Una lista de aglutinantes utilizados en granulación húmeda se muestra en la tabla N° 31.

El almidón, probablemente el aglutinante más comúnmente utilizado en el pasado, ha sido el almidón en la forma de pasta de almidón, típicamente utilizado en concentraciones del 5 o 10%. Una forma simple de hacer pasta de almidón es suspender el almidón en 1 o 1 ½ partes de agua fría y entonces agregar de 2 a 4 veces más agua hirviendo con agitación constante. El almidón se hincha casi inmediatamente para formar una pasta traslúcida que puede entonces ser diluida con agua fría a la concentración deseada. La pasta de almidón puede también ser preparada suspendiendo el almidón en agua fría y calentando a ebullición en una caldera con chaqueta de vapor con agitación constante. La pasta de almidón es un aglutinante versátil, produciendo gránulos y tabletas que pueden desintegrarse fácilmente (ejemplos 7 y 8). Es también un excelente portador para colorantes que han sido disueltos en el agua fría que se usó para hacer la pasta. La granulación de la mezcla de polvos con pasta de almidón coloreada produce una distribución uniforme

Cuadro N° 8: Ejemplo 7. Tabletillas de Fenobarbital

Ingredientes	Cantidad por tableta	Cantidad por 10,000 tabletas
Fenobarbital	65 mg	650 g
Lactosa (Polvo fino)	40 mg	400 g
Almidón (como pasta de almidón)	4 mg	40 g
Almidón (seco)	10 mg	100 g
Talco	10 mg	100 g
Aceite mineral, 50 cps	4 mg	40 g

Mezclar el fenobarbital y la lactosa y humedecer con pasta de almidón al 10% hasta la humedad adecuada. Granular pasando a través de un tamiz de 14 mesh y secar a 140 °F. Una vez seco, páselo a través de un tamiz de 20 mesh; agregar el almidón seco y talco; mezclar bien; y finalmente, agregar el aceite mineral, mezclar otra vez y comprimir usando punzones en taza estándar de 9/32 de pulgada.

del color con una leve o ninguna tendencia de los colores de migrar a la superficie de los gránulos en el secado. Una razón por la que la pasta de almidón es tan utilizada es porque es un excelente aglutinante para diluyentes tan comunes como el sulfato de calcio, fosfato de calcio dibásico, lactosa y almidón. Es neutra y no reactiva y puede usarse con muchos ingredientes activos.

Cuadro N° 9: Ejemplo 8. Tabletas de Hidrocloruro de Tiamina

Ingredientes	Cantidad por tableta	Cantidad por 10,000 tabletas
Hidrocloruro de Tiamina	55 mg ^a	550 g ^a
Lactosa (Polvo fino)	200 mg	2000 g
Ácido tartárico (polvo fino)	5 mg	50 g
Almidón (como pasta de almidón)	6 mg	60 g
Sterotex	8 mg	80 g
Ácido Algínico	10 mg	100 g

^aIncluye 10% de exceso de Hidrocloruro de Tiamina.

Mezclar el hidrocloruro de tiamina, lactosa y ácido tartárico y humedecer con pasta de almidón. Páselo a través de un tamiz de 14 mesh para granular. Séquelo a 120 °F y redúzcanlo a través de un tamiz de 20 mesh. Agregar el ácido algínico y Sterotex; mezclar bien y comprimir usando punzones cóncavos estándar de 3/8 de pulgada.

El almidón pregelatinizado puede usarse en lugar del almidón como pasta de almidón. Sus propiedades aglutinantes son ligeramente mayores que las de la pasta de almidón y ofrece la ventaja de ser soluble en agua tibia sin ebullición. Está disponible de la mayoría de compañías de almidón principales. El almidón pregelatinizado puede también usarse como un aglutinante agregándolo seco a la mezcla de polvos y humedeciéndola con agua para granular.

Cuadro N° 10: Ejemplo 9. Tabletas de Aminofilina

Ingredientes	Cantidad por tableta	Cantidad por 10,000 tabletas
Aminofilina	100 mg	1. 0 Kg
Fosfato tricálcico	50 mg	0. 5 Kg
Almidón pregelatinizado	15 mg	0. 15 Kg
Agua	c. s.	c. s.
Talco	30 mg	0. 3 Kg
Aceite mineral, liviano	2 mg	0. 02 Kg

Mezclar la aminofilina, fosfato tricálcico y almidón y humedecer con agua. Páselo a través de un tamiz de 12 mesh y séquelo a 110°F. Pasar los gránulos secos a través de un tamiz de 12 mesh; agregar el talco y mezclar. Agregar el aceite mineral, mezclar por 10 minutos y comprimir usando punzones de taza profunda para recubrimiento entérico de 5/16 de pulgada.

Se requiere aproximadamente cuatro veces más almidón para lograr la misma dureza de tableta que cuando se usa almidón en solución. Usando este método se producen tabletas con tiempos de desintegración más cortos. Si la mezcla de polvos es tal que en la pasta de almidón no puede darle gránulos suficientemente firmes, puede agregarse un 2 a 5% de gelatina.

La gelatina, si se necesita un aglutinante aún más fuerte, puede ser usada como una solución del 5 al 10%. Las soluciones de gelatina deben hacerse permitiendo primero que la gelatina se hidrate en agua fría durante varias horas o durante la noche, luego calentando la solución a ebullición. Las soluciones de gelatina deben mantenerse calientes hasta su uso o se volverá gel cuando se enfriar. Aunque la gelatina (solución acuosa de 2 al 10%) se ha utilizado extensamente como aglutinante, está siendo usada menos con el apareamiento de nuevos polímeros sintéticos. La gelatina tiene la tendencia de producir gránulos duros similares a los producidos por soluciones de sacarosa. Tiene la desventaja de que las tabletas hechas con gelatina tienden a endurecerse con el tiempo.

Los azúcares tales como la Sacarosa o dextrosa forman los gránulos más duros. Se usan típicamente como soluciones con concentraciones del 50 al 85%.

Cuadro N° 11: Ejemplo 10. Tablet de Sulfato de Bario

Ingredientes	Cantidad por tableta	Cantidad por 5,000 tabletas
Sulfato de Bario	1.35 g	6750 g
Avicel PH 101	0.335 g	1675 g
Ácido esteárico	0.0017 g	8.5 g
Jarabe (70% p/p)	0.317 g	1583 g
Equivalente a azúcar	0.222 g	1108 g

Granular el sulfato de bario con jarabe. Pasar la masa húmeda a través de un tamiz de 8 mesh y séquelo de 120 a 130 °F. Hace la masa seca a través de un tamiz de 14 mesh. Mezclar la granulación con Avicel PH 101 y ácido Esteárico. Comprimir usando punzones cóncavo estándar de 1/2 de pulgada

También son buenas portadoras de colorantes solubles, produciendo granulaciones y tabletas de color uniforme. El jarabe de azúcar se usa para granular fosfato de calcio tribásico, que usualmente requiere un aglutinante con propiedades cohesivas mayores que la pasta de almidón. Algunos de los otros compuestos para los cuales se indica jarabe de azúcar incluyen aminofilina, acetofenetidina, acetaminofén y meprobamato.

La acacia en solución se ha utilizado en el pasado como agente granulante, pero la acacia ha sido ampliamente reemplazada actualmente por polímeros desarrollados recientemente (ejemplo 11). La goma acacia produce gránulos duros pero sin producir tabletas de dureza creciente con el tiempo, como en el caso de la gelatina. Una de las desventajas de la acacia es que es un producto natural y a menudo altamente contaminado con bacterias que la hacen objetable como aglutinante. La goma tragacanto es otra goma natural que ha sido usada en soluciones del 5 al 10% como aglutinante de tableta. Al igual que la acacia, a menudo tiene un alto contenido bacteriano. Nunca ha sido un aglutinante popular y raramente utilizado en la actualidad. Dentro de los polímeros sintéticos que han reemplazado algunos de los aglutinantes más antiguos están: (1) polivinilpirrolidona;

Cuadro N° 12: Ejemplo 11. Tabletas de Teobromina-Fenobarbital

Ingredientes	Cantidad por tableta	Cantidad por 10,000 tabletas
Teobromina USP	325 mg	3.25 Kg
Fenobarbital USP	30 mg	300 g
Acacia (como solución al 10%)	8 mg	80 g
Polietilenglicol 6000	4 mg	40 g
Talco	8 mg	80 g
Ácido esteárico	0.8 mg	8 g
Almidón	25 mg	250 g

Mezclar la teobromina y fenobarbital. Disuelva la acacia en agua caliente. Después, disuelva el PEG 6000 en la solución de acacia y úselo para humedecer la mezcla teobromina -fenobarbital; pasar la masa húmeda a través de un tamiz de 12 mesh. Séquelo en un horno de 130 a 140 °F durante la noche. Fuerce los gránulos a través de un tamiz de 16 mesh; agregar el almidón, talco y ácido esteárico y comprimir usando punzones cóncavos estándar de 13/32 de pulgada.

(2) metilcelulosa; (3) carboximetilcelulosa sódica; (4) etilcelulosa; (5) hidroxipropilmetilcelulosa; (6) poliacrilamidas; (7) poliviniloxoazolidonas.

La polivinilpirrolidona (PVP) se ha convertido en un aglutinante popular. Este compuesto, al inicio desarrollado como un sustituto del plasma en la segunda guerra mundial, es no reactivo y tiene la ventaja de ser soluble tanto en agua como en alcohol.

Cuadro N° 13: Ejemplo 12. Tabletas Antiácidas Masticables

Ingredientes	Cantidad por tableta	Cantidad por 10,000 tabletas
Hidróxido de Aluminio (gel seco)	400 mg	4.0 kg
Hidróxido de magnesio (polvo fino)	80 mg	0.8 kg
Sacarosa de confitero	20 mg	0.2 kg
Manitol (polvo fino)	180 mg	0.8 kg
Polivinilpirrolidona (Como solución al 10%)	30 mg	0.3 kg
Estearato de magnesio	15 mg	0.15 kg
Cab-O-Sil M-5	4 mg	0.04 kg
Aceite de menta	0.2 mg	250 kg

Mezclar los primeros cuatro ingredientes y humedecer con una solución al 10% de PVP en 50% de etanol. Granular pasando a través de un tamiz de 14 mesh. Séquelo de 140 a 150 °F. Mídalo a través de un tamiz de 20 mesh, agregar el aceite de menta mezclado con el Cab-O-Sil y finalmente el estearato de magnesio; mezclar bien y comprimir usando punzones de cara plana y bordes biselados.

Aunque tiene una tendencia a ser ligeramente higroscópico, las tabletas preparadas con él, como regla, no se endurecen con el tiempo. Generalmente, es mejor granular polvos insolubles con soluciones acuosas o hidroalcohólicas de PVP y granular polvos solubles con PVP en solución alcohólica. Las tabletas efervescentes que comprenden una mezcla de bicarbonato de sodio y ácido cítrico pueden ser granuladas con PVP en alcohol anhidro debido a que no ocurre una reacción ácido base en este medio anhidro. El etanol anhidro debe ser utilizado en esta granulación y no el isopropanol anhidro debido a que este último deja trazas de su olor en las tabletas, no importa cómo o por cuánto tiempo la granulación haya sido secada. Una concentración de 5% PVP en etanol anhidro produce una granulación de buena compresibilidad de los polvos finos del bicarbonato de sodio y ácido cítrico y produce una vigorosa efervescencia y rápida disolución en las tabletas resultantes. La polivinilpirrolidona es también un excelente aglutinante para tabletas masticables especialmente las tabletas antiácidas masticables de hidróxido de aluminio. La inclusión del 2 al 3% de glicerina (basado en el peso de la tableta final) tiende a reducir el endurecimiento de estas tabletas con el tiempo. Es un versátil y excelente aglutinante utilizado aproximadamente en la misma concentración que el almidón, pero es considerablemente más costoso.

La metilcelulosa en soluciones acuosas del 1 al 5%, dependiendo del grado de viscosidad, puede ser usada para granular tanto polvos solubles como insolubles. Una solución al 5% produce granulaciones similares en dureza a la pasta de almidón al 10%. Tiene la ventaja de producir granulaciones que se comprimen fácilmente, produciendo tabletas que generalmente no se endurecen con el tiempo. La metilcelulosa es un mejor aglutinante para excipientes solubles tales como la lactosa, manitol y otros azúcares. Ofrece libertad considerable en la fuerza aglutinante debido al rango de grados de viscosidad disponible. Los grados de baja viscosidad, 10 a 50 cps, permite trabajar con concentraciones más altas de agente granulante que los grados más altos de viscosidad, tales como los grados de 1000 a 10,000 cps.

Carboximetilcelulosa sódica (CMC sódica) en concentraciones de 5 a 15% puede emplearse para granular tanto polvos solubles como insolubles. Produce granulados más suaves que el PVP y las tabletas tienen mayor tendencia a endurecerse. La CMC sódica es incompatible con magnesio, calcio y aluminio. Aunque la CMC sódica produce gránulos suaves que generalmente se comprimen bien, produce tabletas con tiempos de desintegración relativamente largos.

La etilcelulosa es insoluble en agua y se usa en soluciones alcohólicas. Está disponible en un rango de viscosidades, dependiendo del grado de sustitución del polímero. Los grados de baja viscosidad son típicamente utilizados en concentraciones del 2 al 10% en etanol (ejemplos 13 y 14). Puede ser utilizado para granular polvos que no forman fácilmente gránulos comprensibles, tales como el acetaminofén, acetofenetidina, cafeína, meprobamato y clorotiazida. La etilcelulosa es también soluble en acetona, metanol y dicloruro de etileno. Las tabletas preparadas a partir de granulaciones de etilcelulosa tienen tiempos de desintegración relativamente cortos sin tendencias al endurecimiento.

Hidroxiopropilmetilcelulosa es soluble en agua y soluciones hidroalcohólicas. Está también disponible en un rango de viscosidades. Está en el rango de la metilcelulosa y PVP como un agente granulante versátil, no reactivo. Como la etilcelulosa, tiene utilidad en granulación de gránulos comprensibles de polvos difíciles. En la mayoría de aspectos está colocada entre la metilcelulosa y la etilcelulosa.

Cuadro N° 14: Ejemplo 13. Tabletas de Ácido ascórbico

Ingredientes	Cantidad por tableta	Cantidad por 10,000 tabletas
Ácido ascórbico, polvo fino	250 mg	2.5 kg
Etilcelulosa, 100 cps (como solución de etanol al 5%)	45 mg	0.45 kg
Almidón	50 mg	0.50 kg
Talco	12 mg	0.12 kg
Ácido esteárico	5 mg	0.05 kg

Granular el ácido ascórbico con 15% de etilcelulosa en etanol. Páselo a través de un tamiz de 12 mesh, séquelo a 120° F. Agregar el ácido estético y páselo a través de un tamiz de 20 mesh; agregar el almidón y talco, mezclar bien y comprimir usando punzones cóncavos estándar de 13/32 de pulgada

Cuadro N° 15: Ejemplo 14. Tabletas de Acetaminofén

Ingredientes	Cantidad por tableta	Cantidad por 10,000 tabletas
Acetaminofén (polvo fino)	325 mg	3.25 kg
Etilcelulosa, 100 cps (5% en alcohol)	c. s.	c. s.
Almidón	20 mg	200 g
Goma Guar	15 mg	150 g
Estearato de magnesio	12 mg	120 g

Humedecer el acetaminofén con la etilcelulosa en alcohol y granular forzándolo a través de un tamiz de 14 mesh. Secar por aire la granulación, agregar el Estearato de magnesio y mídalo pasándolo a través de un tamiz de 18 mesh. Finalmente agregar el almidón y la goma guar; mezclar en un mezclador en V durante 3 minutos; después comprimir usando punzones de copa estándar 13/32 de pulgada.

Poliacrilamidas son polímeros solubles en agua también disponibles en un rango de viscosidades. En una solución del 2 al 5% producen granulaciones similares a las producidas por las pasta de almidón (ejemplo 15). Sin embargo, producen tabletas de alguna forma más suaves con la desventaja de tener tiempos de disolución y desintegración más largos.

Poliviniloxazolidonas son un grupo de polímeros solubles en agua que pueden ser utilizados en soluciones del 2 al 10% como agentes aglutinantes. En la práctica son similares al PVP pero con la ventaja de ser no higroscópicas. Pueden usarse para granular una variedad de polvos tanto solubles como insolubles. Estos polímeros producen polvos suaves pero compresibles con excelentes propiedades de desintegración y solución.

Cuadro N° 16: Ejemplo 15. Tabletas de Penicilina

Ingredientes	Cantidad por tableta	Cantidad por 10,000 tabletas
Fenoximetil penicilina potásica	250 mg	2.5 kg
Carbonato de calcio	150 mg	1.5 kg
Lactosa (polvo fino)	100 mg	1.0 kg
Polímero acrílico, 5% en Alcohol anhidro con 1% de ácido esteárico	c. s.	c. s.
Ácido algínico	25 mg	0.25 kg
Almidón Sta-Rx 1500	50 mg	0.50 kg
Estearato de magnesio	12 mg	0.12 kg

Mezclar el carbonato de calcio y lactosa y granular a través de un tamiz de 14 mesh después humedecer la solución alcohólica de polímero acrílico y ácido esteárico; secar a través de aire. Luego permitir que se seque completamente en un horno a 140 °F. Fuerce a través de un tamiz de 18 mesh, luego mezclar con la fenoximetil penicilina potásica, ácido algínico, Sta-Rx y estearato de magnesio. Comprimir usando punzones de cara plana y bordes biselados de 1/2 de pulgada. El carbonato de calcio se usa para proveer un ambiente de pH alcalino.

La ventaja de estos polímeros es que están disponibles en un rango de viscosidades y no interfieren grandemente con los tiempos de desintegración y solución. Debido a que algunos son solubles en agua y otros son solubles en alcohol y el rango de solventes hidroalcohólicos ofrecen un amplio rango de aplicabilidad y utilidad. Ellos proveen un amplio rango de aglutinantes no reactivos que pueden usarse en solventes acuosos y no acuosos.

El agua o alcohol individualmente es a menudo suficiente en la aglutinación de varios polvos en el líquido granulante, dependiendo de las propiedades físicas de los polvos y la presencia de aglutinantes en la forma seca. Por ello las mezclas de polvo conteniendo azúcar pueden granularse usando agua o mezclas de agua con alcohol. Los aglutinantes como el tragacanto y el almidón pregelatinizado pueden agregarse secos y la mezcla de polvos puede granularse con agua. En algunos casos esto puede ofrecer ventajas tales como una granulación más suave y tiempos de desintegración y disolución más cortos.

C. Lubricantes

Los lubricantes se usan en formulaciones de tabletas para facilitar la eyección de la tableta de la matriz, para evitar la adherencia de las tabletas a los punzones y para evitar el desgaste excesivo en matrices y punzones. Los lubricantes deben ser seleccionados cuidadosamente por su eficiencia en compresión y de acuerdo a las especificaciones de la tableta final, tal y como muchos estudios han demostrado, no existe un lubricante universal. Dos de los factores que son críticos para el uso de un lubricante son el tamaño de partícula de lubricante y el tipo

y alcance del mezclado. Los lubricantes se usan para recubrir los gránulos de la tableta, así los lubricantes deben agregarse a la granulación de la tableta con agitación ligera. La variación en el tamaño de partícula entre diferentes lotes del mismo lubricante también afectará las propiedades de formulación de la tableta.

La adición de lubricantes a las granulaciones puede consumarse en varias maneras. El lubricante puede ser agregado directamente a la granulación de una mezcladora o agitadora y ser mezclado. Éste no es un método eficiente debido a que la dispersión de lubricante puede no ser siempre completa o puede ocurrir estratificación o mal mezclado. Otro enfoque es remover algunas partículas tamizando una porción de una granulación a través de un tamiz de 60 mesh, mezclar el lubricante con las partículas y luego agregar la mezcla de partículas y lubricante de nuevo a la granulación con mezclado apropiado. Este es un método eficiente de incorporar lubricantes en granulaciones. El proceso de granulación húmeda ofrece un enfoque de adición de lubricante que no es factible con compresión directa o granulación seca. En granulaciones húmedas de materiales abrasivos y materiales que son difíciles de lubricar es posible agregar ciertos lubricantes disueltos en la solución de granulación. Aunque esta no es una práctica común es un enfoque que puede ser útil para ser considerada por el formulador (ejemplo 15).

Los lubricantes pueden ser ampliamente divididos en dos categorías: (1) los lubricantes de tipo hidrofóbico tales como grasas y aceites que son los más ampliamente utilizados y (2) los lubricantes solubles que son utilizados ampliamente para tabletas destinadas a disolverse por efervescencia. Los lubricantes hidrofóbicos grasosos son los más efectivos, pero el uso excesivo de este tipo de lubricantes tendrá como resultado volver la tableta hidrofóbica y retardará la desintegración de la tableta y la disolución del fármaco. Utilizados en cantidades apropiadas y posiblemente con un surfactante adicionado a la formulación los lubricantes hidrofóbicos generalmente no presentan problemas con su uso. Una lista de los lubricantes de tableta comúnmente utilizados se muestra en la tabla N° 32.

El ácido esteárico y el estearato de calcio y de magnesio son lubricantes eficientes pero tienen ciertas desventajas. El ácido esteárico es una sustancia ácida y no debe ser utilizado con sales alcalinas de compuestos orgánicos tales como el fenobarbital sódico, sacarina sódica y el bicarbonato de sodio. Con fenobarbital sódico, el ácido esteárico causará adherencia excesiva de las tabletas en las compresiones y formará estearato de sodio y fenobarbital en almacenaje. Los estearatos de calcio y de magnesio son probablemente los lubricantes más ampliamente utilizados en formulaciones de tableta (ejemplo 16). Están disponibles en tamaño de partícula mucho más pequeños que el ácido esteárico y por lo tanto se necesitan cantidades más pequeñas

Tabla N° 32. Lubricantes de tabletas

Estearato de magnesio	Talco
Estearato de calcio	Polietilenglicol 4000
Estearato de Zinc	Polietilenglicol 6000
Aceites Vegetales hidrogenados	Benzoato de Sodio
Sterotex	Laurilsulfato de Sodio
Polioxietilenmonoestearato	Laurilsulfato de Magnesio
	Aceite Mineral ligero

Cuadro N° 17: Ejemplo 16. Tabletas Laxantes (Masticable)

Ingrediente	Cantidad
Fenolftalina	64 mg
Azúcar en polvo 4x	750 mg
Cocoa en polvo (Sin grasa)	350 mg
Solución de gelatina al 10%	c. s
Estearato de calcio	12 mg
Talco	60 mg

Mezclar la fenolftalina, azúcar y cocoa y humidézcalas con la solución de gelatina. Pásela a través de un tamiz de 8 mesh sé que lo en un horno de bandeja de 120 a 130 °F. Cuando este seco, reduzca el tamaño de gránulo pasándolo a través de un tamiz de 16 mesh. Mezclar el estearato de calcio itálico, páselo a través de un tamiz de 100 mesh, agregar a la granulación y comprimir al peso usando punzones de cara plana 5/8 de pulgada.

debido a las grandes propiedades de recubrimiento resultantes del pequeño tamaño de partícula. De los dos, el estearato de magnesio es considerado el lubricante más eficiente y el utilizado más ampliamente. La estearatos metálicos son alcalinos en reacción y, aunque son satisfactorios para la mayoría de formulaciones de tabletas, no pueden ser utilizados en productos que contengan aspirina, algunas de las vitaminas y la mayoría de sales alcaloidales (especialmente los alcaloides de la belladona). La propiedad de resistencia al agua impartida a las tabletas por estos lubricantes puede contrarrestarse a través del uso de un surfactante tal como el laurilsulfato de sodio. Los lubricantes hidrofóbicos también pueden afectar la dureza de las tabletas y este efecto es particularmente crítico en el caso de formulaciones de compresión directa. Por esta razón, es importante tener un control adecuado del tamaño de partícula de lubricante y del proceso de mezclado y del momento de adición de lubricante.

El estearato de zinc, debido a su falta de reactividad, pequeño tamaño de partícula, carencia de alcalinidad y excelentes propiedades lubricantes, se ha utilizado en compresión directa especialmente en mezclas de granulaciones.

Donde no pueden usarse estearatos alcalinos, puede usarse un aceite vegetal hidrogenado tal como el Sterotex.

Cuadro N° 18: Ejemplo 17. Tabletas de Fosfato de calcio – Vitamina D

Ingrediente	Cantidad
Fosfato dicálcico	1.0 g
Cloruro de Sodio	4 mg
Manitol	150 mg
Almidón	260 mg
Ergosterol	1.25 mg
	(50,000 unidades USP)

Ejemplo 17 (continuación)

Ingrediente	Cantidad
vainillina	5 mg
Alcohol	25 mg
Sterotex	15 mg
Agua	c.s.

Disuelva el ergosterol y la vainillina en el alcohol y mezclar con los 150 mg de almidón. Agregar esto a la mezcla de fosfato dicálcico y manitol. Mezclar bien. Disuelva la sal en agua y humedecer los polvos hasta obtener la humedad adecuada; luego granular a través de un tamiz de dos a mesh. Sé que en un horno de 120 130 °F y mídalo a través de un tamiz de 16 mesh. Mézclele Sterotex con el almidón restante y combínelo a la granulación, mezclar por 10 minutos. Con primal peso usando punzones de cara plana de 3/4 de pulgada.

El Sterotex es un aceite vegetal hidrogenado refinado, blanqueado y desodorizado que es congelado por aspersión para alcanzar una forma de polvo. Debido a que su tamaño de partícula no es tan pequeño como sería deseable, el establecimiento de tiempos de mezclado apropiados con granulaciones específicas puede ayudar en la distribución de este lubricante en los gránulos a través del desgaste del polvo lubricante. El Sterotex es soluble en aceite mineral ligero en calentamiento y esta mezcla puede usarse con la ventaja de que puede ser añadida por aspersión a las granulaciones para una mejor distribución. También, tiende a retardar la migración del aceite mineral dentro de los gránulos. El Sterotex es soluble en el hexano y esta solución puede también usarse por aspersión en la granulación en un mezclador cerrado equipado para remover el hexano bajo presión reducida.

Otros aceites vegetales hidrogenados atomizados en polvos finos, de libre flujo (como el Duratex) que están disponibles pueden también ser utilizados como lubricantes. Un lubricante líquido eficiente que a menudo se pasa de largo es el aceite mineral liviano que tiene una viscosidad Saybolt de 50 a 60 (aproximadamente 8. 0 centistokes).

Cuadro N° 19: Ejemplo 18. Tableta Antiácida

Ingrediente	Cantidad
Carbonato de calcio, denso	350 mg
Glicina	150 mg
5% de hidroxietilcelulosa en 50% etanol	c.s.
Aceite mineral, ligero	3 mg
Almidón	30 mg
Talco	5 mg
Salicilato de Metilo	1. 5 mg
Aceite de menta	0. 3 mg

Mezclar el carbonato de calcio y glicina, agregar la solución alcohólica de hidroxietilcelulosa hasta un merecerlo suficiente el granulado. Granular pasando a través de un tamiz de 12 mesh y secar por aire en bandeja durante 4 horas; luego se tienen un horno de 130 a 140°F durante la noche. Reduzca los gránulos a través de un tamiz de 20 mesh; mezclar los aceites con el almidón y el talco; páselo a través de un tamiz de 100 mesh y mezclar con la granulación. Comprimir al peso con punzones cóncavos estándar de 13/32 de pulgada.

Debido a que es un aceite de baja viscosidad, puede dispersarse fácilmente sobre los gránulos. Usualmente un 0.5 a 2.0% es adecuado. Si es posible, debe ser rociado sobre las partículas en un mezclador cerrado, preferiblemente un mezclador en V equipado con una barra intensificadora a través de la cual se agrega el aceite. Durante la compresión, las mezclas lubricadas con aceite mineral pueden mostrar moteado, con manchas de aceite en la tableta comprimida. Esto es más notorio con tabletas coloreadas, especialmente con colores oscuros. Este moteado desaparece en un día o dos mientras que el aceite migra hacia adentro de la tableta. Una desventaja del aceite mineral como lubricante es que la mezcla o granulación debe comprimirse, en la mayoría de los casos, dentro de 1 o 2 días después de la adición del aceite. Esto es debido al hecho que el aceite ligero tiene una tendencia penetrar los gránulos y pierde su efectividad como lubricante mientras desaparece de la superficie de los gránulos. El aceite mineral es un lubricante excelente pero ampliamente desaprovechado que reduce grandemente la fricción en la pared de la matriz y la adherencia a los punzones.

Un reciente desarrollo en lubricantes de tabletas es el politetrafluoroetileno, que se describió en una patente estadounidense [1]. Ha sido reportado que este lubricante es inerte e insoluble y que afecta la dureza de las tabletas menos que el estearato de magnesio [2, 3]. Sin embargo, este material no es ampliamente utilizado debido a que su aplicación está ampliamente cubierta por restricciones de patente.

En situaciones donde se necesitan lubricantes solubles en agua, han encontrado aplicación el polietilenglicol 4000 y polietilenglicol 6000.

Cuadro N° 20: Ejemplo 19. Tablet as Antiácidas (Masticable)

Ingrediente	Cantidad
Hidróxido de aluminio (gel seco)	330 mg
Hidróxido de magnesio	85 mg
Manitol	220 mg
Azúcar pulverizada 6x	110 mg
5% Polietilenglicol 6000 en 50% de etanol	c. s
Estearato de magnesio	4 mg
Aceite de hierbabuena	0.1 mg
Salicilato de metilo	1.3 mg

Mezclar bien los primeros cuatro polvos en un mezclador de hojas Sigma y agregar la solución alcohólica del PEG 6000, mezclado hasta que esté suficientemente húmedo. Granular pasándolo a través de un tamiz de 14 mesh y séquelo que en un horno de 130 a 140 °F o algún secador del lecho fluido de 160 a 170 °F. Cuando esté seco, mídalo forzándolos a través de un tamiz de 16 mesh

En un granulador oscilatorio o a través de una molino Fitzpatrick usando una platina perforada 0. Mezclar los aceites con el estearato de magnesio y agregar lo de la granulación. Mezclar durante 10 minutos en un mezclador giratorio y comprimir al peso usando punzones de cara plana y bordes biselados de 1/2 de pulgada.

Cuadro N° 21: Ejemplo 20. Tabletas de Sulfato de Efedrina-Teofilina-Fenobarbital

Ingrediente	Cantidad
Sulfato de efedrina	25 mg
Teofilina	130 mg
Fenobarbital	30 mg
Lactosa (Polvo fino)	90 mg
5% PVP en 50% de Etanol	c. s
Polietilenglicol 6000	10 mg
Almidón	30 mg

Mezclar bien los primeros cuatro polvos y humedecer hasta la humedad apropiada con la solución alcohólica de PVP, granular a través de un tamiz de 14 mesh y secar de 130 a 140 °F durante la noche. Mezclar el polietilenglicol con el almidón, pasar a través de un tamiz de 80 mesh y agregar a la granulación seca. Mezclar bien. Comprimir usando punzones de un terminación estándar de 5/16 de pulgada.

Estos son materiales que tienen pesos moleculares de 3000 a 3700 y de 6000 a 7500 y puntos de fusiones de 53 a 56 °C y de 60 a 63 °C, respectivamente. Ellos pueden ser utilizados con ingredientes activos tales como el ácido ascórbico, aspirina, hidrocloreuro de tiamina y otras vitaminas solubles en agua. Estos materiales son solubles en agua, que dan soluciones claras cuando se disuelven. Como con otros lubricantes, mientras menor sea el tamaño de partícula, mayor será la distribución en los gránulos y más eficiente el efecto del lubricante. Sin embargo, los polietilenglicoles sólidos de tamaño de partícula extremadamente pequeño no están disponibles comercialmente. Los tamaños de partícula de 50 µm o menos pueden ser alcanzados solamente por micronización de polietilenglicol enfriado. Se ha encontrado que las tabletas solubles en agua pueden prepararse por compresión directa empleando como lubricante un polvo de polietilenglicol de muy pequeño tamaño de partícula (menos de 50 µm).

Otro lubricante soluble que puede encontrar un uso limitado es el benzoato de sodio. Es ligeramente alcalino y no debe ser utilizado con aspirina, sales de hierro y algunas de las vitaminas. Con sales de hierro, forma benzoato férrico que tiene un color rosa y tiende a causar un moteado de color en las tabletas blancas. Con sales ácidas forma el ácido libre y en presencia de humedad en la tableta tiende a cristalizarse sobre la superficie de la tableta.

Dos lubricantes solubles en agua relacionados son el laurilsulfato de sodio y el laurilsulfato de magnesio. Se ha encontrado que ambos materiales son esencialmente similares en propiedades lubricantes y son menos eficientes que los estearatos metálicos. Sin embargo, son lubricantes solubles y por lo tanto no interfieren con la desintegración o disolución del fármaco, sino que se ha encontrado que mejoran ambas propiedades.

Debido a que son alcalinos y reaccionan fácilmente con materiales ácidos, tienden a causar ablandamiento de las tabletas que contienen grandes proporciones de materiales insolubles. Los ácidos dicarboxílicos, específicamente el ácido adípico y el ácido fumárico, han sido encontrados útiles como lubricantes para tabletas efervescentes.

Como regla general, lubricantes deben estar en un estado tan fino de subdivisión como sea posible, debido a que a menor tamaño de partícula mayor es la eficiencia en la granulación. Todos los lubricantes pulverizados deben pasarse a través de un tamiz de 80 a 100 mesh antes de ser agregados a la granulación. Los polvos finos tales como los estearatos metálicos y aerogeles de sílica pueden ser pasados a través de un tamiz de 200 mesh antes de su uso.

D. Desintegrantes

Desintegrante es un término aplicado a una sustancia agregada a una granulación de tableta con el propósito de causar que la tableta comprimida colapse cuando se coloca en un ambiente acuoso. El desintegrante en una fórmula de tableta puede ser considerado como un agente dispersante para la masa de la tableta seca compacta en el medio gástrico. Idealmente debe causar que la tableta se divida no solamente en los gránulos de los cuales ha sido comprimida, sino también en las partículas de polvo de las cuales se preparó la granulación. La función del desintegrante es, en efecto, contrarrestar la acción del aglutinante de la tableta y de las fuerzas físicas de compresión necesarias para formar la tableta. Mientras más fuerte sea el efecto del aglutinante, más eficiente debe ser el efecto de ruptura del desintegrante para liberar el ingrediente activo en el tracto gastrointestinal.

Existen dos métodos utilizados para incorporar agentes desintegrantes en tabletas

Tabla N° 33. Desintegrantes: Cantidades usadas típicamente

Desintegrante	Concentración en granulación (% p/p)
Almidón USP	5-20
Sta-Rx	5-15
Avicel	5-20
Solka-Floc BW 40	5-15
Ácido algínico	5-10
Explotab	5-15
Goma Guar	5-10
Caolín	5-15
Veegum	5-15
Bentonita	5-15
Base ácida	3-20

Estos métodos son llamados adición externa y adición interna. El método más común es la adición externa en la cual el desintegrante se agrega a la granulación tamizada con mezclado previo a la compresión. En el método de adición interna, el desintegrante se mezcla con otros polvos antes de humedecer la mezcla de polvos con la solución granulante. Debido a esto, el desintegrante es incorporado dentro del gránulo. Cuando se usa este método, parte del desintegrante se agrega internamente y parte por adición externa. Esto provee disrupción inmediata de la tableta en los gránulos previamente comprimidos mientras que el agente desintegrante dentro de los gránulos produce una posterior erosión de los gránulos hasta las partículas del polvo original. Aunque este último método es atractivo en teoría, es sólo parcialmente efectivo en la práctica, en la cual cualquier agente desintegrante enlazado dentro de los gránulos pierde algo de su fuerza disruptiva debido a su encerramiento por el aglutinante. Sin embargo, donde sea posible, el uso del método de dos pasos usualmente produce una mejor y más completa desintegración que con el método usual de agregar el desintegrante a la superficie de la granulación solamente.

Los desintegrantes comprenden un grupo de materiales que en contacto con el agua: se hinchan, hidratan, cambian en volumen o posición o reaccionan químicamente para producir cambios disruptivos dentro de la tableta. Este grupo de materiales incluyen varias formas de almidones, celulosas, ciertas alginas, gomas vegetales, arcillas, resinas de intercambio iónico y combinaciones ácido base. Una lista de los desintegrantes de tableta utilizados comúnmente se da en la tabla N° 33.

El almidón es el desintegrante más ampliamente utilizado y el mejor establecido. Los almidones se obtienen de varias fuentes tales como el trigo, maíz, arroz y papa. El material más ampliamente utilizado es el almidón de maíz (ejemplo 21). Está disponible en varios grados de blancura y con varios contenidos de humedad en un rango de 3 a 12%. Los almidones modificados también están disponibles. Un almidón modificado ampliamente utilizado es Sta-Rx 1500,

Cuadro N° 22: Ejemplo 21. Tabletas de Acetaminofén

Ingrediente	Cantidad por tableta
Acetaminofén	325 mg
Sacarosa	60 mg
PVP al 10% en alcohol	c. s.
Ácido esteárico	6 mg
Talco	15 mg
Almidón de maíz	30 mg
Ácido algínico	20 mg

Mezclar el acetaminofén y la Sacarosa y humedecer con la solución alcohólica de PVP. Pasar a través de un tamiz de 14 mesh para granular y permita que se seque al aire. Cuando se seque, míralo a través de un tamiz de 20 mesh, agregar el almidón de maíz, talco y ácido algínico y mezclar durante 10 minutos en un mezclador rotatorio. A continuación agregar el ácido esteárico y permitir la mezcla durante cinco minutos. Con primal peso usando punzones de cara plana de 13/32 de pulgada.

Que es almidón compactado o tamizado que contiene el 20% de fracción soluble en agua. Éste material cumple todos los requisitos USP para almidón.

Cuadro N° 23: Ejemplo 22. Tabletas de Teobromina - Fenobarbital

Ingrediente	Cantidad por Tableta
Teobromina	325 mg
Fenobarbital	32 mg
Almidón	40 mg
Solución de Acacia al 10%	c. s.
Sterotex	2 mg
Talco	10 mg
Sta – Rx 1500	15 mg
Solka-Floc BW 40	10 mg

Mezclar la teobromina, fenobarbital y almidón y granular con la pasta de almidón a través de un tamiz de 12 mesh. Sé que un horno de 120 acento 30 °F y mira a través de un tamiz de 18 mesh. Agregar el balance los ingredientes, mezclar durante 20 minutos y comprimir usando punzones cóncavos estándar de 13/32 de pulgada.

El Sta-Rx puede ser utilizado tanto como aglutinante como desintegrante cuando se mezcla con otros polvos secos y se granula con agua. Además, Sta-Rx es autolubricante y autoaglutinante y puede ser utilizado fácilmente en granulación seca o fórmulas de compresión directa.

La celulosa microcristalina está disponible en dos grados, Avicel PH 101 y Avicel PH 102. En la formulación de tabletas puede desenvolverse como desintegrante, aglutinante, deslizante o diluyente; haciéndolo un adyuvante extremadamente versátil para el formulador.

Cuadro N° 24: Ejemplo 23. Tabletas de Hidrocloruro de Meclizina

Ingrediente	Cantidad por tableta
Hidrocloruro de Meclizina	25 mg
Lactosa	160 mg
Pasta de almidón al 10%	c. s.
Avicel	25 mg
Ácido esteárico	5 mg

El Avicel tiene una rápida tasa de absorción de agua. Por lo tanto, el Avicel y el almidón forman una combinación excelente para efectuar la desintegración rápida de las tabletas. La pequeña deformación elástica del Avicel contribuye a su efecto de desintegración. Un contratiempo en el uso de Avicel es su tendencia a desarrollar cargas estáticas con elevado contenido de humedad, algunas veces causando la estratificación o separación en la granulación. Esto puede superarse parcialmente secando el Avicel para remover la humedad, debido a que el contenido de humedad arriba del 3% tiende a producir cargas estáticas durante el mezclado y compresión. Cuando el Avicel se comprime en seco funciona como desintegrante. Granulado en húmedo, el Avicel secado y comprimido no se desintegra tan fácilmente como el que no fue humedecido. A diferencia del almidón, no puede ser granulado en húmedo sin perder algunas de sus propiedades desintegrantes. Puede ser utilizado con casi todos los fármacos excepto aquellos que son sensibles a la humedad (tales como la aspirina, penicilinas y vitaminas) a menos que esté seco a un contenido de humedad menor del 2% y luego manipulado solamente en áreas deshumidificadas.

Solka-Floc es un nombre aplicado a varios grados de celulosa de madera purificada. Estos son designados por números BW de los cuales el BW 40 es probablemente el más utilizado. Son materiales blancos, fibrosos, inertes y neutros que pueden usarse en combinación con un almidón como agente desintegrante para la aspirina, penicilina y otros fármacos que son sensibles al pH y a la humedad. Su naturaleza fibrosa lo dota con buenas propiedades de absorción y puede ser utilizado en combinación con almidón o alguna de las arcillas tales como caolín, bentonita o Veegum para acción desintegrante especialmente para tabletas que tienen un alto contenido de fármacos altamente solubles en agua (tales como el cloruro de amonio, salicilato de sodio, cloruro de sodio, ácido ascórbico y gluconato ferroso).

El ácido algínico es un polímero derivado de hierba marina que contiene unidades de ácido D-manurónico y ácido L-glucorónico. Su afinidad por el agua y alta capacidad de sorción lo hace un excelente desintegrante. Es insoluble en agua, ligeramente ácido en reacción y debe usarse solamente en granulaciones ácidas o neutras. Si se usa con sales alcalinas o sales de ácidos orgánicos tiende a reaccionar para formar alginatos solubles o insolubles que tienen propiedades gelificantes que incrementan la viscosidad y retardan la desintegración. Puede ser utilizado en tabletas multivitamínicas, aspirina y la mayoría de sales ácidas de bases orgánicas.

Explotab es glicolato de almidón sódico, un almidón carboximetílico parcialmente sustituido. Los gránulos de Explotab absorben agua rápidamente y se hinchan pero no se rompen. Los gránulos hinchados permanecen intactos, causando desintegración sin reventarse y consecuentemente liberan la fracción soluble del almidón que puede causar un incremento en la viscosidad y retardar la penetración de la humedad en la tableta. El Explotab, como el almidón, es neutro e inerte y debido a que sus gránulos no se rompen es no reactivo. Tiene un contenido de humedad más bajo que la mayoría de los almidones y puede usarse casi universalmente como un desintegrante eficiente que no pierde su efectividad con el tiempo. Es especialmente útil con tabletas de fármacos insolubles tales como antiácidos, sulfato de bario, fosfato dicálcico y meprobamato (ejemplo 24).

Goma guar es una goma naturalmente obtenida que se comercializa bajo el nombre comercial de Jaguar. Es un polímero de libre flujo, completamente soluble en agua y neutro compuesto de unidades de azúcar y está aprobada para su uso en alimentos. Está disponible en varios rangos de tamaño de partícula y encuentra un uso general como desintegrante en formulaciones de tabletas. No es sensible al pH, contenido de humedad o solubilidad de la matriz de la tableta. Aunque es un excelente desintegrante, tiene algunas desventajas. No siempre es blanco puro, aunque algunas veces varía de color de blanquecino a café claro. También tiende a decolorarse con el tiempo en tabletas alcalinas. Por lo tanto, cuando se usa goma guar en tabletas

Cuadro N° 25: Ejemplo 24. Tabletas de Sulfato Ferroso

Ingrediente	Cantidad por Tableta
Sulfato ferroso (seco)	300 mg
Almidón de maíz	60 mg
Solución de azúcar al 10%	c. s.
Explotab	45 mg
Talco	30 mg
Estearato de magnesio	4 mg

Mezclar el sulfato ferroso y almidón de maíz; humedecer con jarabe de azúcar para granular a través de un tamiz de 12 mesh. Secara en un horno de bandeja durante la noche de 140 a 150 °F. Mira a través de un tamiz de 18 m, agregar el Explotab, talco y estearato de magnesio y comprimir al peso usando punzones de copa profunda para recubrimiento de azúcar de 3/8 de pulgada.

sin recubrimiento que sean blancas o de un color pálido es necesario seleccionar lotes que sean blancos.

El caolín y la bentonita son arcillas que se hinchan en contacto con el agua. También tienen la desventaja de ser blanquecinas en color y variar de lote a lote. Sin embargo, pueden ser usadas con ventaja en tabletas de sales o compuestos solubles, especialmente si las tabletas serán recubiertas (para subsanar la apariencia de pequeñas manchas coloreadas de estos desintegrantes). Se usan mejor en conjunto con otros desintegrantes tales como el almidón y el ácido algínico. Cuando se humedecen en granulaciones estas arcillas pierden sus propiedades desintegrantes debido a que no se hinchan cuando se vuelven a humedecer.

El Veegum es un silicato isomorfo altamente refinado. Es superior al caolín o a la bentonita como desintegrante y puede obtenerse como un polvo blanco puro y amorfo. Es ligeramente alcalino, este hecho debe tomarse en consideración cuando se usa Veegum con compuestos ácidos. El Veegum se hincha muchas veces su propio volumen cuando está en contacto con el agua, pero pierde sus propiedades desintegrantes cuando se humedece y se seca.

El uso de una mezcla ácido base consiste en la adición de un ácido orgánico tal como el ácido cítrico, tartárico o fumárico y bicarbonato de sodio o carbonato de sodio causando la desintegración de la tableta por disrupción (ejemplo 25). La granulación debe estar muy seca debido a que cualquier residuo de humedad puede causar que la reacción proceda lentamente liberando CO₂ lentamente con un aumento de presión resultante si las tabletas están selladas ajustadamente en una botella o en otro recipiente.

La evaluación de nuevos desintegrantes potenciales es 1 a activa de la investigación de tabletas mientras continúa la búsqueda de nuevos y mejorados desintegrantes. Algunos de los materiales que se ha encontrado tienen buenas propiedades de desintegración continúan siendo de interés, con esfuerzos para buscar aplicaciones de estos materiales en formulaciones de tabletas y

Cuadro N° 26: Ejemplo 25. Tabletas de Hidróxido de magnesio
(Tabletas de Leche de Magnesia)

Ingrediente	Cantidad por Tableta
Hidróxido de magnesio	300 mg
Azúcar 6x	60 mg
Solución de gelatina al 5%	c. s.
Estearato de magnesio	7 mg
Bicarbonato de sodio (polvo fino)	30 mg
Ácido cítrico (polvo fino)	40 mg
Aceite de menta	0.5 mg

Mezclar el hidróxido de magnesio y el azúcar y humedecer con la solución de gelatina. Pasar a través de un tamiz de 12 mesh y secar de 130 a 140 °F. Mida pasando a través de un tamiz de 16 mesh. Agregar el bicarbonato de sodio, ácido cítrico y aceite de menta y mezclar bien. Finalmente agréguele estearato de magnesio, mezclar en un mezclador ende un mezclador de doble cono de tres a cinco minutos y comprimir usando punzones de cara plana y borde biselados de 7/16 de pulgada.

también para buscar la aprobación regulatoria apropiada. Algunos de los materiales que se ha encontrado que tienen excelentes propiedades desintegrantes son CLD, poliplasdon XL y una resina de intercambio catiónico.

Estos materiales representan una nueva generación de desintegrantes que permiten una sustancialmente mayor reducción en el tiempo de desintegración que se había alcanzado previamente con almidón y otros desintegrantes establecidos ampliamente. Esta propiedad es particularmente útil en formulaciones de tabletas que contienen fármacos altamente insolubles en agua en forma micronizada. Se ha encontrado que estos materiales también presentan cierto grado de acción aglutinante, estableciendo una mejora sustancial en la friabilidad de la tableta cuando se usan en concentraciones relativamente bajas.

El polímero CLD es una carboximetilcelulosa sódica de enlace cruzado. Es un derivado aniónico de la celulosa sustancialmente insoluble en agua que cumple con todas las especificaciones para la carboximetilcelulosa sódica del Food and Chemical Codex excepto que no produce una solución que la. En un estudio donde se compararon CLD, Explotab, Sta-Rx y Avicel, se encontró que el Explotab y CLD presentan mejores propiedades de desintegración que el Avicel o el Sta-Rx y que eran esencialmente similares una a la otra cuando se compararon usando dos bases de tableta de compresión directa (lactosa y fosfato dicálcico dihidratado) y una formulación de granulación húmeda (que consistía en un sulfato de calcio granulado con una solución acuosa de PVP).

La resina de intercambio catiónico se ha investigado como un desintegrante y parece ofrecer promesas considerables para esta función. La resina de intercambio catiónico es una sal de potasio de un ácido débil y está basada en un copolímero divinilbenceno del ácido metacrílico. La acción desintegrante de estas sustancias se ha examinado en sistemas preparados tanto por granulación húmeda como por compresión directa. Se encontró que la resina es un agente desintegrante superior para un fármaco soluble (salicilato sódico) y un fármaco insoluble (fenacetina).

La Poliplasdon es una polivinilpirrolidona de enlace cruzado. Se ha encontrado que es un buen desintegrante a niveles de 0.5 a 5% para tabletas de fármacos deficientemente solubles en agua preparado por granulación húmeda y compresión directa.

E. Deslizantes

Los deslizantes son sustancias agregadas a polvos cohesivos y granulaciones para mejorar sus propiedades de flujo al reducir la fricción interparticular. Cuando se aplica específicamente a operaciones de tableteo, los deslizantes se agregan a granulaciones o mezclas de polvos para mejorar su flujo en la tolva y dentro de las cavidades de la matriz de la prensa de tableta. Aquellos que se usan en tableteo incluyen el almidón, talco, dióxido de silicón coloidal, silicatos varios, estearatos metálicos y fosfato de calcio.

Los efectos producidos por las diferentes deslizantes dependen de: (1) su naturaleza química en relación a la del polvo o gránulo (es decir, en presencia de valencias insaturadas, enlaces iónicos o de hidrógeno en sus superficies respectivas que puedan interactuar químicamente) y (2) factores físicos que incluyen el tamaño y distribución de forma de las partículas tanto del deslizante como de otros componentes de la formulación, contenido de humedad y temperatura. En general, los deslizantes hidrofílicos tienden a ser más efectivos en polvos hidrofílicos que en polvos hidrofóbicos y lo opuesto ocurre con los deslizantes hidrofóbicos. Para cualquier sistema en particular existe generalmente una concentración óptima arriba de la cual el deslizante puede iniciar a actuar como un antideslizante [4]. Este valor óptimo depende, entre otras cosas, del nivel de humedad en la muestra y puede estar relacionado a la propensión del deslizante a actuar como un agente anti sedimentación. Algunos de los materiales deslizantes utilizados a menudo y las concentraciones requeridas para efecto deslizante óptimo se muestran en la tabla N° 34.

Tabla N° 34. Deslizantes típicamente utilizados en tabletas

Deslizantes	Concentración para flujo óptimo (% p/p)
Almidón	2 - 5
Talco	0.3 - 10
Estearato de magnesio	0.2 - 2
Estearato de calcio	0.25 - 3
Estearato de Zinc	0.2 - 2
Fosfato dibásico de calcio	1 - 3
Carbonato de magnesio	0.5 - 2
Óxido de magnesio	0.5 - 2.5
Silicato de calcio	0.5 - 1
Aerogeles de sílica	0.1 - 0.5

Los deslizantes de tipo sílice son los más eficientes debido a su pequeño tamaño de partícula. Están disponibles en dos tipos, ambos insolubles: los silicatos pirogénicos preparados por el quemado de tetracloruro de silicón y los del tipo precipitado preparado mediante precipitación de silicatos solubles. Los silicatos pirogénicos, como regla, tienen partículas más pequeñas que tienden a ser de forma esférica. Los silicatos pirogénicos están disponibles en formas tanto hidrofílica como hidrofóbica. El tamaño de partícula de varios tipos de sílices deslizantes se muestra en la tabla N° 35.

No hay reglas específicas que dicten la cantidad requerida de cualquier deslizador para una granulación en particular. Los deslizantes difieren no solamente en propiedades químicas, sino también en sus características físicas tales como tamaño, propiedades de fricción, estructura y densidad. Por lo tanto la concentración de un deslizador varía con el material al cual es agregado. El tipo y concentración del deslizador que será agregado puede ser evaluado por uno de varios métodos.

Un método es la determinación del ángulo de reposo. Cuando al material granular pulverizado se le permite caer libremente desde un orificio sobre una superficie plana el material depositado forma un cono. El ángulo de la base del cono es llamado ángulo de reposo. A través de este método se ha encontrado por ejemplo, que el ángulo de reposo de una granulación de sulfatiazol incrementa con el decrecimiento del tamaño de partícula. El talco agregado en pequeñas cantidades reduce el ángulo de reposo de la granulación pero tiende a incrementar el ángulo de reposo a una concentración mayor, convirtiéndose en un antideslizante. La adición de partículas causa un marcado incremento en el ángulo de reposo y el estearato de magnesio tiene poco o ningún efecto.

Otro método de determinar los efectos de los deslizantes sobre las propiedades de flujo de una granulación es de tal forma que se permita que una cantidad dada de granulación con y sin deslizador fluya a través de un orificio de un rango de tamaño desde 3/8 a 1 pulgada, dependiendo del tamaño de los gránulos y observando el tiempo de flujo. El orificio puede ser una matriz de pared recta o puede tener forma de embudo. Un ejemplo de este método se muestra en la tabla N° 36. Los datos de la tabla N° 36 pueden ser declarados en términos del factor de eficiencia de deslizador f , donde

$$f = \frac{\text{tasa de flujo en presencia de deslizador}}{\text{tasa de flujo en ausencia de deslizador}}$$

El tamaño de partícula de los deslizantes agregados se vuelve importante debido a que es la habilidad del aditivo para recubrir la superficie de los gránulos la que determina su eficiencia.

Tabla N° 35. Tamaño de partícula de los deslizantes de Sílica

Material	Tamaño de partícula (nm)
Sílica pirogénica (Cab-O-Sil)	15
Silicoaluminato de sodio hidratado	22
Sílica precipitado amorfo no gelificado	12
Hidrogel de Sílica	10×10^3
Hidrogel de sílica (exhibiendo estructura tipo aerogel)	3.3×10^3

Tabla N° 36. Efecto del aerogel de sílica sobre el flujo de lactosa granulada con pasta de almidón

Cantidad de Aerogel de Sílica	Tiempo de flujo, en un orificio de ½ pulgada (Seg.)
0.00	82
0.05	72
0.10	55
0.15	42
0.20	38
2.25	36
0.30	44

Debido a que muchos materiales utilizados como deslizantes son también lubricantes eficientes, puede estar involucrada una reducción de la fricción interparticular. La reducción puede tener lugar de dos maneras. El material fino puede adherirse a la rugosidad de la superficie lo que minimizará el inter bloqueo mecánico de las partículas. La rugosidad es un factor que define la desviación de una figura N° de una forma esférica. El coeficiente de rugosidad se define como la razón del área de superficie verdadera (determinado por un método adecuado) al área de superficie geométrica (encontrada por microscopía). El material añadido puede también poseer un coeficiente de fricción que sea menor que el de la granulación y por lo tanto puede disminuir la fricción interparticular. Ciertos deslizantes como el talco y los aerogeles de sílice ruedan bajo tensiones de corte bajas para producir un tipo de acción “balero”, causando que los gránulos rueden uno sobre otro.

Muchos polvos adquieren una carga estática durante la manipulación, en el mezclado o en la alimentación de matriz inducida. La adición de 1% o más de estearato de magnesio o PEG 4000 o 2% más de talco disminuye efectivamente la acumulación de carga estática.

El óxido de magnesio debe considerarse como un deslizante auxiliar en combinación con los deslizantes de tipo sílice, especialmente para granulaciones que tienden a ser higroscópicas o son de alguna manera de elevada humedad. El óxido de magnesio tiende a retener agua y mantienen la granulación seca y con flujo libre.

F. Aditivos de color

El coloreado de tabletas, además de su valor estético, sirve para distinguir un producto de otro durante la fabricación de producto como un atributo de control. Sirve también para identificar la medicación particular para el paciente. Las sombras pastel se usan generalmente por que son menos propensas a mostrar moteado que colores más oscuros. Los colores utilizados en productos medicinales están limitados a aquellos certificados por la Administración de Alimentos y Drogas como: colores para alimentos, fármacos y cosméticos (FD&C); colores para fármacos y cosméticos (D&C); o colores de fármacos externos y cosméticos (Ext. D&C). Colores que son FD&C o D&C son adecuados para uso interno y externo. Éstos colores son colorantes, sus lacas y ciertos colorantes naturales y derivados. Las lacas son colorantes adsorbidos

generalmente en hidróxido de aluminio; están típicamente disponibles como regulares (conteniendo de 15 a 25% de colorante adsorbido o como concentrados (con 32 a 40% de colorante adsorbido). Las lacas son casi completamente insolubles en agua pero pueden difundirse ligeramente.

Debido a que la Food and Drug Administration (FDA por sus siglas en inglés) determina que colores deben usarse y también recomienda los límites para algunos de ellos el formulador debe estar siempre alerta de las regulaciones aplicables actuales. Los cambios hechos en el listado o retiro de la lista de aditivos de color aparecen en el Registro Federal, que se publica cada día de trabajo. Un lineamiento general para el uso de los colores es limitar la cantidad agregada a un máximo de 0.05% de colorantes solubles en cualquier producto. La tabla N° 37 contiene una lista de colorantes permitidos a marzo de 1978.

Debido a que se usan muy bajas concentraciones los colorantes certificados son tratados a menudo como materiales inertes y su reactividad química potencial se pasa por alto frecuentemente. Los colorantes reaccionan con varios excipientes farmacéuticos. Los azúcares tales como la lactosa, dextrosa y sacarosa incrementan el índice de desvanecimiento del azul FD&C No. 2, mientras que esto no ocurre con el manitol y sorbitol. Los compuestos de amonio cuaternario tales como el cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio y otros reaccionan con el azul FD&C No. 1 y amarillo D&C No. 10 para formar complejos insolubles.

Tabla N° 37. Aditivos de color certificados por la FDA a Marzo de 1978

Rojo FD&C No. 3 (Eritrosina)
Rojo FD&C No. 40 (Rojo Allura)
Amarillo FD&C No. 5 (Tartrazina)
Amarillo FD&C No. 6 (Amarillo ocaso)
Azul FD&C No. 1 (Azul brillante)
Azul FD&C No. 2 (Indigotina)
Verde FD&C No. 3 (Verde rápido)
Azul D&C No. 6 (Índigo)
Verde D&C No. 5 (Verde F Alizarincianina)
Verde D&C No. 6 (Verde quinizarina)
Rojo D&C No. 19 (Rodamina B)
Rojo D&C No. 22 (Eosina YS)
Rojo D&C No. 33 (Fucsina ácida D)
Rojo D&C No. 37 (Estearato de Rodamina B)
Amarillo D&C No. 10 (Amarillo Quinolina WS)
Ext. Verde D&C No. 1 (Verde Naftol B)
Ext. Anaranjado D&C No. 4 (Anaranjado II)
Ext. Amarillo D&C No. 1 (Amarillo Metanilo)

La granulación húmeda ofrece un método conveniente de incorporación de colorantes en la granulación disolviendo o dispersando el colorante o laca en el líquido aglutinante. Esto se hace para dispersión uniforme y distribución del color para producir granulaciones y tabletas homogéneas. Los colorantes solubles disueltos en la solución aglutinante producirán una masa húmeda homogénea; pero en el secado ciertos colorantes solubles tienen una tendencia a emigrar hacia la superficie de los gránulos produciendo tabletas moteadas en la compresión. Esto puede sobreponerse usando lacas y dispersándolas en el líquido aglutinante con la ayuda de un mezclador de alta velocidad. Si se usan colorantes solubles deben ser primero adsorbidos en sulfato de calcio, fosfato tricálcico, almidón o algún otro ingrediente mayoritario. La inclusión de 5 al 10% de celulosa microcristalina en la mezcla de polvo ayuda a prevenir la migración de colorantes solubles. La migración de los colorantes es mayor si se usan soluciones alcohólicas o hidroalcohólicas como solvente para el aglutinante.

Un nuevo concepto de colorantes que está actualmente en el horizonte de investigación son los colores poliméricos para alimentos no absorbibles. El fundamento adyacente al desarrollo de derivados de colorantes poliméricos es la base conceptual de que los ingredientes que son absorbidos intactos o metabolizados pueden interactuar con los órganos y tejidos blanco y esto puede constituir un riesgo tóxico potencial especialmente sobre la extensión de la vida del hombre. Estos llamados policolorantes se preparan incorporando cromóforos biológicos estables sobre una cadena polimérica no degradable y no absorbible. Estudios animales muestran que estos colorantes no son absorbidos por el tracto intestinal y por lo tanto no constituyen un riesgo de toxicidad en el cuerpo. La experiencia hasta ahora indica que los colorantes son fácilmente solubles, pueden ser mezclados y secados, secados por aspersion, emulsificados y así sucesivamente y pueden ser ampliamente utilizados en alimentos, bebidas, jarabes de fuente, extractos y concentrados. Las lacas formadas de policolorantes son inusuales desde un número de puntos de vista. En la fabricación de lacas, los policolorantes son virtualmente instantáneos y cuantitativamente adsorbidos en la alúmina. A diferencia de los colorantes FD&C, los filtrados de una suspensión de laca policolorante están libres de colorantes sin adsorber. Otra característica inusual de estas lacas es el alto grado de carga de colorante que puede lograrse. Pueden obtenerse fácilmente lacas con cargas de policolorante en alúmina en un exceso del 70%. Esto incrementa considerablemente el número de sombras de laca obtenibles de cualquier colorante primario o de mezclas de colorantes.

Los colorantes naturalmente obtenidos que han sido conocidos y utilizados en el pasado se han vuelto recientemente de considerable interés. En este tema es de interés la acción del FDA sacando de la lista colorantes certificados y en la incertidumbre de una acción futura sobre otros colorantes sintéticos. La tabla N° 38 enlista algunos de los colorantes naturalmente obtenidos que están disponibles al presente en cantidades comerciales y semi-comerciales. Varias matices de estos colores están disponibles bajo nombres comerciales de varios proveedores.

G. Sabores y Modificadores del Sabor

El sabor afecta la aceptabilidad de casi todo lo que sea saboreado, sea alimento, bebida o medicina. El farmacéutico de investigación, al saborizar un nuevo producto, debe tener algún conocimiento básico de los sabores para enmascarar gustos objetables de fármacos amargos, ácidos, salinos, etc. en formas de dosificación líquidas o sólidas tales como las tabletas masticables. Por ejemplo, es importante conocer que una nota de salida (primer sabor predominante) y una nota de fondo (complementando el sabor remanente subordinado) se combinan para dar la plenitud equilibrada del sabor y por esta razón es usualmente mejor usar la apropiada combinación de dos sabores en vez de solamente uno. El farmacéutico de investigación debe también conocer algo de mejoradores de sabor y modificadores como auxiliares en el enmascaramiento de sabores objetables.

Tabla N° 38. Algunos colores naturales comercialmente disponibles

Colorante	Color	Fuente
Carmín	Rojo	Insectos cochinillas femeninos secos
Extracto de piel de uva	Púrpura	Uvas
Fosfato de riboflavina	Amarillo-Naranja	Sintético
Achiote	Amarillo	Extracto de las semillas de Fixa orellana
Jugo de remolacha, seco	Rojo	Remolachas
Jugo de arándano, seco	Rojo	Arándanos
Caramelo	Café	Azúcar
Cúrcuma	Amarillo	Azafrán

Los jarabes de azúcar, glicerina y sorbitol imparten no solamente dulzura sino también sensación suave en la boca que por sí misma ayuda a la mayoría de sabores. La fructosa es aproximadamente 50% más dulce que la sacarosa y el uso de jarabes altos en fructosa incrementa tanto el buen sabor como la dulzura.

La sensación de enfriamiento producida por el mentol da como resultado un efecto refrescante como en la goma de mascar, mentas y pastillas para la tos.

Las oleoresinas picantes del jengibre y pimiento producen el vivo sabor de la gaseosa de jengibre o de la salsa Tabasco y si se usa juiciosamente pueden sobreponer el sabor insípido de los hidróxidos de aluminio y magnesio utilizados individualmente o en conjunción con menta o hierbabuena.

Los aldehídos, como clase, producen una respuesta placentera. El acetaldehído del sabor de jerez, el cinamaldehído de la casia y canela, el benzaldehído de los sabores de cereza y almendras, el citral de los limones y el C-10 y otros aldehídos de naranja que son las notas de entrada de estos sabores.

Los fenoles como clase, incluyen aceites de pirola y clavo y sustancias tales como el timol, eugenol y vainillina, tienen una marcada acción entumecedora en la boca. Muchas otras sustancias aromáticas que incluyen los aceites de sasafrás, casia y almendra amarga también tienen un efecto adormecedor que puede usarse para enmascarar sabores altamente ácidos y salados, tales como el del ácido mandélico y cloruro de amonio.

La sal es uno de los modificadores de sabor más importantes. Donde puede ser necesaria excesiva dulzura, el empalagoso y blando sabor dulce puede superarse con la adición de sal. Un ejemplo es el uso de sal en el dulce de turrón y en la melcocha.

Se ha encontrado que el chocolate es el mejor agente enmascarante para los sabores amargos tales como la quinina, mientras que el anís y la frambuesa son más efectivos para sabores salados tales como el cloruro de amonio.

Entre los sabores frutales de amplio uso actual están la uva, grosella negra, fresa, lima, mandarina, albaricoque, melocotón, banano y piña. En una encuesta a 200 propietarios farmacéuticos actualmente populares de todos los tipos, los sabores más frecuentemente utilizados (en orden descendente de frecuencia) fueron cereza, naranja frutal, frambuesa, chocolate, menta y anís. La cereza fue elegida para los antibióticos,

el chocolate para las sulfas, naranja para vitaminas, menta para antiácidos, menta y anís para las preparaciones de tos-resfriado.

El glutamato monosódico como modificador del sabor tiene un gran potencial en ciertos tipos farmacéuticos. El sabor metálico de los hematínicos y el duradero sabor amargo de los barbituratos se reducen considerablemente en intensidad y duración. Se ha sugerido que en lugar de sobre saborizar las medicinas de mal gusto con aromáticos fuertes, una cuidadosa mezcla de sabores con otros materiales tales como vainillina, glutamatos, sal y aceites condimentados disfrazaría mejor los sabores objetables.

Los olores desagradables de los fármacos pueden superarse con especias aromáticas y fijadores. El jarabe de acacia es un excelente vehículo demulcente para sustancias que tienen un sabor acre o picante. El jarabe de ácido cítrico o jarabe de limón es bueno para compuestos salados o ácidos. El jarabe de naranja es el sabor de elección para acetatos, bromuros, citratos, salicilatos y la mayoría de productos expectorantes.

IV. Tableteado de compresión directa

Hasta finales de los cincuenta la vasta mayoría de tabletas producidas en el mundo eran fabricadas por un proceso que requería granulación de los constituyentes pulverizados previo al tableteado. El propósito primario del paso de granulación era producir una mezcla de flujo libre y compresible de ingredientes activos y excipientes. La disponibilidad de nuevos excipientes o nuevas formas de excipientes antiguos, particularmente diluyentes y aglutinantes y la invención de nueva (o modificación de antigua) maquinaria de tabletas ha permitido la compresión de tabletas por el procedimiento mucho más simple de la compresión directa. Sin embargo, a pesar de las muchas ventajas obvias del tableteado por compresión directa, no ha sido adoptado universalmente aún en aquellos casos donde pareciera ser técnicamente factible y ventajoso. Las razones para esto pueden ser entendidas solamente revisando el desarrollo de la tecnología de compresión directa y los pasos en la toma de decisión involucrados en seleccionar un procedimiento fabricación sobre otro.

El término compresión directa ha sido utilizado desde hace tiempo para identificar la compresión de un compuesto cristalino individual (usualmente una sal inorgánica tal como el cloruro de sodio, bromuro de sodio o bromuro de potasio) en un compacto sin la adición de ninguna otra sustancia. Pocos químicos poseen las propiedades de flujo, cohesión y lubricación bajo presión para hacer posibles tales compactos. Si se forma y cuando se forma un compacto, la desintegración usualmente debe tener lugar por medio de disolución que puede tomar una considerable longitud de tiempo, retardando la liberación del fármaco y posiblemente causando problemas fisiológicos tales como ha ocurrido en las tabletas de cloruro de potasio. Además, la dosis efectiva de la mayoría de los fármacos es tan pequeña que este tipo de compresión directa no es práctico.

Los precomprimidos de bromuro de potasio se comprimen directamente para su uso en espectrofotometría infrarroja y se han comprimido discos de fármaco puro para estudiar los índices de disolución intrínseca de sólidos. Sin embargo, hay muy pocos ejemplos actualmente de compresión directa como lo define clásicamente la literatura.

El término compresión directa se usa actualmente para definir el proceso por el cual las tabletas son comprimidas directamente de mezclas de polvo del ingrediente activo y excipientes adecuados (incluyendo diluyentes, desintegrantes y lubricantes) que fluirán uniformemente dentro de la cavidad de la matriz y tomará la forma de un compacto firme. No se necesita un pretratamiento de las mezclas de polvo mediante procedimientos de granulación seca o húmeda. Ocasionalmente

fármacos potentes serán asperjados en solución sobre uno de los excipientes. Sin embargo, si no está involucrada ninguna granulación o aglomeración, el proceso de tableteado final puede aún ser llamado de compresión directa.

La aparición de la compresión directa fue hecha posible por la disponibilidad comercial de vehículos de tableta directamente comprensibles que poseen tanto fluidez como compresibilidad. El primer vehículo como tal fue la lactosa secada por aspersion que aunque se mostró subsecuentemente que tenía inconvenientes en términos de compresibilidad y estabilidad de color, inició "la revolución de la compresión directa". Otros diluyentes de compresión directa se introdujeron comercialmente en los 60's, incluyendo: la celulosa microcristalina, el primer aglutinante y diluyente seco efectivo; el almidón Sta-Rx 1500, un almidón compresible que mantiene sus propiedades desintegrantes; el Emcompress, un fosfato dicálcico de libre flujo y varios azúcares de compresión directa. Al mismo tiempo se hicieron avances mayoritarios en la maquinaria de compresión de tabletas, tales como alimentación positiva de matriz mejorada y las etapas de precompresión que facilitaron el tableteado por compresión directa. Para principios de la década presente los excipientes y maquinaria estaban disponibles para hacer posible la compresión directa de la vasta mayoría de tabletas que se fabricaban.

Una comparación de los pasos involucrados en los tres métodos generales para preparar tabletas se mostraron en la tabla N°1. Granulación húmeda y granulación seca (precompresión) se describen en otra parte de este capítulo. La simplicidad del proceso de compresión directa es obvia. Sin embargo, es esta aparente simplicidad la que ha causado tantas fallas iniciales al cambiar formulaciones de granulación húmeda a compresión directa. La compresión directa no debería ser concebida como una modificación simplificada del proceso de granulación para fabricar tabletas. Se requiere un enfoque nuevo y crítico para la selección de materias primas, propiedades de flujo de las mezclas de polvos y efectos de las variables de formulación en la compresibilidad. Durante el proceso de granulación húmeda las propiedades originales de las materias primas son en gran extensión, completamente modificadas; como resultado una nueva materia prima, la granulación, es sujeta a compresión. Muchas insuficiencias en las materias primas se cubren durante el paso de granulación. Esto no es así en la compresión directa y por lo tanto las propiedades de cada y toda materia prima y los detalles de cómo estos materiales son mezclados se vuelven extremadamente críticos en la etapa de compresión del tableteado. Si se enfoca la compresión directa como un único proceso de fabricación que requiere nuevos enfoques para la selección de excipientes, mezclado y compresibilidad, entonces son muy pocos los fármacos que no pueden ser comprimidos directamente. Si esto no se hace, es muy probable que se encuentren fallas.

A. Ventajas de la compresión directa

Antes de explorar los problemas específicos de mezclas formuladas para compresión directa y la selección de materias primas es importante considerar las ventajas de la compresión directa: (1) economía; (2) eliminación del calor y humedad; (3) disociación primaria de partícula; (4) estabilidad; (5) uniformidad de tamaño de partícula.

La ventaja más obvia de la compresión directa es la economía. Es seguro decir que habría un interés relativamente menor en el proceso de tableteado por compresión directa si no fueran posibles los ahorros económicos. Los ahorros pueden ocurrir en un número de áreas, incluyendo tiempo de procesamiento reducido y por lo tanto costos de mano de obra reducidos,

menos pasos de fabricación y piezas de equipo, menos espacio y menor consumo de energía. Dos procesos unitarios son comunes tanto al tableteado por granulación húmeda como por compresión directa. Estos son el mezclado y la compresión. La micronización previa del fármaco puede ser necesaria en cualquiera de los procesos. Aunque un número de piezas de equipo tal como los granuladores (Fitzmills) y secadores no se necesitan al preparar tabletas por compresión directa, puede existir una necesidad de una mayor sofisticación en los equipos de mezclado y compresión. Sin embargo, éste no siempre es el caso.

La ventaja que es de mayor significado en términos de calidad de tabletas es la de un procesamiento sin la necesidad de humedad y calor, que es inherente en la mayoría de procedimientos de granulación húmeda y las altas presiones de compactación involucradas en la etapa de precompresión para producir tabletas por granulaciones secas. La exposición innecesaria de cualquier fármaco a la humedad y calor nunca puede ser justificada; no puede ser beneficioso y ciertamente puede ser perjudicial. Además del problema primario de la estabilidad del ingrediente activo, las variables encontradas en el procesamiento de una granulación pueden conducir a innumerables problemas de tableteado. La viscosidad de la solución granulante-dependiente de su temperatura y algunas veces de hace cuánto ha sido preparada-pueden afectar las propiedades de los gránulos formados, así como el índice de adición. La solución granulante, el tipo y duración del mezclado y el método y el índice de tamizaje en húmedo y en seco pueden cambiar la densidad y el tamaño de partícula de los gránulos resultantes, lo que puede tener un efecto importante en las cualidades de compactación. Los ciclos de secado pueden conducir no solamente a cambios críticos en el contenido de humedad de equilibrio sino también a la separación de los ingredientes activos solubles que emigran a la superficie de los gránulos en el secado. No hay duda que cuando se incorporan más procesos unitarios en una operación de producción, las probabilidades de una variación lote a lote se agravan.

Probablemente una de las ventajas menos reconocidas de la compresión directa es la optimización de la desintegración de la tableta en la cual cada partícula primaria de fármaco es liberada de la masa de la tableta y está disponible para la disolución. El proceso de granulación, donde las partículas pequeñas de fármaco con una gran área de superficie están "adheridas" en aglomerados más grandes, está en directa oposición al principio de área de superficie aumentada para una rápida disolución del fármaco.

Se conoce que los agentes desintegrantes agregados previamente a la granulación húmeda son menos efectivos que aquellos que se agregan precisamente antes de la compresión. En la compresión directa todo el desintegrante es capaz de desenvolverse óptimamente y cuando se formula adecuadamente las tabletas fabricadas por compresión directa deberían desintegrarse rápidamente al estado de partícula primaria. Sin embargo, es importante que se use suficiente desintegrante para separar cada partícula de fármaco si debe ocurrir una disolución ideal; esto puede necesitar de una mayor concentración de agentes desintegrantes. Una ventaja de biodisponibilidad al fabricar tabletas por granulación húmeda nunca ha sido totalmente apreciada. El humedecimiento de superficies de fármacos hidrofóbicos durante el paso de granulación y la capa hidrofílica de coloide resultante que rodea cada partícula de fármaco puede ciertamente acelerar el proceso de disolución produciendo que cada uno de las partículas primarias de fármaco pueda ser liberada del gránulo. Desafortunadamente, no es tan probable que esto ocurra en tabletas fabricadas de una granulación como en una fabricada por compresión directa. La desintegración de la partícula principal en tabletas de compresión directa depende de la presencia de suficiente agente desintegrante y de su distribución uniforme a través de la matriz de la tableta. Altas concentraciones de fármaco pueden conducir a una adhesión cohesiva de partícula durante la compresión sin una capa de agente aglutinante o desintegrante que intervenga.

Aunque no está bien documentado en la literatura, puede parecer obvio que se encuentran muy pocos problemas de estabilidad química en tabletas preparadas por compresión directa comparadas a aquellas fabricadas por el proceso de granulación húmeda. La causa primaria de inestabilidad en las tabletas es la humedad. La humedad juega un rol significativo no solamente en la estabilidad del fármaco sino también en las características de compresibilidad de las granulaciones. Aunque algunos excipientes de compresión directa contienen niveles de humedad aparentemente altos, esta humedad en la mayoría de los casos está fuertemente ligada sea como agua de hidratación (por ejemplo, lactosa monohidrato) o por enlaces de hidrógeno a las superficies (por ejemplo, celulosa microcristalina) y no está disponible para degradación química. El papel de la humedad se discute más adelante bajo la descripción de excipientes individuales.

Otro aspecto de estabilidad que garantiza una atención creciente es el efecto del añejamiento de tableta en los índices de disolución. Esto es extremadamente importante mientras que el compendio oficial se mueve hacia delante requiriendo especificaciones de disolución en todas las monografías de forma de dosificación sólidas.

B. Limitaciones de la compresión directa

Sobre la base de las diferentes ventajas enumeradas anteriormente, es difícil entender porque no se fabrican más tabletas mediante el proceso de compresión directa. Para entender completamente esto uno debe tener la apreciación de no solamente la tecnología sino también la economía de la industria farmacéutica.

Las limitaciones tecnológicas giran principalmente alrededor del flujo y adhesión de partículas para formar un compacto fuerte y la velocidad a la cual esto debe lograrse en una era de índices de producción siempre crecientes.

Los ingredientes activos pueden ser separados dentro de dos categorías, fármacos de altas dosis y fármacos de bajas dosis. Debería ser técnicamente posible tabletear casi todos los fármacos de bajas dosis (menos de 50 mg) por el proceso de compresión directa con una elección adecuada de excipientes y equipos de tableteado. Los problemas encontrados en compresión directa de fármacos de bajas dosis se centran alrededor de la distribución uniforme del fármaco (mezclado) y la posible separación durante la etapa de compresión. (Esto será discutido en las secciones C y D bajo excipientes y formulación). Los fármacos que se caracterizan por altas dosis, alto volumen de masa, deficiente compresibilidad y deficiente fluidez (propiedades de flujo) no se prestan para compresión directa. Un ejemplo típico puede ser alguna de los fármacos antiácidos, tales como el hidróxido de aluminio y magnesio. Debido a que es posible condensar algunos fármacos o formulaciones por preprocesamiento, existe alguna duda en cuanto a que si el proceso final de tableteado podría ser llamado de compresión directa.

Con un énfasis aumentado en la disolución y biodisponibilidad muchos fármacos son comúnmente micronizados. La micronización invariablemente conduce a una fricción interparticular aumentada y a fluidez de polvo disminuida y puede también resultar en una compresibilidad más deficiente. Muy a menudo debe tomarse una decisión en cuanto a granular un polvo micronizado -lo que puede resultar en un tiempo más largo de disolución -o comprimir directamente un tamaño de partícula mayor del fármaco. En cualquiera de los casos la decisión no debe estar basada en pruebas de disolución *in vitro* si no en estudios de niveles en sangre *in vivo*.

La elección de excipientes por sus propiedades es extremadamente crítica al formular tabletas de compresión directa. Esto es más verdadero para el diluyente-aglutinante que generalmente sirve como la matriz alrededor de la cual gira el éxito o el fracaso de la formulación. Los diluyentes-aglutinantes de compresión directa deben poseer tanto compresibilidad como fluidez. En la mayoría de los casos son artículos especiales disponibles de un solo proveedor.

Los excipientes de compresión directa a menudo cuestan más que los diluyentes comparables utilizados en las granulaciones. Además, es necesario establecer especificaciones funcionales en propiedades tales como la compresibilidad y fluidez, así como también en más propiedades físicas y químicas tradicionales. Estas especificaciones deben cumplirse rígidamente, para evitar variaciones de lote a lote de materias primas, lo que puede interferir seriamente con las cualidades de tableteado. Los costos de materias primas y pruebas en materias primas son por lo tanto mayores en compresión directa. Sin embargo, este costo incrementado está más que compensado por la economía descrita anteriormente.

Muchos ingredientes activos no son compresibles en sus formas cristalinas o amorfas. De este modo, al escoger un vehículo es necesario considerar el potencial de dilución del diluyente-aglutinante mayoritario (es decir, la proporción del ingrediente activo que puede ser comprimida en un compacto aceptable utilizando ese diluyente). Los diluyentes-aglutinantes poseen un rango de materiales altamente comprensibles tales como la celulosa microcristalina hasta sustancias que tienen muy baja capacidad de dilución tales como la lactosa secada por aspersión. No es posible dar valores específicos para cada diluyente debido a que la capacidad de dilución depende de las propiedades del fármaco mismo. En algunos casos es necesario emplear tableteadoras con capacidades de precompresión para lograr un compacto aceptable a un factor de dilución razonable.

Fuera de fallas de compresibilidad, el área de preocupación que más a menudo se menciona por los formuladores es la del mezclado. El proceso de granulación asegura los ingredientes activos en su lugar y facilita que los polvos estén íntimamente dispersos antes de la granulación y que no ocurra separación iniciada por el secado después del humedecimiento esto puede ser ventajoso. Las mezclas de compresión directa están sujetas a separación en los pasos de manipulación post mezclado. La falta de humedad en las mezclas puede aumentar el apareamiento de cargas estáticas que pueden conducir a separación. Las diferencias en tamaño de partícula o densidad entre partículas de fármaco y excipientes pueden también conducir a separación en la tolva o en el marco de alimentación de la prensa de tabletas.

Los problemas de separación pueden enfocarse en dos formas. El enfoque tradicional involucra tratar de mantener uniformes los tamaños de partículas o densidades. Idealmente el vehículo por sí mismo debe incorporar un rango de tamaños de partículas que correspondan lo más cercanamente posible al tamaño de partícula de los ingredientes activos. Este rango debe ser relativamente estrecho y debe incluir un pequeño porcentaje de partículas tanto gruesas como finas para asegurar que los vacíos entre las partículas más grandes del fármaco o excipientes diluyentes se llenen con partículas de tamaño más pequeño. En este enfoque la celulosa microcristalina o Star-Rx 1500 pueden usarse para llenar vacíos entre partículas más grandes de excipientes tales como Emdex o Emcompress. Se ha sugerido otro enfoque por Crooks y Ho quienes abogan por el proceso de mezclado ordenado [5]. El mezclado ordenado se refiere a la mezcla de ingredientes en un orden específico en lugar de colocar todos los ingredientes en la mezcladora al mismo tiempo. El ingrediente activo micronizado se mezcla primero con el material excipiente de mayor tamaño de partícula. El ingrediente activo se atrapa físicamente en las muescas e irregularidades en la superficie de las partículas de diluyente o se retiene por fuerzas de van der Waals y fuerzas electrostáticas en tal proporción que se resista la separación durante el mezclado o vibración ulterior.

Otra desventaja técnica de la compresión directa es la limitación de colorear tabletas preparadas de esta manera. Es posible a través del uso de lacas micro pulverizadas para obtener tabletas de matices pasteles ligeros. No hay un método satisfactorio para obtener tabletas de un color profundo uniforme.

Fuera de las limitaciones impuestas por el vehículo y formulación, hay consideraciones económicas y regulatorias necesarias al tomar la decisión de convertir productos presentes o de desarrollar nuevos productos utilizando tecnología de compresión directa.

Es interesante notar que excepto por la lactosa secada por aspersión todos los excipientes de compresión directa fueron desarrollados después de la enmienda de Kefauver-Harris al Acta de F. D. y C, en 1961 que colocó restricciones muy rigurosas en las formas de dosificación tanto como en desarrollo de fármacos. No hay duda que esto ha conducido a un enfoque más conservador al desarrollo y formulación de productos. Debido al intervalo de 3 a 4 años entre formulación y comercialización muchos químicos de desarrollo de productos dudan en desarrollar formulaciones de compresión directa con excipientes no probados. Para complicar más el cuadro N° está el muestreo de excipientes experimentales de compresión directa que nunca han sido comercializados o que fueron retirados subsecuentemente, conduciendo a inestabilidad en el mercado de excipientes especiales. De igual importancia es el número de compañías quienes han tratado formulaciones de compresión directa que fallaron al ser colocadas en producción a gran escala. En muchos de los casos esto puede atribuirse a una falla en apreciar las complejidades de la tecnología de compresión directa, fallas en establecer especificaciones adecuadas de las materias primas y falla en la reproducibilidad de lote a lote en los químicos por sí mismos - principalmente aquellos que conforman la mayoría de la masa de la tableta (es decir, los diluyentes-aglutinantes e ingredientes activos).

C. Diluyentes – aglutinantes de compresión directa

La llave para el éxito en las formulaciones de compresión directa está más asociada cercanamente con el comportamiento funcional de los excipientes, particularmente los diluyentes-aglutinantes, que es el caso con tabletas preparadas por medio de granulación. Sin diluyentes-aglutinantes de flujo libre y alta compresibilidad con un alto grado de reproducibilidad de de lote a lote la compresión directa a gran escala es imposible.

Kanig ha listado 14 propiedades que debe poseer un excipiente ideal de compresión directa [6]. En muchos casos estas propiedades son deseables para cualquier excipiente de tabletas sin importar el método de fabricación que será utilizado.

1. El material debe tener elevada fluidez o flujo.
2. Debe tener elevada compresibilidad.
3. Debe ser fisiológicamente inerte.
4. Debe ser compatible con todos los tipos de ingredientes activos.
5. No debe mostrar ningún cambio físico o químico en el añejamiento y debe ser estable al aire, humedad y calor.
6. Debe tener una elevada capacidad, que se define como la cantidad de ingredientes activos que el diluyente puede transportar exitosamente en la técnica de compresión directa. Las capacidades generalmente se expresa en términos de porcentaje de material no compresible o como razón óptima de fármaco a diluyente.
7. Debe ser incoloro e insípido.
8. Desde aceptar colorantes uniformemente.
9. Debe ser relativamente barato.
10. Debe poseer sensación adecuada en la boca, que es definida como el tacto o la sensación en la boca, producida cuando el material se usa en tabletas masticables.
11. No debe interferir con la disponibilidad biológica de los ingredientes activos.
12. Debe tener un rango de tamaño de partícula que sea equivalente a la mayoría de ingredientes activos.
13. Debe ser capaz de reprocesarse, sin pérdida de flujo o compresibilidad.
14. Debe tener un buen perfil de presión-dureza.

Además de estos requisitos la densidad total de los excipientes de compresión directa es crítica, ya que no es posible una densificación durante el proceso de granulación. Una compilación de algunas propiedades de los excipientes de compresión directa más ampliamente utilizados puede encontrarse en la tabla N°12. Una comparación de la compresibilidad relativa de diluyentes se muestra en la figura N° 30 y 31. Los perfiles de fuerza de compresión-dureza

Tabla N° 39. Especificaciones físicas de diluyentes de compresión directa

Diluyente	Humedad	Densidad total (suelta) (g ml ⁻¹)	Tamaño de partícula
Lactosa secada por aspersión	5.0% ^a	0.68	0.5% sobre 60 ^b 40% sobre 140 60% sobre 200
Lactosa Fast Flo	5.0% ^a	0.70	66% sobre 140 21% sobre 200 15% a través de 200
Lactosa anhidra	0.25-0.5%	--	16% sobre 60 65% sobre 60-200 20% a través de 200
Emdex	7.8-9.2%	0.64	1% sobre 20 20% máx. a través de 100
Di-Pac	0.4-.75%	0.58	3% máx. sobre 40 75% min. Sobre 100 5% máx. a través de 200
Nu Tab	<1%	0.70	50% min. sobre 60 10% máx. a través de 120
Celulosa microcristalina Avicel pH 101	<5%	0.32	1% máx. sobre 60 7% a través de 200
Avicel pH 102	<5%	0.34	8% máx. sobre 60 45% sobre 200
Almidón Sta-Rx	12%	0.62	2% sobre 80 25% sobre 200 50% a través de 270
Fosfato dicálcico sin tamizar (Emcompress)	0.5%	0.91	100% a través de 20 60% a través de 100

^a Contiene 4.5% de agua de hidratación

^b Tamaño de mesh de tamiz

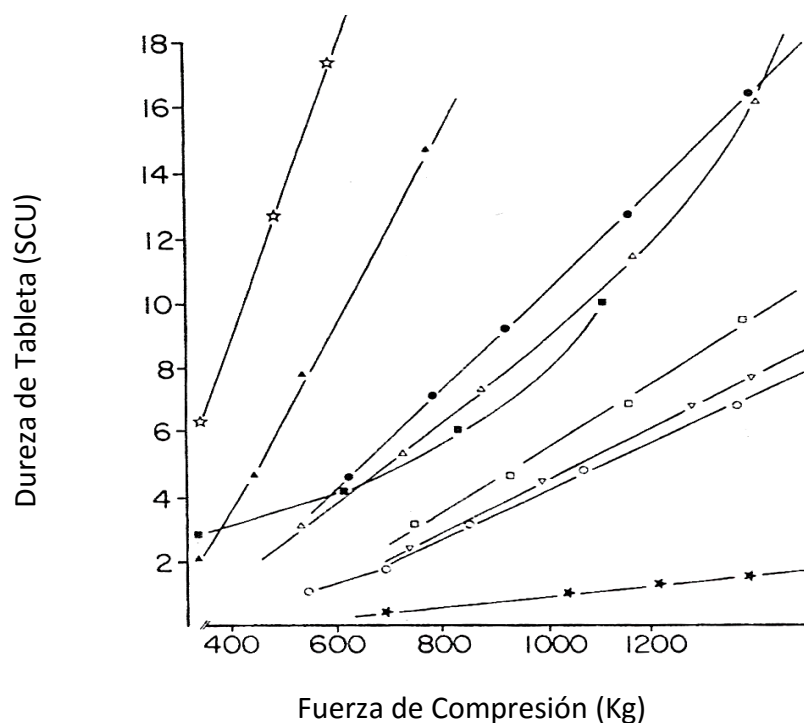


Figura N° 30. Compresibilidad de diluyentes de compresión directa conteniendo 2% de ácido esteárico. Clave: ☆ Avicel; ▲ Celutab; ● lactosa Fast Flo; △ lactosa anhidra; ■ Nu Tab; □ Di Pac; ▽ fosfato dicálcico; ○ lactosa secada por aspersión; ★ almidón Sta-Rx 1500.

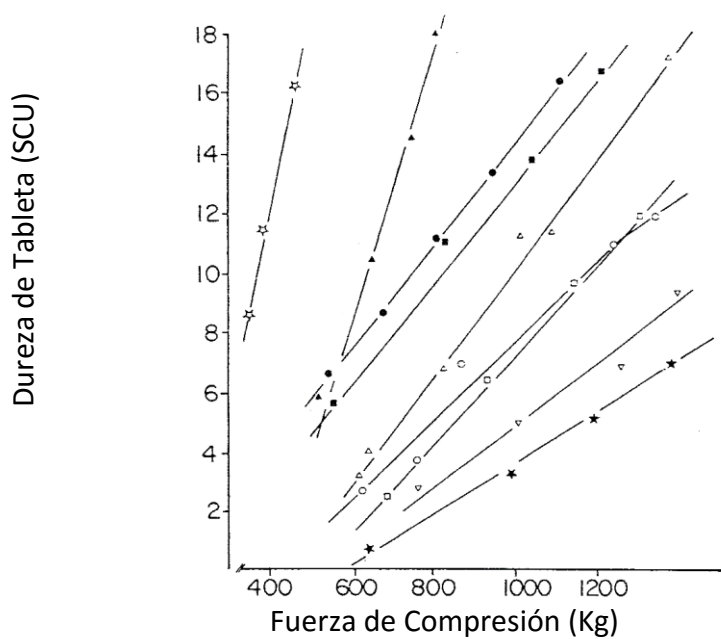


Figura N° 31. Compresibilidad de los diluyentes de compresión directa conteniendo 0.75% de estearato de magnesio. Clave: ☆ Avicel; ▲ Celutab; ● lactosa Fast Flo; △ lactosa anhidra; ■ Nu Tab; □ Di Pac; ▽ fosfato dicálcico; ○ lactosa secada por aspersión; ★ almidón Sta-Rx 1500.

se muestran en la presencia de dos lubricantes, ácido esteárico al 2% y estearato de magnesio al 0.75%. La tabla anteriormente mencionada y las figuras se pretende que sirvan como un trasfondo para la discusión de los excipientes individuales que se presenta a continuación.

La lactosa secada por aspersión es el primer diluyente de compresión directa y aún el más ampliamente utilizado. Es uno de los pocos excipientes disponibles de más de un solo proveedor. A pesar de muchos problemas este material revolucionó la tecnología de tableteo. En la producción de lactosa secada por aspersión, la lactosa se coloca primero en una solución acuosa que es tratada para remover las impurezas. Entonces se permite que ocurra una cristalización parcial antes de secar por aspersión la suspensión. Como resultado el producto final contiene una mezcla de cristales grandes de α -lactosa monohidrato y agregados esféricos de cristales más pequeños retenidos juntos por un material cristalino o amorfo. La fluidez de la lactosa secada por aspersión resulta del gran tamaño de partícula y del intermezclado de agregados esféricos. La compresibilidad se debe en gran medida al porcentaje de material amorfo presente y al flujo plástico resultante como producto de la presión de compactación.

Cuando se introdujo por primera vez la lactosa secada por aspersión existían dos problemas principales. El que recibió mayor atención, fue el oscurecimiento café [7]. Éste oscurecimiento se debía a contaminantes en el líquido madre, principalmente 5-hidroxifurfural, que no fue removido del líquido madre después del secado por aspersión. La reacción de oscurecimiento café se aceleró en la presencia de fármacos de aminos básicas y es catalizada por iones tartrato, citrato y acetato [8]. Aunque los contaminantes son removidos actualmente durante el proceso de fabricación en muchos productos el espectro del oscurecimiento café aún permanece. Sin embargo, en la actualidad parece no haber más peligro de oscurecimiento café de la lactosa secada por aspersión que por alguna otra forma de lactosa.

El problema de compresibilidad de la lactosa secada por aspersión es aún real y problemático. Como puede observarse de las figuras 30 y 31 la compresibilidad de la lactosa secada por aspersión está en el extremo inferior y además tiene un potencial de dilución relativamente deficiente. La lactosa secada por aspersión es un diluyente efectivo de compresión directa cuando forma parte de la porción mayoritaria de la tableta (más del 80%) pero no es efectivo en la dilución de fármacos de altas dosis cuya naturaleza cristalina es y por sí misma no compresible. Además, la lactosa secada por aspersión no se presta a sí misma a reprocesamiento (es decir, pierde su compresibilidad).

La lactosa secada por aspersión tiene excelente fluidez entre las mejores para todos los diluyentes de compresión directa. Contiene aproximadamente 5% de humedad pero la mayor parte de ésta consiste en agua de hidratación. La humedad de superficie libre es menor que el 0.5% y no causa problemas de formulación significativos. Es relativamente no higroscópica. Si se remueve el agua de hidratación la lactosa secada por aspersión pierde su compresibilidad. La lactosa secada por aspersión tiene otras dos ventajas en la compresión directa. Tiene una elevada densidad total lo que significa que el peso de llenado de la matriz es excelente y los lubricantes tienen un efecto de ablandamiento relativamente menor sobre la compresibilidad. Esto se debe a las numerosas superficies limpias formadas durante el proceso de compactación. Sin embargo, el límite inicial de compresibilidad de la lactosa secada por aspersión hace que aún un efecto de ablandamiento muy pequeño sea dañino y pueda conducir a una falla en la formulación.

Después de muchos intentos abortivos de mejorar la lactosa secada por aspersión se introdujo un producto más altamente compresible a principios de los 70's. Este producto llamado lactosa Fast Flo consiste principalmente de agregados esféricos o microcristales. Estos microcristales son α -lactosa monohidrato y se mantienen juntos por una concentración más alta de cristal que la que está presente en la lactosa secada por aspersión regular. Durante el proceso de fabricación nunca se permite a los microcristales crecer pero son aglomerados en esferas por secado de aspersión. Debido a que es mucho más

compresible ha reemplazado a la lactosa secada por aspersión regular en muchas nuevas formulaciones de compresión directa.

Debido a la naturaleza esférica de los agregados secados por aspersión, la lactosa Fast Flo es altamente fluida. Es no higroscópica y como es el caso con la mayoría de las lactosas secadas por aspersión, se remueven los contaminantes que pueden conducir a oscurecimiento café durante el proceso de fabricación. Las tabletas fabricadas de lactosa Fast Flo son 3 a 4 veces más duras que aquellas fabricadas de lactosa regular secada por aspersión a la misma fuerza de compresión.

Aunque no se ha establecido la cantidad exacta de cristal en la lactosa Fast Flo es más alta que la que existe en la lactosa regular secada por aspersión y se sabe que es crítica. Es posible bajo ciertas condiciones de almacenamiento (alta humedad) iniciar una reacción que convertirá el cristal a cristales de α -lactosa monohidrato. Esto reduce esencialmente la compresibilidad de la lactosa Fast Flo a la de la lactosa regular secada por aspersión o por debajo de la misma. Debe tenerse cuidado en el almacenamiento a largo plazo de la lactosa Fast Flo y debe monitorearse la compresibilidad. Esta precaución general aplica a todos los excipientes de compresión directa en la clase de azúcares.

La lactosa anhidra es una lactosa cristalina de flujo libre sin agua de hidratación; está disponible en forma cristalina blanca que tiene buenas propiedades de flujo y es directamente compresible. Su perfil de compresibilidad (fuerza de compresión vs. dureza) es similar a la de la lactosa Fast Flo. La lactosa anhidra puede ser reprocesada o molida con menos pérdida de la compresibilidad de lo que ocurre con otras formas de lactosa. Sin embargo, la lactosa anhidra ya contiene una cantidad relativamente alta de partículas finas (15 a 30% pasa a través de un tamiz de 200 mesh), por lo tanto su fluidez es menos que óptima. El uso de un deslizante tal como el Cab-O-Sil Syloid es recomendado si se incluyen concentraciones altas en una formulación.

A humedades relativas altas la lactosa anhidra recogerá humedad, formando el compuesto hidratado. Esto es acompañado a menudo por un incremento en el tamaño de las tabletas si el excipiente forma una porción grande del peso total de la tableta. A una temperatura de 45 °C y una humedad relativa del 70%, las tabletas de lactosa anhidra simple aumentarán en tamaño hasta el 15% de su volumen original. Se ha hecho mucho partiendo del hecho que la lactosa anhidra contiene menos humedad que la lactosa regular y por lo tanto es un mejor diluyente para fármacos sensibles a la humedad. De hecho, la humedad de superficie de de las formas anhidra e hidratada es casi la misma (0.5%) y el agua de hidratación no juega un papel significativo en la descomposición de los ingredientes activos. La lactosa anhidra posee excelentes propiedades de disolución, ciertamente tan buena como, sino mejor que la α -lactosa monohidrato.

Lactosa cristalina extra fina se ha sugerido como un diluyente de compresión directa debido a su superior fluidez cuando se compara con lactosa cristalina USP regular. Sin embargo, el material no contiene forma de cristal y no es tan compresible como la lactosa secada por aspersión. No parece tener ninguna ventaja sobre otras formas de lactosa de compresión directa.

La Sacarosa se ha utilizado extensamente en tabletas tanto como diluyente, usualmente en la forma de azúcar de confitero como la en forma de solución (jarabe), como un aglutinante en granulaciones húmedas. Los intentos de comprimir directamente los cristales de sacarosa nunca han sido exitosos pero varias sacarosas modificadas se han introducido en el mercado de compresión directa. Uno de los primeros productos fue Di - Pac, que es una cocrystalización del 97% de sacarosa y 3% de dextrinas altamente modificadas. Cada gránulo de Di-Pac consiste de cientos de cristales pequeños de Sacarosa "adherencias" en conjunto por las dextrinas. Éstos cristales individuales pueden ser vistos si se coloca un gránulo en agua y se mira rápidamente bajo un microscopio. El Di-Pac tiene buenas propiedades flujo y necesita de un deslizante solamente cuando los niveles de la humedad atmosférica son altos (mayores que 50% de humedad relativa).

Tiene excelente estabilidad del color con el añejamiento, probablemente la mejor de todos los azúcares.

Di-Pac es un producto que señala la necesidad de establecer especificaciones significativas en la compra de materias primas para compresión directa. La concentración de humedad es extremadamente crítica en términos de compresibilidad del producto. La compresibilidad aumenta rápidamente en un rango de humedad del 0.3 a 0.4%, se estanca a un nivel del 0.4 al 0.5% y se eleva rápido nuevamente hasta 0.8% cuando el producto comienza a cimentarse y pierde fluidez. El perfil de humedad-compresibilidad del Di-Pac está cercanamente relacionado al desarrollo de capas mono moleculares y multimoleculares de humedad tanto en la superficie interna como en la externa de los gránulos de sacarosa-un proceso que aumenta los enlaces de hidrógeno en la compresión. El potencial de dilución del Di-Pac y la mayoría de otras sacarosas es solamente promedio en un rango del 20 al 35% de ingredientes activos.

Mientras que la concentración de humedad del 0.4% es probablemente óptima para la mayoría de farmacéuticos, el material de elevado contenido de humedad es extremadamente ventajoso cuando se fabrican grageas o tabletas de caramelo. Es interesante, que mientras los niveles de humedad se incrementan los requisitos de lubricante decrecen. Las tabletas que contienen altas concentraciones de Di-Pac tienden a endurecerse ligeramente (1 a 2 unidades SC) durante las primeras horas después de la compresión o cuando se añejan a altas humedades y luego se secan. Esto es típico de la mayoría de sacarosas y dextrosas de compresión directa. Tal y como todas las sacarosas de compresión directa los productos blanco primario son las tabletas masticables particularmente donde se evitarán los edulcorantes artificiales.

El Nu Tab es un azúcar directamente compresible que consiste en sacarosa procesada, 4% de azúcar invertida (mezcla equimolecular de levulosa y dextrosa) y 0.1 al 0.2% de almidón de maíz y de estearato de magnesio. Estos últimos ingredientes son adjuntos de producción en el proceso de compactación por los cuales el producto se fabrica y no se pretende que intervengan en ninguna actividad desintegrante y lubricante en una formulación final de tableta. El Nu Tab tiene una distribución de tamaño de partícula relativamente grande lo que le hace tener buena fluidez pero puede causar problemas de mezclado si no se controlan cuidadosamente los codiluyentes y fármacos en cuanto a tamaño de partícula y cantidades. En las formulaciones Nu Tab tiene deficiente estabilidad de color en relación a otras sacarosas y lactosas de compresión directa.

Más recientemente los fabricantes de Nu Tab han comercializado otra sacarosa de compresión directa bajo el nombre de Mannitab. Aunque la composición química de estos dos productos es casi idéntica los procedimientos de procesamiento se han cambiado. Se reporta que Mannitab da una mejor sensación en la boca que otras sacarosas pero no puede proveer la sensación refrescante del manitol que tiene un calor negativo de solución.

Sugartab es un producto de sacarosa aglomerada que contiene del 7 a 10% de azúcar invertido. Tiene un tamaño de partícula muy grande y el mezclado de precisión del ingrediente activo plantea problemas significativos aún bajo condiciones ideales. Sugartab también tiene un requerimiento de lubricante mucho mayor que otras sacarosas de compresión directa, requiriendo hasta dos veces la cantidad de estearato de magnesio o ácido esteárico que normalmente se necesita.

Una de las modificaciones más dramáticas de las materias primas naturales para mejorar las características de tableteado es la dextrosa directamente compresible antiguamente comercializada bajo el nombre Celutab y actualmente disponible como Emdex. Este producto está cristalizado por aspersion y consiste de un 90 a 92% de dextrosa, 3 a 5% maltosa y los restos de sacáridos altos en glucosa. Está disponible tanto en forma anhidra como hidratada (humedad del 9%). Los reportes indican que la forma anhidra es ligeramente más compresible que el monohidrato; pero la compresibilidad de ambas es excelente, siendo secundada solamente por la celulosa microcristalina cuando no está diluida con fármacos u otros excipientes.

La única desventaja de la forma anhidra es que recogerá humedad conforme aumente la humedad relativa y puede formar el monohidrato. El producto comercialmente disponible es el monohidrato y como el agua de hidratación no parece afectar la estabilidad del fármaco es la forma más ampliamente usada. Aproximadamente un 75% de humedad relativa ambas formas de dextrosa se vuelven muy higroscópicas particularmente si han sido molidas o cizalladas sobre la superficie de una mesa de matriz. Arriba del 80% de humedad relativa ambos productos se licuan. Las tabletas producidas con Emdex muestran un incremento en la dureza de aproximadamente 2 kg en todos los niveles de dureza inicial hasta 10 kg. El incremento ocurre en las primeras horas después de la compresión sin ningún endurecimiento significativo en el almacenamiento a largo plazo bajo condiciones ambientales. Los incrementos en la dureza no dan como resultado cambios significativos en los índices de disolución.

Emdex posee el tamaño de partícula más grande de todos los excipientes comunes de compresión directa. Pueden ocurrir problemas de mezclado si no se usan mezclas de otros excipientes para llenar vacíos. Como se mencionó en la discusión general éste excipiente se presta para un mezclado ordenado donde se mezcla primero el fármaco micronizado con el Emdex de gran tamaño de partícula antes de que otros excipientes se agreguen al mezclador. Las partículas micronizadas del fármaco se acomodan en los poros de las superficies de las grandes esferas son aparentemente mantenidas en su lugar con suficientes fuerzas de atracción para prevenir el desacomplamiento durante las operaciones de mezclado subsecuentes.

El sorbitol cristalino se comprimirá directamente y es utilizado como un diluyente y aglutinante en tabletas masticables. Forma un compacto relativamente duro y tiene un sabor refrescante y buena sensación en el paladar. Su mayor desventaja es su naturaleza higroscópica. Si se usa en un área con una humedad relativa alta el sorbitol cristalino perderá su carácter de libre flujo, se agrupará en el marco de alimentación y causará adherencia en las superficies de la mesa de matriz.

El manitol es un alcohol de azúcar obtenido de forma natural que se introdujo en tableteo en 1958 y es considerado un excipiente ideal para tabletas masticables debido a su suave sensación en el paladar y calor negativo de solución que da un efecto refrescante. El manitol es más ampliamente utilizado en la forma de polvo que está granulado por vía húmeda pero también está disponible en forma granular que puede usarse en compresión directa. Sin embargo, su gran tamaño de partícula (75% entre un tamiz de 16 y 80 mesh) hace que sea difícil mezclarlo con ingredientes activos particularmente fármacos potentes. Se ha utilizado exitosamente en forma granular como la base para tabletas refrescantes del aliento.

El almidón es uno de los excipientes de tabletas más ampliamente utilizado aunque, en su estado normal no posee las dos propiedades necesarias para hacer buenos compactos: compresibilidad y fluidez. Se han hecho muchos intentos para modificar el almidón y mejorar sus propiedades aglutinantes y de flujo. La única modificación del almidón que ha recibido aceptación en compresión directa es el almidón Sta-Rx 1500. El almidón Sta-Rx 1500 es un almidón parcialmente hidrolizado relativamente de libre flujo (comparado al almidón USP) y el cual se comprimirá en un compacto y aún mantendrá sus propiedades desintegrantes. El almidón Sta-Rx 1500 consiste de granos de almidón intactos y granos de almidón quebrados que han sido parcialmente hidrolizados y subsecuentemente aglomerados. Tiene un contenido de humedad extremadamente alto (del 12 al 13%), pero hay muy pocos indicios que esta humedad esté disponible fácilmente para acelerar la descomposición de fármacos sensibles a la humedad.

Aunque el almidón Sta-Rx 1500 se comprimirá fácilmente por sí mismo, éste no forma compactos duros. Su potencial de dilución es mínimo y no se usa generalmente como el diluyente y aglutinante en compresión directa con pero sí como un diluyente directa y desintegrante de compresión. La única ventaja mayoritaria del Sta-Rx 1500 es que retiene las propiedades desintegrantes del almidón sin disminuir la fluidez y compresibilidad

de la formulación total como es el caso con el almidón simple. Debido a que el almidón Sta-Rx 1500, como todos los almidones, se deforma elásticamente cuando se aplica una fuerza de compresión imparte una pequeña fuerza a los compactos. Conforme se forman pequeñas superficies limpias durante la compactación, los lubricantes particularmente los lubricantes estearatos alcalinos tienden a ablandar dramáticamente las tabletas que contienen altas concentraciones de almidón Sta-Rx 1500 y deben evitarse cuando sea posible en la formulación de tabletas. Los lubricantes tales como el ácido esteárico o el aceite vegetal hidrogenado se prefieren en tales formulaciones.

El almidón está formado de dos fracciones, aproximadamente 25% amilosa y 75% amilopectina. La amilosa es esencialmente insoluble en agua fría y directamente compresible. Como agente desintegrante es tan bueno o mejor que el almidón. Está disponible comercialmente en Europa bajo el nombre de Amilosa V pero es demasiado costoso para uso rutinario; este producto también parece ser muy sensible a los lubricantes de estearatos alcalinos y es muy costoso para uso rutinario en la compresión directa [9].

El primer uso extendido de celulosa en tableteado ocurrió en los 50 cuando un producto de celulosa aglutinada, Solka-Floc se introdujo como un diluyente desintegrante. El Solka-Floc está constituido por celulosa que ha sido separada de la madera por digestión y ha sido formada en hojas que son procesadas mecánicamente para separar y romper las fibras individuales en pequeñas piezas-que convierten la celulosa en un polvo de libre flujo. Sin embargo, este material tiene deficiente fluidez y compresibilidad y no se usa como un excipiente de compresión directa.

La modificación más importante de la celulosa para tableteado fue el aislamiento de las porciones cristalinas de la cadena de fibras de celulosa. Este producto, la celulosa microcristalina Avicel, fue introducido como un agente de tableteado de compresión directa a principios de los 60 y se mantiene actualmente como el excipiente de tabletas individual más importante desarrollado en los tiempos modernos. Aunque fue desarrollado sin tener en mente el tableteado, sus propiedades no están lejos de ser óptimas.

La celulosa microcristalina se deriva de un grado especial de celulosa de madera purificada alfa por hidrólisis ácidas severas para remover las porciones de celulosa amorfa manteniendo partículas consistentes en paquetes de microcristales en forma de aguja. La celulosa microcristalina para tableteado de compresión directa viene en dos grados: PH 101, que fue el producto original y PH 102 que es un producto parcialmente aglomerado con una distribución de tamaño de partícula mayor y una ligeramente mejor fluidez pero sin ninguna disminución significativa en la compresibilidad.

La celulosa microcristalina es la más compresible de todos los diluyentes de compresión directa y tiene el mayor potencial de dilución. Esto puede explicarse por la naturaleza de las partículas microcristalinas por sí mismas las cuales se mantienen juntas por enlaces de hidrógeno en la misma forma que se cohesionan una hoja de papel o un cubo de hielo. Los enlaces hidrógeno entre los grupos hidrógeno de moléculas de celulosa adyacentes son los responsables casi exclusivamente de la fuerza y cohesividad. Bajo fuerzas de compactación, las partículas de celulosa microcristalina se deforman plásticamente-debido a la presencia de planos resbaladizos y dislocaciones a microescala y la deformación de los aglomerados secados por aspersión a macro escala. Se forma un compacto fuerte debido al número extremadamente grande de superficies limpias puestas en contacto durante la deformación plástica.

Otros dos factores importantes en la habilidad de una cantidad comparativamente pequeña de celulosa microcristalina para unir otros materiales durante la compactación son: la baja densidad total de la celulosa microcristalina y el amplio rango de tamaños de partículas. Un excipiente con una baja densidad total exhibirá un alto potencial de dilución en base al peso y el amplio rango de tamaños de partículas provee una densidad óptima de empaquetado y cobertura de los otros materiales excipientes.

La celulosa microcristalina tiene un coeficiente de fricción extremadamente bajo (tanto estático como dinámico) y por lo tanto no tiene requerimientos del lubricante por sí misma. Sin embargo, cuando se agregan más del 20% de fármacos u otros excipientes, es necesaria la lubricación. La celulosa microcristalina generalmente soporta la adición del lubricante sin efectos de ablandamiento significativos. Sin embargo, cuando se usan altas concentraciones de estearatos alcalinos (mayores que 0.75%) y el tiempo de mezclado es largo, las tabletas que contienen celulosa microcristalina se ablandarán. Este efecto no es tan pronunciado con el Avicel PH 102 como lo es con el Avicel PH 101.

Debido a consideraciones de costo y densidad, la celulosa microcristalina generalmente no se usa como el único diluyente en una tableta de compresión directa, pero se encuentra más comúnmente en concentraciones del 10 al 30% como un diluyente-aglutinante-desintegrante. Aunque no es tan efectiva como desintegrante así como lo es el almidón en concentraciones equivalentes, puede usarse como el único desintegrante a niveles del 20% o mayores y tiene un efecto aditivo con el almidón a niveles más bajos. Los compactos duros de celulosa microcristalina se desintegran rápidamente debido al paso rápido de agua dentro del compacto y a la ruptura instantánea de los enlaces hidroxilo. La fluidez de la celulosa microcristalina es deficiente comparada con la mayoría de los otros diluyentes de compresión directa debido a su tamaño de partícula relativamente pequeño. Sin embargo, las comparaciones basadas en el flujo de un peso por unidad de tiempo a través de un orificio dan una idea equivocada debido a su inherentemente baja densidad a granel. Pequeñas cantidades de deslizantes se recomiendan en muchas formulaciones.

Las tabletas fabricadas con altas concentraciones de celulosa microcristalina se ablandan en exposición a elevadas temperaturas debido a la colección de humedad y al ablandamiento de los enlaces hidrógeno entre las partículas. Éste ablandamiento es generalmente reversible cuando las tabletas son removidas del ambiente húmedo. Ciclos de temperatura y humedad sobre un período de tiempo pueden causar tanto aumentos como disminuciones de la dureza de equilibrio, dependiendo de la formulación total.

Debido a que la celulosa microcristalina es altamente compresible, autolubrificante y autodesintegrante, se han hecho intentos para usarla como el único diluyente-aglutinante en fármacos con dosis bajas. Se ha encontrado que las formulaciones que contienen más del 80% de celulosa microcristalina pueden retardar los índices de disolución de los ingredientes activos que tienen baja solubilidad en agua. Aparentemente, las partículas pequeñas quedan atrapadas entre las partículas de celulosa microcristalina deformada y retrasan su humedecimiento y disolución. Este fenómeno puede superarse fácilmente adicionando porciones de excipientes de compresión directa solubles en agua.

Otra forma de celulosa recomendada para compresión directa es la celulosa microfina, Elcema. Este material es un polvo de celulosa producido mecánicamente que también viene en un grado granular (G-250) que es la única forma que posee suficiente fluidez para ser usada en compresión directa. La celulosa microfina es una forma de celulosa compresible, autodesintegrante y antiadherente que puede formarse en compactos duros. Sin embargo, a diferencia de la celulosa microcristalina, posee un deficiente potencial de dilución, perdiendo su compresibilidad rápidamente en la presencia de fármacos no compresibles. No es un aglutinante seco particularmente efectivo debido al gran tamaño de partícula de los gránulos del G-250 y la resistencia a la fractura bajo compresión. La celulosa microfina forma superficies nuevas frescas o limpias durante la compresión debido a la falta de planos resbalosos y dislocaciones en los gránulos de celulosa. Por lo tanto ocurre una pequeña aglutinación interparticular y superficies "contaminadas" por lubricante durante el mezclado muestran una pequeña inclinación a formar compactos firmes.

El único diluyente inorgánico de compresión directa utilizado ampliamente es el fosfato dicálcico sin triturar. Este material está disponible en un rango de tamaño de partícula especial que es ideal para el tableteado por compresión directa bajo el nombre de Emcompress. El fosfato

dicálcico es relativamente barato y posee un alto grado de estabilidad física y química. Es no higroscópico a una humedad relativa hasta del 80%. El fosfato dicálcico también resiste la pérdida de agua de cristalización cuando se expone a elevadas temperaturas. Sin embargo sí exhibe una anomalía en cuanto a la estabilidad; perderá agua de hidratación a elevadas temperaturas en la presencia de humedades elevadas [10]. Se ha teorizado que, a bajas humedades y altas temperaturas las superficies externas pierden agua de hidratación causando un endurecimiento de la cubierta de la superficie que previene posteriores pérdidas de humedad. En el caso de altas humedades, este endurecimiento de la cubierta no ocurre y la pérdida de agua de hidratación tiene lugar en la estructura cristalina entera. Se ha encontrado que en combinación con la celulosa microcristalina las tabletas en un contenedor cerrado expuestas a altas temperaturas se ablandan. Esto es debido a la pérdida de agua de hidratación-la cual es recogida por la celulosa microcristalina, debilitando la adhesión interparticular.

La fluidez del fosfato dicálcico es buena generalmente y los deslizantes no son necesarios. Aunque no es tan compresible como la celulosa microcristalina y algunos azúcares (lactosa Fast Flo, Emdex), es más compresible que la lactosa secada por aspersión y que el almidón compresible. Aparentemente se fractura bien bajo compresión, formando superficies de enlace limpias. Los lubricantes ejercen un pequeño efecto de ablandamiento en los compactos.

Debido a que es relativamente insoluble en agua, las tabletas que contienen 50% o más de fosfato dicálcico se desintegran rápidamente. El fosfato dicálcico se disuelve en un medio ácido, pero es prácticamente insoluble en un medio neutro o alcalino. Por lo tanto, no se recomienda su uso en altas concentraciones en combinación con fármacos de baja solubilidad acuosa. Esto es de preocupación particular cuando se formulan tabletas que pueden ser usadas en pacientes geriátricos donde la incidencia de aclorhidria es significativa.

El fosfato dicálcico dihidratado es ligeramente alcalino con un pH de 7.0 a 7.3, lo cual imposibilita su uso con ingredientes activos que son sensibles aun a pequeñas cantidades de alcalinidad.

D. Factores en desarrollo de formulaciones

Más que en cualquier otro tipo de tabletas, las formulaciones exitosas de tabletas de compresión directa dependen de la cuidadosa consideración de las propiedades de los excipientes y optimización de la compresibilidad, fluidez y lubricabilidad de las mezclas de polvo. No se puede dejar de recalcar la importancia de estandarizar las propiedades funcionales de los componentes de las materias primas y los parámetros de mezclado. Los estudios de preformulación son casi esenciales en el tableado de compresión directa.

1. Compresibilidad

La formulación debe ser dirigida a optimizar la dureza de la tableta sin aplicar excesiva fuerza de compresión, mientras que al mismo tiempo se asegura una desintegración rápida de la tableta y disolución del fármaco. En aquellos casos donde el fármaco constituya una proporción relativamente menor de la tableta, esto no es usualmente un problema y las preocupaciones se centran alrededor de la distribución homogénea del fármaco y la uniformidad de contenido. A menudo pueden utilizarse sistemas de excipientes mucho más simples y factores tales como los costos relativos de excipientes se vuelven más importantes. En aquellos casos donde el fármaco constituya la parte más grande del peso final de la tableta, las propiedades funcionales de los ingredientes activos y el tipo y concentración de los excipientes dominan el problema.

A menudo la decisión se centra alrededor de la pregunta de cuál es al fin la menor cantidad de excipientes necesaria para formar un compacto aceptable y físicamente estable. Con respecto al ingrediente activo es importante determinar: el efecto del tamaño de partícula en la compresibilidad; el efecto de la forma (cristalina o amorfa) en la compresibilidad; la posible granulación del ingrediente activo por precompresión para mejorar la compresibilidad e incrementar la densidad.

El aglutinante seco más efectivo es la celulosa microcristalina. Puede agregar dureza significativa a los compactos a niveles tan bajos como del 3 al 5%. Siempre debe considerarse primero si el problema mayoritario en la formulación es la dureza de la tableta o la friabilidad. Se ha utilizado a niveles tan altos como el 65% para aglutinar ingredientes activos con características de compresibilidad extremadamente deficientes. Ningún otro excipiente de compresión directa actúa tan bien como aglutinante seco en bajas concentraciones. Las compresibilidades de varios diluyentes se han discutido mientras se relacionan a sustancias individuales. La mayoría de agentes desintegrantes (como el almidón) o deslizantes, tienen efectos negativos en la compresibilidad, aunque el almidón compresible es mejor que el almidón de maíz simple.

Podría esperarse que las propiedades de compresibilidad fueran aditivas: es decir, que una mezcla de celulosa microcristalina y lactosa secada por aspersión podría tener un perfil de compresibilidad de un valor de alguna manera proporcional entre los perfiles de los ingredientes individuales. Por ejemplo, Lerk et al. [11] demostró un efecto aditivo entre la mayoría de diluyentes derivados de la lactosa cuando fueron combinados con otras lactosas o celulosa microcristalina. Sin embargo, se ha demostrado un comportamiento antagónico por mezclas de vehículos de rápida disolución tales como la dextrosa o Sacarosa con productos de celulosa o de almidón. En este caso, casi todas las combinaciones de celulosa microcristalina y dextrosa compresible dieron perfiles de compresibilidad más deficientes y tiempos de desintegración más largos que cualquiera de los ingredientes individuales. Babitz y Schwartz [12] mostraron efectos esencialmente aditivos en la dureza cuando se mezclan diluyentes, pero su trabajo no incluye ni sacarosa ni dextrosa.

2. Fluidez

La fluidez de las mezclas de tabletas es importante no solamente por el efecto directo que tiene sobre la uniformidad de llenado de la matriz y por ello la uniformidad del peso de tableta, sino también por el papel que juega en la homogeneidad de mezcla y polvo. Debido al tamaño más pequeño de todas las partículas encontradas en mezclas de compresión directa, la fluidez es un problema mucho más serio que en el caso de la granulaciones. Valores comparativos del flujo de algunos excipientes de compresión directa se reportó por Ho et al. [13].

Es importante que las especificaciones de fluidez sean colocadas en todas las sustancias, ingredientes activos y diluyentes que constituyan más del 5% de una formulación final de tableta. La fluidez de los ingredientes activos se convierte en un factor cuando el fármaco ha sido micronizada para mejorar índices de disolución o proveer más partículas clave del fármaco por tableta. Si la cantidad de fármaco es pequeña este problema puede superarse a través de una elección adecuada de excipientes diluyentes. Sin embargo, cuando el fármaco constituye más altas proporciones del peso de la tableta es necesario el uso de deslizantes además de una selección cuidadosa de los diluyentes de la tableta. Los deslizantes más efectivos son los sílices micronizados tales como Cab-O-Sil y Syloid. Estos son utilizados generalmente en concentraciones de 0.1 a 0.5%. A niveles más altos la variación de peso de las tabletas a menudo se incrementará y la dureza de la tableta por volumen específico de llenado de la matriz se vuelve menor. Concentraciones mayores pueden ser útiles como antiadherentes y pueden reducir los problemas de capeado y adherencia sobre las caras de los punzones.

La mayoría de los diluyentes de compresión directa están diseñados con el propósito de dar buenas propiedades de flujo. En la mayoría de los casos la fluidez en términos de flujo de volumen (no peso) por unidad de tiempo está relacionada directamente al tamaño de partícula. Los dos

diluyentes con las características de flujo más deficientes son la celulosa microcristalina y el almidón compresible. En el caso del primero, están disponibles dos grados, siendo el PH 102 el que tiene mejores propiedades de flujo que el PH 101. Casi todos los agentes desintegrantes retardan la fluidez debido a su tamaño de partícula. Para tener una desintegración óptima en partículas primarias es deseable tener el tamaño de partícula de los agentes desintegrantes tan pequeño como sea posible, preferiblemente más pequeño que el del ingrediente activo. Debido a que los agentes desintegrantes son generalmente utilizados en bajas concentraciones esto puede o no ser un problema. Es posible que algunos de los agentes desintegrantes de nueva generación tales como Explotab, celulosa CLD, poliplasdon XL (como se describió previamente en este capítulo) y Ac-Di-Sol serán particularmente ventajosos en las formulaciones de compresión directa debido a que pueden usarse a concentraciones menores.

Las mezclas de polvo altamente fluidas facilitan la separación. Mientras más estrecho sea el rango de tamaño de partículas de todos los componentes y más parecidas sean las densidades de la partícula habrá menor posibilidad de separación o segregación. Es importante notar que es la densidad de la partícula y no la densidad a granel la que es importante en la segregación. Los productos de celulosa y almidón tienden a tener menores densidades verdaderas que los azúcares o los químicos inorgánicos. Sin embargo, la forma de partícula pequeña y angular de la celulosa microcristalina hace difícil que las partículas de densidad más alta pasen a través de los espacios entre la mezcla de materiales. Problemas mayores con la segregación pueden ocurrir en diluyentes de forma esférica, particularmente si la partícula es grande y esférica como es el caso con la dextrosa y la sacarosa compresible. En tales casos es necesario seleccionar otros excipientes para llenar los espacios vacíos o premezclar a propósito un ingrediente activo micronizado con el diluyente de partículas grandes. Este enfoque es recomendado por Crooks y Ho [5], quienes mezclaron alfafenazol (tamaño de partícula promedio de 2 μm) con diluyentes gruesos de tableta de compresión directa, y entonces estudiaron las mezclas usando un método de muestreo y microscopía electrónica. El mezclado posterior con una fracción del tamaño de 180 a 250 μm de sacarosa de compresión directa (DiPac) durante 100 minutos la desviación estándar de muestras de 200 mg que contenían 4 mg de sulfafenazol fue equivalente a la predicha para una mezcla al azar. La mezcla no parecía segregarse durante el mezclado o vibración. Teóricamente el mezclado de las partículas de diluyente primero (con lubricante, etc.) o simplemente mezclar todos los materiales de una vez podría haber interferido con la atracción de superficie de las partículas del fármaco con las del diluyente y resultó una homogeneidad disminuida. La tendencia hacia tableteadoras de mayor producción ha necesitado el desarrollo de alimentadores más sofisticados debido a que en diseños más antiguos el tiempo de permanencia de la cavidad de la matriz en contacto con el alimentador ya no era adecuado para permitir un llenado uniforme. Este problema se puede convertir aún más crítico en la compresión directa debido al tamaño de partícula promedio más pequeño de los polvos de compresión directa. Existen dos enfoques básicos para una eficiencia de la alimentación de la matriz incrementada: (1) forzar el material dentro de la cavidad de la matriz; (2) mejorar las propiedades de flujo del material directamente sobre la cavidad de la matriz de tal forma que el material fluirá naturalmente hacia abajo. El último enfoque parece ser el más realista y sirve como base para la mayoría de modificaciones en máquinas tableteadoras para mejorar el llenado de matriz. Uno de tales sistemas, diseñado por la corporación Manestry, emplea un alimentador rotativo con dos paletas horizontales que rotan en direcciones opuestas. Las velocidades de las paletas pueden ser sincronizadas con el control principal. Es posible que el uso de este equipo para alimentación positiva de matriz pueda ser necesario si no se puede obtener una fluidez óptima a través de la cuidadosa selección de los ingredientes y sus concentraciones.

Debido a que las mezclas de compresión directa pueden no poseer una compresibilidad ideal se pueden reducir los problemas operacionales usando una o dos etapas de precompresión que aplican fuerza de compresión por fases, permitiendo el escape de aire atrapado y la relajación parcial de la deformación elástica.

3. Lubricación

La lubricación ha sido siempre uno de los aspectos más complicados y frustrantes en la formulación de tabletas. La lubricación de mezclas de polvos de compresión directa es, si no del todo, más complicada que la del granulado clásico. En general, los problemas asociados con la lubricación de mezclas de compresión directa pueden ser divididos en dos categorías: (1) el tipo y cantidades necesarias para producir una lubricación adecuada; (2) los efectos de ablandamiento que resultan de la lubricación.

Debido a que el tamaño de partícula total de las mezclas de compresión directa es menor que el de las granulaciones, se necesitan a menudo concentraciones más altas de lubricantes. La necesidad reconocida de lubricantes de tamaño de partícula pequeño en las granulaciones es aún de mayor importancia en la compresión directa.

Debido a que ya hay muchas más superficies cubiertas con lubricante en las mezclas de compresión directa el efecto de ablandamiento sobre la compresión se magnifica. Esto es particularmente verdadero en los diluyentes de compresión directa que exhiben casi ninguna fractura o flujo plástico durante la compresión. Aún cuando todas las superficies de una granulación estén cubiertas por una capa de lubricante, superficies limpias significativas se forman durante la compresión. En la mayoría de los casos los tiempos de mezclado estándar resultarán en una cobertura completa de estas superficies. Los mismos tiempos de mezclado en mezclas de compresión directa pueden o no pueden cubrir todas las superficies primarias. Por lo tanto la duración del mezclado se vuelve mucho más crítica en la compresión directa que en la preparación de granulación de tabletas. Si se mezclan durante suficiente tiempo los lubricantes de estearatos alcalinos se repartirán y cubrirán completamente todas las superficies de partícula expuestas. En algunas formulaciones de compresión directa puede ser necesario evitar completamente los lubricantes de estearatos alcalinos. La influencia de la duración del mezclado de lubricantes y excipientes en las características de procesamiento de los polvos-y sobre las propiedades de los compactos preparados por compresión directa-ha sido estudiada por Shah y Mlodozeniec [14]. Ellos encontraron que la fuerza de eyección, dureza, integración y disolución de las tabletas comprimidas directamente de lactosa y celulosa microcristalina fueron significativamente afectadas por los tiempos de mezclado. La lubricación de formulaciones de compresión directa es uno de los problemas más complejos y difíciles enfrentados por un formulador farmacéutico.

4. Resumen

El tableteado de compresión directa no debe ser considerado un proceso sencillo o simple en lugar de esto deberá ser considerado un método alternativo para fabricar tabletas el cual debe tener ventajas en costo y estabilidad. Las propiedades físicoquímicas de los ingredientes individuales tales como tamaño de partícula, fluidez y humedad parecen ser más críticas en las tabletas preparadas por compresión directa que en aquellas preparadas de granulaciones. Con las consideraciones adecuadas de excipientes y equipos existen relativamente pocos fármacos que no pueden ser comprimidos directamente.

E. Formulaciones para compresión directa

Como se indicó previamente, el desarrollo de formulaciones para compresión directa es tanto un arte como una ciencia. En aquellos casos donde el ingrediente activo constituye la mayor parte de la matriz de la tableta se coloca énfasis en el mezclado y homogeneidad del polvo. Sin embargo, en muchos casos el ingrediente activo constituye una proporción mucho más grande de la masa de la tableta y la selección de ingredientes tales como diluyentes, lubricantes y deslizantes es mucho más crítica. A continuación está una colección de formulaciones típicas

tomadas de la literatura [15]. Ellas ilustran muchos de los puntos discutidos en la sección IV.D.

Cuadro N° 27: Ejemplo 26. Tabletas de acetaminofén USP

Ingrediente	Composición (%)	Cantidad por tableta (mg)
Acetaminofén USP (granular o cristal grande) ^a	70.000	325.00
Avicel PH 101	29.645	138.35
Ácido esteárico (polvo fino)	0.355	1.65
	100.000	465.00

^aSi se desea un tamaño cristalino más pequeño de acetaminofén para mejorar la disolución, será necesario usar una mayor proporción de Avicel, usar PH 102 en lugar de PH 101 y usar un deslizante. Todos los lubricantes deben ser tamizados antes de adicionarse al mezclador.

Mezclar el acetaminofén y el Avicel pH 101 durante 25 minutos. Tamizar el ácido esteárico y mezclar durante 5 minutos adicionales. Comprimir las tabletas usando equipo cóncavo estándar o de bisel plano de 7/16 de pulgada.

Cuadro N° 28: Ejemplo 27. Tabletas analgésicas

Ingrediente	Composición (%)	Cantidad por tableta (mg)
Aspirina USP	33.44	194.00
Salicilamida NF	16.72	97.00
Acetaminofén NF (granular o cristal grande) ^a	16.72	97.00
Cafeína USP (granular)	5.60	32.50
Avicel PH 101	25.00	145.00
Ácido esteárico (polvo)	2.00	11.50
Cab-O-Sil	0.52	3.00
	100.00	580.00

Mezclar todos los ingredientes excepto el ácido esteárico, por 25 minutos. Tamizar dentro del ácido esteárico y mezclar durante 5 minutos adicionales. Comprimir en tabletas usando equipo cóncavo estándar de 7/16 de pulgada.

Cuadro N° 29: Ejemplo 28. Tabletas AFC (Aspirina, Fenacetina y Cafeína)

Ingrediente	Composición (%)	Cantidad por tableta (mg)
Aspirina USP (40 mesh)	44.25	227.00
Fenacetina (60-80 mesh)	31.55	162.00
Cafeína, anhidra USP	6.35	32.50
Avicel PH 101	16.35	84.00
Ácido esteárico (polvo)	1.00	5.00
Cab-O-Sil	0.50	2.50
	100.00	513.00

Tamizar la cafeína para remover terrones. Mezclar todos los ingredientes excepto el ácido esteárico durante 25 minutos. Tamizar dentro del ácido esteárico y mezclar durante 5 minutos adicionales. Comprimir en tabletas usando equipo estándar cóncavo de 7/16 de pulgada.

Cuadro N° 30: Ejemplo 29: Tabletas masticables de ácido ascórbico (100 mg)

Ingrediente	Composición (%)	Cantidad por tableta (mg)
Ácido ascórbico USP (cristales finos de Merck)	12.26	27.60
Ascorbato de sodio USP	36.26	81.60
Avicel PH 101	17.12	38.50
Sacarina sódica (polvo)	0.56	1.25
Di-Pac	29.30	66.00
Ácido esteárico (polvo fino)	2.50	5.60
Imitación de sabor de jugo de naranja	1.00	2.25
Colorante amarillo No. 6 FD&C	0.50	1.10
Cab-O-Sil	0.50	1.10
	100.00	225.00

Nota: no es posible fabricar tabletas masticables de ácido ascórbico con más del 50% de ingrediente activo. Otros azúcares de compresión directa tales como Emdex pueden usarse para reemplazar al Di-Pac. El estearato de magnesio debe evitarse en formulaciones con ácido ascórbico. La adición de una mayor concentración de Avicel usualmente no incrementará la dureza de la tableta.

Mezclar todos los ingredientes, excepto el ácido esteárico, por 25 minutos. Tamizar el ácido esteárico y mezclar durante 5 minutos adicionales. Comprimir en tabletas usando equipo cóncavo estándar de 3/8 de pulgada.

Cuadro N° 31: Ejemplo 30. Tabletas masticables de ácido ascórbico (250 mg)

Ingrediente	Composición (%)	Cantidad por Tableta (mg)
Ácido ascórbico USP (cristales finos o gránulos finos)	12.09	72.58
Ascorbato de sodio USP (cristal o granular)	36.26	217.52
Imitación de sabor de jugo de naranja	0.70	4.20
Sacarina sódica USP	0.20	0.20
Avicel PH 101	16.80	100.80
Di-Pac	30.00	180.00
Ácido esteárico	2.50	15.00
Estearato de magnesio	0.50	3.00
Colorante amarillo No. 6 FD&C	0.50	3.00
Sílica pirogénica	0.45	2.70
	100.00	600.00

Pesar a todos los materiales. Mezclar en el mezclador P-K (sin barra intensificadora) 30 minutos sin lubricantes, luego 5 minutos con lubricantes. Comprimir usando equipo cóncavo estándar de 7/16 de pulgada.

Cuadro N° 32: Ejemplo 31. Tabletas de ácido ascórbico USP (250 mg)

Ingrediente	Composición (%)	Cantidad por tableta (mg)
Ácido ascórbico USP (cristales finos o gránulos finos)	60.0	250.0
Avicel PH 101	20.0	84.0
Almidón Sta-Rx 1500	17.5	75.5
Ácido esteárico (polvo) o Sterotex	2.0	8.5
Cab-O-Sil	0.5	2.0
	100.0	418.0

Nota: es importante usar tipos de ácido ascórbico de flujo libre debido a la alta concentración en la formulación. La concentración de ácido ascórbico puede aumentarse ligeramente usando más Avicel y menos almidón Sta-Rx 1500.

Mezclar todos los ingredientes, excepto el ácido esteárico o Sterotex, durante 25 minutos. Tamizar dentro del ácido esteárico el Sterotex y mezclar durante 5 minutos adicionales. Comprimir en tabletas usando equipo cóncavo estándar de 7/16 de pulgada.

Cuadro N° 33: Ejemplo 32. Tablet de aspirina USP (5granos)

Ingrediente	Composición (%)	Cantidad por tableta (mg)
Aspirina (40 mesh)	80.0	325.0
Avicel PH 101	12.0	48.0
Almidón de maíz	8.0	32.0
	100.0	405.0

Nota la dureza de las tabletas terminadas puede mejorarse ligeramente reemplazando el almidón de maíz con almidón Sta-Rx 1500 sin disminución resultante en la desintegración. El uso de ácido esteárico es opcional dependiendo del tipo de aspirina y de la concentración de Avicel.

Mezclar todos los ingredientes, excepto el ácido esteárico, durante 25 minutos. Tamizar y añadir el ácido esteárico y mezclar durante 5 minutos adicionales. Comprimir en tabletas usando equipo cóncavo estándar de 7/16 de pulgada.

Cuadro N° 34: Ejemplo 33. Tablet de aspirina-cafeína

Ingrediente	Composición (%)	Cantidad por tableta (mg)
Aspirina USP (40 mesh cristalina)	80.00	384.00
Cafeína	3.30	15.84
Avicel PH 101	10.00	48.00
Almidón de maíz USP	5.95	28.56
Ácido esteárico	0.75	3.60

Pesar y mezclar todos los ingredientes en un mezclador P-K durante 20 minutos. Comprimir en tabletas con equipo cóncavo estándar de 7/16 de pulgada.

Cuadro N° 35: Ejemplo 34. tabletas de vitamina B1 (100 mg; Hidrocloruro de Tiamina USP)

Ingrediente	Composición (%)	Cantidad por tableta (mg)
Hidrocloruro de tiamina USP	30.0	100.00
Avicel PH 102	25.0	83.35
Lactosa anhidra	42.5	141.65
Estearato de magnesio	2.0	6.65
Cab-O-Sil	0.5	1.65
	100.0	333.30

Nota: la lactosa anhidra puede ser reemplazada con lactosa Fast Flo sin pérdida en la calidad de la tableta. Esto podría reducir la necesidad de un deslizante (que es probable esté presente en una concentración demasiado alta en la mayoría de estas formulaciones). Usualmente solamente el 0.25% es necesario para optimizar la fluidez.

Mezclar todos los ingredientes, excepto el estearato de magnesio, durante 25 minutos. Tamizar dentro del estearato de magnesio y mezclar durante 5 minutos adicionales. Comprimir usando equipo estándar cóncavo de 13/32 de pulgada.

Cuadro N° 36: Ejemplo 35. Tabletas multivitaminicas "de mantenimiento"

Ingrediente	Etiquetado	Cantidad por tableta (mg)	Excedente (%)
(1) Vitamina A acetato (forma seca A 500 UI y 500 UI D ₂ por mg)	5000 UI A 500 UI D	11.0	10
(2) Mononitrato de tiamina USP	1.5 mg		
(3) riboflavina USP 2.0	2.0 mg	2.20	10
(4) piridoxina HCl USP	2.0 mg	2.10	5
(5) Stabicote (1% cianocobalamina en gelatina)	2.0 µg	0.22	10
(6) D- pantotenato de calcio USP	5.0 mg	7.50	50
(7) ácido ascórbico USP (cristales finos)	60.0 mg	66.00	10

Ejemplo 35 (continuación)

Ingrediente	Etiquetado	Cantidad por tableta (mg)	Excedente (%)
(8) Niacinamida	20.0 mg	22.0	10
(9) Emcompress o Ditab		26.23	
(10) Avicel PH 101		50.00	
(11) Talco USP		6.00	
(12) ácido esteárico (pulverizado)		3.00	
(13) Estearato de magnesio (pulverizado)		2.00	

Nota: esta formulación puede convertirse en una tableta masticable adicionando de 40 a 50% de diluyente azúcar (es decir, Di-Pac y una pequeña cantidad de sacarina).

Mezclar todos los ingredientes en un mezclador de precisión. Comprimir a peso de tableta de 200.0 mg, usando equipo cóncavo estándar de 3/8 de pulgada.

Cuadro N° 37: Ejemplo 36. Tabletas de vitamina E (200 UI)

Ingrediente	Composición (%)	Cantidad por tableta (mg)
Acetato de Vitamina E (seca, 50% granular)	80.0	400
Syloid 74	1.0	5
Avicel pH 102	19.0	95
	100.0	500

Pesar todos los ingredientes. Mezclar ingredientes durante 15 minutos en un mezclador P-K. Comprimir usando equipo cóncavo estándar de 7/16 de pulgada.

Cuadro N° 38: Ejemplo 37. Tabletas de penicilina V potásica USP (250 mg; 400 UI)

Ingrediente	Composición	Cantidad por
	(%)	tableta
		(mg)
Penicilina V potásica USP (tableta)	50.00	250.00
Avicel PH 102	24.25	121.25
Fosfato dicálcico, anhidro	22.00	110.00
Estearato de magnesio	3.75	18.75
	100.00	500.00

Mezclar la penicilina V potásica, Avicel pH 102 y fosfato dicálcico durante 25 minutos. Tamizar dentro del estearato de magnesio y mezclar durante 5 minutos adicionales. Comprimir usando equipo cóncavo estándar de 7/16 de pulgada.

Cuadro N° 39: Ejemplo 38. Tabletas de sulfato de quinidina USP (200 mg)

Ingrediente	Composición	Cantidad por
	(%)	tableta
		(mg)
Sulfato de quinidina USP	55.85	200.0
Avicel PH 102	40.25	144.0
Cab-O-Sil	0.50	1.8
Ácido esteárico, polvo	2.50	9.0
Estearato de magnesio	0.90	3.2
	100.00	358.0

Mezclar el sulfato de quinidina, Avicel PH 102 y Cab-O-Sil durante 25 minutos. Tamizar y añadir el ácido esteárico y el estearato de magnesio y mezclar durante 5 minutos más. Comprimir usando equipo cóncavo estándar de 3/8 de pulgada.

Cuadro N° 40: Ejemplo 39. Tabletas de Fenobarbital (30 mg)

Ingrediente	Composición	Cantidad por
	(%)	tableta
		(mg)
Fenobarbital	23	30.59
Avicel PH 101	23	30.59
Lactosa secada por aspersion	52	69.16

Ejemplo 39 (continuación)

Ingrediente	Composición	Cantidad por
	(%)	tableta
		(mg)
Quso F-22	1	1.33
Ácido esteárico	1	1.33
	100	133.0

Tamizar el fenobarbital para remover terrones y mezclar con el Avicel. Agregar la lactosa secada por aspersion y mezclar. Agregar el Quso F-22 y el ácido esteárico y mezclar hasta que se obtenga una mezcla homogénea. Comprimir usando equipo cóncavo superficial de 9/32 de pulgada.

Cuadro N° 41: Ejemplo 40. Tabletas de clorpromacina USP (100 mg)

Ingrediente	Composición	Cantidad por
	(%)	tableta
		(mg)
Hidrocloruro de clorpromacina USP	28.0	100.00
Avicel PH 102	35.0	125.00
Fosfato dicálcico (sin tamizar) o Emcompress	35.0	125.00
Cab-O-Sil	0.5	1.74
Estearato de magnesio	1.5	5.25
	100.0	357.00

Mezclar todos los ingredientes, excepto el estearato de magnesio, durante 25 minutos. Tamizar dentro del estearato de magnesio y mezclar durante 5 minutos adicionales. Comprimir en tabletas usando equipo de 11/32 de pulgada.

Cuadro N° 42: Ejemplo 41. Tabletas de dinitrato de isosorbida (10 mg oral)

Ingrediente	Composición	Cantidad por
	(%)	tableta
		(mg)
Dinitrato de isosorbida (25% en lactosa)	20.00	40.00
Avicel PH 102	19.80	39.60

Ejemplo 41 (continuación)

Ingrediente	Composición (%)	Cantidad por tableta (mg)
Lactosa Fast Flo	59.45	118.90
Estearato de magnesio	0.75	1.50

Pesar todos los ingredientes. Mezclar durante 30 minutos en un mezclador P-K. Comprimir en tabletas usando equipo cóncavo estándar de 5/16 de pulgada

V. Granulación seca

La granulación seca se refiere a la granulación de una mezcla de polvos mediante compresión y sin el uso de calor o solventes. En una base relativa, este es el menos deseable de todos los métodos de preparación de granulaciones de tableta. Sin embargo, cuando no es posible la compresión directa debido a las propiedades y dosis del fármaco y no se puede usar la granulación húmeda debido a que el fármaco es sensible a la humedad y calor entonces la granulación seca queda como el único método disponible. Por ejemplo, este método ha sido útil en la granulación de aspirina y la de productos efervescentes. El procedimiento básico es formar un compacto del material mediante compresión y luego triturar el compacto para obtener una granulación. Se usan dos métodos para granulación seca. El método más ampliamente utilizado es precompresión, donde el polvo es precomprimido en una prensa de tabletas de alto rendimiento y las tabletas resultantes o precomprimidos son triturados para mantener la granulación. El otro método es precomprimir el polvo con rodillos de presión usando una máquina tal como la Chilsonator o el compactador Hutt.

Las ventajas de la granulación seca o precompresión son que está usa menos equipo y espacio. Elimina la necesidad de soluciones aglutinantes, equipo de mezclado pesado y el paso de secado costoso y consumidor de tiempo para la granulación húmeda. La precompresión puede usarse como ventaja en las siguientes situaciones:

1. Para materiales sensibles a la humedad (ejemplo 42)
2. Para materiales sensibles al calor (ejemplo 43)
3. Para una desintegración mejorada debido a que las partículas de polvo no están aglutinadas juntas por un aglutinante (ejemplo 44)
4. Para solubilidad mejorada, como con los materiales anhidros solubles que tienden a sedimentarse cuando se humedecen (ejemplo 45)
5. Para un mezclador mejorado, debido a que no hay migración de ingredientes activos como puede ocurrir durante el secado de una granulación húmeda (Ejemplos 46 y 47)

Algunas de las desventajas de la precompresión son las siguientes:

1. Requiere una prensa de tabletas especializada de alto rendimiento para formar el precomprimido.
2. No permite una distribución uniforme de color así como puede alcanzarse con la granulación húmeda donde el colorante puede ser incorporado en el líquido aglutinante.
3. Una prensa de rodillos de presión tal como la Chilsonator no puede usarse con fármacos insolubles debido a que esto puede retardar el índice de disolución.
4. El proceso tiende a crear más polvo que la granulación húmeda incrementando el potencial de contaminación cruzada.

Cuadro N° 43: Ejemplo 42. Tabletas de aspirina (5 granos)

Ingrediente	Cantidad por tableta	Cantidad por 10,000 tabletas
Aspirina (20 mesh)	325.0 mg	3.250 Kg
Almidón USP (seco)	32.5 mg	0.325 Kg
Cab-O-Sil	0.1 mg	0.010 Kg

Nota: todas las operaciones deben llevarse a cabo en un área deshumidificada a una humedad relativa menor del 30% a 70 °F.

Combinar la aspirina, almidón y Cab-O-Sil y mezclar en un mezclador en V P-K durante 10 minutos. Comprimir precomprimido usando punzones de cara plana de una pulgada. Reduzca los precomprimidos a granulación pasándolos a través de un tamiz de 16 mesh en un granulador oscilatorio Stokes o a través de un molino Fitzpatrick con un tamiz #2B, a velocidad media, navajas hacia adelante. Transfiera la granulación a la tolva de una máquina tableteadora y comprimir en tabletas usando punzones cóncavos estándar de 13/32 de pulgada.

Cuadro N° 44: Ejemplo 43. Tabletas de aspirina efervescente (5 granos)

Ingrediente	Cantidad por tableta	Cantidad por 10,000 tabletas
Bicarbonato de sodio (granular fino)	2.050 g	20.500 Kg
Ácido cítrico (granular fino)	0.520 g	5.200 Kg
Ácido fumárico (granular fino)	0.305 g	3.050 Kg
Aspirina (20 mesh, granular)	0.325 g	3.250 Kg

Nota: todas las operaciones deben llevarse a cabo en un área deshumidificada a una humedad relativa menor del 30% a 70 °F.

Mezclar los ingredientes mencionados anteriormente en un mezclador en V P-K durante 20 minutos; transfíralos a una tableteadora equipada con punzones de cara plana de 1 1/4 de pulgada y comprimir en Precomprimidos aproximadamente de 3/8 pulgadas de grosor. Moler los precomprimidos a través de un tamiz de 16 mesh. Mezclar durante 5 minutos en un mezclador en V y comprimir en tabletas usando punzones biselados de cara plana de 7/8 de pulgada.

Cuadro N° 45: Ejemplo 44. Tabletas antiácidas

Ingrediente	Cantidad por tableta	Cantidad por 10,000 tabletas
Hidróxido de aluminio (gel seco) USP	240.0 mg	2.4 Kg
Hidróxido de magnesio NF	60.0 mg	0.6 Kg

Ejemplo 44 (Continuación)

Ingrediente	Cantidad por tableta	Cantidad por 10,000 tabletas
Carbonato de magnesio NF	60.0 mg	0.6 Kg
Sacarosa (polvo fino 6x)	50.0 mg	0.5 Kg
Almidón Sta-Rx	30.0 mg	0.3 Kg
Polietilenglicol 6000	30.0 mg	0.3 Kg
Estearato de magnesio	0.5 mg	0.005 Kg
Aceite de hierbabuena (secado por aspersión)	6.0 mg	0.060 Kg
Salicilato de Metilo (secado por aspersión)	0.4 mg	0.004 Kg
Talco	10.0 mg	0.100 Kg

Mezclar todos los ingredientes excepto el 50% del almidón y comprimir en precomprimidos usando punzones de cara plana de 1 o 1/2 de pulgada. Triturar los precomprimidos usando un tamiz de 16 mesh. Transfiera a un mezclador rotatorio, agregar el almidón Sta-Rx restante, mezclar durante 15 minutos y comprimir al peso usando punzones de cara plana biselados de 1/2 de pulgada.

Nótese que esta no está destinada a ser una tableta masticable. Buenas sensaciones en el paladar para las tabletas masticables puede lograrse únicamente a través de la granulación húmeda. Durante el proceso de granulación húmeda algunos de los componentes solubles se disuelven en el líquido granulante acuoso y recubren las partículas de los ingredientes antiácidos insolubles para producir una sensación suave en el paladar cuando se secan y se tabletean. También, para tabletas masticables se requiere una cantidad de manitol individual o en combinación con otros compuestos de azúcares solubles (por ejemplo, Di-Pac)-aproximadamente igual a la cantidad de antiácidos- para una buena sensación en paladar y masticabilidad.

Cuadro N° 46: Ejemplo 45. Tablet de gluconato ferroso

Ingrediente	Cantidad por tableta
Gluconato ferroso (polvo)	325 mg
Dextrosa (granular fino)	115 mg
Almidón	55 mg
Almidón Sta-Rx	25 mg
Estearato de magnesio	7 mg

Mezclar todos los ingredientes anteriores, comprimir en Precomprimidos usando punzones de cara plana de 1 a 1 1/2 de pulgada; reduzca a gránulos pasándolos a través de un tamiz de 16 mesh y comprimir las tabletas a peso con punzones de copa profunda de 13/32 de pulgada en preparación para el recubrimiento.

Cuadro N° 47: Ejemplo 46. Tabletas multivitaminicas

Ingrediente	Cantidad por tableta	Cantidad por 10,000 tabletas
Vitamina A (forma estabilizada seca)	5000 UI	50x10 ⁶ UI
Vitamina D (forma estabilizada seca)	400 UI	4x10 ⁶ UI
Vitamina C (ácido ascórbico, recubierto)	75 mg	750.0 g
Vitamina B ₁ (mononitrato de tiamina)	10 mg	100.0 g
Vitamina B ₂ (riboflavina)	2 mg	20.0 g
Vitamina B ₆ (hidrocloruro de piridoxina)	1 mg	10.0 g
Vitamina B ₁₂ (cianocobalamina)	3 mg	30.0 g
Pantotenato de calcio	3 mg	30.0 g
Niacinamida	20 mg	100.0 g
Sabor de naranja (secado por aspersión)	5 mg	50.0 g
Manitol	280 mg	2800.0 g
Sacarosa 6x	40 mg	400.0 g
Almidón de maíz	22 mg	220.0 g
Talco	12 mg	120.0 g
Estearato de magnesio	7.5 mg	75.0 g

Nota: los excedentes apropiados de todas las vitaminas necesitan ser determinados y agregados en la fórmula de arriba.

Mezclar todos los ingredientes excepto el almidón de maíz, estearato de magnesio y talco. Precomprimir y tamizar a través de un tamiz de 20 mesh. Precomprimir nuevamente y tamizar a través de un tamiz de 20 mesh. Transfiera a un mezclador en V, agregar el almidón de maíz, estearato de magnesio y talco; mezclar durante 10 minutos y comprimir a peso usando punzones biselados de cara plana de 1/2 de pulgada.

Cuadro N° 48: Ejemplo 47. Tabletas de prednisona (5 mg)

Ingrediente	Cantidad por tableta	Cantidad por 10,000 tabletas
Prednisona USP	5000 UI	50x10 ⁶ UI
Sulfato de calcio	400 UI	4x10 ⁶ UI
Almidón Sta-Rx	75 mg	750.0 g
Celulosa microcristalina	10 mg	100.0 g

Ejemplo 47 (continuación)

Ingrediente	Cantidad por tableta	Cantidad por 10,000 tabletas
Fosfato dicálcico	12 mg	120.0 g
Sterotex	5 mg	50.0 g
Laca amarilla FD&C No. 6	1.5 mg	15.0 g
Aerogel coloidal de sílica	1.5 mg	15.0 g

Nota: debido a que muchos compuestos esteroidales son adsorbidos fuertemente sobre el talco, se usa el fosfato dicálcico-que tiene algunas propiedades deslizantes y lubricantes-en lugar del talco.

Mezclar bien todos los ingredientes excepto por 60 g de fosfato dicálcico y 5 g de aerogel de sílica que se retienen para adición posterior. Precomprimir la mezcla usando punzones de cara plana de 1 1/4 a 1 1/2 de pulgada. Reduzca los precomprimidos a gránulos pasándolos a través de un tamiz de 14 mesh. Repita la operación de precompresión* y pasar los Precomprimidos resultantes a través de un tamiz de 20 mesh. Mezclar los remanentes 60 g de fosfato dicálcico y los 5 g de aerogel de sílica; pasar a través de un tamiz de 100 mesh y adicione a la granulación en un mezclador en V. mezclar durante 10 minutos y comprimir a peso usando punzones cóncavos estándar de 1/4 de pulgada.

A. El proceso de precompresión

La granulación por precompresión es la compresión de polvos secos de una formulación de tabletas con una tableteadora que tiene cavidades matriz lo suficientemente grandes en diámetro para llenarse rápidamente y sin mucha dificultad. Los diámetros usuales están entre 3/4 a 1 1/4 de pulgada con el grosor más grande que mantendrá las tabletas o precomprimidos consistentemente compactados. La precisión o condición de los Precomprimidos no es tan importante. Pueden ser tabletas o masas compactas deficientemente formadas, exceptuando que mientras más uniforme sea el peso de llenado y la libertad de laminación, serán mejores los precomprimidos y la granulación final. Generalmente se le llama a la precompresión como precompresión o doble compresión. Esto es correcto si se refiere a la tableta final; pero un precomprimido en una tableteadora doble rotatoria puede ser comprimido dos veces: una vez a cada lado. Una máquina simple o doble rotatoria puede también estar equipada con cavidades especiales para precomprimir el material antes de la compresión final en los rodillos de presión. La precompresión por lo tanto no involucra formación de precomprimidos en el sentido verdadero.

*Se usa doble formación de precomprimidos para obtener una distribución uniforme de pequeñas cantidades de ingredientes activos en las tabletas finales.

Sólo debe usarse la presión suficiente para compactar el polvo en precomprimidos uniformes. El uso de presión excesiva para intentar forzar la compactación puede resultar en una laminación severa o daño del equipo. Una vez que se producen precomprimidos adecuados, se reducen al tamaño de gránulo apropiado para la compresión final a través tamizado o molienda con varios tipos de equipo para reducción de tamaño (tales como un granulador oscilatorio de Stokes) o molino (tales como un pulverizador Fitzpatrick o un molino Tornado de Stokes).

Los polvos tienden a apilarse y alimentar espasmódicamente o por golpes a través de las tolvas dentro de la zapata de alimentación o marco de alimentación. Si el polvo se acumula o "desfasa" en el pico de la tolva antes del marco de alimentación esto puede superarse a menudo anexando un vibrador a la tolva o colocando un agitador mecánico o aireador en la tolva para mantener el polvo moviéndose continuamente. Una vez que se logra esto, el alimentador inducido que matriz en la mayoría de máquinas modernas asegura el Gennaro de las cavidades de la matriz, siempre que no sean excesivamente pequeños.

El tipo de máquina rotatoria es más adecuado para la precompresión por tres razones.

1. Las cavidades de la matriz se sobrecargan y el exceso de polvo se limpia.
2. El principio de alimentación es continuo comparado con una máquina monopunzón, la cual opera en ciclos. Esto ayuda a mantener los polvo moviéndose continuamente y por lo tanto minimizando la acumulación.
3. La compresión es más gradual y tiene un tiempo de espera definido. Esto mejora el precomprimidos al permitir que el aire atrapado escapes más fácilmente.

Existen muchos factores que determinan que tan bien un material puede precomprimirse y un cambio en cualquiera de estos puede hacer una gran diferencia en la operación de precompresión y las propiedades de los precomprimidos resultantes. Estos factores son:

1. Compresibilidad o cohesividad del material
2. Índice de compresión del polvo: la proporción de la profundidad del llenado de la matriz con respecto al espesor del precomprimido
3. Densidad del polvo
4. Tipo de máquina: rotatoria o monopunzón
5. capacidad o Tamaño de la máquina
6. Tamaño de punzón y matriz
7. Espacio entre punzón y matriz
8. Espesor del precomprimido
9. Velocidad de compresión
10. Presión utilizada para producir el precomprimido

Al precomprimir, se deberán usar punzones redondos, cara plana debido a que los bordes cóncavos o biselados tienden a atrapar aire dentro del precomprimido. Deberá usarse el máximo diámetro posible. Esto se hace para mejor alimentación en lugar de un índice de mayor producción. Para una alimentación y compresión más uniforme, el espesor de los precomprimidos no deberá de exceder la 1/2 pulgada. Si se presentan dificultades tales como el laminación, rompimiento o adherencia de los precomprimidos: la velocidad y/o presión reducida, espesor reducido del precomprimido o espacio aumentado del punzones, pueden mejorar los precomprimidos.

Debido a que los polvos son finos, la cohesividad no es tan buena como en una granulación y esto causa que los precomprimidos se expandan casi exclusivamente en algunos casos, resultando tanto en rotura como laminación. En tales casos, a menudo son necesarias matrices ahusadas. El ahusado deberá de ser de 0.010 a 0.020 pulgadas y deberá comenzar ligeramente

más profundo que la distancia a donde el punzón superior entra a la matriz. Esto también reduce la cantidad de lubricante necesario.

La cantidad de presión utilizada para formar un precomprimido deberá ser menos que la necesaria para fabricar la tableta final, si no es poroso, se fabricarán tabletas lisas. Los materiales cristalinos, tales como aspirina y sal, son excepciones. Se necesitan presiones desde 5 hasta 30 toneladas/pulgada² para precomprimir, dependiendo de la compresibilidad de los materiales. La doble precompresión (precompresión, molienda y recompresión) a menudo se usa para mejorar la granulación final. No todo material puede ser precomprimido aún a presiones de hasta 50 toneladas/pulgada². Ejemplos de tales materiales son el lactato de calcio y el salicilato de sodio.

Para cada tableteadora, existe una presión máxima que puede ser utilizada, la cual varía con el diámetro de la matriz. Esta carta de presión máxima se muestra en la tabla N° 40 para las tableteadoras más comúnmente utilizadas en precompresión.

B. El proceso de rodillos de presión

La compactación de polvos pre medio de rodillos de presión puede lograrse también a través de una máquina llamada Chilsonator. El resultado final es el mismo que el de la precompresión en la cual los polvos secos se compactan por simples fuerzas de aglomeración. A diferencia de las tableteadoras, la Chilsonator transforma una masa compactada en un flujo continuo estable a una proporción de hasta 400 kg/h a presiones de hasta 80 toneladas/pulgada². Esta máquina utiliza dos rodillos estriados rotando uno hacia el otro. El espacio entre ellos se controla por medio de levas hidráulicas. La velocidad y la presión de los rodillos sobre

Tabla N° 40. Carta de Presión Máxima para Precompresión

Prensa	Especificación de presión máxima (ton/plg ²)	Presión máxima a varios diámetros de matriz (ton/plg ²)							
		1/2	5/8	3/4	7/8	1	1 1/4	1 1/2	2
Manestry F-3	4	20	13	9	6	4	--	--	--
Stokes B-2	4	20	13	9	66	--	--	--	--
Stokes D-3	7	35	22	15	11	--	--	--	--
Stokes DS-3	10	50	32	22	16	12	9	--	--
Colton Medalist	6	30	18	12	9	7	--	--	--
Colton Monitor	15	--	50	34	25	19	13	--	--
Colton Monarch	10	--	32	22	16	12	9	--	--
Manestry RS-3	10	--	--	45	33	25	18	13	8
Manestry Rotapress	20	--	--	--	--	25	18	13	8
Manestry Betapress	20	--	--	22	16	12	--	--	--
Manestry Express	10	--	--	22	16	--	--	--	--

El polvo puede controlarse; los rodillos están marcados en forma de laberinto para enfriamiento o calentamiento según lo requieran las características del producto. El polvo es alimentado entre los rodillos desde una tolva que contiene una barrena en forma de espiral para alimentar el polvo dentro de la zona de compactación. Después de pasar entre los rodillos la masa compactada emerge como una hoja delgada o torta que se derrumba en grandes agregados formados bajo presión por las estrías en los rodillos. Estos son equivalentes a los precomprimidos producidos por una tableteadora. Al igual que los precomprimidos, los agregados son tamizados o molidos para la producción de gránulos.

El Hutt Compactor es similar al Chilsonator. Tiene una tolva montada sobre dos rodillos cilíndricos dentados la tolva contiene un barrena que puede ser operado a velocidad variable. Los rodillos son rotados por motores separados y pueden ser operados a velocidad variable. Este equipo puede procesar de 200 a 300 kg/hora, dependiendo de las características del polvo. Al igual que la Chilsonator, el Hutt Compactor produce una lámina sólida prensada la cual puede ser reducida gránulos mediante los medios usuales.

C. Formulaciones para granulación en seco

Los excipientes utilizados en granulación seca son básicamente los mismos que aquellos utilizados en granulaciones húmedas o compresión directa. Sin embargo, las propiedades de flujo del polvo no tienen que ser tan buenas como se requieren para compresión directa. Debido a que pueden usarse presiones de compactación mucho más elevadas, pueden usarse también excipientes que son más difíciles de comprimir. Con la granulación seca, a menudo es posible compactar el ingrediente activo con una menor adición de agente desintegrante y lubricante, de forma que el ingrediente activo constituya la masa de la tableta final. Esta es una ventaja mayor de la granulación en seco. Los diluyentes que son utilizados en granulación en seco incluyen los siguientes: lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa microcristalina, sulfato de calcio, fosfato dicálcico, fosfato tricálcico y almidón Sta-Rx. Los otros excipientes utilizados, tales como lubricantes, deslizantes y desintegrantes, son los mismos que se usan en granulación húmeda y compresión directa.

IV. Problemas en la fabricación de tabletas

La producción de tabletas imperfectas que tienen ciertos defectos notables que causan que sean rechazadas, es molesta y costosa. Esto indica la falta de una formulación apropiada o dificultades como uno o más de los pasos de procesamiento, tales como la falta de control de uno o más procesos unitarios de fabricación o programación u operación incorrecta de la tableteadora. Las imperfecciones resultantes de alguna de las situaciones arriba descritas se designan a continuación: ligado, adherencia, capeado, capeado, laminación, descascarado y agrietamiento.

A. Ligado

El ligado es generalmente debido a lubricación insuficiente. La resistencia de la tableta a eyección debida a la adherencia a la pared de la matriz se le llama ligamiento en la matriz. Las tabletas comprimidas con suficiente lubricación tienen bordes o lados suaves o brillantes. Cuando la lubricación es insuficiente, las tabletas tienen lados o bordes ásperos con raspaduras verticales o marcas causadas por la abrasión en la eyección. Las tabletas a menudo se agrietan o descascarar como

resultados del ligado. Los bordes de tales tabletas también son desvanecidos en color en el caso de tabletas coloreadas. Con el ligado excesivo, las tabletas se agrietan y pueden desmoronarse. Por lo tanto deberán correrse pruebas preliminares sobre las nuevas formulaciones para garantizar una lubricación adecuada. Cuando las tabletas se ligan en las matrices, las matrices se deberán limpiar concienzudamente antes de iniciar nuevamente. Si el ligado no se debe a un elevado contenido de humedad o matrices desgastadas, la adición de lubricante adecuado por sí solo será suficiente para limpiar las matrices.

Cuando el ligado se encuentra en una o más estaciones de una prensa rotatoria, los punzones y matrices en cuestión deberán ser comparados en dimensiones con el equipo que no provoque ligado. La operación a alta velocidad algunas veces causa que se forme una película en la matriz que no es evidente a velocidades normales. Esto necesita una modificación del punzón inferior y la matriz para aumentar el espacio punzón-matriz.

Una de las soluciones para el ligado es el uso aumentado de lubricante o de un lubricante más eficiente. La granulación gruesa puede causar falla de lubricante; con algunas formulaciones, la falla de lubricante puede ocurrir si la granulación está demasiado fría o demasiado caliente-causando adherencia en las matrices. Cambiar la temperatura o el sistema lubricante puede ayudar a eliminar este problema.

La humedad excesiva en la granulación puede también causar ligado en la matriz. La expansión rápida y excesiva de la tableta puede causar ligado, lo cual puede ser reducido al ahusar las matrices hasta dos tercios de la expansión. Las causas mecánicas del ligado son puntas de punzones caladas o separadas (especialmente con punzones bisectados) y presión muy pequeña. Se deberán llevar a cabo Estudios de compresión que ayuden a evitar este problema.

De esta forma las soluciones para ligado pueden resumirse a continuación:

1. Aumente la lubricación.
2. Utilice lubricación más eficiente.
3. Mejore el método de adición de lubricante, tal como al tamizar el lubricante a través de un tamiz de 80 mesh y mezclar primero con una porción de las partículas más finas.
4. Aumente la humedad o regranular
5. Modifique la granulación: reduzca el tamaño de granulo.
6. Aumente el espacio punzón-matriz.
7. Ahúse las matrices.
8. Comprimir a una menor temperatura y/o humedad.

B. Adherencia

La adherencia también llamada formación de películas o recolección de sobrantes, usualmente se debe a granulaciones inadecuadamente lubricadas o secadas incompletamente. Cualquiera de estas permitirá que algo de la granulación se adhiera a las caras de los punzones. Éstos generalmente son pequeños fragmentos de la cara de la tableta al principio, pero la condición se convierte progresivamente peor con piezas de la tableta más y más grandes que son recogidas de la cara conforme continua la compresión. Las tabletas pueden descascararse o quebrarse si ocurre la adherencia en el punzón inferior o pueden ser haladas totalmente desde el punzón superior. La solución es controlar la humedad en la granulación. Se deberán llevar a cabo análisis de humedad en todas las granulaciones y se deberán llevar a cabo pruebas preliminares sobre las nuevas formulaciones que establezcan la humedad máxima tolerada en las granulaciones.

La adherencia, formación de películas o la recolección de sobrantes ocurre más a menudo con una máquina monopunzón debido a una presión insuficiente o solamente a la presión superior. En máquinas rotatorias, aumentar la presión, reducir la velocidad de operación y/o aumentar

la proporción de aglutinante ayuda a superar estos defectos. También, donde sea posible, el uso de aceite mineral ligero como lubricante a menudo es altamente efectivo. Otro enfoque es el uso de punzones altamente pulidos o punzones cromados. El cromo, debido a sus características suaves y resbaladizas resiste la adherencia y recolección de sobrantes.

La formación de películas es una forma de adherencia. Al principio es la formación lenta de una película delgada de la granulación o una combinación de lubricante con uno o más ingredientes en la formulación sobre los punzones bajo presión. Esto se debe en gran medida a la pérdida del pulido de las caras de los punzones, resultando en caras de punzones opacas, imperceptiblemente ásperas a las cuales pequeñas partículas de la granulación pueden adherirse. La formación de la película es también causada por elevada humedad o elevada temperatura. Si se permite que esta formación progrese, las tabletas de punzones cóncavos y biselados eventualmente llenarán las cavidades de los punzones y se volverán planas, mientras que las tabletas de punzones de caras planas se volverán cóncavas debido a la formación de granulación alrededor de los bordes de las caras de los punzones. La formación de película o adherencia puede ser causada por caras de punzones ásperas o rayadas y puntos de punzones rayados, especialmente con punzones biselados que hayan sido colocados cercanos a estar cara a cara, con letras o diseños que pueden ser muy afilados o con una cavidad demasiado profunda para la granulación. La formación de película también puede ser provocada por materiales oleosos o cerosos o por muy poca lubricación.

La formación de película puede superarse al alterar la granulación, al cambiar o disminuir el lubricante, al agregar un adsorbente (tal como la celulosa microcristalina), al limpiar o pulimentar las caras de los punzones y al alterar los diseños o las letras de las caras de los punzones. En resumen, las soluciones para la adherencia, formación de película y recolección de sobrantes son:

1. Disminuya el contenido de humedad de la granulación.
2. Cambie o disminuya el lubricante.
3. Aumente la proporción de aglutinante en la granulación.
4. Agregue un adsorbente, tal como la celulosa microcristalina, gel de sílica, aerogel de sílica o hidróxido de aluminio.
5. Limpie las caras de los punzones con 5% de aceite mineral ligero en isopropanol o 5% de dimetilpolisiloxano de baja viscosidad en tricloroetileno.
6. Pulimente las caras de los punzones en un torno con pulidor de joyero o tela esmeril; o use punzones cromados.

C. Capeado y Laminación

Capeado es el defecto en el cual la superficie o segmento superior de la tableta se agrieta alrededor del borde o se separa como una capa. Usualmente se debe al aire atrapado en la matriz el cual se comprime conforme los punzones se mueven juntos para aplicar presión y que luego se expande cuando se libera la presión. Este incidente es común con granulaciones que tienen un gran porcentaje de partículas finas. Muy a menudo, punzones y matrices nuevos tienen una tendencia a causar capeado debido al acoplamiento cercano entre el punzón y la pared de matriz. El espacio estándar de 0.001 pulgadas es suficiente para causar capeado. La humedad excesiva en la granulación o lubricación en exceso, así como también muy poca lubricación, pueden producir capeado.

El laminado es causado por los mismos factores que el capeado aunque por condiciones exageradas a alta velocidad. Se diferencia del capeado en que las tabletas se separan o se agrietan a los lados por expansión del aire cuando se libera la presión-causando que la tableta, cuando sea eyectada, se separe en capas. Esto también puede deberse a gránulos oleosos, deficientemente cohesivos o elásticos. En condiciones más severas, las tabletas se rompen o tienden a explotar en la eyección. Cuando las tabletas de una máquina rotatoria se decapan o laminan

de la misma estación, esto indica que el equipo tiene una falla, usualmente debido a un ajuste demasiado cerrado. La reformulación con un mejoramiento en la granulación puede también resolver problemas de laminación. Si otros intentos de superar el capeado y laminación fallan, entonces el uso de matrices ahusadas casi seguramente superará la dificultad.

Se deberán emplear los siguientes métodos para superar los defectos de capeado y laminación.

1. Elimine algunas o todas las partículas finas a través de un tamiz de 100 a 200 mesh.
2. Aumente o cambie de lubricante.
3. Reduzca o cambie de lubricante
4. Secar o humedecer la granulación, utilizando análisis de humedad para determinar límites.
5. Mejore el procedimiento de granulado.
6. Aumente el aglutinante la humectación de la granulación.
7. Ahúse las matrices de 0.0005 a 0.002 pulgadas, dependiendo del diámetro.
8. Agregar aglutinante seco tal como PVP, almidón pregelatinizado, Sta-Rx o celulosa microcristalina.
9. Reduzca el punzón superior de 0.0005 a 0.002 pulgadas en diámetro.

D. Descascarado y Agrietamiento

El Descascarado se refiere al defecto en el cual las piezas se quiebran o descascararan fuera de la tableta. Esto puede ocurrir en las caras pero usualmente ocurre en los bordes. Puede ser debido a adherencia por levantado de punzones dañados o colocados incorrectamente en la tableteadora. La causa es usualmente visible y puede por lo tanto ser determinada y solucionada fácilmente.

El Agrietamiento se refiere a tabletas están agrietadas en cualquier lugar, pero a menudo en el centro de la parte superior. El agrietamiento se debe a la expansión y se distingue así del capeado o laminado. Puede deberse también al ligamiento o adherencia. Usualmente aparece en el centro de la parte superior cuando se usan punzones cóncavos profundos o esféricos. Las soluciones para el descascarado y agrietamiento son:

1. Reemplace o pulimente punzones rayados o descascarados.
2. Vuelva a establecer el inicio de la tableteadora.
3. Mejore la granulación al aumentar el aglutinante y/o al humedecer la granulación.
4. Agregar aglutinante seco o plastificante tal como PVP, almidón pregelatinizado, acacia en polvo y celulosa microcristalina.
5. Pulimente las puntas de los punzones.
6. Elimine algunas o todas las partículas finas.
7. Reduzca el tamaño granular.
8. Reformule para intentar eliminar la expansión de las tabletas.

E. Expansión de tableta

La expansión de la tableta inmediatamente después de la compresión es un factor que contribuye a muchos defectos de tableta y a menudo no se reconoce como tal. A menudo el capeado ocurre cuando se trabaja con una granulación que se considera perfecta desde el punto de vista de tamaño granular, cantidad de partículas finas y uniformidad de granulación. Tal capeado es a menudo causado por expansión de la tableta inmediatamente después de la compresión.

La expansión varía en gran medida con diferentes tipos de materiales; conforme la granulación se comprime entre los dos punzones en la matriz, se expande contra las paredes de la matriz y ya que la tableta va a ser eyectada de la matriz, esta expansión está aún teniendo lugar, con el resultado de que la tableta es forzada a través de un agujero cuyo diámetro es más pequeño que el de la tableta misma. La fricción añadida sobre la tableta a menudo causa que se descascare o lamine. Éste problema puede reconocerse fácilmente como un chillido definido mientras las tabletas son eyectadas de las matrices. En una tableteadora rotatoria, usualmente existe también un golpe pronunciado, conforme los punzones inferiores ascienden en la leva de eyección. Otro método para determinar si éste es el problema, es mover la máquina a mano con la manija. Usualmente se encontrara que es necesaria más presión para eyectar las tabletas que para realmente comprimirlas. En la mayoría de los casos esta dificultad puede superarse al ahusar la matriz unas pequeñas milésimas de pulgada como se describió previamente. Esto permite que la tableta se expanda sin capearse, laminarse o romperse.

5.1.4. TABLETAS RECUBIERTAS POR COMPRESION Y MULTICAPAS

William C. Gonsel

Ciba-Geigy Corporation

Summit, New Jersey

I. Recubrimiento por compresión

A principios de los 50, tuvieron lugar dos desarrollos mayoritarios en las prensas de tableado. Aparecieron en el mercado las máquinas para comprimir un recubrimiento alrededor del núcleo de una tableta y las máquinas para fabricar tabletas multicapas. Fueron aceptadas entusiastamente durante los 60, pero la técnica de recubrimiento por compresión se emplea rara vez actualmente en la fabricación de nuevos productos debido al apareamiento del recubrimiento de película con su simplicidad relativa y ventajas en el costo. Las máquinas de recubrimiento por compresión se volvieron populares debido a una cantidad de ventajas que poseían sobre las técnicas de recubrimiento con azúcar utilizadas previamente.

La ventaja principal fue y aún lo sigue siendo la eliminación de agua u otro solvente en el proceso de recubrimiento. De esta forma no hay necesidad de una barrera de recubrimiento que prevenga que el agua penetre a los núcleos posiblemente ablandándolos o iniciando una reacción indeseada. Tales barreras, de ser eficientes, retardan la desintegración y disolución. El recubrimiento en seco se aplica en un solo paso (en contraste a las repetidas aplicaciones de diferentes jarabes), reduciendo el tiempo requerido para evaporar el agua y eliminando la necesidad de limpieza de la bandeja de recubrimiento cada vez que se volvía pesadamente incrustado con jarabes seco. Con el recubrimiento en seco, sustancias incompatibles pueden separarse colocando una de ellas en el núcleo y la otra en el recubrimiento. Puede haber cierta reactividad en la interfase pero esto puede ser insignificante en el estado seco. Además, si un fármaco tiende a decolorar fácilmente o a desarrollar una apariencia moteada debido a oxidación o a la luz del sol, estos problemas pueden ser minimizados incorporando el fármaco en el núcleo de la tableta.

Las tabletas recubiertas por compresión funcionan como las tabletas recubiertas de azúcar o por película en la cual el recubrimiento puede cubrir una sustancia amarga, encubrir una apariencia moteada o desagradable, o proveer una barrera para una sustancia irritante al estómago o una inactivada por los jugos gástricos.

O también pueden contener ambos materiales. El apareamiento del recubrimiento de película disipó muchas de las ventajas del recubrimiento en seco debido a que cantidades más grandes de tabletas pueden ser recubiertas en 1 a 4 horas con sustancias formadoras de película disueltas en solventes orgánicos. Estas películas se secan tan rápidamente que hay apenas tiempo suficiente para que ocurra una reacción. Más recientemente, la colocación de películas a través de soluciones acuosas y suspensiones se ha vuelto factible. Las películas producen un mínimo incremento en el tamaño del peso de los núcleos de las tabletas; fonogramas y otros dispositivos suelen núcleo permanecen legibles.

Debido al recubrimiento con azúcar una tableta por incrementar su peso de 50 a 100% con relación al peso del núcleo, la tableta recubierta por compresión requiere un recubrimiento que es cerca del doble del peso del núcleo. Si los núcleos están compuestos principalmente de materiales de baja densidad total, tales como grasas y ceras, la cantidad de recubrimiento (por peso) debe ser aún más grande para asegurar un volumen un informe de material rodeando el núcleo. Por lo tanto, es necesario fabricar al menos el doble de granulación para recubrimiento que granulación para núcleos.

Otra aplicación de la forma de dosificación recubierta por compresión está en preparaciones de liberación sostenida. Un recubrimiento que contiene la porción de liberación inmediata se comprime alrededor de un núcleo de liberación retardada. Esto da es una dosis mucho más precisa que en el caso de recubrimiento con azúcar. En este último, la porción de liberación inmediata debe ser aplicada en adiciones; los núcleos no recogen el peso equitativamente. Mientras el proceso continúa, aquellos con un área de superficie aumentada ganan a expensas de aquellos que tienen menos. De esta forma al final de la corrida de recubrimiento, los pesos de las tabletas y el contenido de fármaco puede variar tanto como $\pm 20\%$ para tabletas individuales, dependiendo del número de recubrimientos de ingrediente activo requeridos. Con el recubrimiento por compresión, fonogramas y otras marcas pueden imprimirse en el recubrimiento-en contraste a la impresión de tabletas recubiertas de azúcar en un paso separado. Esta última también requiere una inspección completa para catalogar impresión imperfecta.

A. Historia del recubrimiento por compresión

La disponibilidad de máquinas de recubrimiento por compresión en los 50 despertó gran interés; sin embargo, la idea no era nueva. Tan temprano como en 1896, P.J. Noyes de New Hampshire adquirió una patente británica para un dispositivo semejante [1]. La máquina fue una prensa rotatoria con dos tolvas que proveían la granulación del recubrimiento inferior y superior. Entre ellas estaba una tercera tolva de la cual los núcleos de tabletas previamente comprimidos pasaban a través de un tubo con una pestaña alterna vive dentro de la matriz. Mientras cada núcleo de tableta era depositado en la capa de recubrimiento inferior, la mesa de matriz causaba su rotación para permitir un buen centrado del núcleo. Luego el proceso continuaba con la deposición de la capa superior, compresión y eyección.

El siguiente avance ocurrió en 1917 cuando F.J. Stokes [2] patentó una máquina que alimentaba los núcleos en un disco dentado. Los núcleos pasaban del disco a la matriz. El período de funcionamiento del disco era controlado por un engrane, que era accionado por proyecciones que en la torreta. Otra innovación fue la incrustación del núcleo en el relleno inferior por el descenso del punzón superior. La patente indica que esta fuente una prensa de capas, pero que una tableta recubierta era factible solamente si los núcleos tenían diámetros más pequeños que las matrices en las cuales éstos serán depositados.

En 1935, la compañía de Long Gum de Massachusetts obtuvo una patente británica [3] para una máquina que comprimía un compuesto azucarado en goma de mascar. El propósito de la invención fue proteger la goma de la atmósfera. Núcleos biconvexos eran puncionados de hojas de goma y depositados por la máquina entre dos capas de recubrimiento.

Las caras cóncavas de los punzones, los núcleos conversos y la lubricación del recubrimiento contribuían a un centrado automático. Un mecanismo con pestañas podía también ayudar en la colocación de los núcleos, de acuerdo a la declaración hecha; la mecánica de esta unidad no se describió. El inventor también mencionaba que el producto podía ser grabado de forma distintiva.

En 1937 Kilian, un inventor alemán, recibió una patente británica [4] para una unidad que comprimía tabletas en una máquina y las mantenía en los punzones superiores. Los punzones tenían rodillos que pasaban a lo largo de ellos. La rueda de compresión estaba pausada de tal forma que podía comprimir los núcleos sin activar los rodillos del núcleo. Los núcleos eran transportados alrededor de la torreta hacia el mecanismo de transferencia. En este punto, los punzones superiores pasaban debajo de un rodillo que presionaba los rodillos del núcleo, eyectando los núcleos sobre la placa de transferencia. La placa transportaba los núcleos hacia la máquina de recubrimiento. Es evidente que la Manestry DryCota adoptó la idea de dos máquinas corriendo sincronizadamente de esta patente. Kilian, sin embargo, en cooperación con Evans Medical Supplies, Ltd., desarrollaron para la venta el Prescoter que es una prensa rotatoria individual. En la operación de esta máquina, los núcleos son alimentados desde una tolva vibratoria hacia la placa de alimentación que los transporta hasta las matrices, el proceso recuerda al de la máquina de Stokes. Un dispositivo de rechazo operando por diferencia de dureza elimina cualquier tableta sin núcleo.

B. Equipo disponible

Hay tres diseños principales en máquinas de recubrimiento por compresión. Dos de ellas facilitan la comprensión del núcleo y jubilados de la máquina con una transferencia casi instantánea hacia el otro lado de la máquina para la aplicación del recubrimiento. Un ejemplo Del primer tipo es la Colton Modelo 232 (Fig. número uno). Los núcleos previamente comprimidos son alimentados por una unidad de alimentación vibratoria (A) dentro de un disco de alimentación circular (B) que es girado en sentido horario o anti horario, según se desee, por un motor de velocidad variable. El disco está inclinado ligeramente hacia abajo desde su centro a sus bordes. Un vibrador (C) agita suavemente el disco de tal forma que los núcleos de tableta se separen en una capa individual. Alrededor de la periferia el disco se encuentra un anillo plástico (D) que previene que las tabletas se apilen o se escapen del anillo selector de núcleos inmediatamente abajo de ellas (no visible en la fotografía). El anillo selector tiene 33 ranuras en forma de V alrededor de su borde interno, el cual atrapa los núcleos. Los núcleos son seleccionados por las ranuras hacia copas de transferencia (E) conectados a un sistema de vacío a través de tubería flexible (F). Las copas, que son accionadas por resorte, son guiadas y puestas en contacto con los núcleos por medio de la cámara (G) y los pines (H). El anillo de centrado del núcleo y las copas de transferencia están sincronizados con la velocidad de la mesa de matrices.

En la práctica, una capa inferior de recubrimiento entra en la matriz a través de la tolva (I) y el marco de alimentación (J). Al mismo tiempo (ver Fig. 2), núcleo es recogido por una copa de transferencia y es guiado por otra cámara (A) dentro de la matriz (no visible). El vacío se interrumpe, y el núcleo descansa en la cama de recubrimiento. Una placa de alimentación medida (B) pasa debajo de la tolva (C) y el marco de alimentación (D)-y sobre la matriz dentro de la cual deposita la capa superior de granulación. Luego es comprimido completamente de la manera usual pasando los punzones entre los rodillos de compresión. Si una copa de transferencia no contiene un núcleo, el vacío succionar a la capa inferior de recubrimiento de la matriz. La cantidad medida de la capa superior es por lo tanto insuficiente para formar una tableta y será expulsada. Si no se deposita un núcleo, el pin en la copa de transferencia activa

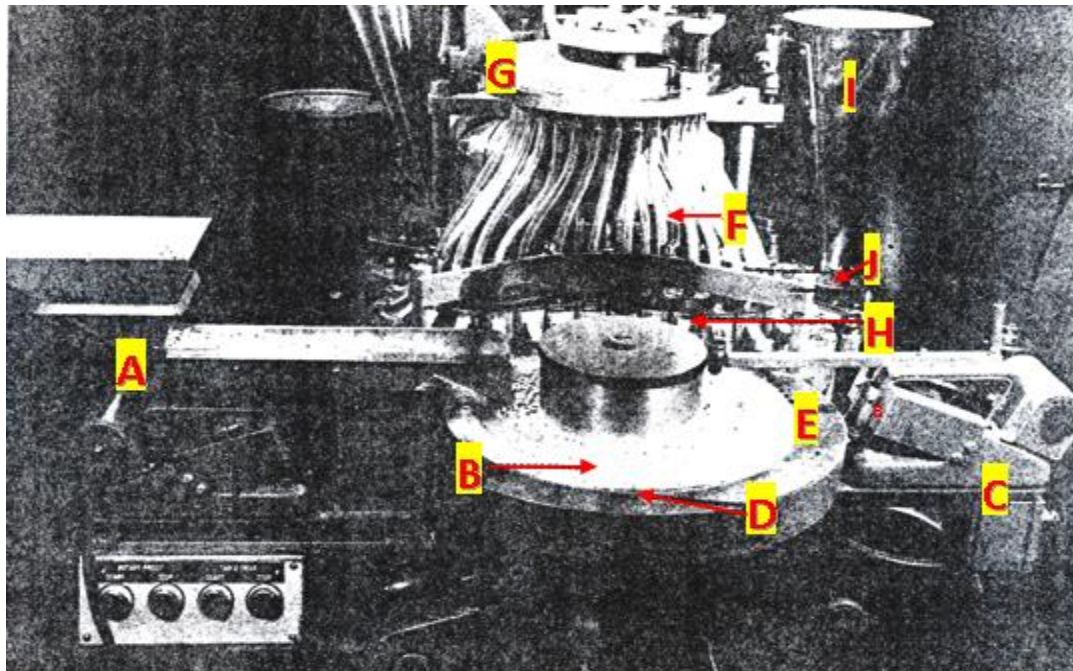


Figura N° 35. Colton Modelo 232. Referirse al texto.

Un micro interruptor que apaga la prensa. La Figura N° 34 es un esquema que provee otro punto de vista de la máquina.

La máquina tiene 33 estaciones de compresión. Puede producir un máximo de 900 tabletas por minuto, la tableta más grande es de 5/8 pulgadas de diámetro. Puede manipular núcleos previamente fabricados con puntas de punzones de cara plana, cóncavos superficiales, cóncavos estándar, forma de cápsula u ovals.

Existe un número de problemas en la operación de esta máquina. Cuando una de las copas de transferencia falla en recoger un núcleo, el vacío que se pierde se extiende hacia otros núcleos recogidos por otras copas y su mantenido de forma insegura y tienden a caerse antes de que sean depositados en las matrices. Algunos núcleos son recogidos de manera inexacta debido a que estando en movimiento constante, no se deslizan todo el trayecto dentro de las ranuras del anillo de centrado de núcleo. Entonces son depositados fuera del centro o inclinados y algunas veces quedan visibles en la superficie de la tableta recubierta. Los pines en las copas de transferencia, que se supone aseguren la deposición de los núcleos y las matrices, se doblan o atascan; entonces los núcleos son triturados por la máquina se detiene frecuentemente al tropezar los núcleos que son retenidos con el micro interruptor. Partes de los núcleos triturados pueden ser transportados más allá del punto de posición, caer en la mesa de matrices, que ser arrastrados dentro del marco de alimentación. Puede ocurrir un bloqueo. Núcleos preparados con punzones cóncavos estándar o cóncavos profundos tienden a solaparse o superponerse en el anillo de centrado de núcleos y no pueden ser recogidos adecuadamente. Las tabletas de cara plana o con Texas superficialmente se comportan mucho mejor.

El modelo de Stokes 538 es una máquina rotatoria doble de 27 estaciones BB2 a la cual se le ha removido un set de rodillos de compresión. Como puede verse en la Figura N° 35, los núcleos previamente fabricados son cargados dentro de una tolva vibratoria (A) que los mueve dentro de un tubo de alimentación flexible (B). Los núcleos descienden a través del tubo contra una rueda montada verticalmente, detrás de la tubería (C). La superficie superior de la rueda está nivelada con la tabla N° de matrices. Contiene 9 hoyos taladrados por el centro; éstos están

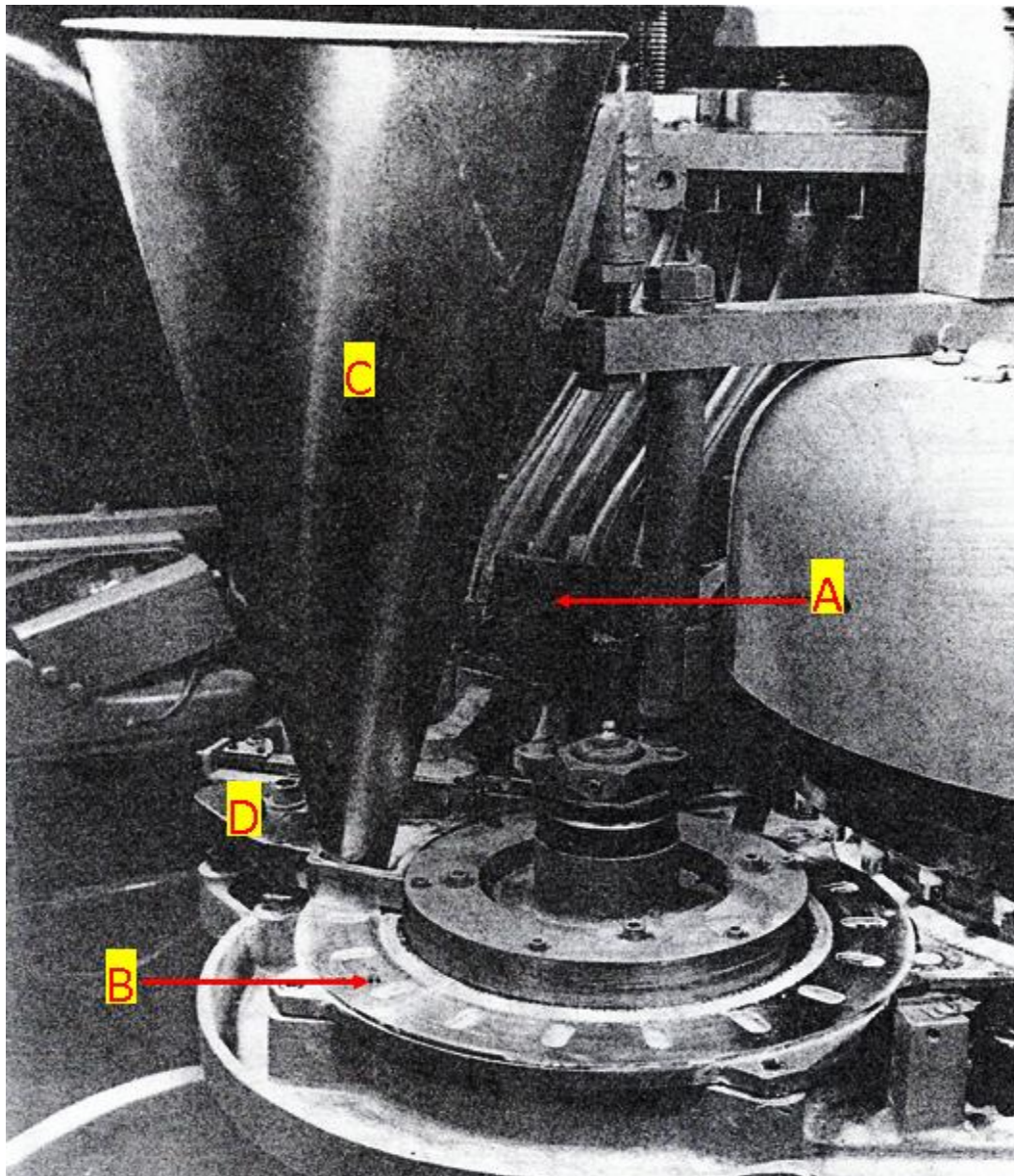


Figura N° 36. Colton Modelo 232. Referirse al texto

conectados a un sistema de vacío por medio del cual los núcleos son transportados a un mecanismo de transferencia (D) montado horizontalmente. Este dispositivo contiene 14 ranuras en forma de V en un sistema de eslabón-cadena. Un engrane, que está sincronizado con la mesa de matrices por medio de bujes de la torreta, vía las ranuras en forma de V sobre la rueda de vacío y las matrices. Cuando el núcleo de la tableta entra a la ranura en V, un pin operado por resorte descansa como una ligera presión sobre él. Mientras el núcleo pasa sobre la matriz que en ese momento contiene la capa inferior de recubrimiento de la tolva (E) y el marco de alimentación (F), el pin presiona el núcleo dentro del recubrimiento. En este momento el punzón inferior desciende, dejando espacio para la deposición de la capa superior de recubrimiento provista por una tolva y un marco de alimentación en la parte de atrás de la máquina.

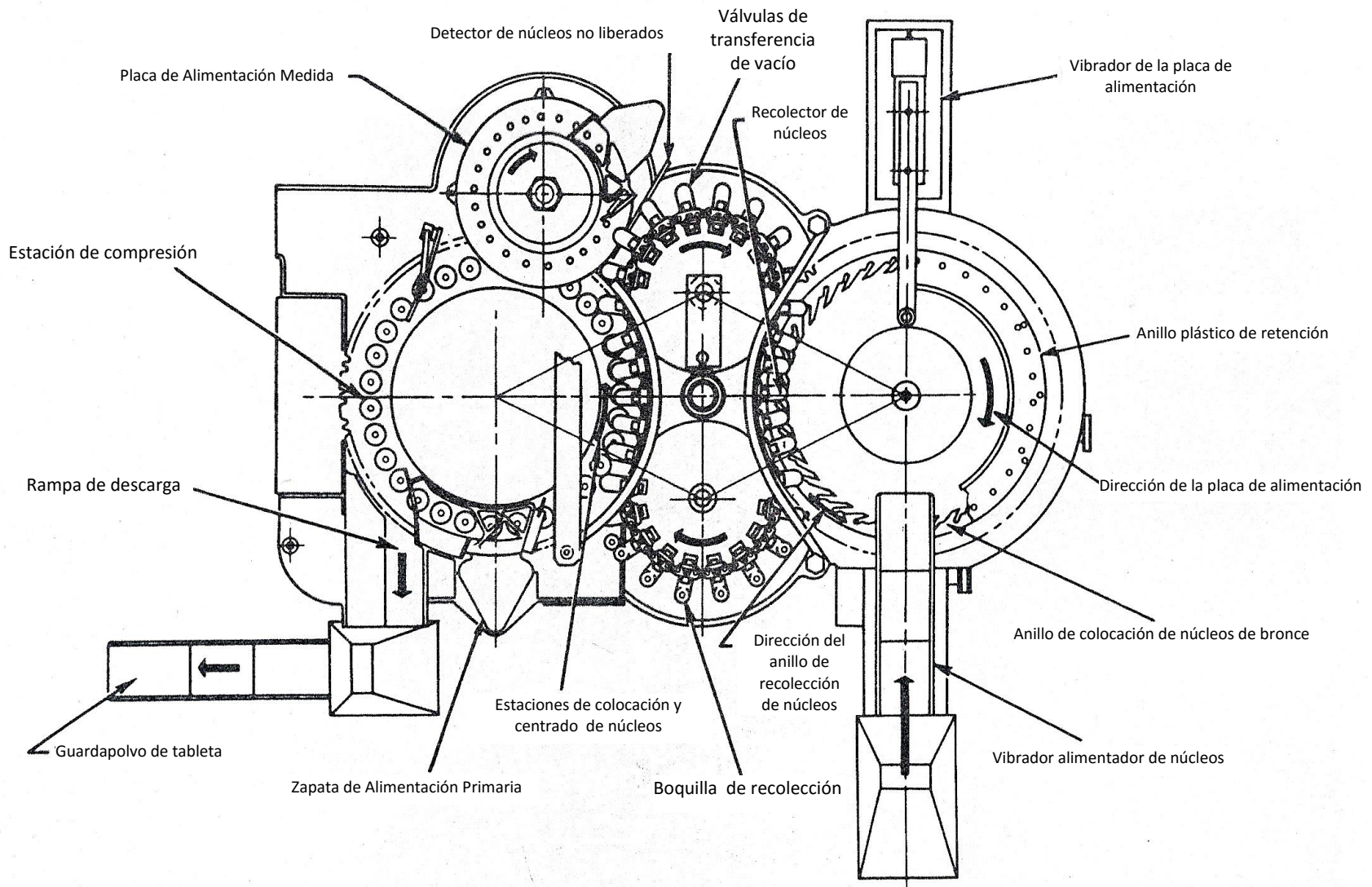


Figura N° 34. Colton Modelo 232, Esquema (Vector Corp.)

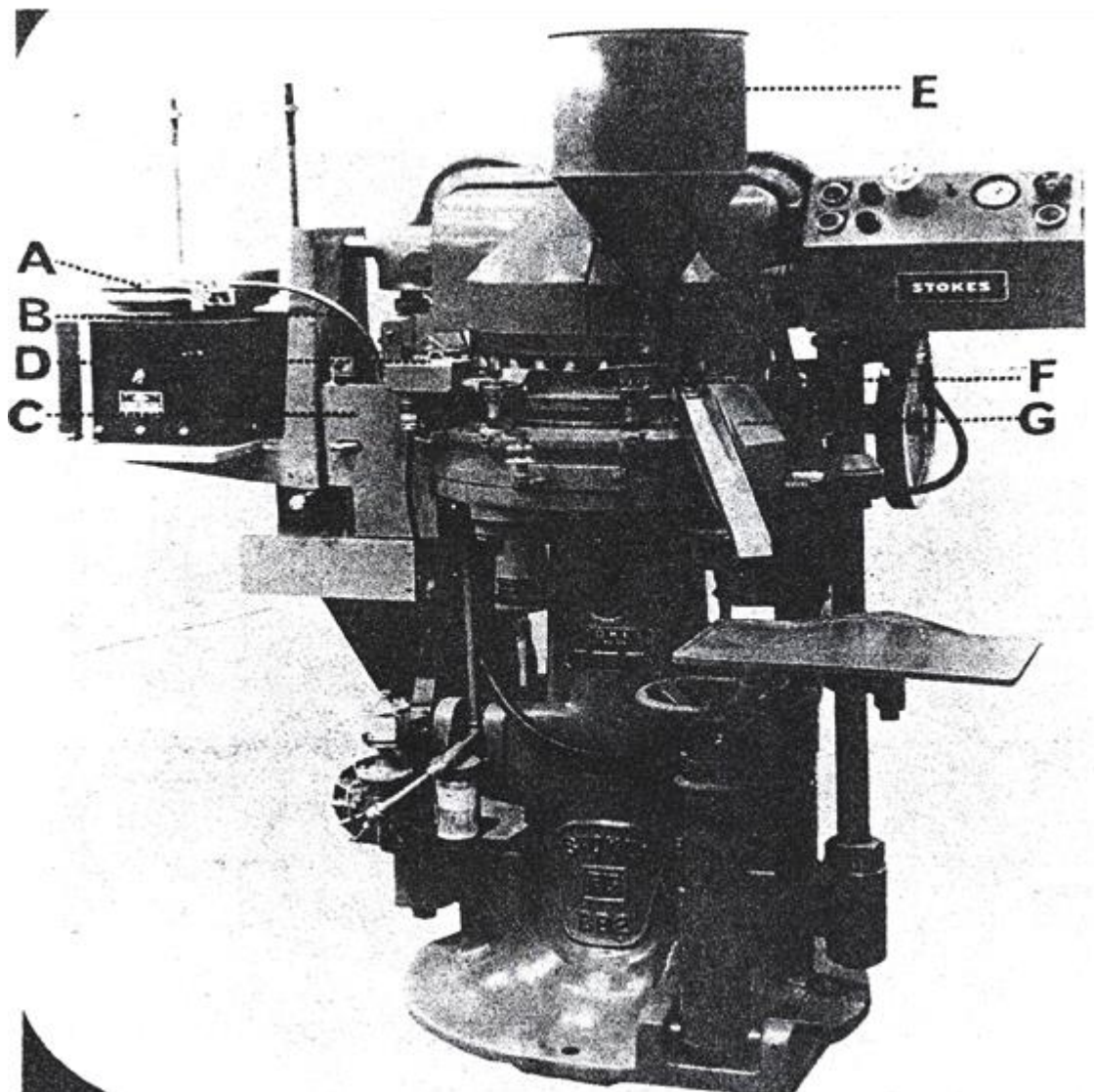


Figura N° 35. Stokes Modelo 538. Referirse al texto. (Pennsalt Chemical Corp.)

Si se pierde un núcleo, un dispositivo sensitivo eléctrico en el mecanismo de alimentación lo detecta y activa un solenoide retardante de tiempo que, en su momento, libera una breve carga de aire comprimido, que sopla la tableta defectuosa en una rampa de rechazo (G) instalada justo antes del recolector de tabletas normales. La máquina puede producir 700 tabletas por minuto, con diámetros hasta de 5/8 de pulgada; pueden manipular formas especiales tales como las ovales y cápsulas; y es mucho más simple de instalar y operar que el modelo Colton 232.

Sin embargo, ocurren dificultades con esta máquina de Stokes también. Los núcleos pueden atascar el tubo de alimentación; la rueda de vacío ocasionalmente falla en sostener una tableta; y los núcleos no siempre se deslizan precisamente dentro de las ranuras en V o no caen en el centro de las matrices. En esta última instancia, algunos núcleos serán parcialmente visibles en la superficie

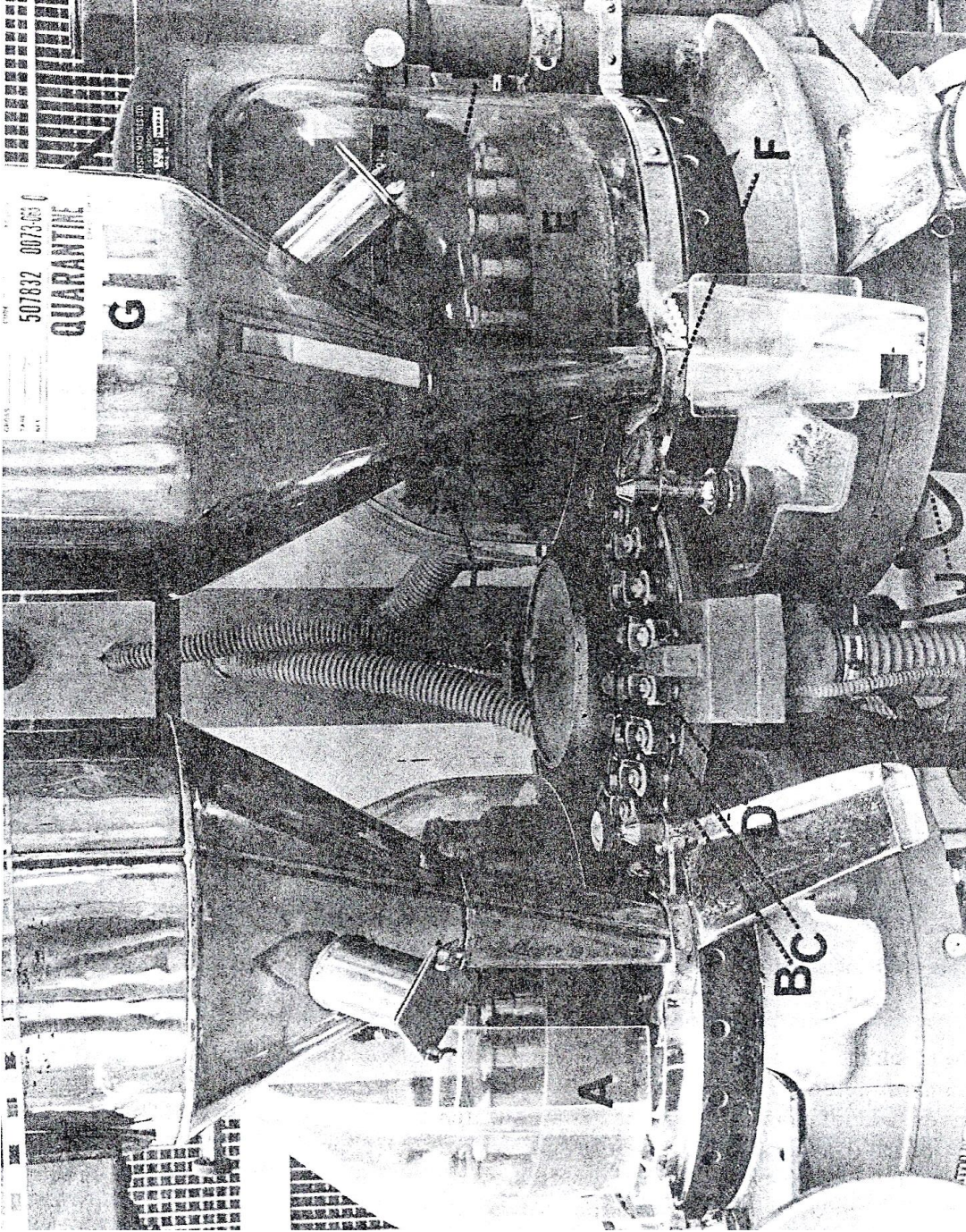


Figura N° 36. Manesty DryCota Modelo 900. Referirse al texto

De la tableta completa. El mecanismo de rechazo atrapa más de una tableta en su chorro de aire y barre tanto tabletas buenas como malas dentro de la rampa de rechazo. Las buenas, sin embargo, pueden recuperarse por inspección.

La Manestry DryCota está ilustrada en la Figura N° 36. Es esencialmente dos prensas D 3 de alto rendimiento como un dispositivo de transferencia entre ellas, las tres partes de la máquina están unidas y se mantienen sincronizadas a través de un eje conductor con un punto los núcleos de tabletas son comprimidos de manera normal en la prensa a mano izquierda (A). Después de la eyección, éstos son elevados al ras junto con la superficie de la matriz adyacente a la derecha del marco de alimentación. Esto se elevan dentro de copas (B) montadas en brazos de transferencia (C) y son transportadas a través del puente (D) a la sección de recubrimiento de la máquina (E). Los brazos de transferencia son posicionados precisamente por medio de anillos que se proyectan debajo de las vías de los punzones superiores. Los anillos interconectan cuencas semicirculares en cada brazo. Los brazos son operados por un resorte para un acoplamiento positivo. Se perfora el puente y se conecta a una bomba de vacío, la cual remueve polvo suelto y pequeñas partículas de los núcleos y previene la transferencia de granulación de núcleos dentro de la granulación de recubrimiento.

El marco de alimentación (F) en la torreta de recubrimiento está estrechado en su porción central para permitir el paso de los brazos de transferencia. La granulación fluye desde la tolva (G) hasta el diferente del marco de alimentación y llena la capa inferior de recubrimiento dentro de la matriz. Un brazo de transferencia estriado sobre esta matriz; el núcleo cae de la copa mientras que el punzón inferior desciende para hacer espacio. Simultáneamente el punzón superior (H) desciende en su carril y toca ligeramente la parte superior de la copa de transferencia para asegurar la liberación positiva del núcleo. Luego la matriz pasa debajo del at porción posterior del marco de alimentación donde se aplica la capa superior de recubrimiento. Después se comprime todo junto en (I). Mientras que las otras dos máquinas requieren una tolva, un marco de alimentación y ajuste de llenado para cada uno de los recubrimientos, inferior y superior, la DryCota requiere solamente una tolva y un marco de alimentación. Sin embargo, tiene dos ajustes de peso. Uno es para la cantidad total de recubrimiento; y el segundo, en (J), ajusta el finado inferior de tal forma que las capa superior e inferior se han de igual grosor.

En la operación de la máquina, el peso de la dureza de los núcleos se ajusta primero. Una vez que estos parámetros son satisfactorios, se instalan los brazos de transferencia y las copas. Luego, mientras los núcleos son transferidos a la torreta de recubrimiento, se establece el peso del recubrimiento y la dureza de las tabletas. Se cortan o se quiebran las tabletas por la mitad para determinar si los núcleos están centrados. Si no es así, se ajusta el recubrimiento inferior hasta que centrados sea satisfactorio. El peso y la dureza de los núcleos pueden entonces revisarse rutinariamente mientras que la máquina se encuentre trabajando de la siguiente manera: Un elevador detrás de la caja de controles desciende, causando que una porción del carril inferior se eleve y eyecte el núcleo y el recubrimiento justo antes de las ruedas de compresión. Una navaja fija, montada a través y cerca de la mesa de matrices, de desvía los materiales eyectados alrededor de las ruedas de compresión hacia la rampa de descarga. Ahora los núcleos pueden separarse de la granulación de recubrimiento para probar su cumplimiento con las especificaciones y puede hacerse cualquier corrección necesaria.

Existe un arreglo para detectar tabletas sin núcleo. De hecho, la copa de transferencia está compuesta de dos partes: una matriz con un agujero vertical a través de ella, la cual atrapa al núcleo, y un pin con una pestaña amplia en la punta, que descansa sobre la tableta. Como lo demuestra la Figura N° 37, cuando un núcleo se encuentra en la copa, la pestaña (A) se levanta y pasa la navaja (B) de un microswitch (C) sin desestabilizarlo. Cuando la falange está descansando sobre la matriz, que significa no haber colectado ningún núcleo, se dispara el switch y se detiene la máquina. El switch está montado al frente de la máquina. Como se muestra en la Figura N° 38, atrás existe otro microswitch (A), que es activado cuando el pin está levantado, indicando que el núcleo no ha sido

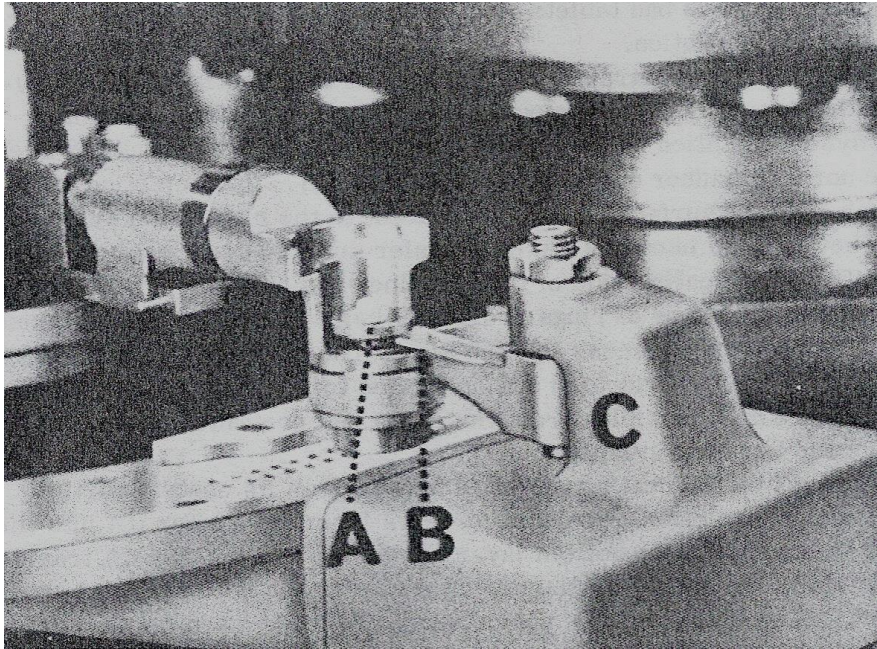


Figura N° 37. Manesty DryCota: microswitch frontal

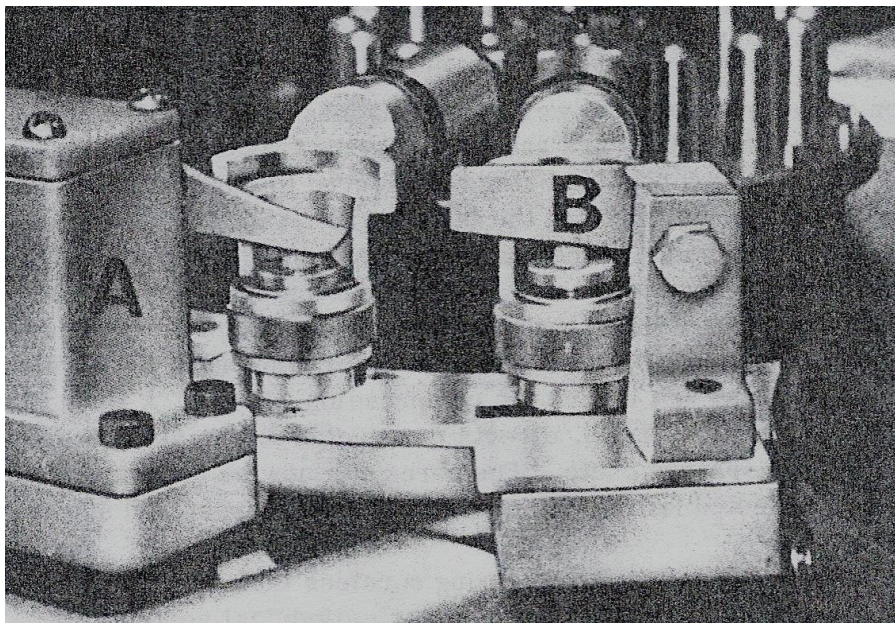


Figura N° 38. Manesty DryCota: microswitch posterior

Depositado. Nuevamente la máquina es detenida. No es necesario que la máquina sea desconectada para detenerse en el caso de un rechazo. Alternativamente, una puerta en la rampa de descarga puede activarse para desviar el rechazo (junto con algunas otras tabletas) dentro de un receptáculo separado mientras que la máquina continúa trabajando. Cuando no se deposita el núcleo, es empujado hacia afuera de la copa cuando el pin pasa debajo, y es presionado por una rampa inclinada (B). El núcleo cae dentro de una pequeña depresión en el puente de la unidad de transferencia y de esa forma no puede regresar a la torreta de núcleos.

La DryCota más grande es una máquina de 23 estaciones capaz de producir 900 tabletas por minuto con un diámetro máximo de 5/8 de pulgada. Esta máquina puede ajustarse también como una unidad llamada CenterCota (Figura N° 39), que permite que núcleos previamente comprimidos sean recubiertos en seco. Éste consiste en una tolva vibratoria (A) que y a los núcleos hacia un tubo flexible (B). Los núcleos descienden por el tubo para ser acopladas por ranuras en forma de u embarazo de transferencia como los que se describen previamente. Las ranuras guían a los núcleos hacia las matrices de lo que es normalmente la torreta de formación del núcleo. De esa forma la DryCota puede utilizarse para comprimir un recubrimiento en núcleos que han sido tratados especialmente con un recubrimiento de Barrera, por ejemplo, para obviar la reacción entre dos partes de la tableta o para proveer liberación retrasada.

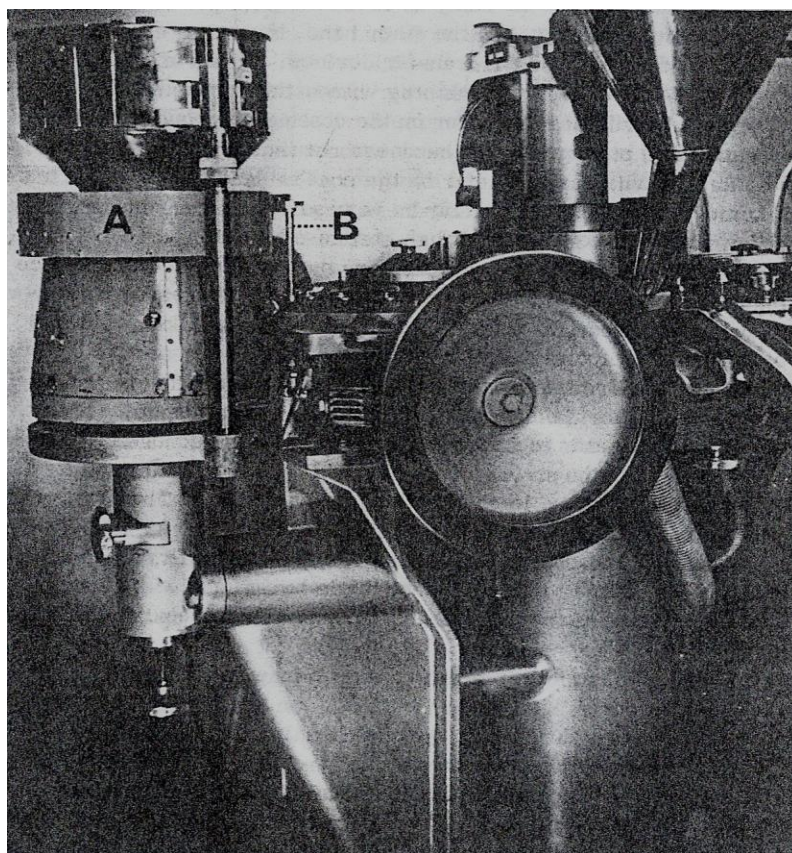


Figura N° 39. Manestry DryCota: unidas CenterCota. Referirse al texto.

Aparte de su baja producción, la DryCota tiene algunas desventajas: los núcleos de tableta no pueden ser analizados antes de ser recubiertos, y no pueden ser pretratados a menos que el

dispositivo CenterCota este agregado a la máquina. El primer problema puede ser compensado en gran medida analizando la granulación previamente. Aunque los núcleos están libres de polvo cuando cruzan el puente hacia la sección de recubrimiento, pueden transportarse partículas de granulación del núcleo y mezclarse con el recubrimiento apareciendo en la superficie de la tableta terminada. Este evento puede ocurrir más fácilmente en los punzones superiores de núcleo que están calados y forman un pequeño anillo (centella) alrededor de la parte superior de la tableta. Hojuelas de este anillo pueden caer. Los núcleos precomprimidos, habiendo recibido vibración vigorosa previamente en una mesa eliminadora de polvo, tienden a estar libres de centellas. Por supuesto, las buenas prácticas de manufactura requerirán que se reemplacen los punzones calados.

Otra máquina disponible es la Prescoter de Kilian, la cual operan como la máquina de Stokes excepto que la rueda de vacío está ausente. La Prescoter moderna es una máquina rotativa individual y no se parece a la máquina descrita en la patente británica de 1937 mencionada previamente.

C. Comparación de las máquinas de recubrimiento por compresión

La ventaja de la Colton 232 y Stokes 538 es que los núcleos pueden comprimirse en máquina de mucho mayor rendimiento-tanto como 10,000 tabletas por minuto. Los núcleos pueden ensayarse antes del recubrimiento. Por otro lado, los núcleos necesitan ser suficientemente duros para resistir el manipuleo en los dispositivos de transferencia. Tales núcleos serán suficientemente firmes para ser manipulados en maquinaria de empaquetamiento sin incurrir en daños y por lo tanto deben ser capaces de soportar la transferencia en la máquina que recubrimiento. Es casi inútil asignar un estándar numérico al requerimiento de dureza; la dureza varía con la composición, grosor, forma y diámetro de las tabletas. Un núcleo de diámetro 3/8 de pulgada con una dureza de 5 unidades SC puede ser muy satisfactorio en una instancia y completamente inadecuado en otra. Aunque los medidores de dureza miden la resistencia al aplastamiento, lo que es importante en recubrimiento en seco, la resistencia de una tableta a una fractura transversal es más importante. Desafortunadamente, no hay una manera satisfactoria de hacer esta medida; de quebrar la tableta con los dedos y escuchada algún indicio distintivo de ruptura-el chasquido.

La granulación de recubrimiento tiende a adherirse pobremente a los núcleos duros debido a la densidad de superficie de estos últimos. Por lo tanto, la fuerza de recubrimiento depende principalmente de su propia cohesividad. El núcleo puede asemejarse a un maní en un caparazón. La principal área de debilidad es sobre los bordes del núcleo. El aumento del grosor del recubrimiento puede compensar esta debilidad. La ventaja de la Manestry DryCota es que el núcleo necesita solamente ser suficientemente firme para mantenerse junto mientras es transportado una corta distancia a través del puente de la prensa hacia la torreta de recubrimiento. De esta forma la superficie del núcleo es bastante porosa, permitiendo la penetración de los gránulos del recubrimiento. En la compresión final, núcleo y recubrimiento son condensados simultáneamente y ligados juntos firmemente.

Debido a que cada una de las máquinas descritas es una modificación del equipo utilizado en operaciones de tableteado normales, los fabricantes pueden darle este uso también. Sin embargo, cuando se comparan tales máquinas, están dedicadas exclusivamente al recubrimiento en seco. Solamente un laboratorio de investigación o un negocio pequeño podría emplearlas para propósitos múltiples. Su baja producción es extremadamente desventajosa. La Manestry, que está compuesta por dos prensas, es más productiva que las otras debido a que puede transformar el doble de tabletas simples como de recubiertas.

La Tabla N°1 detalla las especificaciones del fabricante para cada máquina. Para efectos de comparación, varias máquinas de alta velocidad se han colocado en la lista

Tabla N° 42. Especificaciones condensadas para máquinas de recubrimiento por compresión

Especificaciones	Fabricante y Nombre del modelo							
	Recubridoras por compresión					Máquinas estándar ^a		
	Colton 232	Stokes 538	Kilian Prescoter IV	Manesty 900 Núcleo	Recubrimiento	Stokes 585-1	Colton 247-41	Manesty Beta Press
Diámetro máximo de tableta (plg.)	5/8	5/8	25/32	9/16	9/16	7/16	7/16	7/16
Profundidad máxima de llenado (plg.)	1/2	11/16	5/8			11/16	3/4	3/4
Número de estaciones de compresión	33	27	20	23	23	65	41	41
Rendimiento máximo (tabletas por minuto)	900	500	665	950	950	10,000	4,300	4,300
Presión (ton/plg. ²)	3	4	9.7	6	6	10	4.5	4.5

^aAlgunas prensas estándar para comparación

II. Formulaciones (recubrimiento por compresión)

La información acerca de formulaciones para recubrimiento por compresión está caracterizada por su escasez. Unos pocos trabajadores han publicado algunas de sus experiencias; pocos han obtenido patentes sobre sus composiciones. Algunos autores han preparado artículos de revisión en los cuales han establecido reglas generales para el uso exitoso de la técnica de recubrimiento seco, pero hay muy pocas específicas.

No es una tarea fácil obtener calidad óptima en una tableta-una tarea que será atacada nuevamente por cada ingrediente activo y algunas veces por cada una de las fuerzas de los mismos químicos medicinales. Para recubrimiento por compresión, donde están involucradas dos fórmulas para cada producto, la tarea puede ser aún más difícil. También por supuesto, nadie conoce cuál es la fórmula óptima; el formulador usualmente la establece para que la composición satisfaga ciertos estándares de dureza, friabilidad, tiempo de desintegración, tiempo de disolución y estabilidad, también como los requerimientos clínicos de efectividad. Casi todo nuevo agente terapéutico presenta problemas de formulación que no pueden ser resueltos por alguna formulación preferida. Sin embargo, hay composiciones disponibles que pueden probarse y, con algunos cambios, encontrarse satisfactorias.

A. Núcleos de Tableta

Casi cualquier fórmula que produzca una tableta firme es satisfactoria para todas las máquinas descritas. Por lo tanto, la fórmula puede componerse casi cualquier material o combinación de materiales que sean comestibles y que sean química y físicamente compatibles con el ingrediente activo. Pueden ser compresibles directamente o pueden ser hechos compresibles por técnicas de granulación. Existe un número de diluyentes compresibles y composiciones en el mercado que pueden combinarse con el medicamento, desintegrantes, deslizantes, aglutinantes en seco y cada uno en un número infinito de proporciones. Son económicos de utilizar debido a que elimina la necesidad del humedecimiento para formar gránulos y el secado subsecuente. No hay necesidad demoler los, aunque puede necesitarse tamizado para romper aglomerados. Por otro lado, la presencia del fármaco puede interferir con la cohesión del diluyente. Rara vez se encuentra una sustancia tal como el cloruro de sodio o cloruro de potasio que son intrínsecamente directamente compresibles. Cuando la cantidad del fármaco es pequeña, la uniformidad de contenido puede ser pobre; el fármaco puede no distribuirse bien debido a la carga estática que se desarrolla durante el mezclado con el vehículo. La adición de almidón, con su alto contenido de humedad, es útil para disipar la carga. La fluidez del vehículo puede conducir a segregación del ingrediente activo en la prensa de tableta. Aquí, la presencia de celulosa microcristalina en la fórmula puede reducir la tendencia a la separación. A menudo también, grandes cantidades del excipiente compresible puede necesitarse para buena cohesión. Debido a que los núcleos de tabletas deben mantenerse pequeños, es mejor cambiar a una fórmula de granulación húmeda.

Algunos materiales actualmente disponibles son la lactosa secada por aspersión, lactosa anhidra, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, manitol granulado, derivados del almidón hidrolizado (Emdex, Sta-Rx 1500) y composiciones de sacarosa, azúcar invertido, almidón, y estearato de magnesio (Nu-Tab). Algunas formas típicas que usan estos materiales se muestran a continuación.

Cuadro N° 49: Ejemplo 48. Granulación del núcleo típica

Ingrediente	Cantidad
Ingrediente activo	c.s.
Almidón USP	5.0%
Estearato magnesio USP	0.5%
Lactosa USP anhidra	c.s.
	100.0%

Cuadro N° 50: Ejemplo 49. Granulación del núcleo típica

Ingrediente	Cantidad
Ingrediente activo	c.s.
Celulosa microcristalina NF (100 µm)	30.0%
Estearato magnesio USP	0.5%
Lactosa USP (secada por aspersión)	c.s.
	100.0%

Cuadro N° 51: Ejemplo 50. Granulación del núcleo típica

Ingrediente	Cantidad
Ingrediente activo	c.s.
Carboximetil almidón de sodio	5.0%
Estearato magnesio USP	1.0%
Fosfato dicálcico dihidratado (grueso)	c.s.
	100.0%

Cuadro N° 52: Ejemplo 51. Granulación del núcleo típica

Ingrediente	Cantidad
Ingrediente activo	c.s.
Carboximetil almidón de sodio	4.0%
Ácido esteárico, USP	1.0%
Emdex	c.s.
	100.0%

En estos cuatro ejemplos el fármaco es molido hasta un tamaño de partícula fino, los otros ingredientes se pasan a través de un tamiz de 20 mesh si están aglomerados, y los materiales son mezclados durante que 15 a 20 minutos en un mezclador planetario, de cordón o de doble brazo. Se incluyen los almidones para promover la desintegración. En el segundo ejemplo, la celulosa microcristalina mejora la cohesión, desintegración y compresibilidad. Con el fosfato dicálcico, se necesitan estearato de magnesio adicional para liberación del molde.

Un ejemplo de un ingrediente activo que puede ser formulado para compresión directa es el cloruro de clorosondamina, un bloqueador de ganglios de amonio cuaternario, utilizado para el tratamiento de la hipertensión. Tiene un sabor amargo extremadamente desagradable que tiene que ser enmascarado para hacerlo aceptable. Tiene un atributo físico que fue útil para tableteado; particularmente, fue compresible fácilmente.

Cuadro N° 53: Ejemplo 52. Tabletas de cloruro de clorosondamina

Ingrediente	Cantidad por tableta
Cloruro de clorosondamina ^a	55.55 mg
Lactosa USP (secada por aspersion)	43.70 mg
Estearato magnesio USP	0.75 mg
	100.0%

^a Contiene 10% de alcohol de cristalización.

Quiebre cualquier agregado pasando todo los materiales a través de un tamiz de 20 mesh. Mezclars durante 20 minutos en un mezclador de doble brazo.

Esta formulación fue adecuada también para núcleo de 25 mg y 100 mg, que eran las otras fuerzas deseadas del fármaco. El núcleo de 25 mg fue comprimido con punzones cóncavos estándar de diámetro de 3/16 de pulgada; el núcleo de 50 mg con punzones de 1/4 de pulgada; y el núcleo de 100 mg con punzones de 5/16 de pulgada. El nivel de estearato de magnesio se estableció al 0.75% para superar la resistencia de la tableta a extrusión. Cuando estos núcleos fueron cubiertos con una composición inerte, la fuerza de 50 mg tuvo un valor de dureza de 12 unidades SC y se desintegró en 10 minutos. La fórmula de recubrimiento utilizada fue la misma que en el Ejemplo 78.

Pero el tipo más común de fórmula es de dos fases, en las cuales el fármaco y los diluyentes se forman en gránulos humedeciéndolos en la presencia de un adhesivo, secando la masa húmeda resultante y pasándolo a través de un molino para obtener un tamaño de partícula conveniente. Estos gránulos entonces se mezclan con un desintegrante, de ser necesario, y un lubricante. Es una buena idea incorporaron desintegrante en la fase húmeda de tal forma que los gránulos se desintegrarán fácilmente después que el núcleo de tableta se rompa. Debe dársele algún pensamiento al paso de molturación, en general, los gránulos deben ser relativamente gruesos para que la superficie de los núcleos sea de alguna forma porosa y permite la penetración del material de recubrimiento para buena atención. Deben seleccionarse trámites de alambre o platos perforados para la molturación con aberturas de 10 a 16 mesh, las aberturas más pequeñas para los núcleos más pequeños.

Ejemplos de granulaciones del núcleo preparadas por el sistema de dos fases se muestran a continuación.

Cuadro N° 54: Ejemplo 53. Granulación de núcleo (dos fases)

Ingrediente	Cantidad
Ingrediente activo	c.s.
Fosfato dicálcico dihidratado	25.0%
Almidón USP	6.0%
Lactosa USP (polvo)	c.s.
Acacia USP	2.0%
Almidón USP (como pasta)	2.5%
Agua purificada USP	c.s.
Talco USP	2.0%
Estearato magnesio USP	0.5%
	100.0%

Nota: La cantidad de lactosa USP se reduce por las cantidades del fármaco.

Mezclar los primeros cinco ingredientes y páselos a través de un plato perforado #1 (tamiz de agujero redondo) en un Fitzmill operando velocidad media con martillos adelante. Preparé una pasta suspendiendo la segunda porción de almidón en 7 veces su peso en agua. Caliente hasta que el almidón forme un gel. Agregar esta pasta de almidón a los polvos mezclados y mezclar hasta que la masa esté uniformemente húmeda. Extender la masa en bandejas y séquelo a 50 °C a un contenido de humedad del 2 al 3%. Hace el material seco a través de un tamiz (de alambre) de 20 mesh en un Fitzmill corriendo a velocidad media con navajas adelante.

Regresar los gránulos a un mezclador y agregar el talco y el estearato de magnesio. Mezclar por 10 minutos. En esta fórmula, la lactosa y el fosfato de calcio son los diluyentes; la primera porción de almidón es un desintegrante interno; la pasta de almidón y la casia son aglutinantes. El talco actúa como un deslizante y anti adherente y el estearato de magnesio es el agente de liberación del molde.

Cuadro N° 55: Ejemplo 54. Granulación de núcleo (dos fases)

Ingrediente	Cantidad
Ingrediente activo	c.s.
Manitol USP	c.s.
Gelatina USP	2.0%
Agua purificada USP	c.s.

Ejemplo 54. (continuación)

Ingrediente	Cantidad
Carboximetil almidón de sodio	c.s.
Talco USP	3.0%
Estearato magnesio USP	1.0%
	100.0%

Mezclar el fármaco y el manitol. Disuelva la gelatina de 3 a 6 veces su peso en agua, con calentamiento de 60 a 70 °C. Agregar los polvos y mezclar hasta que el lote esté uniformemente húmedo y de apariencia granulada. Secar en bandejas a 50 °C. Pasar los materiales secos a través de un molino Tornado equipado con un tamiz (de alambre) de 16 mesh corriendo a velocidad media con navajas hacia adelante. Regresar los gránulos al mezclador, agregar el almidón, talco y estearato magnesio. Mezclar hasta que se disperse uniformemente (de 5 a 10 minutos). Comprimir en tabletas.

Cuadro N° 56: Ejemplo 55. Granulación de núcleo (dos fases)

Ingrediente	Cantidad
Ingrediente activo	c.s.
Lactosa USP (polvo)	c.s.
Acacia USP (secada por aspersión)	5.0%
Almidón USP	5.0%
Agua purificada USP	c.s.
Laurilsulfato de sodio	1.0%
Talco USP	4.0%
Estearato magnesio USP	0.5%
	100.0%

Mezclar los primeros cuatro ingredientes en un mezclador de doble brazo o planetario. Humedecer los polvos con suficiente agua para formar una masa granulada uniformemente húmeda. Pasar la masa húmeda a través de un tamiz #4A en un Fitzmill operando a baja velocidad con martillos adelante. Extender el lote en bandejas y séquelo a 45 °C, hasta que el contenido de humedad sea el 2 a 3%. Pasar el material seco a través de un plato perforado #6 en un molino Tornado corriendo a velocidad media con navajas adelante.

Regresar los gránulos resultantes a un mezclador en V, agregar el laurilsulfato de sodio, talco y estearato de magnesio. Mezclar por 10 minutos. Comprimir al peso y dimensiones de tableta predeterminados.

El laurilsulfato de sodio es el desintegrante en esta fórmula.

Un tipo de fórmula inusual es la granulación de una fase patentada por Cooper et al. [5]. También llamada a un lubricante, el método se refiere a la mezcla de un deslizante y lubricante en la etapa húmeda.

Puede parecer y los al incluir los lubricantes en la fase de granulación húmeda, un procedimiento contrario a lo que se piensa usualmente acerca de la necesidad de un tamaño de partícula sino de estas sustancias para obtener una fácil liberación del molde. Sin embargo, la idea es válida y se usa en el presente en la mayoría de formas de dosificación sólidas de una compañía. Aparentemente, en el paso de molturación, se expone suficiente lubricante para realizar su función esperada. Las cantidades utilizadas en estas fórmulas de una fase son las mismas que las utilizadas en fórmulas de dos fases. Éste procedimiento elimina el paso de mezclado usual para incorporar los lubricantes. Cualquier pérdida de materiales en el procesamiento está en proporción a su presencia en la fórmula.

Cuadro N° 57: Ejemplo 56. Granulación de núcleo (una fase)

Ingrediente	Cantidad
Ingrediente activo	c.s.
Lactosa USP (polvo)	c.s.
Sacarosa USP	5.0%
Polietilenglicol 6000	3.0%
Almidón USP	6.0%
Talco USP	5.0%
Estearato magnesio USP	0.5%
Agua purificada USP	c.s.
Alcohol anhidro	c.s.
	100.0%

Después de tamizar para quebrar cualquier agregado, mezclar fármaco, lactosa, sacarosa, almidón, talco y estearato de magnesio en un mezclador planetario o del listón. Disuelva el polietilenglicol en una mezcla de agua purificada y alcohol a 50 °C. (El volumen de la mezcla es 20% mayor que el peso el polietilenglicol). Agregar esta solución a los polvos mezclados, mezclar hasta que se formen gránulos, utilizando un 50% adicional de alcohol si es necesario. Secar la masa húmeda de 45 a 50 °C hasta que el contenido de humedad sea 1.0 a 2.5%. Pasar el material seco a través de un plato perforado #5 en un molino tornado corriendo a velocidad media con navajas adelante. El lote está ahora listo para compresión a la forma y peso deseados. El uso del alcohol no es esencial, pero da un mejor control de la humedad de los polvos mezclados y promueve un secado más rápido de la granulación.

Cuadro N° 58: Ejemplo 57. Granulación de núcleo (una fase)

Ingrediente	Cantidad
Ingrediente activo	c.s.
Lactosa USP (secada por aspersión)	c.s.
Azúcar de confitero USP	2.0%
Almidón USP	2.5%
Dióxido de silicón coloidal NF	2.0%
Ácido esteárico USP	1.0%
Almidón USP	2.0%
Agua purificada USP	c.s.
	100.0%

Mezclar los primeros seis ingredientes. Haga una pasta calentando el almidón en un 5 6 veces su peso de agua. Agregar la pasta a los polvos y mezclar hasta que se formen gránulos-del tamaño de guisantes o nueces. Secar en bandejas de 45 a 50° C. Pasar los materiales secos a través de un plato perforado #2 en un Fitzmill operando a velocidad media con navajas adelante el lote esté listo para compresión a 200 mg o esos más altos con equipo redondo de 5/16 de pulgada o mayor. Para equipo más pequeño de sus más bajos, el tamiz para el molino debe ser de 20 mesh o un plato perforado #1A.

Los patrones de mesh típicos para las fórmulas que requieren granulaciones húmedas están dados abajo. Los patrones de mesh de fórmulas directamente compresibles cumplirán las especificaciones de las materias primas seleccionadas.

Cuadro N° 59: Patrones de mesh típicos para las fórmulas que requieren granulaciones húmedas

Atrapado en tamiz	Ejemplo				
	6	7	8	9	10
20 mesh	0%	2.5-7.5%	10-20%	0%	2.5-7.5%
40 mesh	15-25%	10-20%	10-20%	5-15%	15-25%
60 mesh	25-35%	2.5-7.5%	5-15%	15-25%	20-30%
80 mesh	10-20%	5-15%	5-15%	5-15%	10-20%
100 mesh	5-15%	2.5-7.5%	5-15%	5-15%	5-15%
Pan	20-30%	60%	35-45%	40-60%	20-30%
Equipo utilizado:	Fitzmill	Fitzmill	Tornado	Tornado	Fitzmill
Tamiz:	20	16	6	5	1A

Tabla N° 43. Nomenclatura de tamiz y tamaño de orificio comparativo

Tamaño de plato perforado		
Tornado	Fitzmill	Tamaño de malla de alambre
#6	#2A	12
#5-5A	#2	16
#4-4 ^a	#1A	18
#27	#1	20
#2	#0	30

La Tabla N° 43 provee una comparación de platos perforados y mallas de alambre para el Tornado y Fitzmill. Los tamiz es de malla de alambre tienen un área abierta más grande que los platos perforados y, por lo tanto, proveen un porcentaje más grande de los tamaños de partícula más grandes. Sin embargo, se dañan más fácilmente, y requieren inspección frecuente en búsqueda de alambres deteriorados que podrían quebrarse durante el tamizado.

B. Granulaciones de Recubrimiento

Las granulaciones de recubrimiento también tienen algunos requerimientos especiales para poder formar una tableta físicamente estable. Requieren un excelente cohesividad así como la habilidad de adherirse ajustadamente al núcleo. Deben ser lo suficientemente plásticas para expandirse ligeramente con el linchamiento ligero del núcleo después de la extorsión de la tableta completa de la matriz. El tamaño máximo de los gránulos debe ser menor que el espacio entre el núcleo depositado y las paredes de la matriz, de tal forma que los gránulos llenen fácilmente el espacio. Preferiblemente, los gránulos deberán ser cerca de un cuarto del ancho de este espacio. Se necesita un buen centrado del núcleo para obtener un recubrimiento de igual fuerza alrededor de todo. Aunque es posible aplicar un recubrimiento de solamente 1/32 de pulgada en los bordes del núcleo, 3/64 pulgadas es mejor debido a que la granulación puede llenar el espacio más fácilmente, y existe libertad para un ligero descentrado. El centrado puede ser crítico si se está aplicando un recubrimiento entérico. La uniformidad de recubrimiento elimina áreas dedicadas que pueden quebrarse y liberar el contenido del núcleo demasiado temprano. El centrado es también crítico si la tableta ésta bisectada con el objeto de proveer una dosis dividida. Una mala alineación de los núcleos dará dosis distintas cuando la tableta sea dividida.

El centrado es afectado por la mecánica de la máquina, su velocidad de rotacional y la calidad de la granulación de recubrimiento. El ajuste de la prensa debe hacerse de acuerdo a las especificaciones del fabricante y no será discutida aquí. La velocidad de la máquina tiende a centrifugar el núcleo de la tableta hacia delante de la periferia de la mesa de matrices y al opuesto de la dirección de rotación. Reducir la velocidad de la prensa superará esta tendencia. Sin embargo, esta no es una solución económica al problema. La respuesta descansa en la formulación del recubrimiento. Los gránulos deberán ser relativamente suaves, parecidos a la lactosa, en vez de duros como la sacarosa. Tales gránulos previenen que el núcleo se deslice en la capa inferior del recubrimiento. La caída

Del punzón superior en la parte superior del núcleo mientras que éste está siendo depositado es también útil. Para proveer suavidad a la granulación, deben ser incluidos en la fórmula materiales plásticos tales como la gelatina y polietilenglicol. La cantidad de líquido de granulación debe mantenerse en un mínimo y el tiempo de granulación debe ser restringido, para prevenir una excesiva activación de los aglutinantes.

Debido a que los dos extremos de las tabletas recubiertas por compresión son más delgados que los de las tabletas ordinarias, se necesita de algún modo una cantidad mayor de lubricante para facilitar la extrusión de la matriz. Si 0.5% de estearato de magnesio es suficiente para una tableta simple, cerca del 50% más es necesario para productos de compresión en seco. La cantidad de ácido esteárico o de aceites vegetales hidrogenados, que son mucho menos eficientes, debe ser cerca del doble de la de estearato de magnesio. Sin embargo, las cantidades de estos y otros lubricantes similares puede ser reducida si el polietilenglicol 4000, 6000 o 20,000 es parte de la fórmula debido a que éstos también tienen lubricidad.

Cualquier excipiente que se han adecuado para una tableta estándar núcleo de tableta es adecuado para formulación de recubrimiento en seco. Sin embargo, se acostumbra utilizar los mismos materiales en el recubrimiento como en el núcleo, una práctica basada en la teoría que la sustancia parecida se adhieren mejor que las que son diferentes. No obstante, un mejor criterio es la cohesividad y plasticidad de la fórmula: cohesividad debido a que la continuidad de recubrimiento depende de la fuerza alrededor de tal forma que pueda absorber la expansión del núcleo después de que la tableta completa se libera de la matriz. Esto es especialmente importante con la DryCota debido a que solamente se existen un tiempo muy breve para expansión lateral del núcleo, mientras que en las otras máquinas los núcleos se preparan bien con suficiente tiempo y de esa forma pueden ser aclimatados.

Wolff [6] recomendó que se incluya 12% de acacia en la fórmula para lograr adhesión, y ha dicho que 1.75% de gelatina imparte plasticidad satisfactoria. Sus ejemplos también revelan un uso extensivo de azúcar en sus fórmulas de recubrimiento, una sustancia que muy cohesiva. Cooper et al. [5] ha confiado principalmente en el tragacanto y en la sacarosa para adhesión y en el polietilenglicol 6000 para plasticidad y lubricación. Ejemplos de fórmula posible se muestran a continuación.

Cuadro N° 60: Ejemplo 58. Granulación de recubrimiento típica

Ingrediente	Cantidad
Lactosa USP (polvo)	c.s.
Azúcar de confitero USP	c.s.
Acacia USP (secada por aspersión)	2.0%
Almidón USP	5.0%
Gelatina USP	2.0%
Estearato magnesio USP	0.5%
Colorante soluble	c.s.
Agua purificada USP	c.s.
	100.0%

Mezclar los primeros cuatro materiales hasta que estén mezclados homogéneamente. Disuelva el colorante en agua suficiente y la gelatina en cinco veces su peso en agua, utilizando calor. Combinar las soluciones de colorante y gelatina y agregar a los polvo mezclados. Continúo el mezclado hasta que se forme una masa húmeda y uniformemente coloreada. Pasar la masa a través de un plato perforado #4 en un Fitzmill corriendo a velocidad de paja con martillos adelante. Extender en bandejas y secar a 45 °C hasta un contenido de humedad de 2 a 3%. Pasar los granos secos a través de un plato perforado #27 en un molino tornado operando a velocidad media, navajas adelante. Regresar los gránulos al mezclador y agregar el estearato magnesio. Mezclar por 5 minutos. La granulación está lista para compresión.

Cuadro N° 61: Ejemplo 59. Granulación de recubrimiento típica

Ingrediente	Cantidad
Lactosa USP (secado por aspersión)	c.s.
Azúcar de confitero USP	2.0%
Acacia USP (secada por aspersión)	2.0%
Polietilenglicol 6000	4.0%
Talco USP	3.0%
Estearato magnesio USP	0.5%
Colorante soluble	c.s.
Agua purificada USP	c.s.
	100.0%

Mezclar los ingredientes excepto el colorante y polietilenglicol en un mezclador de doble brazo. Disuelva el colorante en una mínima cantidad de agua y el polietilenglicol en 1. 2 veces su peso de agua a una temperatura de 50 °C. Combinar las dos soluciones y agregar lentamente sobre los polvos mezclados. Mezclar por cerca de 30 minutos o hasta que se forme una masa uniformemente coloreada y húmeda. Extender en bandejas y secar a 45 °C hasta que el contenido de humedad sea 1 a 3%. Alternativamente, en lo que puede secarse en una secadora de vacío con una temperatura de chaqueta entre el rango de 35 a 60 °C. Pasar los gránulos secos a través de un plato perforado #5 en un molino tornado operando a velocidad media con navajas hacia adelante. La granulación está lista para compresión. (Si se incorpora un fármaco en el recubrimiento, el contenido de lactosa se reduce para compensar).

Una fórmula que es resistente a la penetración de humedad es el Ejemplo 60.

Cuadro N° 62: Ejemplo 60. Granulación de recubrimiento típica (resistente a la humedad)

Ingrediente	Cantidad
Sulfato de calcio dihidratado	c.s.
Manitol NF	10.0%

Ejemplo 60 (continuación)

Ingrediente	Cantidad
Tragacanto	2.0%
Acacia USP	3.0%
Talco USP	5.0%
Estearato magnesio USP	2.0%
Colorante	c.s.
Agua purificada USP	c.s.
	100.0%

Mezclar el sulfato de calcio, manitol, tragacanto, talco, estearato magnesio y colorante. Haga un mucílago de la acacia con el agua y agréguela a los polvos mezclados. Pasar la masa húmeda a través de un plato perforado #4A en un Fitzmill operando con navajas adelante. Extender en bandejas y secar en horno a 45 °C. Pasar el material seco a través de un tamiz de 20 mesh en el mismo molino. La granulación está lista para compresión.

Una fórmula para un recubrimiento entérico dada por Blubaugh et al. [7] se muestra en el Ejemplo 61.

Cuadro N° 63: Ejemplo 61. Recubrimiento Entérico

Ingrediente	Cantidad
Acetato Trietaolamilftalato de celulosa	20.0%
Lactosa	78.0%
Estearato magnesio	1.0%
Colorante	c.s.
Agua purificada	c.s.
	100.0%

Mezclar el acetato trietaolamilftalato de celulosa y lactosa en un mezclador con un agitador tipo Z. Disuelva el colorante en agua y agregar lo a los polvo mezclados. Use suficiente agua para formar una masa pegajosa. Sé que la masa 26 °C y a una humedad relativa de 30%. Pasar el lote seco a través de un plato perforado #2 en un Fitzmill. Mezclar los gránulos con el estearato de magnesio. Comprimir alrededor de los núcleos de tableta utilizando punzones y matrices 3/32 de pulgada de diámetro. El recubrimiento debe ser de un mínimo de 1/32 de pulgada en grosor. Este recubrimiento soporta la desintegración por dos horas a pH 5.5. Pero a pH 5. 6, la desintegración ocurre de 100 a 110 minutos. A pH 7. 5, es de 10 a 12 minutos.

En Ejemplos 59, 60 y 61 se pueden sustituir un ingrediente activo por parte del excipiente mayoritario. Los patrones típicos de malla para las formulaciones en estos ejemplos pueden ser:

Atrapado en tamiz	Ejemplo			
	11	12	13	14
20 mesh	0%	2.5-7.5%	0%	0%
40 mesh	15-25%	25-35%	42%	42%
60 mesh	25-35%	10-20%	20%	20%
80 mesh	10-20%	2.5-7.5%	12%	12%
100 mesh	5-15%	2.5-7.5%	3%	3%
Pan	2.5-7.5%	35-45%	23%	23%

C. Resolución de problemas

Debido a que las formulaciones del núcleo pueden ser, y son desarrolladas máquinas estándar, los problemas relacionados a la pobreza, friabilidad, decapado, extrusión de las matrices y desintegración pueden ser resueltos antes que recurrir a las máquinas recubrimiento por compresión. Pero es de otra forma con las formulaciones de recubrimiento. Éstas deben ser evaluadas en el equipo específico disponible. El recubrimiento se puede decapar de los núcleos debido a que hay un exceso de polvo fino en la granulación: la cantidad de deslizantes, desintegrantes y lubricantes no debe ser más que el 10% del lote, debido a que hay polvos con poca cohesividad. Un exceso de partículas finas puede deberse a la pulverización en el molino debido a que la granulación es débil y necesita más aglutinante, debido a que es muy dura y quebradiza. Cuando un fármaco está presente, puede afectar la calidad agresiva del aglutinante seleccionado y requiere la elección de uno diferente. Las partículas finas también pueden ser causadas por la selección del tamiz para la molturación. Es aconsejable preparar una granulación y dividir la en varias partes. Cada parte debe pasarse entonces a través de diferentes tamiz es y a dos diferentes velocidades. Luego, cada parte debe utilizarse para recubrir el mismo lote de núcleos, y deben evaluarse los parámetros físicos de las tabletas.

La granulación puede estar muy cerca; debido a que el agua mejora la adhesión, un incremento de la misma podría ser necesario. Puede obtenerse adicionando almidones o material que tienden a retener el agua, tal como la sacarosa o povidona. Posiblemente se necesite alterar las condiciones de secado, como una reducción de temperatura o tiempo de secado.

Los núcleos pueden estar comprimidos demasiado fuertes y sus superficies densificadas de tal forma que el recubrimiento no se pueda adherir. Los núcleos duros tienden a ser elásticos en lugar de plásticos. Después de la liberación de la presión cuando la tableta es eyectada de la matriz, el rebote del núcleo hace saltar la parte superior de la tableta.

Un centrado inadecuado del núcleo sea vertical u horizontalmente produce bordes débiles, y el recubrimiento no podrá mantenerse unido. La Figura N° 40 ilustra colocación incorrecta de los núcleos dentro de la envoltura del recubrimiento. Winheuser y Cooper [8] adujeron un centrado pobre a características de flujo pobre de una granulación. Ellos también pensaban que los gránulos duros permitían que la fuerza centrífuga aplicada por la rotación

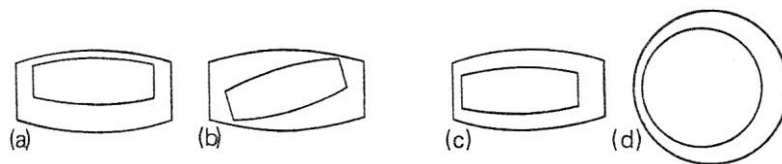


Figura N° 40. Ejemplos de descentrado. Fallas en el recubrimiento de compresión: (a) recubrimiento desigual; (b) inclinación; (c) y (d) descentrado.

De la torreta mover el núcleo y descentrarlo. En la misma línea, Lachman et al. [9] comparó el hecho de recubrimiento a un líquido. La rotación de la prensa causaría que el líquido se moviera de su nivel. Ellos encontraron que los gránulos finos causaban el menor movimiento de los núcleos.

Esta falla de los núcleos en orientarse a sí mismos en el fondo del lecho del recubrimiento se encuentra frecuentemente con aquellos compuestos principalmente de sustancias cerosas. Los núcleos caen fuera del centro o aterrizan en una posición inclinada. La falla descansa en la humedad relativa del compartimiento de compresión. Para una buena deposición del núcleo, la humedad relativa debería ser al menos del 35% y preferiblemente entre 40 y 50%. Temperaturas arriba de 75 °F pueden ablandar los núcleos cerosos y causar pegado en las copas de transferencia o ranuras en V. Se debe mantener la temperatura en el compartimiento bajo control se debe refrigerar la granulación del núcleo de 24 a 48 horas antes de ser comprimida. Un bidón de granulación debe utilizarse antes de que un segundo olvido no sea removido del refrigerador y traído a la sala de compresión.

Si hay una incompatibilidad entre los fármacos en una tableta de combinación, o si el núcleo es sensible a la humedad, el contenido de humedad de las granulaciones debe ser mantenido en un mínimo. Excipientes tales como el manitol y lactosa anhidra son preferibles a la sacarosa en tales casos. Son útiles los tiempos de secado más largos o condiciones de secado más severas. Puede necesitarse que la humedad relativa en el área de compresión se disminuya también.

Cuando matrices de acero han sido utilizadas por algún tiempo, éstas desarrollan anillos de compresión. El diámetro del anillo es mayor que el resto de la matriz. La tableta es aprisionada ligeramente por el anillo, y se aplica una fuerza más grande de la normal a la circunferencia de la tableta durante la eyección. La adición en la parte superior de la tableta se debilita, y resulta un decapado. Se debe estar seguro que las matrices están en buenas condiciones o invertir en matrices de carburo insertado que tienen una vida extremadamente larga sin mostrar señales de desgaste. El uso de punzones de copa profunda puede también resultar en decapado debido a que la fuerza de compresión es tan desigual entre los bordes y el centro de la tableta que, nuevamente, la atención del recubrimiento al núcleo se debilita.

El decapado no siempre es obvio en el momento en que las papeletas están siendo comprimidas. Puede ocurrir algún tiempo después. Para determinar rápidamente si este evento puede ocurrir, el formulador tiene varios métodos. Una forma común es intentar forzar el recubrimiento presionando la uña del dedo pulgar en el punto donde la parte superior (o inferior) de la tableta se encuentra con los bordes. La tableta puede cortarse por la mitad con una navaja filosa u hoja de barbero, y luego debe intentarse desprender el recubrimiento. Otra prueba con un es acudir 20 o 30 tabletas vigorosamente en las manos ahuecadas. Más científicamente, una puede realizarse prueba de friabilidad. Esta prueba puede continuarse más allá de los cuatro minutos normales hasta que las tabletas se quiebren. Esta prueba más larga puede utilizarse para comparar formulaciones. Una prueba aún más pertinente es hacer correr las tabletas dos o más veces a través de un contador automático de tabletas y una máquina de embotellamiento y examinar las tabletas buscando daños.

Como regla general, el peso del recubrimiento de cerca de dos veces el peso del núcleo, tomando en cuenta que las granulaciones de ambas tienen densidades totales similares y que el diámetro del recubrimiento es $3/32$ de pulgada más grande que el del núcleo. Esta fracción provee suficiente material para un recubrimiento de cerca de $3/64$ de pulgada de grosor alrededor del núcleo. Este margen puede hacerse mayor si la cantidad de fármaco en el recubrimiento es grande. Hacer la menor significa arriesgar los núcleos a que puedan aparecer a través del recubrimiento o debilidad en el borde de la tableta. Si el núcleo contiene materiales de baja densidad total, entonces la cantidad de recubrimiento debe incrementarse para dar una cobertura adecuada.

III. Tabletas incrustadas

Una variación de las tabletas recubiertas por compresión es la tableta incrustada, punteada o diana. En lugar de que el núcleo de la tableta esté completamente rodeado por el recubrimiento, su superficie superior está completamente expuesta. Con un núcleo amarillo y un recubrimiento blanco, las tabletas se asemejan a un huevo frito. La preparación de tales tabletas requiere que la capa superior de recubrimiento sea eliminada. Solamente la capa inferior de recubrimiento se deposita en la matriz y el núcleo es colocado encima de ella. La rueda de compresión entonces incrusta el núcleo de la granulación, desplazando algo de esta última para formar los lados, y finalmente lo presiona todo en una tableta. La Figura N° 41 muestra dos vistas de las tabletas incrustadas. Con las máquinas de Stokes, Colton o Kilian, el marco de alimentación y tolva que normalmente proveen la capa superior de recubrimiento no se instalan. Con la Manestry DryCota, que utiliza un marco de alimentación de dos compartimientos para recubrimiento, es necesario bloquear la segunda parte de tal forma que la granulación sea desviada de las matrices alrededor de la torreta.

Esta forma de dosificación tiene un número de ventajas sobre las tabletas recubiertas por compresión. Requiere menos material de recubrimiento, solamente arriba del 25 al 50% más del peso del núcleo. El núcleo está visible, de tal forma que las tabletas y núcleos son fácilmente detectadas. La reducción en la cantidad de recubrimiento logra una tableta más delgada. No hay (por supuesto) preocupaciones con el decapado del recubrimiento superior.

Esta forma puede ser útil en preparaciones de liberación sostenida para reducir el tamaño y peso de la tableta. La porción de liberación lenta, que contiene dos a tres veces la cantidad de ingrediente activo, se convierte en el recubrimiento, y la porción de liberación inmediata se convierte en el núcleo. Un ejemplo específico es la PBZ Lontab de 100 mg. Tal y como se comercializa, está compuesta de un núcleo de liberación lenta que pesa 200 mg y contiene 67 mg de hidrocloreto de tripelenamina USP. El recubrimiento pesaba 350 mg y contenía 33 mg del fármaco. La tableta completa pesaba 550 mg y era de $7/16$ de pulgadas en diámetro y 5.7 mm de grosor. Cuando el núcleo se vuelve la coraza externa,

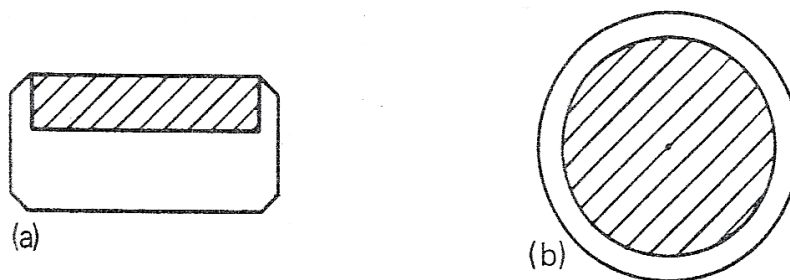


Figura N° 41. Tableta incrustada: (a) sección lateral; (b) vista desde arriba.

La porción de liberación inmediata puede reducirse a 130 mg a un diámetro de 9/32 de pulgada, y la tableta completa fabricada de 3/8 de pulgadas de diámetro con un grosor de solamente 4.2 mm, una tableta que puede ser tragada más fácilmente. Otro ejemplo es una preparación europea que contiene 25 mg de hidroclorotiazida en la diana y 600 mg de cloruro de potasio en la porción exterior. Esta última contiene una sustancia cerosa que retarda la liberación y obvia la irritación intestinal. De esta forma, el incrustado está disponible inmediatamente para su actividad diurética. Rodear el cloruro de potasio con una granulación que contenga la hidroclorotiazida podría resultar en una tableta de al menos 1/2 de pulgadas de diámetro y con un gran desperdicio de materiales. Solamente una tableta multicapas podría ser una alternativa razonable.

Debido a que las tabletas incrustadas requieren el uso del mismo equipo que las tabletas recubierta en seco, los problemas que se encuentran son similares. Sin embargo, el centrado pobre es un defecto mucho más obvio en las tabletas incrustadas. También, cualquier reacción de color debido a la incompatibilidad entre el núcleo y el recubrimiento será obvia.

Los tipos de formulaciones previamente citados son adecuados para esta clase de producto. No habrá diferencia en la producción de las máquinas.

IV. Tabletás Multicapás

Las tabletas multicapas están compuestas de dos a tres capas de granulación comprimida junta. Tienen la apariencia de un emparedado debido a que los bordes de cada capa están expuestos. Esta forma de dosificación tiene la ventaja de separar dos sustancias incompatibles con una barrera inerte entre ellas. Esto hace posible preparaciones de liberación sostenida con la cantidad de liberación inmediata en una capa y la porción de liberación lenta en la segunda. Una tercera capa con una liberación intermedia puede agregarse. El peso de cada capa puede ser controlado exactamente, en contraste al poner un fármaco un producto de combinación en un recubrimiento de azúcar. Las tabletas de dos capas requieren menos materiales que las tabletas recubierta por compresión, pesan menos y pueden ser más delgadas. Pueden imprimirse monogramas u otras marcas distintivas en las superficies de las tabletas multicapas. La coloración de las capas separadas provee muchas posibilidades para una identificación de tableta única. El trabajo analítico puede simplificarse separando las capas previo a un ensayo. Debido a que no hay transferencia a un segundo set de punzones y matrices, como en la máquina de recubrimiento en seco, formas inusuales (tales como triángulos, cuadrados y robalos) no presentan problemas operativos excepto por los que son comunes a los equipos clave.

Por otro lado, existen desventajas. Esta forma de dosificación requiere dos o más granulaciones para cada producto; las tabletas son más gruesas que las tabletas estándar y por lo tanto más difíciles de tragar; la producción de la máquina es menor; y se requiere un mayor cuidado para no tener un peso correcto y cohesión en las capas.

A. Historia de las prensas de tabletas multicapas

F.J. Stokes, en su patente de 1917 [2], indico que es un máquina era una prensa de capas, la primera capa o tableta se había comprimido en otra máquina. La idea no fue perseguida aparentemente

Por la industria farmacéutica en aquella época, pero la industria eléctrica desarrolló la idea para la producción de contactos bimetálicos, que en realidad son dos capas de metal adheridas juntas.

Las primeras máquinas alimentaban volúmenes controlados de cada granulación separada una encima de la otra y las comprimían todas juntas en una estación de compresión. Las máquinas posteriores fueron diseñadas para comprimir cada capa separadamente antes de la deposición de la siguiente granulación, con una compresión final para completar la tableta. Debido a que, en estas máquinas, al exceso de granulación de cada marco de alimentación no puede permitírsele circular alrededor de la torreta y mezclarse, deben instalarse hojas de arrastre que cubran la superficie anterior de la mesa de matrices. El exceso fue dirigido de esta forma en recipientes a los lados de la prensa y regresado manualmente a la torva apropiada. Tubos de succión fueron necesarios para remover cualquier polvo fino que se escapara debajo de las hojas de raspado el último refinamiento ha sido los alimentadores de fuerza que retienen las granulaciones individuales. Pero algún polvo es capaz de éstos también, y se instala el mismo arreglo que se describe arriba en las prensas para prevenir que una granulación contamine a la otra.

En la operación del tipo más antiguo de máquina, la granulación para la primera capa se colocaba en la tolva, y la máquina sea justa hasta que se logra el peso deseado con consistencia; luego se llena la segunda tolva con su granulación, y se sigue el mismo procedimiento hasta que se obtenga el peso total de tableta correcto. En éste, el método de una sola compresión, el delineado entre capas tiende a ser un poco desigual. También es difícil hacer ajustes de peso durante una corrida.

B. Prensas de tabletas multicapas

En las máquinas modernas, hay dos tipos que difieren principalmente en la forma en que se remueven las capas para revisar el peso y la dureza. En una, la primera o las primeras dos capas son desviadas de la máquina; en la otra, la primera capa se hace tan dura que la segunda capa no se adherirá a ella o lo harán solo débilmente; durante la eyección de la tableta completa, las capas pueden separarse fácilmente y pueden ser probadas individualmente.

La figura N° 42 ilustra la operación de una prensa de tres capas con alimentadores de fuerza. La línea (A) representa la mesa de matrices. Una granulación se coloca en la primera tolva y fluye a través del marco de alimentación (B). Se inicia la máquina, y el volumen de granulación en la matriz es ajustado por la cámara de ajuste de peso (C). Los punzones superior e inferior son contados por los rodillos de precompresión (D) y (E) para formar un compacto débil. Parte del riel inferior (F) se levanta hidráulicamente en ese momento para eyectar la primera capa, que es un barrio de la mesa de matrices (A) por una hoja de barrido (G) fija al borde posterior del segundo alimentador (H). Se pesan las muestras, y se determina la dureza. El operador realiza cualquier corrección necesaria. La cámara de eyección desciende, y se repite el procedimiento entero para la segunda capa, utilizando el marco de alimentación (H), la cámara de ajuste de peso (I), rodillos compactadores (J) y (K), cámara de eyección (L), y hoja de barrido (M). El peso de la segunda capa se determina por diferencia entre las dos pesadas. La secuencia se repite nuevamente para la tercera capa por medio del marco de alimentación (N), ajuste de peso (O) y los rodillos de compresión final (P) y (Q), con la tableta completada que ser removida de la máquina por la hoja de barrido (R) corchete a la derecha del primer marco de alimentación (B)].

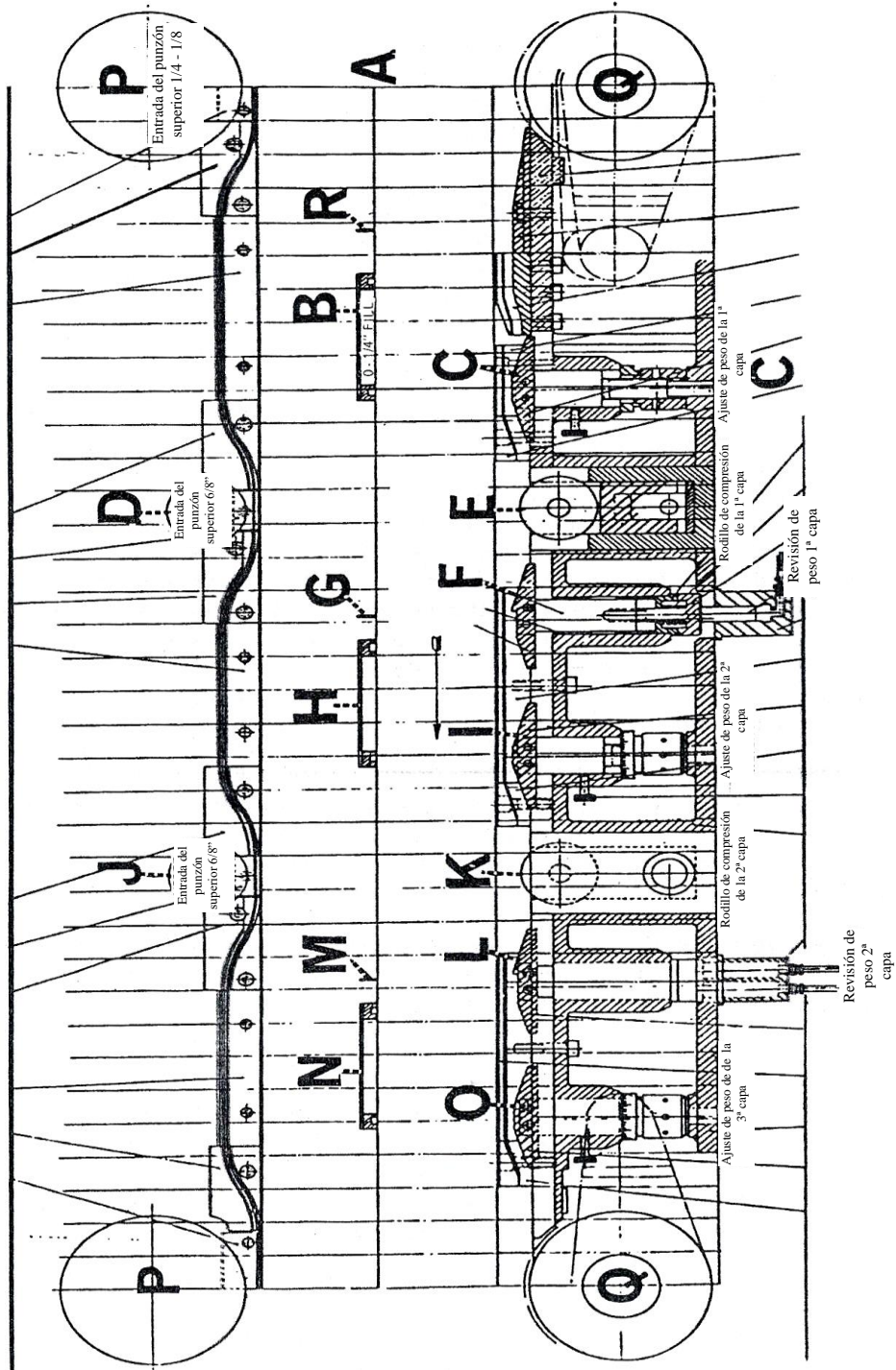


Figura N° 42. Esquema de una prensa de capas. Referirse al texto. (Thomas Engineering)

Cuando se eyecta una capa, el rodillo de compactación desciende ligeramente para ejercer una presión sobre la capa. Esta acción prevendrá daño a la capa mientras está golpea la hoja de recolección y dirigida hacia la caja de recolección. Una vez que los punzones inferiores han pasado a la siguiente estación de llenado, arrastrados hacia abajo rápidamente por una cámara de descenso para que no se han golpeado por los punzones superiores. Estos últimos ya se encuentran desentendiendo sobre las matrices para hacer la siguiente compresión o golpe de compresión.

Los bordes conductores y de seguimiento de cada marco de alimentación están equipados con hojas de barrido que desvían cualquier polvo que se escape de los alimentadores hacia cajas de recolección. La hoja en el norte de seguimiento del primer marco de alimentación día las tabletas completas a través de una rampa (G) hacia un compartimento de recolección. Tubos de vacío en cada estación de llenado accionan cualquier polvo o granulación permanezca en las caras de los punzones inferiores durante que las revisiones de peso. Aunque los punzones se levantan al nivel de la mesa de matrices en este momento y no descienden hasta que pasan debajo del marco de alimentación, ellos efectivamente atrapado una pequeña cantidad de material en las depresiones de sus puntas.

Si se necesita un ajuste en el peso o grosor de la primera o segunda capa, entonces el peso de cualquier capa subsiguiente probablemente necesitará corrección, debido a que el peso está relacionado al volumen de llenado.

El segundo tipo de máquina es similar a la que se ha descrito arriba, excepto por la manera en la cual se manipula la revisión de peso. En lugar de un arreglo para que una cámara y que las capas, se incrementa la presión en la primera capa, y se hace tan dura que la siguiente capa no se adherirá a ella. De esta forma ambas capas son fácilmente separadas para pesado. Éste efecto se logra activando un cilindro neumático que levanta el rodillo de compactación inferior. Hay un ajuste para controlar la distancia que el rodillo de compresión puede elevarse. Punzones superiores en relieve o grabados proveen un ajuste entre capas y tienden a mantener las juntas. Puede requerirse una suerte sacudida para separar las capas en este caso. La Tabla N° 44 poros de especificaciones para varios tipos de prensas de capas típicas actualmente disponibles.

V. Formulaciones (Capas)

Tal como con las tabletas recubiertas por compresión, la granulación para las tabletas Multicapas debe ser fácilmente comprensible para buena adhesión entre capas. Las partículas finas en forma de polvo deben mantenerse en un mínimo; mientras menos polvo, más limpio será el raspado cada marco de alimentación. Puede ser necesario separar la fracción de la granulación que sea menor de 70 u 80 mesh. Tal materia no se descarta sino que se agrega al siguiente lote y se regranula. Los lubricantes sin embargo, deben estar finamente divididos, su eficiencia depende del grado de fineza. Debido a que estas partículas finas de lubricantes no pueden evitarse, la cantidad de utilizadas deben mantenerse un mínimo. Los estearatos metálicos presentan una dificultad adicional porque interfieren con la adhesión de las capas. El ácido esteárico y las grasas nitrogenadas son mejores lubricantes desde este punto de vista. No obstante, los gránulos deben ser pequeños, menos de la mitad del grosor de las capas; de otra forma, las líneas marcadas entre capas serán desiguales.

Igual espesos de granulación no conducirán necesariamente a grosores iguales en las capas. Esto dependerá de las fracciones de compresión de las formulaciones. Esto puede compensarse ajustando los pesos requeridos para cada capa. (No es necesario, sin embargo, que cada capa tenga el mismo grosor). La forma de los punzones también juega un papel: punzones con bordes biselados o caras cóncavas harán parecer las capas superior e inferior de una tableta de tres capas más delgadas que la capa de medio punto el equipo de cara plana producirá igual el grosores de las capas, pero

Tabla N° 44. Especificaciones para algunas prensas de capas

Especificación	Fabricante y designación del modelo					
	Manestry 39	Manestry 47	Manestry 55	Manestry 61	Kilian RU-3S	Stokes 556-3
Número de matrices	39	47	55	61	20	45
Presión máxima (ton/plg ²)	6 1/2	6 1/2	6 1/2	4	8 1/2	4
Diámetro máximo de tableta	5/8 plg.	7/16 plg.	7/16 plg.	7/16 plg.	20 mm	5/8 plg.
Profundidad de llenado	11/16 plg.	11/16 plg.	11/16 plg.	11/16 plg.	15 mm	11/16 plg.
Máximo grosor de capa (previo a compresión)						
Primera capa	1/4 plg.	1/4 plg.	7/16 plg.	7/16 plg.	7 mm	1/16 plg.
Segunda capa	1/4 plg.	1/4 plg.	1/4 plg.	1/4 plg.	7 mm	1/4 plg.
Tercera capa	1/4 plg.	1/4 plg.	--	--	7 mm	1/4 plg.
Producción máxima (tabletas por minuto)	1250	1500	5000	5550	417	2100



Figura N° 43. Secciones laterales de tabletas Multicapas.

Desafortunadamente los bordes de las tabletas tenderán a afiliarse fácilmente. La Figura N° 43 muestra secciones laterales de tabletas Multicapas e ilustra cómo la forma del punzón superior determina la forma de las capas. Si las caras del punzón superior tienen monogramas u otras marcas, la adhesión entre capas se fortalecerá debido a que los dispositivos actuarán como fijadores entre las capas. Adicionalmente, la precompresión alarga el tiempo de permanencia y ayuda en la adhesión. Las fórmulas dadas previamente para tabletas recubiertas por compresión servirán como vía para el desarrollo de formulaciones para tabletas Multicapas, con la excepción que dos de aquellas para compresión directa (ejemplos 48 y 49), que están compuestas enteramente por sustancias finas.

Una fórmula ilustrativa es la del descongestionante analgésico-antipirético que contiene aspirina y fenilpropanolamina. Una delgada capa de placebo se coloca entre ellas para denegar la incompatibilidad química de los ingredientes activos.

Cuadro N° 64: Ejemplo 62. Primera capa de descongestionante analgésico-antipirético

Ingrediente	Cantidad
Fenilpropanolamina HCl NF	12.50 mg
Lactosa USP	76.50 mg
Sacarosa USP	2.00 mg
Talco USP	3.00 mg
Tragacanto USP	2.00 mg
Polietilenglicol 6000 USP	4.00 mg
Agua purificada USP	c.s.
Alcohol anhidro	c.s.

El tamizado fue necesario para quebrar aglomerados o bultos (el tamiz 20 mesh es satisfactorio) y mezclar las fenilpropanolamina, lactosa, sacarosa, talco y tragacanto. Combinar el agua purificada y col y disuelva el polietilenglicol en la mezcla, utilizando calor (50 a 60 °C). Agregar esta solución a los polvos mezclados. Continuar el mezclado hasta que la masa esté igualmente húmeda y granulada. Usar agua-alcohol adicional, de ser necesario.

Secar en horno con aire circulante, deshumidificado a 40 °C. pasar los gránulos secos a través de un tamiz de 20 mesh en un Fitzmill o un molino Tornado corriendo a velocidad media con navajas adelante.

Cuadro N° 65: Ejemplo 63. segunda capa de descongestionante analgésico-antipirético

Ingrediente	Cantidad
Lactosa USP	48.000 mg
Azúcar de confitero USP	24.000 mg
Almidón USP	7.000 mg
Color FD&C	0. 002 mg
Agua purificada USP	c.s.
Ácido esteárico USP	0.998 mg

Pasar la lactosa y el azúcar de confitero a través de un tamiz de 20 mesh y mezclar con el almidón en un mezclador adecuado. Disuelva el color en el agua y agregar a los polvos mezclados. Continúe el mezclado hasta que el color esté uniformemente disperso y la masa esté granulada. Secar en un horno de 40 a 45 °C hasta un contenido de humedad de 3% o menos. Pasar el material seco a través de un tamiz de 20 mesh en una máquina de pulverización Tornado regresar los gránulos al mezclador y agregar el ácido esteárico. Mezclar por 10 minutos.

Cuadro N° 66: Ejemplo 64. Primera capa de descongestionante analgésico-antipirético

Ingrediente	Cantidad
Aspirina-almidón (gránulos de 20 mesh, 10% de almidón)	90.0 mg
	10.0 mg
Talco USP	

Mezclar en un mezclador adecuado hasta que esté homogéneo (10 a 15 minutos).

Comprimir las tres capas juntas utilizando punzones de 3/8 pulgadas de diámetro, de cara plana y bordes biselados. El peso de cada capa es:

Primera capa, 100 mg

Segunda capa, 80 mg

Tercera capa, 100 mg

La capa superior es la última capa en ser comprimida. Debido a que es la porción de aspirina, será la más resistente a la extrusión de las matrices.

Las presas de capas encuentran un uso en la fabricación de tabletas antiácidos masticables. Una fórmula posible para tal producto se da a continuación. El manitol provee una placentera sensación en el paladar y dulzura, y la sacarina mejora esta última. El sabor de hierbabuena tiene una larga y honorable asociación con las preparaciones antiácidas.

La sacarosa actúa como el aglutinante, aunque, por supuesto, también contribuye al sabor de la tableta.

Cuadro N° 67: Ejemplo 65. Primera capa de tableta antiácida masticable

Ingrediente	Cantidad
Óxido de magnesio, pesado	200.0 mg
Manitol USP	400.0 mg
Sacarosa USP	60.0 mg
Agua purificada USP	1.0 mg
Sacarina sódica	c.s.
Estearato de magnesio USP	7.0 mg
Aceite de hierbabuena	4.0 mg

Mezclar el óxido de magnesio, manitol y sacarina en un mezclador de doble brazo. Disuelva la sacarosa en el doble de su peso de agua y agregar a los polvos mezclados. Continúe el mezclado hasta que se forme una masa húmeda y granulada, utilizando agua purificada adicional si es necesario. Pasar lo que a través de un plato perforado #5 en un Fitzmill operando a baja velocidad con martillos adelante. Extiende el material en bandejas y secura 50 °C. Pasar lo gránulos secos a través de un tamiz de 12 mesh en un Fitzmill corriendo a velocidad media con navajas adelante. Regresar lo gránulos a la máquina mezcladora y agregar el aceite de hierbabuena. Cuando el aceite haya sido dispersado ampliamente, agregar el estearato de magnesio. (Si el aceite no se agregan tete lubricante, la tableta tendrá manchas de aceite en su superficie). Comprimir la capa a 672 mg utilizando punzones de 5/8 pulgadas de diámetro con caras planas y bordes biselados.

Cuadro N° 68: Ejemplo 66. Segunda capa de tableta antiácida masticable

Ingrediente	Cantidad
Hidróxido de aluminio (gel seco)	200.0 mg
Manitol USP	400.0 mg
Sacarina sódica	0.6 mg
Almidón USP	32.0 mg
Agua purificada	160.0 mg
Aceite de hierbabuena	3.4 mg
Estearato de magnesio USP	7.0 mg
Color	c.s.

Mezclar el hidróxido de aluminio, manitol y sacarina. Disuelva el color en agua y agregar al almidón. Caliente la mezcla en un baño de agua hasta que el almidón gelifique y forme una pasta. Use la pasta para granular los polvos mezclados. Agregar mazahua, de ser necesario, para formar una masa grumosa. Pasar esta masa a través plato perforado #5 en un Fitzmill corriendo a velocidad urbana con martillos adelante. Extiende el material en bandejas y secar a 50 °C. Pasar lo gránulos secos a través de un tamiz de los 12 mesh en un Fitzmill corriendo a velocidad media con navajas adelante. Regresar los gránulos al mezclador. Agregar el sabor primero y luego el estearato de magnesio. Comprimir 643 mg sobre la primera capa.

De la literatura patentada [11] existe un ejemplo de una tableta de tres capas.

Cuadro N° 69: Ejemplo 67. Capa inferior de la tableta de tres capas

Ingrediente	Cantidad
Ácido acetilsalicílico	210.0 g
Amarillo FD&C No.5	4.0 g
Almidón de maíz	30.0 g
Talco	10.0 g
Cloroformo	c.s.

Mezclar totalmente y pasar la mezcla a través de un molino de martillo. Agregar suficiente cloroformo para obtener una granulación húmeda. Reduzca los gránulos a un rango de 20 a 40 mesh y secar durante la noche a una temperatura de 120 a 140 °F.

Cuadro N° 70: Ejemplo 68. Capa media de la tableta de tres capas

Ingrediente	Cantidad
Fenacetina	150.0 g
Cafeína	15.0 g
Citrato de feniltoloxamina dihidrogenada	25.0 g
Almidón de maíz	4.0 g
Azúcar pulverizada	0.4 g
Agua destilada	3.3 g
Estearato de magnesio	3.0 g

Mezclar la fenacetina, cafeína y citrato de feniltoloxamina dihidrogenada. Preparé una pasta por calentamiento del almidón y el azúcar en agua. Agregar la pasta a los polvos y forme gránulos. Sé que la masa húmeda durante la noche de 120 a 140 °F. Reduzca la masa a gránulos de cerca de 20 mesh. Mezclar los gránulos con el estearato de magnesio.

Cuadro N° 71: Ejemplo 69. Capa superior de la tableta de tres capas

Ingrediente	Cantidad
Penicilina potásica	125.0 g
Rojo FD&C No.3	0.03 g
Cloroformo	c.s.
Estearato de magnesio	3.00 g

Mezclar los primeros dos ingredientes y páselos a través de un molino de martillo. Agregar el suficiente cloroformo para formar una masa dura parecida al caucho. Quiebre la masa y séquela durante la noche de 120 a 140 °F. Reduzca el material seco hasta cerca de gránulos de 20 mesh. Mezclar los gránulos con el estearato de magnesio.

Utilizando una prensa de tres capas, comprimir la capa inferior a 254 mg, la capa media a 197. 4 mg y la capa superior a 128. 03 mg.

Actualmente, el amarillo FD&C No.5 no debe ser utilizado con ácido acetilsalicílico debido a la posibilidad de reacciones alérgicas.

Aunque las tabletas recubiertas por compresión y las tabletas multicapas son una modesta fracción de las formas sólidas de dosificación moral, ellas proveen dos alternativas adicionales para resolver problemas de formulación. Éstas tienden a ser más costosas de fabricar que otras tabletas (excepto las tabletas moldeadas) debido a las múltiples granulaciones necesarias y a la lentitud de las prensas especiales utilizadas.

5.1.5. TABLETAS EFERVESCENTES

Raymond Mohrle

Warner-Lambert Company

Morris Plains, New Jersey

Se define efervescencia como la evolución de burbujas de gas desde un líquido, como el resultado de una reacción química. Las mezclas efervescentes se han conocido y utilizado medicinalmente por muchos años. Los polvos efervescentes utilizados como catárticos salinos estaban disponibles en el siglo dieciocho y fueron listados subsecuentemente en los compendios oficiales como polvos efervescentes compuestos. Estos eran más comúnmente conocidos comercialmente como polvos Seidlitz. Las mezclas efervescentes han sido moderadamente populares durante los años, debido a que, aparte del valor medicinal de cualquier preparación particular, ofrecieron al público una forma de dosificación única que era interesante de preparar. Además, proveen un sabor placentero debido a la carbonatación que ayudaba a enmascarar el sabor de los medicamentos desagradables. Cuando se desarrolló el equipo de tableteado, este material granular comenzó a ser comprimido en tabletas, lo que ofreció alguna ventaja sobre la forma de dosificación en polvo. Las tabletas efervescentes son formas de dosificación premedidas convenientes y fáciles de utilizar. No se pueden derramar como las preparaciones pulverizadas pueden. Pueden empaquetar individualmente para excluir la humedad y por lo tanto evitando el problema de inestabilidad de producto de los contenidos sin utilizar durante el almacenamiento.

Muchos tipos de tabletas efervescentes se han formulado y se han vendido comercialmente a través de los años. Éstos tipos son ilustrados por las formulaciones varias en la sección VII de este capítulo; sin embargo todos pueden ser categorizados generalmente en dos distintas clases dependiendo del uso esperado de sus soluciones; es decir, ¿es la solución resultante indigerible o no adecuada para ingestión? Las tabletas efervescentes no están formuladas para ser ingeridas o utilizadas sin disolución previa, usualmente en agua. El uso posterior de la solución de la tableta juega papel mayoritario en la formulación del producto, específicamente en la elección de las materias primas a utilizarse. Muchas sustancias tienen propiedades útiles en la formulación de tabletas cuyas soluciones no son digeribles con mientras que posee propiedades adicionales que las volverían inútiles si la solución será ingerida-por ejemplo, ácido bórico como un lubricante de tableta, bisulfito de sodio como una fuente ácida, o bicarbonato de sodio como fuente de dióxido de carbono en un suplemento de potasio libre de sodio.

I. Materias Primas

A. Características generales

En muchas consideraciones los principios que se aplican a la producción de tabletas convencionales no efervescentes, también se aplican a la producción de tabletas efervescentes y se cubren con gran detalle en otras secciones de este volumen. Muchos de los métodos de procesamiento y mucho del equipo de procesamiento son iguales, así como las propiedades generales de la granulaciones de tabletas necesarias para producir una tableta satisfactoria-entre ésta están forma de partículas, tamaño de partícula y uniformidad de distribución para producir una granulación del flujo libre ajustable para utilizar con prensas de tabletas rotativas de elevada velocidad. Además, las granulaciones deben ser compresibles ya sea mediante las propiedades inherentes de las materias primas, o a través del uso de aditivos o de procesamiento especializado para otorgar las propiedades de compresión deseadas.

Una propiedad de las materias primas elegidas para utilizar en tabletas efervescentes, de alguna forma más importante que para las tabletas convencionales, es el contenido de humedad. La reacción empleada más a menudo para la desintegración de una formulación de tableta efervescente es la que ocurre entre una fuente de ácido soluble y un carbonato metálico alcalino para producir dióxido de carbono gaseoso, este último sirve como el desintegrante en la tableta. Esta reacción procede espontáneamente cuando el ácido y los componentes del carbonato se mezclan en el agua. La reacción puede también ocurrir-en un grado menor-en la presencia de pequeñas cantidades de agua ligada o adsorbida en las materias primas utilizadas en la formulación. Si esta reacción no ocurre después de que la tableta está preparada y empacada, causará que el producto se vuelva físicamente inestable y se descomponga. Una vez iniciada, la reacción procederá aún más rápidamente debido a que un subproducto de esta reacción es agua adicional. Por estas razones, se prefieren las materias primas ya sea en el estado anhidro, con pequeñas cantidades o sin humedad absorbida, o con moléculas de agua ligadas en un hidrato estable. Se necesita de alguna cantidad de agua, sin embargo, para propósitos de aglutinamiento debido a que una granulación completamente anhidra usualmente no será compresible. Las materias primas puede ser elegidas cuidadosamente para proveer el agua necesaria para aglutinar, o pequeñas cantidades de agua pueden agregarse a la granulación para propósitos de aglutinamiento como se explica en la sección II de este capítulo.

La solubilidad es otra propiedad de materia prima especialmente importante en la formulación de tabletas efervescentes. Si los componentes de la tableta no son solubles, la reacción efervescente no ocurrirá y la tableta no se desintegrará rápido. El índice de solubilidad es quizás aún más importante que la solubilidad por sí, debido a que una sustancia soluble que se disuelve lentamente puede retrasar la desintegración de la tableta y podrá proveer un residuo lentamente soluble y a menudo objetable después de que la tableta se desintegre. Idealmente, todos los componentes de la tableta deben tener similares índices de solubilidad.

B. Fuentes ácidas

La acidez necesaria para la reacción efervescente puede derivarse de tres fuentes principales. Ácidos alimenticios, ácidos anhídridos y sales ácidas. Los ácidos alimenticios son los que se usan más comúnmente. Éstos se dan en la naturaleza y se usan como aditivos alimenticios; todos ellos son indigeribles.

1. Ácidos Alimenticios

Ácido cítrico. El ácido cítrico es el ácido alimenticio más comúnmente utilizado, debido a que es muy abundante y relativamente barato. Es elevadamente soluble, de fuerza ácida elevada y disponible en formas finas granuladas, el flujo libre, anhidra y monohidratada de grado alimenticio. También hay forma pulverizadas comercialmente disponibles. El ácido cítrico es muy higroscópico y debe tomarse cuidado para prevenir su exposición a la humedad y al almacenamiento en áreas de elevada humedad si es removido de su depósito original y no es reempacado adecuadamente.

Ácido tartárico. El ácido tartárico es también utilizado en muchas preparaciones efervescentes, estando fácilmente disponible de forma comercial. Más soluble que el ácido cítrico y es también más higroscópicos. Es un ácido fuerte como el ácido cítrico, pero debe utilizarse más para lograr una concentración de ácido equivalente debido a que es diprótico, mientras que el ácido cítrico es triprótico.

Ácido málico. El ácido málico se ha vuelto disponible recientemente en cantidad suficiente para su posible uso en preparaciones efervescentes. También es higroscópico y fácilmente soluble. Su fuerza ácida es menor que la del ácido cítrico o tartárico, pero lo suficientemente elevada para proveer efervescencia suficiente cuando se combina con una fuente de carbonato. Tiene un gusto ácido suave que no "quema" en sabor como lo hace el gusto ácido del ácido cítrico.

Ácido fumárico. El ácido fumárico, aunque es tan fuerte como el ácido cítrico, no es útil generalmente en tabletas efervescentes, debido a su extremadamente baja solubilidad en agua. Es virtualmente de naturaleza no higroscópica y es el más económico de los ácidos alimenticios. Una forma soluble en agua fría del ácido fumárico está disponible (Monsant Co., Saint Louis, Missouri). El incremento en solubilidad se debe a la adición de 0.3% sulfosuccinato dioctil sódico; sin embargo, aún con este aditivo no es adaptable para productos efervescentes.

Ácidos adípico y succínico. Ninguno de estos ácidos alimenticios se ha utilizado extensamente en productos efervescentes debido a que son mucho menos solubles que el ácido cítrico en el rango de temperatura en que la mayoría de los productos efervescentes se usan. Estos también están menos disponibles y son menos económicos. Ambos tienen la ventaja, sin embargo, de ser no higroscópicos.

2. Anhídridos ácidos

Anhídridos de ácidos alimenticios son de valor posible en productos efervescentes. Cuando se mezclan con agua, se hidrolizan al ácido correspondiente, que puede reaccionar con la fuente de carbonato presente para producir efervescencia. Si se controla el índice hidrolítico, el ácido se producirá continuamente a través de la solución, resultando en un efecto efervescente sostenido y de elevado volumen. No se puede utilizar agua en la fabricación de productos que contengan anhídridos debido a que se convertirán a ácido previo al uso del producto. El anhídrido succínico está comercialmente disponible. El anhídrido cítrico se ha mencionado en la literatura [1].

3. Sales ácidas

Ciertas sales ácidas son útiles en la formulación de productos efervescentes.

Fosfato sódico dihidrogenado. Este compuesto, también conocido como fosfato monosódico, está disponible comercialmente en formas granuladas y anhidra pulverizada. Es rápidamente soluble en agua, produciendo una solución ácida cercana a un pH 4. 5. Reacciona fácilmente con el carbonato o bicarbonato para producir efervescencia cuando se disuelve.

Pirofosfato disódico dihidrogenado. Este compuesto, también llamado pirofosfato ácido de sodio, es otra salacidad que ha sido utilizada en tabletas efervescentes. Está disponible fácilmente y es soluble en agua, produciendo una solución ácida.

Sulfito ácido de sodio. Esta materia prima, también conocida como bisulfito de sodio, produce una solución ácida capaz de liberar dióxido de carbono gaseoso de una fuente de carbonato. El bisulfito de sodio no es adecuado para ingestión, pero puede tener aplicación en la formulación de tabletas efervescentes para usos tales como limpiadores de taza de sanitario. Es un agente reductor fuerte y no es compatible con agentes oxidantes.

C. Fuentes de Carbonato

Las sales de carbonato sólidas y secas proveen la efervescencia en la mayoría de tabletas efervescentes-dióxido de carbono gaseoso. Tanto las formas bicarbonato como carbonato son útiles, con la primera siendo la más reactiva y la más a menudo utilizada.

Bicarbonato de sodio. El bicarbonato de sodio es la fuente mayoritaria de dióxido de carbono en los sistemas efervescentes. Es completamente soluble en agua, no higroscópico, barato, abundante y disponible comercialmente en cinco grados de tamaño de partícula en rangos de polvo fino hasta gránulo uniforme de flujo libre. Es comestible y de hecho, ampliamente utilizado como un antiácido individualmente o como parte de productos antiácidos. Se usa extensamente en productos alimenticios tales como polvo de hornear y es un componente de los extinguidores de fuego químicos secos y extinguidores soda-ácido. Es el más moderado de los álcalis de sodio, teniendo un pH de 8.3 en una solución acuosa del 0.85% de concentración. Contiene aproximadamente 52% de dióxido de carbono.

Carbonato de sodio. El carbonato de sodio, también conocido como ceniza de soda, puede ser una materia prima útil para el formulador de tabletas efervescentes. Además de su efecto como fuente de dióxido de carbono es útil como agente alcalinizante debido a su elevado pH de 11.5 en una solución acuosa de concentración del 1%. El carbonato de sodio también exhibe un efecto estabilizante cuando se compone en tabletas efervescentes-debido a su habilidad de absorber humedad preferencialmente, evitando la iniciación de la reacción efervescente. (Este fenómeno se discute con más detalle en la sección V.) Por esta razón la forma anhidra se prefiere sobre las formas hidratadas que también están disponibles.

Bicarbonato de potasio y carbonato de potasio. Ambas sales pueden utilizarse en tabletas efervescentes, especialmente cuando el sodio es indeseable o necesita ser limitado, como en el caso de los productos antiácidos en los cuales la dosis es dependiente de la cantidad de sodio recomendada para ingestión. Éstos son menos solubles que

sus contrapartes sódicas y son significativamente más costosas. El rango de formas comercialmente disponibles puede ser menos satisfactorio para el formulador que el amplio rango disponible de las sales de sodio.

Sesquicarbonato de sodio. Este material, utilizado primariamente en la industria de la lavandería, es un compuesto consistente en cantidades molares iguales de carbonato de sodio y bicarbonato de sodio y dos veces esa cantidad molar de agua. Es soluble en agua, con un pH de 10.1 a una concentración del 2%. Puede ser útil en tabletas efervescentes; sin embargo, mezclas de bicarbonato de sodio y carbonato de sodio serán suficientes usualmente en esta aplicación. La forma dihidratada puede también presentar un problema de estabilidad en algunas aplicaciones.

Carbonato de glicina sódica. Este material es un complejo del ácido aminoacético y del carbonato de sodio. Se ha reportado [2] que tiene las siguientes ventajas sobre otras fuentes de dióxido de carbono: gránulos directamente compresibles; mayor solubilidad en agua; menos alcalinidad; más estabilidad al calor; no retiene agua libre en reacción y por lo tanto provee a la tableta con una mayor estabilidad en la presencia de cantidades traza de agua. La economía del producto puede ser una desventaja en algunas formulaciones.

D. Otras fuentes efervescentes

El gas producido durante la efervescencia no necesariamente debe ser dióxido de carbono, aunque éste es el más frecuentemente utilizado. La evolución de gas oxígeno puede utilizarse como una fuente de efervescencia en ciertos productos, particularmente limpiadores de dentaduras. Se han compuesto tabletas [3] en las que se ha utilizado una materia prima conocida como perborato de sodio anhidro o perborato efervescente. Esta materia prima se prepara por calentamiento del perborato de sodio monohidratado o tetrahidratado bajo condiciones controladas para eliminar las moléculas de agua de hidratación. Cuando se mezcla con agua, se liberan copiosos volúmenes de gas oxígeno, produciendo efervescencia.

Otro método de generar gas oxígeno que sirva como desintegrante de tableta efervescente es la reacción entre un compuesto peroxigenado que produce oxígeno activo al mezclarse con el agua (por ejemplo, perborato de sodio monohidratado, percarbonato de sodio) y un compuesto de cloro que libere hipoclorito en contacto con el agua (por ejemplo, dicloroisocianurato de sodio, hipoclorito de calcio) [4]. La evolución de gas oxígeno, que ocurre mejor en medios alcalinos, procede conforme el compuesto peroxigenado es descompuesto por el compuesto de cloro.

E. Agentes aglutinantes y granulantes

Los aglutinantes son materiales que ayuden a mantener juntos otros materiales. La mayoría de materiales requieren algún aglutinante ayudar a la formulación de una granulación adecuada para compresión de tableta. Comparado con su uso en tabletas convencionales el uso de aglutinantes en formulaciones de tabletas efervescentes es limitado, no porque los aglutinantes sean innecesarios, sino debido a la acción de dos vías de los aglutinantes mismos. El uso de cualquier aglutinante, aún uno que sea soluble en agua, retardará la desintegración de una tableta efervescente. En granulaciones que requieran un aglutinante para tableteado, debe escogerse un balance apropiado entre la cohesividad del gránulo y la desintegración de la tableta deseada.

Aglutinantes tales como las gomas naturales y de celulosa, gelatina y pasta de almidón generalmente no son útiles debido a su baja solubilidad o a su elevado contenido residual de agua. Aglutinantes secos tales como la lactosa, la dextrosa y el manitol pueden utilizarse, aunque a menudo no son efectivos en las bajas concentraciones normalmente permisibles en las tabletas efervescentes, debido a sus propiedades retardantes de la desintegración y también por restricciones de peso/volumen. La mayoría de tabletas efervescentes están compuestas primariamente de ingredientes necesarios para producir efervescencia o para llevar a cabo la función de la tableta. Usualmente hay muy poco espacio para excipientes, que necesitan estar en elevadas concentraciones para ser efectivos. La polivinilpirrolidona (PVP) es un aglutinante efectivo de tableta efervescente. Este material usualmente se agrega a los polvos que serán granulados ya sea seco y subsecuentemente humedecido con el fluido granulante o en solución con los fluidos de granulación acuosos, alcohólicos o hidroalcohólicos. El isopropanol y el etanol no ejercen efectos aglutinantes por sí mismos pero se usan en fluidos granulantes como solventes para los aglutinantes secos tales como la PVP. El agua es útil tanto como solvente para aglutinantes secos o como aglutinante por sí misma. Una pequeña cantidad de agua cuidadosamente agregada y controlada para evitar la iniciación de la reacción efervescente es muy efectiva como aglutinante debido a la disolución parcial de las materias primas seguida por una cristalización subsecuente en el secado. Los procedimientos para la fabricación de tabletas efervescentes utilizando esta técnica se discuten en la Sección II. Los riesgos y problemas de recuperación de solvente asociados con los solventes orgánicos son comunes en la fabricación tanto de tabletas efervescentes como de tabletas convencionales.

F. Diluyentes

Debido a la naturaleza de los ingredientes en una tableta efervescente, normalmente existe poca necesidad de diluyentes agregados. Los materiales efervescentes por sí mismos están usualmente disponibles en cantidades lo suficientemente grandes como para prescindir del uso de diluyentes para alcanzar el tamaño deseado de tableta. El bicarbonato de sodio es un diluyente útil y barato como cualquiera dado que la efervescencia extra y efectos de pH en solución provistos no plantean un problema. Otros materiales que se consideren deberían ser fácilmente solubles, disponibles en un tamaño de partícula similar a la de los otros ingredientes del producto y cristalinos por naturaleza para proveer una compresibilidad adecuada. Ejemplos de estos son el cloruro de sodio y el sulfato de sodio. Ambas sustancias son relativamente densas y pueden ser útiles al producir un compacto de tableta más denso si es lo que se desea.

G. Lubricantes

De todos los ingredientes compuestos dentro de tabletas efervescentes, el lubricante es uno de los más importantes debido a que sin este material no sería posible la producción de tabletas efervescentes en equipo de alta velocidad. Las granulaciones efervescentes son inherentemente difíciles de lubricar, parcialmente debido a la naturaleza de las materias primas utilizadas y debido parcialmente a la desintegración rápida que usualmente se requiere de la tableta. Muchas sustancias son lubricantes efectivos en ciertas concentraciones pero a estas concentraciones se inhibe la desintegración de la tableta. Cuando se baja la concentración para permitir que la tableta se desintegre apropiadamente, la eficiencia lubricante del material se pierde o disminuye tanto que ya no es útil. Si se desea una solución clara cuando la tableta se desintegra, el problema es aún mayor, debido a que la mayoría de lubricantes eficientes son insolubles en agua y dejarán una solución turbia una vez que se dispersen.

Se han publicado artículos excelentes relativos a los aspectos fundamentales de la lubricación de tabletas y el mecanismo de acción con la evaluación de los lubricantes de tabletas [5, 6]. En el último artículo se evaluaron 70 materiales como lubricantes de tabletas algunos de ellos siendo solubles en agua y por lo tanto de interés particular al formulador de tabletas efervescentes.

La lubricación intrínseca es provista por aquellos materiales que están compuestos directamente dentro de la tableta mientras se prepara la granulación. Este es el método más eficiente y más utilizado. Las sales del magnesio, calcio y zinc del ácido esteárico son las sustancias más eficientes comúnmente utilizadas. Concentraciones del 1% o menos son efectivas usualmente; sin embargo, no son solubles en agua, pueden retardar la desintegración de la tableta y producir soluciones turbias. El talco y el politetrafluoroetileno pulverizado también son insolubles en agua aunque generalmente permiten una desintegración más rápida de la tableta. Pueden utilizarse los materiales solubles en agua o dispersables que se discuten en los restantes párrafos de esta sección. Todos son menos eficientes que los estearatos pero pueden proveer las propiedades necesarias si la concentración es lo suficientemente elevada. Todos los materiales sólidos deben ser divididos finamente y en algunos casos micronizados, para actuar eficientemente. Los líquidos son más fácilmente manipulables si se dispersan en un componente de la granulación previo a su adición.

El benzoato de sodio en polvo y el polietilenglicol micronizado (PEG) 4000 y 6000 son efectivos lubricantes solubles en agua. Se ha encontrado en un caso que la adición de benzoato de sodio promueve la desintegración de la tableta en lugar de inhibirla [7]. El estearato de sodio y el oleato de sodio son solubles en cantidades traza; por lo tanto, una combinación de pequeñas cantidades de ambos puede ser efectiva. El sabor de estos materiales puede ser objetable para un producto ingerido. Los aceites de semilla de algodón, maíz y mineral tienen propiedades lubricantes y se dispersan en agua. La polivinilpirrolidona (PVP), el acetato de sodio en polvo y el polvo de ácido bórico han sido utilizados también como lubricantes solubles. Un lubricante soluble interesante, aunque raramente utilizado en tabletas efervescentes debido a su extremado elevado costo, es la L-leucina. Este aminoácido es elevadamente eficiente, teniendo una estructura estereoquímica similar a la del grafito. Es más a menudo utilizado para lubricar tabletas hipodérmicas no efervescentes que se deben disolver completamente previo a la inyección.

Los surfactantes que están contenidos en algunas formulaciones para proveer una solución limpiadora o detergente también actúan como lubricantes. El laurilsulfato de sodio es un lubricante efectivo pero puede retardar la desintegración de la tableta si está presente en una concentración demasiado elevada. El laurilsulfato de magnesio, que recientemente se volvió disponible comercialmente, proveerá también propiedades lubricantes con un efecto retardante mínimo sobre la desintegración.

Los cristales de ácido acetilsalicílico proveen propiedades de lubricación adecuada de tal forma que las formulaciones analgésicas efervescentes que contengan esta sustancia a niveles de dosis efectivas usualmente no requieren lubricantes adicionales.

La lubricación extrínseca es provista por un mecanismo que aplica una sustancia lubricante a la superficie del equipo de tableteado durante el proceso. En un método una película de cera derretida se rocía sobre las superficies de los instrumentos después que una tableta es eyectada y antes que la granulación para la próxima tableta entre a la cavidad de la matriz. La exacta sincronización del rocío, con un mínimo de volumen entregado y una colocación precisa del rocío fueron problemáticas cuando este sistema experimental se adoptó para la producción de tabletas a alta velocidad. Otro método utiliza una lavadora de fieltro aceitada ensamblada al punzón inferior debajo de la punta que limpia la cavidad de la matriz con cada eyección de tableta. Ninguno de estos métodos es tan bueno como agregar sustancias lubricantes directamente a la granulación, como se describió previamente.

El papel de las sustancias lubricantes puede facilitarse de alguna manera si se emplean ciertos medios mecánicos. Todas las tabletas se expanden ligeramente después de la compresión debido a la elasticidad de sus ingredientes. El uso de matrices ahusadas hacia afuera puede promover un escape más sencillo para una compactación en expansión mientras deja la cavidad de la matriz. Esto también es beneficioso si los equipos de tableteo están recubiertos con materiales que tengan una resistencia baja a la fricción. Muchos materiales tales como el politetrafluoroetileno se han aplicado a equipos de tableteo pero se han dañado rápidamente durante el procesamiento. Galvanizar todas las superficies de compresión con cromo, que resiste el desgaste, es útil.

H. Otros Ingredientes

Las tabletas efervescentes pueden contener ingredientes diferentes a los que se mencionaron previamente. Todos están relacionados a alguna función de la tableta además de su sistema efervescente y en algunos casos puede constituir una gran porción de la tableta. Estos ingredientes incluyen fármacos tales como analgésicos, descongestionantes, antihistamínicos, suplementos de potasio y antiácidos; agentes oxidantes tales como el perborato de sodio o el monopersulfato de potasio se encuentran comúnmente en composiciones de limpieza de dentaduras postizas; agentes saborizantes, colorantes o edulcorantes usualmente están contenidos en tabletas cuyas soluciones son ingeridas. A menudo estos materiales pueden influenciar lo atractivo que se perciba la solución efervescente. Como con cualquier formulación todos los ingredientes de una tableta efervescente deben ser balanceados cuidadosamente para lograr las propiedades deseadas.

II. Procesamiento

A. Condiciones especiales

El procesamiento de tabletas efervescentes aunque similar en muchas formas al procesamiento de tabletas convencionales, presenta ciertos problemas y emplea métodos que no son a menudo encontrados en este último. Se requieren condiciones ambientales especiales. Una baja humedad relativa y temperaturas de moderadas a frías en las áreas de procesamiento son esenciales para evitar que las granulaciones o tabletas se peguen a la maquinaria o que recojan humedad del aire lo que puede conducir a inestabilidad de la tableta.

No se necesita restringir el almacenamiento de depósitos de materias primas sin abrir a áreas de humedad relativa baja. Las condiciones de almacén normales son usualmente suficientes debido a que los depósitos de la mayoría de materias primas higroscópicas contienen barreras de humedad de algún tipo para proteger sus contenidos. Una vez que un depósito es abierto, sin embargo, la porción sin utilizar debe protegerse de la humedad transfiriéndola a depósitos adecuados o por almacenamiento en área de baja humedad. Una vez que los reactantes efervescentes se mezclan, es esencial el almacenamiento en un área de baja humedad, debido a que la humedad absorbida puede iniciar la reacción efervescente.

Un máximo de 25% de humedad relativa a temperatura ambiente controlada de 25 °C (77 °F) o menos es usualmente satisfactorio para evitar problemas debido a la humedad atmosférica. La humedad relativa se expresa más correctamente como granos de humedad por libra de aire a una temperatura específica. Si la cantidad de humedad permanece constante mientras la temperatura aumenta, el volumen que una libra de aire ocupa aumentará y la humedad relativa caerá. Como tal, la humedad relativa expresada en términos de porcentaje a granos de humedad por libra de aire debe acompañarse por un valor de la temperatura; de otra forma, el término carece de definición.

B. Equipo

El equipo de procesamiento utilizado para producir tabletas convencionales es adaptable a la producción de tabletas efervescentes, provistas las operaciones conducidas con las diferentes mezcladoras, agitadores, molinos, granuladores, tableteadoras y hornos se hacen en una atmósfera de humedad baja.

C. Granulación húmeda

El principio para preparar una granulación para tabletas efervescentes es básicamente el mismo que para las tabletas convencionales. Las técnicas de granulación húmeda involucran el mezclado de ingredientes secos con un fluido granulante para producir una masa trabajable. La masa, que puede ser plástica y cohesiva en naturaleza, se reduce a una distribución óptima de tamaño de partícula y se seca para producir una granulación compresible. También son posibles procedimientos alternativos en los cuales la masa formada se seca antes de la reducción del tamaño de partícula. Una granulación más no convencional para tabletas efervescentes es simplemente una mezcla de partículas flojamente adheridas a la cual se le ha agregado una cantidad muy pequeña de fluido granulante (0.1 a 0.5%). La mezcla, que aparenta estar seca, se tabletea, directamente seguida por un secado. Una discusión de este proceso aparece en la Sección II. C. 3.

Se pueden preparar granulaciones húmedas de tres diferentes maneras-con el uso de calor, con líquidos no reactivos y con líquidos reactivos.

1. Con calor

Este método clásico de preparación de granulaciones efervescentes involucra la liberación de agua de los ingredientes hidratados de la formulación a una baja temperatura para formar la masa trabajable. El ingrediente más comúnmente utilizado para este propósito es el ácido cítrico hidratado el cual cuando está totalmente hidratado, contiene cerca de 8.5% de agua. Este proceso es muy esporádico y difícil de controlar para lograr resultados reproducibles. Usualmente hecho en un lecho estático, la reacción no es uniforme a través de todo el lecho debido a la liberación de agua, siendo dependiente de la temperatura, no es uniforme a través de la profundidad del lecho. Un enfoque diferente a la preparación de gránulos efervescentes con calor, que no está diseñado para pero que es adaptable a granulaciones para tableteo se ha reportado en la literatura [8]. Se describe el uso de un mezclador especial, que genere el calor requerido para iniciar la reacción efervescente solamente por la resistencia a la fricción del contenido del mezclador a mezclado de elevada velocidad turbulento.

2. Con líquidos no reactivos

Este método es utilizado más comúnmente y es similar al utilizado para preparar granulaciones para tabletas convencionales. Son utilizados más comúnmente los fluidos de granulación tales como el etanol o isopropanol, en los cuales los ingredientes efervescentes y la mayoría de los ingredientes restantes no son solubles. El fluido de granulación es lentamente agregado a los componentes de la formulación previamente mezclados en un mezclador adecuado hasta que el fluido esté distribuido uniformemente. Los aglutinantes, que son necesarios en muchas formulaciones, pueden adicionarse a los ingredientes secos y activados mientras que se humedece la masa. Los aglutinantes solubles en alcohol, tales como el PVP, pueden ser disueltos en el fluido de granulación previo a la adición sobre la masa. Los aglutinantes agregados de esta manera son

usualmente más efectivos y pueden ser utilizados en menores concentraciones con muy pocos efectos negativos en la desintegración de la tableta. Una vez que la masa está humedecida uniformemente, se transfiere manualmente a bandejas y se seca en un horno. Los sistemas automatizados han sido diseñados para remover la granulación del mezclador y pasarla a través de un horno en una base continua. (Éste último método es más adecuado para granulaciones particuladas levemente aglutinadas). Después que las granulaciones están secas, se reducen al tamaño de partícula deseado por molinos o granuladores apropiados y se colectan en depósitos para su uso futuro o para transferirse directamente a otros mezcladores para procesamiento posterior previo al tableteado. La formulación de tableta limpiadora de dentadura (ejemplo 98) es un ejemplo de este proceso. Las características de una granulación (por ejemplo, uniformidad, compresibilidad, flujo) que será tableteada son las mismas tanto para tabletas efervescentes como para tabletas convencionales y se discuten en otro lugar de este volumen.

Una ventaja de granular con líquidos no reactivos es que no todos los ingredientes de la formulación necesitan ser sometidos a contacto con los fluidos granulantes o al calor del proceso de secado. En algunas formulaciones puede ser deseable granular separadamente los componentes ácidos y básicos efervescentes para eliminar cualquier reacción. Los compuestos lábiles al calor pueden ser agregados subsecuentemente a la fase de granulación y los requisitos de manipulación de las materias primas totales pueden reducirse si algunos de los componentes de la formulación tienen características inherentes adecuadas de tableteado y no necesitan ser granuladas.

Una desventaja es que aún se requiere algún procesamiento después que la granulación ha sido secada y triturada. Muy a menudo esto conlleva un mezclado adicional para combinar más de las granulaciones separadas o para agregar compuestos lábiles al calor o lubricantes para tableteado. Molido adicional de las granulaciones puede ocurrir debido al desgaste en los mezcladores que puede ser deteriorante a las partículas de granulación. Otra desventaja es que los vapores de los fluidos granulantes son a menudo peligrosos y pueden ser desalojados, condensados y recolectados. En cualquier caso, debe proveerse la ventilación adecuada para prevenir que se acumulen niveles peligrosos de estos solventes.

3. Con líquidos reactivos

Uno de los agentes granulantes más efectivos para mezclas efervescentes es el agua. Debido al hecho de que la reacción efervescente se inicia con agua obviamente debe tomarse cuidado para controlar adecuadamente tal proceso si se desea mantener el carácter efervescente de la tableta terminada. A menudo este proceso es difícil de controlar debido a que la masa granulada debe ser secada rápidamente para detener la reacción efervescente. Se ha desarrollado y utilizado un proceso que usa agua como agente granulante para una masa que producirá una tableta efervescente por muchos años, para producir tabletas con usos finales que van desde antiácidos a enjuagues bucales reconstituibles hasta tabletas para limpiar la dentadura postiza.

Este proceso de granulación está basado en la adición de pequeñas cantidades de agua (0.1 a 0.5%) a una mezcla (de materias primas) que posee la uniformidad, compresibilidad y fluidez necesarios para producir tabletas de buena calidad pero que carezca de las propiedades aglutinantes necesarias. El agua adicionada libre actúa como un aglutinante. En la práctica, usualmente el agua es agregada en forma de rocío fino a componentes de la formulación seleccionados mientras se mezcla en un mezclador de aspas. Cuando se ha logrado la distribución uniforme del agua los constituyentes restantes son agregados consecutivamente con el mezclado adecuado para distribuir el agua a través de la masa. Las formulaciones y procesos descritos para tabletas con suplementos de potasio y tabletas de sales de baño (ejemplos 94 y 99, respectivamente) ilustran este método. Los ingredientes seleccionados para recibir el rocío de agua deben liberar fácilmente el agua adsorbida al resto de los componentes de la formulación.

en lugar de absorberla y ligarla internamente. Después que la formulación está completa, la granulación de flujo libre se transfiere directamente a las máquinas tableteadoras y se tabletea mientras está húmeda. Luego las tabletas comprimidas se pasan a través de un horno que causa que el agua sea removida-forzada internamente como agua de cristalización y por lo tanto sea estabilizada. Durante el proceso de calentamiento usualmente se experimenta un incremento sustancial en la dureza de la tableta. Utilizando más de un mezclador para alimentar un sistema de transferencia de granulación, un flujo continuo de granulación puede ser dirigido a las prensas de tabletas desde granulaciones preparadas en una base de lote a lote. Una desventaja distintiva de este proceso es que las formulaciones que contienen ingredientes susceptibles al ataque de la humedad o del calor no pueden ser preparadas sin que ocurra alguna degradación.

4. Otros métodos de granulación húmeda

El uso de una técnica de suspensión de aire y recubrimiento de reacción conocida como proceso Wurster se ha utilizado y reportado en la literatura [9] y en el Volumen III de este libro. Este proceso único consiste en suspender los materiales deseados en una corriente de aire, luego rociando la masa suspendida con agua u otros líquidos. La masa se granula, se seca y se recolecta en una operación.

D. Granulación en seco

La granulación seca puede lograrse con el uso de equipo de procesamiento especial conocido como un compactador de rodillos o Chilsonator. Estas máquinas comprimen polvos previamente mezclados entre dos rodillos de rotación contraria bajo extrema presión. El material resultante está en forma de un listón, hoja o pieza quebradizo -dependiendo de la configuración del rodillo. El material comprimido se reduce a un tamaño adecuado para propósitos de granulación de tableta. Las tabletas limpiadoras de tazas de sanitario descritas en el ejemplo 101 son preparadas por este proceso.

Otro procedimiento de granulación seca es la precompresión, en la cual precomprimidos o tabletas grandes son comprimidas utilizando equipo compactador de tabletas de elevado rendimiento y se muele hasta lograr las características de granulación deseada. Ambos procedimientos son utilizados para materiales que ordinariamente no se comprimirán utilizando las técnicas más convencionales de granulación húmeda y que requieran precompresión para incrementar la densidad o excluir aire atrapado debido a la porosidad.

Una mezcla simple de materias primas las cuales después de mezclar son adecuadas para compresión directa en tabletas, también puede ser considerada una forma de granulación en seco.

E. Operación de pretableteado

En muchos casos después de que la porción efervescente de la granulación se prepara, se agregan ciertos materiales que fueron retenidos a propósito durante el proceso de granulación. Éstos materiales son a menudo aquellos que podrían ser degradados por el calor o humedad presente en la preparación de granulación (por ejemplo, el ácido acetilsalicílico, las enzimas y los aceites de fragancias) o aquellos agregados en las etapas finales antes del tableteado, tales como los lubricantes. Los polvos lubricante son agregados tan cercanos al final del proceso de granulación como sea posible, de tal forma que recubran el resto de la granulación y proporcionan su máximo efecto. Los ingredientes presentes en pequeñas cantidades deben agregarse utilizando

las técnicas de dilución geométrica para asegurar aún más la distribución a través de la granulación. Si ingredientes líquidos tales como fragancias o lubricantes oleosos se incorporan a la formulación, es deseable mezclarlos separadamente lo suficiente con una pequeña porción de la granulación total o uno de los ingredientes de la formulación y luego agregar esta mezcla humedecida al remanente de la granulación. Si los aceites son agregados directamente a la granulación, es difícil de obtener una distribución equitativa y tenderán a aparecer pequeños bultos a través de la granulación. Los aceites se distribuyen efectivamente cuando se premezclan con bicarbonato de sodio granular.

La operación ideal de granulación y tableteado desde un punto de vista de costo y eficiencia es el de compresión directa sin granulación previa. Este proceso, que puede ser factible para algunas tabletas efervescentes, en general es difícil de llevar a cabo. A modo de que sea directamente compresible, la distribución del tamaño de partícula de todas las materias primas utilizadas en la formulación debería ser casi la misma y debería tener propiedades inherentes de compresibilidad. Muchas de las materias primas utilizadas en las tabletas efervescentes están disponibles en una forma granular fina; otras, que están disponibles en tamaño de partícula más grandes pueden molerse al tamaño deseado. El problema ocurre cuando una porción grande de la formulación está compuesta de partículas que son más pequeñas que el promedio. En este caso se requiere granulación. La adición de pequeñas cantidades de sustancias finamente pulverizadas puede usualmente acomodarse si la masa de la formulación es granular y de flujo libre, en tal caso, las partículas finas llenarán los vacíos entre las partículas más grandes y se mezclará ampliamente a través de la granulación. Si las granulaciones se preparan adecuadamente, las operaciones de tableteado correrán sin dificultad.

F. Tableteado

Las granulaciones efervescentes son tableteadas de la misma forma que las granulaciones de tabletas convencionales (discutido en detalle en otros capítulos de este volumen). Los controles comunes del proceso son peso, espesor y dureza de tableta. Una vez que las tableteadoras están operando y han sido debidamente ajustadas, estos parámetros serán relativamente constantes si la granulación es de buena calidad. Variaciones significativas indican el desarrollo de problemas y las tabletas que salgan de la prensa deberán ser examinadas cuidadosamente buscando signos de alguna dificultad. Si ocurren problemas, serán causados en su mayoría por un aglutinamiento deficiente (evidenciado por el laminado o capeado de tabletas) y lubricación inadecuada (evidenciado por adherencia en la superficie de la tableta y adherencia en la pared de la matriz). Debido a que muchas tabletas efervescentes son grandes en diámetro, el laminado o capeado puede detectarse fácilmente presionando la tableta entre el pulgar y los dedos índice y medio a través del diámetro de la superficie circular. Un examen de la interfase rota revelará la presencia de laminación y capas o estrías definidas pueden verse dentro de la tableta. A medida que la severidad de la laminación aumenta, el capeado se vuelve evidente; esto es cuando la superficie superior de la tableta se separa del cuerpo de la tableta. Un ajuste en la disminución de la dureza de la tableta puede liquidar este problema, si pudieran producirse tabletas de calidad adecuada a niveles de dureza debajo de los cuales ocurre el capeado. Una disminución súbita de la dureza de la tableta con un aumento concomitante en el ajuste de presión (que normalmente aumenta la dureza) es indicativo de una falla del sistema aglutinante a esa presión. Una reducción en la presión deberá resultar en un regreso a las tabletas de calidad esperada.

Pueden inferirse evidencias de dificultades en la lubricación de una pérdida en el brillo o resplandor de la superficie de la tableta cuando se sostiene de tal forma que la luz se refleje sobre ella. La adherencia de la granulación al equipo de tableteado producirá en la superficie de la tableta

pequeñas abolladuras llamadas adherencias. Una cuidadosa observación del borde de la tableta puede detectar etapas tempranas de adherencia a la pared de la matriz, vistas como líneas o rayones perpendiculares a la cara de la tableta. Estos son causados por pequeñas cantidades de granulación adhiriéndose a la pared de la matriz. Si no se soluciona, esta situación aumentará en severidad y las tabletas no se eyectarán libremente de la cavidad de la matriz.

Las modificaciones en los sistemas aglutinantes y lubricantes contenidos en la formulación pueden resolver estos problemas; pero como se mencionó previamente, los efectos tanto de aglutinantes como de lubricantes son deteriorantes para la desintegración de la tableta y en el caso de los lubricantes en la dureza de las tabletas. Las formulaciones deben ser adaptadas individualmente para lograr un aglutinamiento y lubricación adecuados con mínimos efectos negativos para las tabletas terminadas.

La preparación de tabletas efervescentes de dos capas es posible aunque requiere un equipo especial de tableteo; es difícil debido a que se necesita aglutinamiento y lubricación adecuados para ambas capas las cuales usualmente difieren en composición una de la otra. Esta técnica se utiliza para separar ingredientes activos para propósitos de estabilidad y para crear una diferencia visual entre capas con el uso de colores. Las diferencias en la composición permitirán que cada capa espumar a índices diferentes. Esto es útil para un efecto de color en la solución cuando se usan diferentes colorantes, o por razones funcionales cuando se desea la liberación de un ingrediente en la solución previa a la del segundo ingrediente. El pH de la solución puede ser controlado de esta manera si, por ejemplo, la etapa más soluble es ácida y es subsecuentemente neutralizada e incluso alcalinizada mientras la capa básica se disuelve. En tabletas convencionales, la separación de fármacos por razones de estabilidad se logra usualmente mediante encapsulación. Los materiales encapsulados frecuentemente no son aceptables en preparaciones efervescentes si se desean soluciones claras debido a sus lentos índices de solubilidad en agua.

III. Operaciones de fabricación

La fabricación a gran escala de tabletas efervescentes se hace mejor utilizando un procedimiento de tipo lote continuo. Como en la mayoría de procesos de fabricación de tabletas que requieren una fase de granulación, no es adecuado un sistema de alimentación y salida continua. Una excepción podría ser un proceso de extrusión que permita un flujo continuo de material durante la granulación.

En las figuras 44 y 45 se ilustran dos diferentes procesos. El proceso en la figura N° 44 requiere más equipo y espacio que el descrito en la figura N° 45 si se va a obtener un flujo continuo de material. En el proceso mostrado en la figura N° 44, las materias primas se traen desde un almacenamiento o área de espera, hacia el área de fabricación y se pesan en cantidades adecuadas de lote. Cualquier proceso que pueda requerirse, tal como molienda, se hace antes que tome lugar el pesado, debido a que el rendimiento de las cantidades exactas de lote sometidas a preprocesamiento serán menores que el 100%, debido a factores tales como pérdida en el equipo, derramamiento y generación de polvo. Algunos fabricantes prefieren pesar las materias primas en un área diferente a la de fabricación a modo de reducir las posibilidades de un error en la composición-en la cantidad o en la materia prima específica pesada. Una vez pesadas, las materias primas se transfieren a las mezcladoras apropiadas y se prepara la masa que será granulada. Los mezcladores más pequeños son utilizados para mezclar materias primas tales como líquidos o sustancias colorantes previo a su transferencia a las mezcladoras más grandes. Se usan dos mezcladoras para preparar la granulación de tal forma que provean un flujo continuo de material. Mientras que un lote, recién preparado, se transfiere a los hornos de secado, un segundo lote se encuentra en el proceso

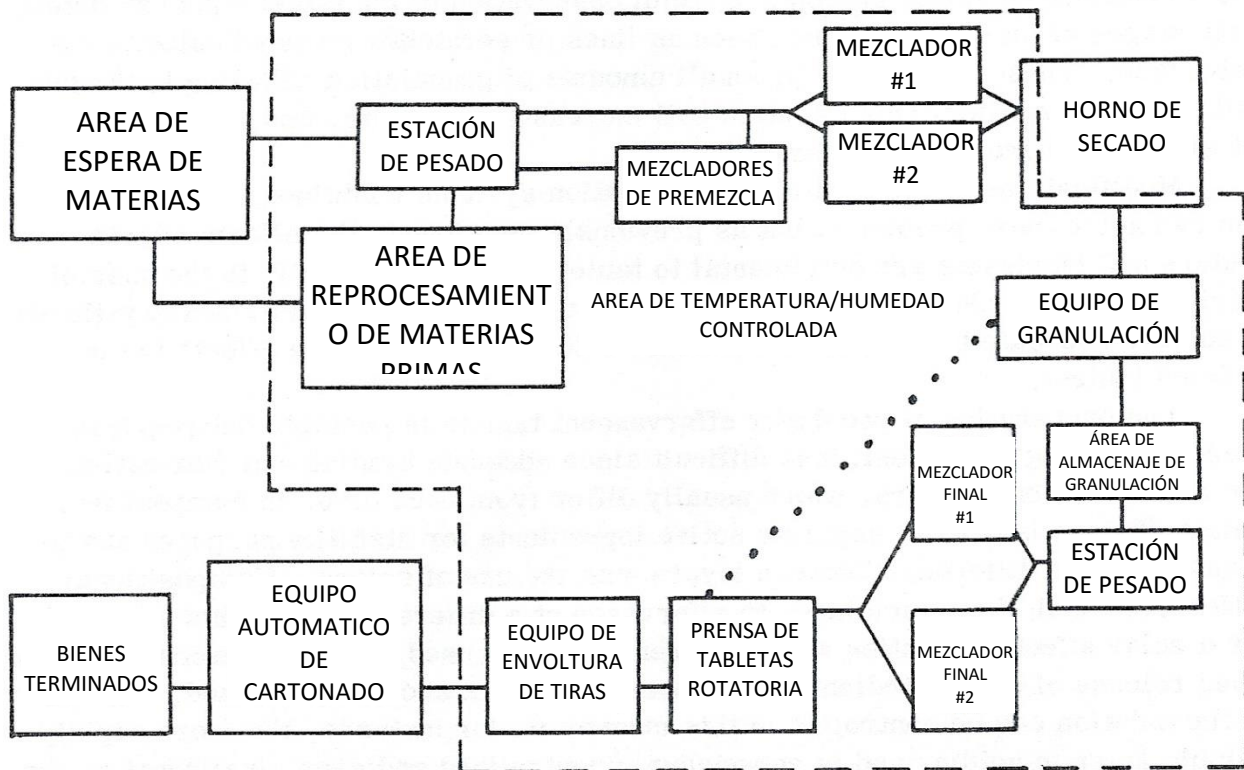


Figura N° 44. Carta de flujo de fabricación

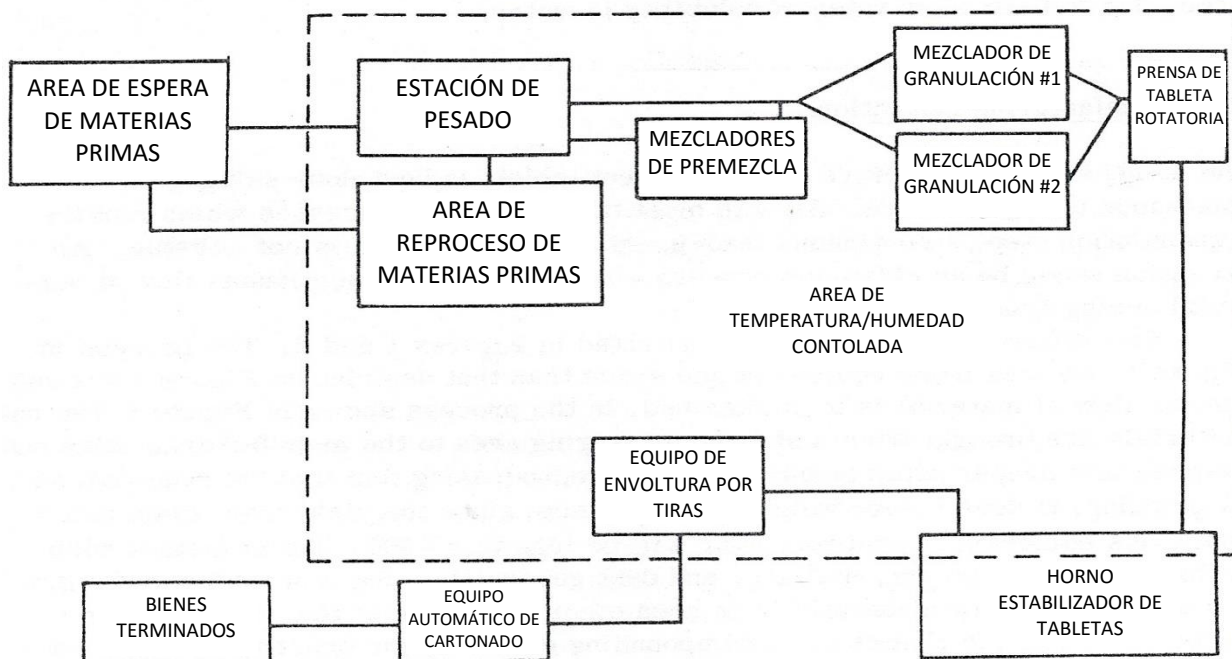


Figura N° 45. Flujograma de fabricación

de preparación. El tiempo necesario para preparar un lote no debería ser más largo que el tiempo necesario para vaciar el otro mezclador, si se va a mantener un flujo continuo de granulación. Después de pasar a través del horno de secado, la masa se pasa a través de equipo apropiado para producir los gránulos del tamaño satisfactorio deseado para el tableteado. En este punto, la granulación debe ser recolectada si se han retenido ingredientes lábiles al calor para su adición después que se haya completado el proceso de calentamiento. Luego se pesan cantidades apropiadas de granulación nuevamente y se mezclan con los ingredientes retenidos en los mezcladores finales. En este punto también se usan dos mezcladoras para proveer un flujo continuo de material como se describió anteriormente. Una vez mezclada la granulación recién completada se transfiere a la tableteadora; las tabletas comprimidas se transfieren al equipo de envoltura por tiras (ver sección VI. C para detalles de esta operación) y las tabletas envueltas se transfieren a un equipo automático de acartonado y finalmente al almacenaje como bienes terminados y listos para embarque, después de recibir la aprobación necesaria de garantía de calidad.

Si no se agregarán materiales adicionales después de granular, la granulación puede ser transferida directamente a la tableteadora para compactación como se indica en la línea punteada de la figura N° 44, saltando las operaciones de un segundo pesaje y mezclado. Todas las áreas de proceso contenidas en el área de la línea discontinua deberán mantenerse a la temperatura y baja humedad adecuadas (Sección II. A). El equipo de envoltura por tiras debe estar separado del equipo de granulado y tableteado para minimizar la posibilidad de características de sellado deficientes debido al polvo arrastrado por el aire.

El proceso ilustrado en la figura N° 45 es el utilizado cuando la granulación se prepara con un fluido reactivo y no se agregan componentes adicionales después de que se completa la granulación (Sección II. C. 3). Este proceso es similar al descrito anteriormente, hasta el punto donde la granulación deja los mezcladores en los cuales es mezclada. Del mezclador, la granulación levemente aglutinada se transfiere directamente a la tableteadora y las tabletas compactadas se pasan a través de un horno estabilizador-la última porción del cual es realmente un área de enfriamiento para reducir la temperatura de las tabletas antes del empaque. Nótese que en ambos procesos solamente el área de carga y descarga del horno se encuentran en el área deshumidificada. Debido al elevado costo del equipo de control de temperatura y humedad y a la energía requerida para su operación, pueden lograrse ventajas económicas si el área de ambiente controlado se mantiene a un mínimo. Los procedimientos de envoltura por tiras y cartonado se dan como se describe previamente en un área separada provista para el equipo de envoltura por tiras.

IV. Evaluación de tableta

Los parámetros importantes en la evaluación de tabletas efervescentes pueden dividirse en propiedades físicas y químicas. La evaluación de su efectividad en su uso prescrito no se discute (por ejemplo, si una tableta de solución para limpieza de dentaduras realmente limpia dentaduras).

A. Propiedades físicas

El tiempo de desintegración de la tableta es una de las características más importantes debido a que el efecto visual de la tableta que se disuelve y su carbonatación subsecuente son las razones principales para el uso de sistemas efervescentes en lugar de proporcionar un mecanismo para la desintegración de la tableta. Obviamente, hay muy poca ventaja sobre las tabletas comprimidas

no efervescentes sino se obtiene una rápida desintegración. Los factores previamente discutidos que pueden retardar la desintegración de la tableta, son concentraciones excesivas de materiales insolubles en agua o sistemas aglutinantes demasiado eficientes. La dureza excesiva de la tableta puede también reducir la esperada rapidez de desintegración. Como en las tabletas convencionales, desintegración es diferente de disolución debido a que una tableta efervescente se puede desintegrar rápidamente en fragmentos o partículas lentamente solubles. Usualmente esto es un distintivo negativo debido a que un residuo lentamente soluble es antiestético y el efecto total de los ingredientes funcionales no se obtiene hasta que estén en solución. Una tableta adecuadamente formulada se desintegrará y disolverá rápidamente usualmente en 1 o 2 minutos.

Las pruebas de tiempo de desintegración involucran colocar la tableta en un volumen estándar de agua a una temperatura específica inicial del agua y un registro del tiempo en el cual la tableta se desintegra. El volumen y temperatura del agua dependen del tipo de producto que está siendo probado. Es más realista si ambas son las que serán utilizadas por el consumidor. Se dan ejemplos en la tabla N° 46. A menudo las tabletas efervescentes flotarán a la superficie de la solución previo a su completa desintegración, haciendo que sea difícil una determinación precisa del tiempo de desintegración. Esto ocurre cuando la densidad de la masa de la tableta y las burbujas adheridas a ella se vuelven menores que la densidad de la solución en la cual se está desintegrando. Se necesita en este punto una observación cuidadosa de la tableta mientras se desintegra para determinar el verdadero tiempo de desintegración.

Otras dos propiedades físicas importantes de la tableta efervescente son la dureza y la friabilidad. Como en las tabletas convencionales, estos criterios están interrelacionados, dependiendo de los componentes de la formulación. Generalmente con tabletas efervescentes mientras más dura es la tableta menor es la friabilidad. Ambos parámetros son indicativos de cómo la tableta resistirá los rigores de la manipulación después de la compresión. Los sistemas de empaque automático probablemente proporcionan el mayor abuso a las superficies de tabletas después de la compresión. Muchas tabletas efervescentes comercializadas son grandes en diámetro y se astillan fácilmente en sus bordes durante el manipuleo. La elección de equipo de tableteado apropiado, especialmente las configuraciones de bordes biselados pueden minimizar el astillado de los bordes. La dureza relativa de las tabletas efervescentes puede modificarse ajustando la proporción del espesor de la tableta al diámetro de la tableta. Mientras más cercana sea esta proporción a 1, más dura será la tableta. A menudo este enfoque no es útil, sin embargo, debido a que las tabletas gruesas son difíciles de empaquetar adecuadamente en bolsas individuales herméticamente selladas. Mientras que la

Tabla N° 46. Volumen y temperatura del agua utilizada en pruebas de desintegración de tabletas efervescentes

Tableta	Volumen de agua (ml)	Temperatura del agua (°C)
Antiácida-analgésica	120-180	15-20
Limpiador de dentadura	120-150	40-45
Bebidas saborizada	180-240	10-15
Enjuague bucal	20-30	20-25
Limpiador de taza de excusado	4000-6000	20-25

tableta se vuelve más gruesa, el área de sellado de la bolsa se somete a un mayor estiramiento, aumentando la probabilidad de bolsas con fugas. Esto se discutirá el mayor detalle en la sección VI.C.5 de este capítulo.

La dureza de la tableta se mide utilizando los probadores estándar de dureza disponibles para la industria farmacéutica. Un Roche Friabilator es útil para medir la friabilidad de la tableta.

Otra propiedad física importante es el peso de la tableta. Esta es una función de los ajustes de la formulación y equipo de compresión, como en el caso de las tabletas convencionales. Buenas prácticas de fabricación resultarán en tabletas que cumplan las pruebas de variación de peso compendial que se discuten en otros lugares de este volumen.

B. Propiedades químicas

Una propiedad química interesante, tal vez única de las tabletas efervescentes, es el pH de solución generado cuando la tableta se disuelve. Debido a la naturaleza de los componentes del sistema efervescente, se forman sistemas tampón y por ello pueden obtenerse lecturas discretas de pH. La medición consistente del pH de solución es una señal de una buena distribución de la materia prima dentro de la tableta. Una amplia variación en el pH de solución de una tableta a tableta es indicativo de una granulación no homogénea previa directamente al tableteado. Una diferencia consistente de pH -de la que se observa normalmente para un producto-en un lote particular de tabletas es indicativo de un error de pesaje de un compuesto o una materia prima. El pH de la solución es importante por razones de sabor en un producto destinado a la ingestión. A menudo los productos antiácidos se formulan para proveer un pH ligeramente ácido que aumente el sabor de la solución, particularmente si se usan sabores cítricos o de mora. Los productos que son saborizados con menta se formulan mejor cuando la solución sea neutra o ligeramente alcalina. El pH de la solución puede ser funcionalmente importante para algunos productos efervescentes. Un limpiador de taza de inodoro debe ser ácido en lugar de alcalino para disolver los depósitos de calcio y hierro de la porcelana. Un limpiador de dentadura puede ser ácido para máxima solubilidad de cálculos o de neutro a ligeramente alcalino para potenciación de los agentes oxidantes típicos utilizados en estas formulaciones.

El pH de la solución se mide con instrumentos adecuados en volúmenes y temperaturas de agua estandarizados. Esto se hace convenientemente después de las mediciones de tiempo de desintegración. El pH debe medirse en un momento específico después de que la tableta haya sido colocada en el agua debido a que no es inusual para las soluciones efervescentes un cambio en el pH en reposo. Esto se debe a la descomposición constante del ácido carbónico a dióxido de carbono gaseoso y agua dentro de la solución. Si están presentes materiales lentamente solubles, debe darse un tiempo adecuado para que los ingredientes se disuelvan (después que ocurra la desintegración de la tableta) antes que se realicen las mediciones de pH.

Otra propiedad química importante para las tabletas que contengan ingredientes activos ensayables es el ensayo de uniformidad de contenido. Este es el mismo para cualquier forma de dosificación tableteada y se discute en otros lugares de este volumen. Se acepta usualmente una variación del 10% de la cantidad teórica de ingrediente activo.

V. Estabilidad efervescente

La estabilidad de tabletas efervescentes puede discutirse en dos partes diferentes. Una trata con la degradación de fármacos u otros ingredientes funcionalmente activos y la otra con la estabilidad del sistema efervescente por sí mismo. Sin embargo, Éstas no son mutuamente

excluyentes, si la porción efervescente de la tableta es inestable y se ha descompuesto, la estabilidad del componente ensayables activos es de poca importancia para el formulador. Esta sección trata con la estabilidad de los sistemas efervescentes comunes todas las tabletas efervescentes y no a la estabilidad de componentes particulares compuestos dentro de los sistemas efervescentes que son peculiares a cada formulación.

Los sistemas efervescentes no son estables en presencia de humedad. Las cantidades traza de humedad pueden activar el sistema efervescentes durante el almacenamiento prolongado y descomponer la tableta previo a su uso. Para empeorar la situación, las tabletas efervescentes son higroscópicas y absorberán suficiente agua para iniciar la degradación si no se empaacan adecuadamente.

A. Métodos para lograr estabilidad

Aparte de la fabricación de tabletas efervescentes en atmósfera controlada de baja humedad, la eliminación o inactivación de agua libre dentro del sistema efervescente es la clave de la estabilidad. Es esencial una elección de los tipos adecuados de materias primas. A menos que se escoja a propósito la forma hidratada de una materia prima, todas las materias primas utilizadas deben estar en su forma anhidra. Muchas materias primas anhidras que se preparan a partir de formas hidratadas se vuelven higroscópicas y absorben o adsorben fácilmente agua del aire. En tales casos, el secado de estas materias primas previo a su uso puede ser crítico. El conocimiento de posibles hidratos formados durante el procesamiento (que no están presentes al principio) es útil, especialmente si se usa agua libre como un agente granulante. Materiales tales como el ácido cítrico y carbonato de sodio formaran hidratos fácilmente. Es posible que las tabletas que contengan hidratos formados durante el procesamiento parezcan ser estables cuando se examinan por primera vez, pero se descompondrán lentamente conforme estos hidratos sean liberados con el tiempo. Algunos materiales, tales como las sales citrato anhidras, formaran hidratos estables y actuarán como desecantes internos efectivos, para aumentar verdaderamente la estabilidad de la tableta con el tiempo bajo ciertas condiciones.

Se ha encontrado que el carbonato de sodio anhidro finamente dividido es un agente estabilizante efectivo para tabletas efervescentes cuando se incorpora a formulaciones hasta cerca del 10% p/p de la concentración de bicarbonato de sodio. Se ha teorizado que la sal anhidra absorbe preferencialmente cualquier traza diminuta de agua libre presente, produciendo formas hidratadas estables. Otro método de estabilización de carbonato de sodio se encuentra en la literatura de patentes [10]. En este método, el bicarbonato de sodio utilizado en la formulación se calienta de tal forma que cerca del 2 al 10% p/p se convierte en carbonato de sodio. La estabilización del sistema efervescente resulta del cambio químico que ocurre en la superficie de partícula exterior, formando una barrera que retarda la reacción con la fuente de ácido contenida en la formulación.

La adición de sustancias que disminuyen la higroscopicidad de las mezclas efervescentes puede también proveer un efecto estabilizante. Se ha intentado la encapsulación de las fases ácidas o bicarbonato; sin embargo, la solubilidad de la tableta se reduce ampliamente debido a la naturaleza lentamente soluble de los materiales de encapsulamiento. La estabilización del sistema efervescente es también posible si el bicarbonato de sodio se mezcla con una solución diluida de goma guar, seguida por el secado y reducción del tamaño de partícula [11], o si se mezcla con una cantidad tan poca cerca de 0.5% de albúmina láctica, caseína o albúmina de soya con la preparación efervescente total [12].

B. Pruebas de estabilidad y vida de anaquel

Las pruebas de estabilidad y predicción de la vida de anaquel para las tabletas efervescentes no son complicadas; los principios cinéticos usuales de la ecuación de Arrhenius pueden aplicarse a los datos obtenidos de las siguientes pruebas. Cada tableta se sella herméticamente en una bolsa laminada de aluminio de tamaño estándar. Las bolsas se colocan a 25, 37, 45 y 60 °C, después de que se miden y registran los espesores de tableta y aluminio de la bolsa. Si ocurre descomposición, pequeñas cantidades de dióxido de carbono gaseoso se liberaran dentro de la bolsa, causando que ésta se hinche. El grado de hinchamiento, medido por el incremento en el espesor de la bolsa, está relacionado a la cantidad de gas formado. Puede construirse un aparato para que el espesor inicial de la tableta empacada se asigne a una lectura cero en una escala de medida ajustable mientras se aplica un peso constante. Un incremento de menos de 1/16 de pulgada, es considerado insignificante. Aún cuando la descomposición del producto puede ser pequeña, el hinchamiento de las bolsas es considerado un criterio de estabilidad importante. La mayoría de productos que efervescentes se venden empacados de esta forma y los empaques hinchados no son fácilmente aceptados por el consumidor.

Un método alternativo de medir la estabilidad del sistema efervescente con el tiempo, es ensayar las tabletas mismas para contenido total de dióxido de carbono. Esto se hace fácilmente siguiendo procedimientos establecidos para ensayos de polvo de hornear que han sido desarrollados por la Asociación Oficial de Químicos Agrícolas [13]. Éste método usa un aparato de desplazamiento de volumen líquido conocido como el Aparato de Chittick. Una muestra de tableta se pulveriza y una porción del polvo se pesa con exactitud y se coloca en un frasco, dentro del cual se introduce una solución ácido-agua. La cantidad de dióxido de carbono liberado de la muestra se mide volumétricamente por el desplazamiento de una solución contenida en una probeta; es esencial, por supuesto, que la solución no debe ser absorbente de dióxido de carbono. Luego se calcula el porcentaje de peso del dióxido de carbono utilizando correcciones de temperatura y presión adecuadas.

C. Mediciones de estabilidad en proceso

Obviamente no es una técnica aceptable colocar muestras de cada lote de tabletas a temperaturas elevadas y esperar que ocurra hinchamiento para determinar si las tabletas son inestables. Se necesitan métodos de garantía de calidad rápidos y precisos para determinar si cada lote de tabletas será estable durante la vida de anaquel esperada del producto. Debido a que cualquier descomposición es impulsada por cantidades traza de agua, han sido desarrollados varios métodos que miden el contenido de agua residual ya sea directa o indirectamente.

Los métodos convencionales de pérdida por secado no son útiles para los sistemas efervescentes que contienen carbonatos, debido a que el calor generado en el aparato de prueba expulsará dióxido de carbono gaseoso, produciendo lecturas falsas de pérdida de peso. Ensayos acuosos utilizando el procedimiento de titulación Karl Fischer usualmente no son útiles debido a que el contenido de agua a ser medido es demasiado bajo para ser determinado de forma precisa. Un mejor método, pero aún no el ideal, es el secado en vacío hasta un peso constante de tableta sobre ácido sulfúrico concentrado. Este procedimiento, aparte de consumir tiempo y potencialmente peligroso debido al ácido utilizado, carece de la exactitud necesaria. Probablemente no se detectaría inicialmente

hidratos estables formados durante el procesamiento que podrían descomponerse subsecuentemente y liberar agua libre, iniciando la reacción efervescente.

Una técnica aceptable utilizando un calorímetro de Parr modificado (ilustrado en la figura N° 46) se ha utilizado por muchos años. Las tabletas se sellan dentro de una cámara cerrada ajustada con un medidor de presión con una escala que varía desde 0 a 60 lb/plg.². se deberán colocar Suficientes tabletas en la cámara para dejar un espacio de aire mínimo a modo de evitar lecturas erróneas debido a la expansión de aire. Conforme aplique calor externamente desde una fuente de temperatura constante, cualquier cantidad traza de agua será liberada, causando que la reacción efervescente comience y libere dióxido de carbono. La presión del gas desarrollado se mide en el medidor, estando relacionada directamente a la cantidad de agua potencialmente problemática contenida en la tableta. A través de experimentación es posible producir una tableta efervescente estable la cual, cuando se prueba por este procedimiento, da una lectura de rango medio en el medidor de presión. Al hacer esto, puede realizarse una correlación entre el contenido de humedad de las tabletas, la prueba de estabilidad a elevada temperatura, la temperatura de la prueba de baño de agua y el tiempo de exposición en el baño de agua.

En la práctica, varios lotes del producto se preparan con un contenido de humedad que varía de lote a lote. Estos se empaacan y colocan en ambientes con un rango de temperaturas controladas tales como 25, 37, 45 y 60 °C. Con el tiempo, las diferencias en la estabilidad de los productos de prueba se volverán evidentes y se puede determinar una línea divisoria entre un producto estable e inestable. Corrientemente, las pruebas de calorímetro son conducidas con temperaturas y tiempos de exposición variables hasta que se determina un rango razonable de valores relacionados al contenido de humedad de cada lote de producto.

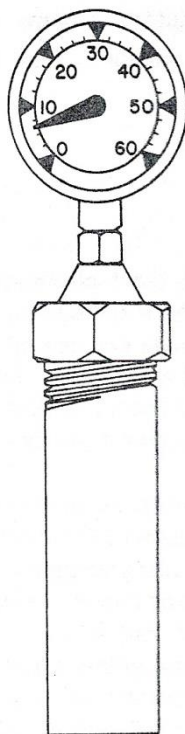


Figura N° 46. Calorímetro de Parr modificado utilizado para medición de la estabilidad de tabletas

Luego, estos datos son correlacionados con aquellos de las pruebas de temperatura elevada, resultando en una especificación para un producto estable como se midió a través de la prueba de calorímetro. Las especificaciones establecidas y el método de prueba pueden ser incorporados fácilmente en los procesos de garantía de calidad debido a que el método del calorímetro es rápido y confiable. En una comparación de dos productos, los datos acumulados para un producto-aún cuando los dos sean similares en composición efervescente-no debe relacionarse el uno con el otro, especialmente si los aditivos en el primero difieren de los del segundo. Cada producto debe probarse ampliamente de acuerdo al procedimiento arriba descrito y asignársele su propia especificación de estabilidad.

VI. Empaque

A. Control de la humedad

Debido a que las tabletas efervescentes son higroscópicas, deben ser protegidas de la humedad atmosférica si se espera una vida de razonable anaquel. Cualquier absorción de humedad iniciará la reacción efervescente; por lo tanto, los empaques para tabletas efervescentes deben tener sellos herméticos sin importar el tipo de depósito. Los depósitos de uso múltiple, tales como tubos o botellas, deben tener cierres que puedan ser resellados después de que cada tableta sea retirada. Las operaciones de empaque deben conducirse en ambientes de baja humedad (un máximo de humedad relativa de 25% a 25 °C) similares a aquellas requeridas para el granulado y el tableteado si se desea mantener la estabilidad a largo plazo que las tabletas.

B. Configuraciones de empaque y materiales

Las tabletas efervescentes se encuentran usualmente empacadas en vidrio, plástico o tubos de metal o en bolsas individuales de papel aluminio unidas que formen una tira de tabletas de tamaño conveniente.

El vidrio ofrece el más elevado grado de protección a la humedad de los materiales de empaque no flexibles; sin embargo existen limitaciones inherentes, tales como rompimiento y el costo de embarcar un paquete pesado. Debido a que un empaque individual en vidrio no es factible económicamente, deben utilizarse cierres a prueba de humedad para estos depósitos de uso múltiple. Las tapas metálicas con un recubrimiento de papel aluminio encerado, relleno de pasta de papel, usualmente prueban satisfactoriedad cuando se abren y cierran repetidamente; si se cierran adecuadamente después de cada uso, la humedad se excluye del interior del empaque. Muchas tabletas efervescentes son bastante grandes, casi de una pulgada de diámetro y no se prestan a un llenado al azar en una botella de vidrio como lo harían tabletas más pequeñas. Éstas tabletas se empacan al apilarlas una sobre otra en un tubo de vidrio o plástico ligeramente más grande en diámetro que las tabletas y aproximadamente de 5 pulgadas de alto. De esta manera un mínimo de espacio de aire rodea a la tableta previo a su uso. Debido a que la humedad puede entrar en un depósito de vidrio solamente a través del cierre, la tableta superior sirve como un desecante y protege al resto de las tabletas en el empaque. Sin embargo, una vez que el depósito se abre, se disminuye la protección contra la humedad toda vez que el espacio de aire se vuelve más grande conforme se usen las tabletas. Esto puede ser especialmente problemático si se permite que aire húmedo entre al tubo. En cualquier caso, las tabletas deben utilizarse rápidamente o las últimas serán no reactivas cuando se coloquen en agua, debido a la reacción completa que ha ocurrido lentamente en el depósito previo a su uso. Los tubos de plástico no son tan protectores como el vidrio debido a la permeabilidad vapor humedad de los materiales plásticos de empaque.

Las tabletas con un orden bajo de higroscopicidad pueden empacarse satisfactoriamente en tubos plásticos con cierres a prueba de humedad. Se pueden construir tapas especiales con una cámara que contenga sílica gel u algún otro desecante que absorba vapor de humedad preferentemente que entre a través del cierre. Tubos metálicos moldeados y sin soldadura, a menudo hechos de aluminio, se usan comúnmente en Europa para empacar tabletas efervescentes. Éstos son tan impermeables a la humedad como los tubos de vidrio; tapas plásticas de ajuste a presión que pueden contener una cámara desecante son utilizados como cierres.

Las tabletas efervescentes son frecuentemente envueltas en tiras de bolsas individuales ordenadas en tiras de tamaños convenientes y apiladas en una caja de cartón. Cada tableta está herméticamente sellada en su propio depósito y no se expone a la atmósfera hasta el momento de su uso. Muchos materiales de empaque flexibles diferentes están disponibles para empaque, pero muy pocos son adecuados para proteger las tabletas efervescentes del vapor húmedo o del daño físico. Recientemente, algunas tabletas efervescentes producidas en Europa se han vuelto disponibles empacadas en blíster de plástico termoformado con aluminio en la parte posterior. Éste tipo de empaque requiere que la tableta sea empujada a través del aluminio en la parte posterior presionando el blíster. Las tabletas empacadas de esta manera deben ser lo suficientemente duras como para no quebrarse cuando sean removidas de su empaque. Las tabletas efervescentes más grandes en diámetro y relativamente delgadas no pueden fabricarse lo suficientemente duras para soportar la fuerza requerida para removerlas de este tipo de empaque.

Una nueva película transparente conocida como Aclar tiene una índice de transmisión muy baja de vapor húmedo y protegerá adecuadamente las tabletas efervescentes, pero es demasiado costosa para ser competitiva con el material estándar utilizado ampliamente en la industria, es decir, laminados de papel aluminio sellables por calor.

El papel de aluminio es una barrera absoluta flexible a los gases, vapor de agua y a luz. De hecho es no tóxico y es inmune al ataque microbiológico. Tiene una excelente conductividad térmica convirtiéndolo así en una excelente elección para operaciones de sellado por calor de tiras de empaque.

Los laminados de papel aluminio están compuestos de varias capas de diferentes materiales adheridos el uno con el otro. En algunos casos se aplica una base de pintura o un lavado a la superficie de una capa para promover la adherencia de la capa adyacente. Shellac o copolímeros del ácido etilacrílico son utilizados comúnmente como capa base. La capa exterior del laminado es típicamente alguna forma de papel, quizás glassine, bond o papel de bolsa comprimido. Esta capa provee una superficie para impresión, protege el papel aluminio contra la abrasión y proporciona apoyo mecánico al laminado entero. Un laminado impreso permite la identificación de cada unidad de tableta después de su remoción de la tira. La siguiente capa es polietileno-aproximadamente de 0.005 de pulgada de espesor-que adhiere el papel a la capa de papel aluminio. El papel aluminio puede tener un rango de espesor desde 0.00035 a 0.001 pulgadas. Papel aluminio de 0.001 pulgadas de espesor proveerá las propiedades de barrera necesarias para el laminado de empaque. Se pueden utilizar materiales más delgados, aunque puede ocurrir una pérdida de la protección contra la humedad debido a la posibilidad de la formación de perforaciones en el papel a través de las cuales pasara el vapor húmedo. Mientras más delgado sea el papel aluminio enrollado, mayor será el número de perforaciones que estarán presentes. La capa interior consiste en un material sellable por calor tal como el polietileno, también aproximadamente de 0.001 plg. de espesor. También están disponibles laminados con sellos térmicos que consisten de copolímeros acrílicos tales como el Surlyn. Se ilustra en la figura N° 47 una típica estructura laminada.

C. Envoltura en tiras

En una típica operación de empaque, un diagrama del cual se muestra en la figura N° 48, dos láminas (o redes) del laminado convergen y pasan a través de un par de cilindros correlativos calentados,

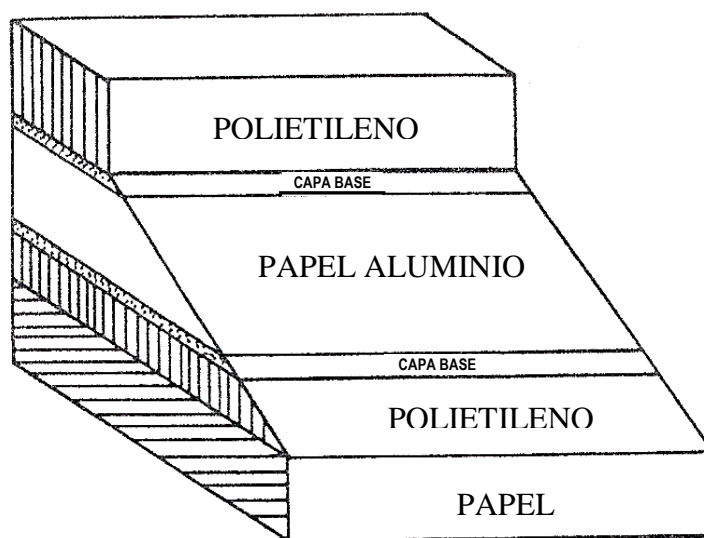


Figura N° 47. Estructura laminada de empaque típica

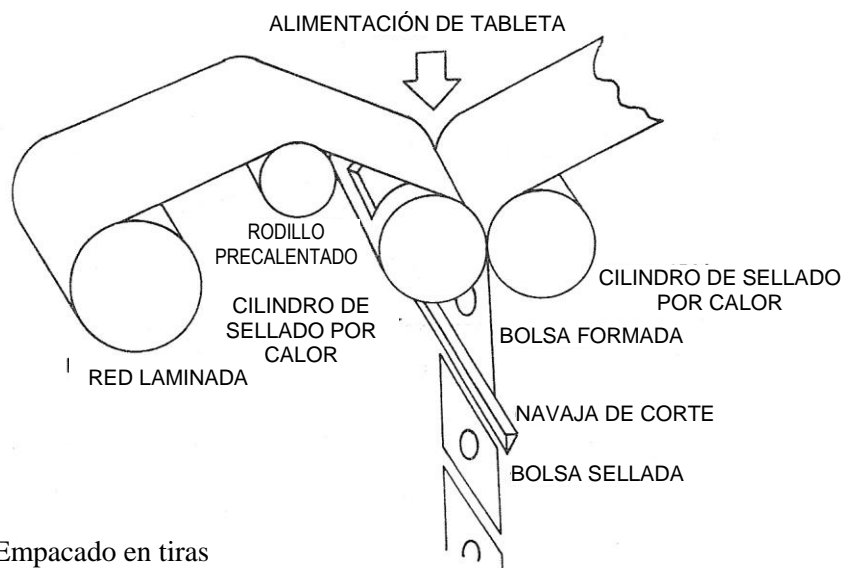


Figura N° 48. Empacado en tiras

Cada uno conteniendo apropiadas cavidades que corresponden exactamente en profundidad y dimensiones a la tableta que será empackada. Las tabletas son alimentadas entre las láminas convergentes sincronizadamente con las cavidades del cilindro de tal forma que no sean pulverizadas. Las dos láminas de laminado de papel aluminio alrededor de cada cavidad se calientan por contacto con la superficie del cilindro, y se someten a presión entre los cilindros formando el sello térmico. Los cilindros están gravados con un modelo acordeonado o cruzado para garantizar un sello efectivo. Mientras la Bolsa formada se aleja de los cilindros calientes, la temperatura del laminado cae, causando que las dos capas de sellos térmicos se adhieran. Luego la

hoja se corta automáticamente en la configuración adecuada y se perfora para permitir la remoción de una bolsa sin afectar el área sellada de la bolsa adyacente.

La integridad del sello de las bolsas completadas es de importancia primordial, debido a que sin un buen sello, la humedad entrará en la bolsa y descompondrá la tableta previo a su uso por el consumidor. Los sellos deficientes en operaciones de enrollado en tiras a alta velocidad pueden

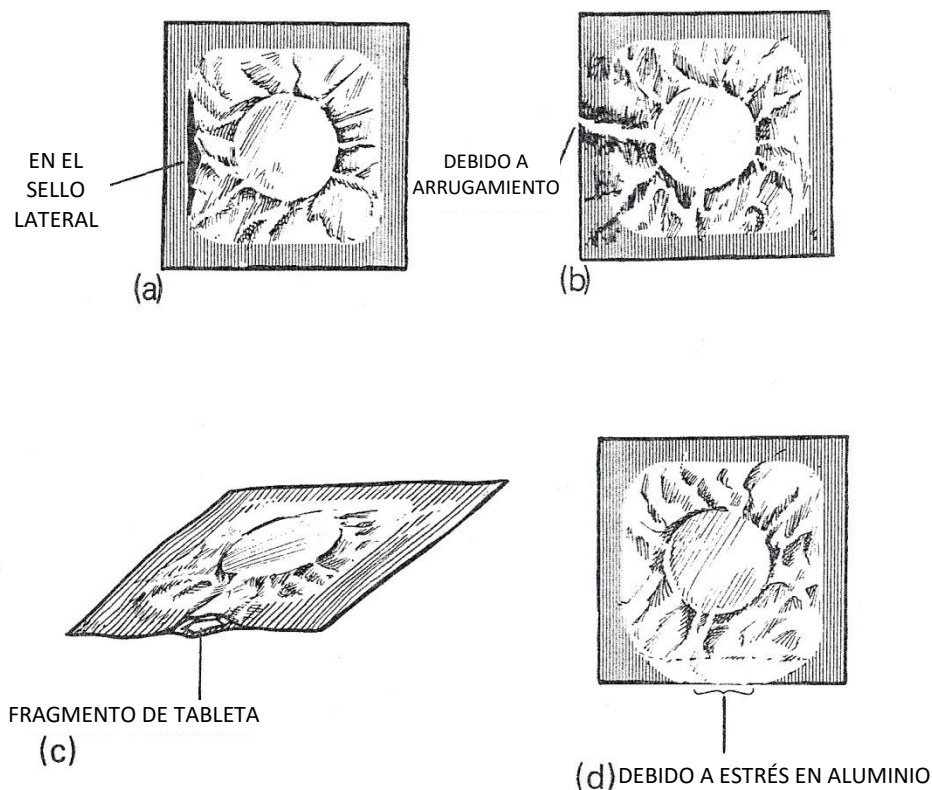


Figura N° 49. Sellos de aluminio laminado pobres. (a) fractura del aluminio; (b) arrugamiento en el laminado; (c) materia extraña en el sello; (d) estrés en el aluminio.

ocurrir a partir de cantidad de fuentes, ilustradas en la figura N° 49 y discutidas en los siguientes párrafos.

1. Temperatura demasiado baja de los rodillos de sellado

El equipo de empaque en tiras de alta velocidad es capaz de envolver un exceso de 800 tabletas por minuto. A estas velocidades el tiempo de contacto entre el laminado de papel de aluminio y el rodillo de sellado térmico es corto. Aunque el aluminio es un buen conductor del calor, pueda que no se transfiera lo suficientemente rápido el calor del rodillo sellador al material de sellado por calor termoplástico para efectuar un buen sello. En caso que, a una temperatura máxima de rodillo de sellado, no tenga lugar un sellado adecuado y las velocidades de producción no puedan disminuirse para extender el tiempo de contacto entre el laminado y el rodillo, es aconsejable un precalentamiento del laminado. Esto puede lograrse al precalentar los rodillos sobre los cuales pasa el laminado inmediatamente previo al contacto con el rodillo sellador. Aquí, los

rodillos precalentados calentaran el laminado a un punto justo debajo del punto de fusión del sello térmico termoplástico y facilitará un sellado completo en un periodo de tiempo relativamente corto.

2. Materia extraña en el área del sello

Un problema común que conduce a sellados deficientes es la presencia de polvo, piezas o astillas de tabletas en el área de sellado. Esto es especialmente verdadero si las tabletas no son lo suficientemente duras que posean de bajo orden de friabilidad y se astillan o quiebran fácilmente cuando se someten a los rigores del equipo de empaque. Si las tabletas son alimentadas verticalmente y dejadas caer entre los rodillos selladores, es posible que algunas cantidades problemáticas de polvo caigan dentro de la superficie del sello térmico del laminado previo al sellado. Adecuados sistemas de vacío a lo largo del carril de alimentación de tableta minimizarán, si no eliminarán este problema.

3. Arrugamiento en el laminado

Tensiones desiguales de los rodillos de papel aluminio o una mala alineación de los dos laminados conforme son alimentados entre los rodillos selladores pueden causar fruncimiento, doblado o arrugado del laminado de papel aluminio. En esta área son posibles filtraciones debido a la formación de un canal desde la atmósfera hacia el interior de la bolsa a través del cual puede pasar la humedad. Un laminado libre de defectos y un cuidadoso ajuste del equipo de empaque puede solucionar este problema.

4. Fractura del papel aluminio

A menudo a las fracturas del papel aluminio se encuentran paralelas a los sellos internos conforme las tabletas empacadas se abandonan los rodillos de sellado, pero no paralelas a los sellos cruzados. Esto es causado por demasiada presión de sellado entre los rodillos de sello térmico. La fuerza entre los rodillos es constante; por lo tanto, se aplica una presión mucho mayor al laminado en los sellos laterales cuando los rodillos están sellando un área transversal de los centros sin sellar de las bolsas. Mientras se forman los sellos cruzados, los rodillos están tocándose completamente y la presión es menor y está equitativamente distribuida a través del rodillo. Este fenómeno puede ser eliminado a través de un ajuste cuidadoso del equipo de empaque.

5. Tensión en el papel aluminio

El tamaño de la bolsa en relación al diámetro de la tableta y al espesor es un factor importante al producir tabletas adecuadamente empacadas. El espesor de la tableta no debe ser tan grande como para poner una tensión inadecuada en el laminado del papel aluminio durante la operación de sellado e inmediatamente después. En este punto, los materiales del sello térmico termoplástico están todavía calientes y en proceso de adhesión. Una tableta gruesa puede separarlos físicamente y disminuir seriamente la integridad del sello. La coordinación del tamaño de la tableta y la configuración de la bolsa superará este problema. En la tabla N° 47 se muestran relaciones satisfactorias entre los tamaños de tableta y de bolsa.

D. Prueba de la integridad del empaque

Para estar seguro que una tableta efervescente alcance al usuario final con la misma calidad con la que fue producida y empaçada, se realizan pruebas sobre la integridad del sello de varias configuraciones de empaque. Claramente, la integridad de cualquier empaque es solamente tan buena como su cierre. Para tabletas efervescentes, un empaque impermeable

Tabla N° 47. Relaciones dimensionales satisfactorias entre tabletas y bolsa laminada de aluminio para evitar estrés de laminado excesivo

Tamaño de bolsa (plg. X plg.)	Diámetro de tableta (plg.)	Espesor de tableta (plg.)
2.25 x 2.25	1.00	0.22
2.00 x 2.00	1.00	0.16
2.00 x 2.00	0.75	0.19
1.50 x 1.50	0.63	0.16

con un tapón de ajuste muy suelto o un sello térmico imperfecto es tan bueno como si fuese dejado sin tapón o el área del sello térmico se dejara sin adherir. Se necesita un empaque hermético si se espera que las tabletas efervescentes alcancen una vida de anaquel razonable de 2 a 3 años. El último procedimiento de prueba es almacenar los paquetes durante su vida de anaquel esperada bajo las condiciones de humedad y temperatura más severas que podrían encontrarse, una vez vendidas. Debido a que esto no es práctico, se han desarrollado procedimientos de prueba que simulan un almacenamiento a largo plazo en ambientes adversos. Los paquetes que contienen tabletas efervescentes se almacenan en cámaras reguladas a una elevada humedad constante y a temperaturas desfavorables en combinaciones tales como el 80% de humedad relativa a 37 °C, 90% de humedad relativa a 25 °C, un 80% de humedad relativa a 25 °C. Si el contenido de humedad relativo del producto se determina antes que el estudio inicie, pueden monitorearse cambios en el contenido de humedad con el tiempo. Estos cambios pueden ser debido a la humedad que se escurre dentro del producto a través del cierre o a través del empaque mismo si está hecho de un material que no sea completamente impermeable a la transmisión de vapor húmedo, tal como las botellas de polietileno o el papel aluminio delgado con perforaciones.

El punto en el cual el paquete ya no es protector se determinará por el aumento en el contenido de humedad de cada formulación de tableta en particular y está regido por la higroscopicidad relativa de la tableta. Debido a que esto es así, las tabletas que tienen baja higroscopicidad pueden ser empaçadas adecuadamente en depósitos menos protectores y menos costosos. Si un producto muestra una pequeña o ninguna humedad recolectada, después de haber sido almacenado en cámaras a 80% de humedad relativa, 37 °C durante 3 meses, el empaque se considera satisfactorio. Las condiciones de prueba en las cámaras de elevada humedad y elevada temperatura, deben ser dinámicas y no estáticas. El aire debe circular libremente sobre los empaques para maximizar la similitud entre las condiciones de prueba y aquellas que realmente ocurrirían en el campo. Los productos y empaques que puedan pasar las pruebas de laboratorio más severas de seguro serán estables en el campo. Una extrapolación de los datos de pruebas aceleradas hacia condiciones de campo reales, puede hacerse después de algunas pruebas bajo condiciones de campo, para garantizar la exactitud predictiva de las pruebas de laboratorio. Es importante que los empaques preparados en equipo de producción sean utilizados para cualquier prueba que será la base de proyecciones hacia las condiciones de campo. Los datos reunidos para envolturas empaçadas con equipo de laboratorio o experimental, pueden utilizarse solamente como una guía, debido a las diferencias entre varias máquinas y las velocidades a las cuales operan.

Obviamente, no se puede pagar el costo o el tiempo de esperar 3 meses para probar muestras representativas de los empaques producidos sobre una base diaria; por lo tanto, se han diseñado varios métodos que prueban rápidamente la integridad del sello (especialmente sellos de laminados de papel aluminio).

1. Método de vacío subacuático

El método más comúnmente utilizado involucra la aplicación de vacío a las bolsas mientras están inmersas en agua. Se coloca una muestra representativa de bolsas en una cámara llena de agua bajo una bandeja pesada para prevenir que las bolsas floten durante la prueba. La cámara está sellada y de 508 a 635 mmHg de vacío se extraen y mantienen durante 3 minutos. Luego, el vacío es liberado lentamente durante un periodo adicional de 2 a 3 minutos. Se pueden ubicar los defectos de papel aluminio y de sello mediante una pequeña corriente de burbujas que se levanta desde un punto particular de la bolsa. Después de la prueba, las bolsas deben retirarse del agua, permitir que se sequen y abrirse cuidadosamente para su examen. El agua que ha sido arrastrada dentro de la bolsa durante la fase de disminución de vacío iniciará la acción efervescente. Las tabletas encerradas en bolsas con filtraciones pueden identificarse fácilmente de esta manera. Este método, aunque es indicativo de bolsas con filtraciones verdaderas, tiene una desventaja distintiva: el difícil balance que debe hacerse entre (1) el vacío necesario para poner suficiente tensión sobre el sello que promueva falla de bolsas deficientemente selladas (2) el máximo vacío permisible sin crear bolsas con filtraciones adicionales debido a la distorsión del laminado del papel aluminio. Si este balance es posible de lograr, es una pregunta abierta. Este problema no existe con los métodos alternos que se mencionan a continuación.

2. Detección de material rastreador sellado dentro de la bolsa

En este método, un material rastreador tal como el dióxido de carbono seco o helio se sella dentro de la bolsa con la tableta. Las bolsas que serán probadas se colocan en una pequeña cámara sellada a la cual se le aplica vacío. El efluente de esta cámara se pasa a través de un dispositivo sensor espectrofotómetro infrarrojo calibrado para el rastreador específico que está siendo utilizado (Controles Modernos, Inc., Minneapolis, Minnesota). Si las bolsas están selladas adecuadamente, ninguno de los rastreadores escapa de la bolsa y el instrumento no da ninguna respuesta. Si existe una fuga, el rastreador se detecta y suena una alarma. Los sistemas pueden ser diseñados para varias sustancias rastreadoras, algunas de las cuales, sin embargo, pueden ser parte de la formulación y por lo tanto se obvia la necesidad de una adición de extraña del rastreador. Este método no detectará áreas grandes sin sellar de las cuales ha escapado el rastreador previo a la prueba. Sin embargo, un examen visual adaptado detectará estos grandes defectos.

3. Depuración con un gas detectable

Este método es similar al recién descrito, excepto que las bolsas se colocan en un depósito el cual está presurizado subsecuentemente con el gas rastreador como se describe arriba. Si las bolsas tienen defectos de sellado o en el papel aluminio, el gas entra a la bolsa y se mezclará con el contenido. Se libera la presión y las bolsas se prueban como se describe arriba. La sensibilidad del instrumento debe ser tal que la concentración de un gas rastreador, ahora diluido con el contenido gaseoso de la bolsa, pueda aún ser detectada.

4. Inspección infrarroja del sello

Se ha desarrollado un método de prueba no destructivo infrarrojo (I. R.) para detectar fallas en el sellado (Barnes Engineering Co., Stamford, Connecticut). Un mecanismo de transporte sostiene el paquete sellado y pasa el sello a través de una fuente de calor radioactivo enfocado que produce un gradiente térmico en el sello. Un microscopio IR localizado de manera opuesta a la fuente de calor puede medir directamente la diferencias de temperatura a lo largo de la tira calentada del sello flexible. Cuando el sello es uniforme, el calor se disipa a un índice uniforme y la salida del microscopio IR es uniforme. Si hay vacíos, materia ocluida o arrugas en el sello, se reduce el índice de transferencia de calor y un cambio negativo nítido se registra en el microscopio. Cada unidad producida puede monitorearse de esta manera con un sistema automático diseñado para rechazar sólo aquellas tiras que contengan defectos. Este sistema no está diseñado para detectar otros defectos que no se encuentren en el área del sello. Las pruebas con sellos romboides o cruzados han presentado problemas en el pasado debido a la desigual distribución térmica provocada por la configuración del sello. Este método es más aplicable para áreas de sellado planas sin distorsiones- raras veces utilizadas para empaquetar tabletas efervescentes.

VII. Formulaciones (Efervescentes)

Las siguientes formulaciones y procesos de fabricación sugeridos ilustran los principios discutidos en el texto de este capítulo.

Cuadro N° 72. Ejemplo 70. Tabletas antiácidas (efervescentes)

Ingrediente	Cantidad
(1) Ácido cítrico, anhidro (granulado)	1180 g
(2) Bicarbonato de sodio (granulado)	1700 g
(3) Bicarbonato de Sodio (polvo)	175 g
(4) Sabor cítrico (secado por aspersión)	50 g
(5) Agua	30 g

Mezclar completamente (1), (2) y (4) en un mezclador planetario. Rápidamente añada todo el (5) y mezclar hasta que se forma una masa trabajable. Granular a través de un tamiz de 10 mesh utilizando un granulador oscilatorio. Extender uniformemente en una bandeja alineada de papel para secado y secar en un horno de corriente forzada a 70 °C por 2 horas. Retire del horno, enfriar y granular a través de un tamiz de 16 mesh. Coloque la granulación en un mezclador vibratorio y agregar (3). Mezclar bien. Comprimir en tabletas de 1 pulgada de diámetro, de cara plana y bordes biselados, cada una pesando 3.10 g. Empaque en tubos de vidrio o en papel aluminio.

Ejemplo 71. Tabletas Antiácidas-analgésicas (efervescentes)

Ingrediente	Cantidad
(1) Ácido acetilsalicílico (cristales de 80 mesh)	325 g
(2) Fosfato monobásico de calcio (polvo)	165 g

Ejemplo 71 (continuación)

Ingrediente	Cantidad
(3) Bicarbonato de sodio(granulado)	1700 g
(4) Ácido cítrico, anhidro (granulado)	1060 g

Convertir (3) del 7 al 9% de carbonato de sodio colocándolo en un horno de corriente forzada a 100 °C por 45 minutos, con dos mezclados a intervalos de 15 minutos. Enfriar el bicarbonato convertido y mezclar con (2) y (4) en un mezclador vibratorio. Agregar (1) y mezclar por 10 minutos. Comprimir en tabletas de 1 pulgada de diámetro, de cara plana y bordes biselados, cada una pesando 3.25 g. Estabilizar las tabletas en un horno de corriente forzada a 60 °C por 1 hora. Enfriar y empaque en tubos de vidrio o papel aluminio.

Cuadro N° 73. Ejemplo 72. Tabletas de suplemento de Potasio (efervescentes)

Ingrediente	Cantidad
(1) Bicarbonato de Potasio (granulado)	2500 g
(2) Ácido aminoacético	50 g
(3) Ácido cítrico, anhidro (granulado)	2100 g
(4) Sabor cítrico (secado por aspersión)	50 g
(5) Color cítrico	3 g
(6) Aceite mineral ligero	40 g
(7) Agua	10 g

Distribuya completamente (6) en 400 g de (1). Mezclar (2), (4) y (5) con 100 g de (1). Mezclar (7) con (3) en un mezclador planetario. Agregar lentamente con agitación 200 g de (1), seguido por la premezcla sabor-color. Mezclar completamente. Agregar la premezcla de aceite mineral ligero; mezclar completamente. Comprimir en tabletas de 1 pulgada de diámetro, de cara plana y bordes biselados, cada una pesando 4.74 g. Estabilice en un horno de corriente forzada a 70 °C por 2 horas. Enfriar y empaque en papel aluminio.

Cuadro N° 74. Ejemplo 73. Bebida Saborizada (efervescente)

Ingrediente	Cantidad
(1) Bicarbonato de Potasio (granulado)	735 g
(2) Carbonato de sodio, anhidro	80 g
(3) Ácido cítrico, anhidro (granulado)	1300 g
(4) Ácido aminoacético	50 g
(5) Sabor (secado por aspersión)	50 g
(6) Color	5 g

Ejemplo 73 (continuación)

Ingrediente	Cantidad
(7) Aceite mineral ligero	15 g
(8) Agua	4 g

Premezclar (7) con 200 g de (1). Disperse (6) en 35 g de (1). Coloque (3) en el tazón de un mezclador planetario. Inicie el mezclador y agregar lentamente (8); mezclar completamente. Agregar al mezclador en secuencia, mientras se mezcla, el remanente de (1), (2), (4), (5), la dispersión de color y la dispersión de aceite mineral; mezclar hasta que sea uniforme. Comprimir en tabletas de 3/4 pulgadas, de cara plana y bordes biselados, cada una pesando 2.23 g. Pasar a través de un horno presentante; enfriar y empaque en papel aluminio.

Cuadro N° 75. Ejemplo 74 Tabletas de enjuague bucal (efervescentes)

Ingrediente	Cantidad
(1) Bicarbonato de Potasio (granulado)	120 g
(2) Carbonato de sodio, anhidro	13 g
(3) Ácido cítrico, anhidro (granulado)	300 g
(4) Ácido aminoacético	8 g
(5) sabor a menta (secado por aspersion)	5 g
(6) Color	1 g
(7) Benzoato de sodio (polvo fino)	18 g
(8) Agua	1 g

Mezclar (4), (5) y (6) con 20 g de (1), utilizando técnicas de dilución geométrica. Coloque (3) en un mezclador planetario. Agregar (8) y mezclar completamente. Mientras se mezcla, agregar 100 g de (1) y mezclar por 1 minuto. Continúe el mezclado y agregar en orden consecutivo: (2), la premezcla sabor-color y (7). Mezclar por 3 minutos. Comprimir en tabletas de 7/16 pulgadas de diámetro, de cara plana y bordes biselados, cada una pesando 365 mg. Coloque en bandejas de secado alineadas de papel y establezca en un horno de corriente forzada a 70 °C por 1 hora. Retire del horno, enfriar y empaque en bolsas de papel aluminio.

Cuadro N° 76. Ejemplo 75. Tabletas descongestionantes para niños (efervescentes)

Ingrediente	Cantidad
(1) Ácido acetilsalicílico (cristales)	81 g
(2) Hidrocloruro de fenilpropanolamina	6 g
(3) Sabor a frutas (secado por aspersion)	20 g

Ejemplo 75 (continuación)

Ingrediente	Cantidad
(4) Color frutal	2 g
(5) Bicarbonato de sodio (granulado)	550 g
(6) Ácido cítrico, anhidro (granulado)	325 g
(7) Ácido cítrico, anhidro (polvo)	325 g
(8) Agua	

Convertir (5) del 7 al 9% de carbonato de sodio colocándolo en un horno de corriente forzada a 100°C por 45 minutos, con dos mezclados a intervalos de 15 minutos. Enfriar el bicarbonato convertido y mezclar con (6) y (7) en un mezclador planetario por 10 minutos. Agregar rápido (8) hasta que el agua esté uniformemente distribuida y una reacción media ocurra. Punto inmediatamente transferida a bandejas de secado alineadas de papel y extender uniformemente. Coloque las bandejas en un horno de corriente forzada a 70 °C por 20 minutos. Retire del horno y granular a través de un tamiz de 16 mesh de acero inoxidable. Extender la granulación de manera uniforme en bandejas de secado alineadas de papel y secar en un horno de corriente forzada a 70 °C por 2 horas. Retire del horno, enfriar y granular a través de un tamiz de 12 mesh. Mezclar juntos (2), (3) y (4). Mezclar la granulación seca, la premezcla (2)-(3)-(4) y (1) en un mezclador vibratorio hasta que sea uniforme. Comprimir en tabletas de 5/8 de pulgada de diámetro, de cara plana y bordes biselados, cada una pesando 1.31g. Estabilice las tabletas en un horno de corriente forzada a 60 °C por 1 hora. Enfriar y empaque en papel aluminio.

Cuadro N° 77. Ejemplo 76. Tabletas limpiadoras de dentadura (efervescentes)

Ingrediente	Cantidad
(1) Monopersulfato de Potasio	800 g
(2) Ácido cítrico, anhidro (granulado)	575 g
(3) Bicarbonato de sodio (granulado)	800 g
(4) Cloruro de sodio	320 g
(5) Perborato de sodio monohidratado	320 g
(6) Sulfato de sodio	225 g
(7) Polivinilpirrolidona	100 g
(8) alcohol Isopropílico	170 g
(5) Laurilsulfato de sodio	10 g
(6) Color	2 g
(7) Aceite de hierbabuena	16 g
(8) Estearato de magnesio	20 g

Se mezcla (3), (4), (5), (6) y (7) en un mezclador planetario. Agregar (8) y mezclar hasta que la masa este uniformemente húmeda. Extender la mezcla humedecida en bandejas de cerca de 1 pulgada de profundidad. Secar en un horno de corriente forzada a 68 °C por 16 horas. Pasar la granulación seca a través de un tamiz de 18 mesh, utilizando granulador oscilatorio. Mezclar (1) y (2) en un mezclador vibratorio. Agregar 1500 g de la granulación seca y tamizada y vibrar hasta que esté bien mezclado. Distribuya (9), (10) y (11) en 265 g de la granulación seca y tamizada y agregar al mezclador vibratorio. Mezclar completamente. Agregar (12) al mezclador vibratorio y mezclar bien. Comprimir en tabletas de 1 pulgada de diámetro, de cara plana y bordes biselados, cada una pesando 3.19 g. Recolectar las tabletas y empáquelas en papel aluminio.

Cuadro N° 78. Ejemplo 77. Tabletas de sales de baño (efervescentes)

Ingrediente	Cantidad
(1) Fosfato monosódico, anhidro	3200 g
(2) Ácido cítrico, anhidro	630 g
(3) Bicarbonato de sodio (granulado fino)	2500 g
(4) Surfactante	17 g
(5) Color azul	1 g
(6) Antiespumante de simeticona	1 g
(7) Fragancia encapsulada	50 g
(8) Agua	16 g

Mezclar completamente (6) con 100 g de (3), sobre el cual (5) ha sido previamente distribuido. Agregar (7) y mezclar completamente; mantener parte. Coloque (1) en un mezclador de aspas. Agregar lentamente (8) mientras se mezcla y mezclar completamente. Mientras se mezcla, agregar lentamente (2), 2400 g de (3), la premezcla antiespumante-color-fragancia y (5). Mezclar bien. Comprimir en tabletas de 1 pulgada de diámetro, de cara plana y bordes biselados, cada una pesando 6.4 g. Pasar a través de un horno de corriente forzada para estabilice. Enfriar y empaque, seis tabletas en un depósito. (Seis tabletas se disuelven en una bañera de 25 galones para brindar un baño de agua blanda, ligeramente coloreada y con fragancia).

Cuadro N° 79. Ejemplo78. Tabletas de higiene femenina (efervescentes)

Ingrediente	Cantidad
(1) Laurilsulfato de sodio	70 g
(2) Antiespumante de simeticona	15 g
(3) Bicarbonato de sodio (granulado)	345 g
(4) Fosfato monosódico, anhidro (granulado)	440 g
(5) Ácido cítrico, anhidro (granulado)	665 g

Ejemplo 78 (continuación)

Ingrediente	Cantidad
(6) Cloruro de sodio	865 g
(7) Agua	2 g

Mezclar completamente (2) con 145 g de (3) en un mezclador planetario. Coloque (5) y (6) en una batidora; en precisar el mezclador y mezclar durante 1 minuto. Continúe el mezclado y agregar lentamente (7). Mezclar por 1 minuto o hasta que sea uniforme. Continúe el mezclado y agregar consecutivamente: (4), la premezcla de simeticona, 300 g de (3) y (1). Mezclar por 3 minutos hasta que esté totalmente mezclado. Comprimir en tabletas de 3/4 de pulgada de diámetro, de cara plana y bordes biselados, cada una pesando 2.39g. Coloque las tabletas en una bandeja de secado de papel alineado y establezca en un horno de corriente forzada a 90 °C por 30 minutos. Retire del horno, enfriar y empaque en papel aluminio. (Cada tableta se disuelve en 1000 ml de agua a 40 °C previo a su uso).

Cuadro N° 80. Ejemplo 79. Limpiador de taza de inodoro (efervescentes)

Ingrediente	Cantidad
(1) Bisulfato de sodio	1200 g
(2) Bicarbonato de sodio (granulado)	250 g
(3) Detergente	30 g
(4) Color	2 g
(5) Aceite de fragancia	10 g

Disperse (4) y (5) en (3), utilizando técnicas de dilución geométrica. Coloque 600 g de (1) en un mezclador vibratorio. Agregar la premezcla color-fragancia y mezclar por 1 minuto. Agregar 20 g de (3) y mezclar por 1 minuto. Agregar 600 g de (1) y mezclar por 2 minutos. Precomprimir compactar con rodillos la granulación para densificar. Granular las hojas compactas o precomprimido basándonos a través de un tamiz de 12 mesh. Coloque la granulación en el mezclador vibratorio y agregar 10 g de (3). Mezclar completamente. Comprimir en un equipo de tabletas de elevado rendimiento, o formar compactos utilizando equipo de enladrillado, cada compacto pesando 149. 2 g. Una tableta de tamaño adecuado sería de 2 3/4 de pulgada y un diámetro y cerca de 7/8 pulgadas de espesor. Empaque cada tableta individualmente en una bolsa de papel aluminio.

5.1.6. TABLETAS ESPECIALES

Tabletas Sublinguales y Bucales

James W. Conine y Michael J. Pikal

Eli Lilly and Company

Indianápolis, Indiana

La mayoría de tabletas se planifican para que sean ingeridas y que los ingredientes activos sean absorbidos desde el tracto gastrointestinal. Sin embargo, existen algunos tipos especiales de tabletas, que se espera sean administradas por otras vías. La mayoría de las tabletas que se discuten en este capítulo están orientadas a su adsorción a través del recubrimiento mucoso de la boca, ya sea sublingualmente (es decir, del área debajo de la lengua) o bucalmente (es decir, del área entre la mejilla y la encía) [1]. Además, se discutirán brevemente tabletas moldeadas para otras aplicaciones y otros modos de administración.

I. Absorción del fármaco a través de la mucosa oral

A. Efecto del sitio sobre la absorción

Los fármacos pueden ser absorbidos en el torrente sanguíneo desde muchas de las superficies del cuerpo (por ejemplo, gastrointestinal, nasal, rectal, dérmica) sobre las cuales el fármaco puede ser aplicado y mantenido en posición durante suficiente tiempo para que la absorción pueda tomar lugar. Un compuesto debe ser formulado de tal forma que pueda ser administrado adecuadamente para la superficie particular a través de la cual será absorbido. El uso de medicación ingerida es por mucho el medio más común de introducir fármacos dentro del sistema circulatorio general. Cuando se absorbe desde el estómago o del tracto intestinal, el fármaco pasa a través del recubrimiento membranoso hacia los capilares de la vena mesentérica superior, luego a través de la vena porta e hígado hacia la vena cava inferior, antes de alcanzar el corazón y la circulación arterial la cual distribuye el fármaco a través del cuerpo. Esta ruta canaliza selectivamente compuestos a través del hígado, que es el órgano mayoritario de desintoxicación del cuerpo. El metabolismo del hígado puede reducir grandemente la cantidad de compuesto activo que al final alcance los órganos blanco.

La absorción de fármacos a través recubrimiento mucoso elevadamente vascular de la boca, transporta el fármaco a través de los capilares sublinguales o bucales y las venas hacia la vena yugular y vena cava superior-directamente hacia el corazón y la circulación arterial sin pasar primero a través del hígado. Esta ruta puede ser efectiva cuando los fármacos absorbidos

a través del tracto gastrointestinal se destruyen por la extensa desintoxicación hepática. Las áreas sublinguales y bucales ofrecen sitios convenientes para depositar y mantener una tableta en una superficie absorbente durante el tiempo suficiente para que la absorción tenga lugar.

B. Efecto del fármaco en la absorción

La absorción de fármacos a través del recubrimiento membranoso de la boca ha sido descrito como la difusión pasiva de la forma no ionizada del fármaco a partir la fase acuosa (en la saliva) hacia la fase lipídica (en la membrana) [2]. El trabajo de Welevadon y Lacy [3] y Welevadon [4-6] ha establecido que hay una relación directa entre el coeficiente de partición aceite/agua y la absorción del fármaco. La absorción del fármaco es más o menos independiente de la solubilidad absoluta del fármaco ya sea en la fase acuosa o en la lipídica.

La tabla N° 48 muestra la relación inversa entre el coeficiente de partición aceite/agua y el índice de dosis sublingual a subcutánea para algunos fármacos estudiados por Welevadon. Una comparación de la dosis sublingual y subcutánea se utiliza debido a que esta es una medida de la habilidad del fármaco para penetrar el recubrimiento membranoso de la boca. Se ha observado una absorción satisfactoria de compuestos sobre un amplio rango de coeficiente de partición aceite/agua de 40 a 2000. Los compuestos con coeficientes en el rango de 20 a 30 son la línea fronteriza para administración efectiva por la ruta sublingual. Para compuestos con coeficientes de partición aceite/agua de menos de 20, las dosis efectivas sublinguales son varias veces las dosis subcutáneas. Se ha sugerido en situaciones de emergencia, la administración sublingual de morfina aunque la adsorción por este

Tabla N° 48. Comparación del Coeficiente de Partición Aceite/Agua con la Índice de Dosis Sublingual/Subcutánea [6]

Fármaco	Coeficiente de partición aceite/agua	Índice sublingual/subcutánea
Cocaína	28	2
Apomorfina	20	2
Heroína	17	3
Estricnina	21	4
Tebaína	12	>4
Emetina	9	>6
Atropina	7	8
Morfina	0.15	10
Hidrocloruro de hidromorfina	0.2	15
Codeína	2.0	15

Medio es tan deficiente que convierte a una dosis normal, en relativamente no efectiva. La nitroglicerina tiene un coeficiente de partición muy elevado de 1820 [6] y es extremadamente efectiva cuando se administra sublingualmente. Sin embargo, conforme el coeficiente de partición aceite/agua se incrementa más allá de 2000, la solubilidad en la saliva no es usualmente suficiente para proveer una concentración adecuada para la transferencia a través de la membrana mucosa. Debido a que la nitroglicerina es un líquido, la absorción del compuesto sin disolver directamente hacia la membrana posiblemente explica su muy rápida absorción y respuesta farmacológica.

Un número de estudios por Becker y colaboradores [2, 7, 8] han demostrado que la relación del pKa con la absorción desde el recubrimiento de la boca es similar a los resultados observados en el tracto gastrointestinal [9]. Se ha encontrado que, tamponando una solución del fármaco que se mantiene en la boca, la absorción depende de la partición de la forma no ionizada hacia la fase lipídica. Los fármacos básicos que son administrados como sales se absorben mejor cuando se aumenta el pH, por lo tanto convirtiendo más de la sal en la base. Por ejemplo, la absorción bucal de anfetamina no ocurre debajo de un pH 6.6, pero más del 60% de la absorción ocurre a pH 9.0 [7]. La saliva ordinariamente mantiene el pH de la boca entre 5.6 y 7.6. El uso de soluciones tampón o de tabletas, hace posible controlar el pH de alguna forma fuera de este rango para mejorar la absorción de algunos fármacos. Cuando dos compuestos tienen el mismo pKa, el compuesto con el mayor índice de solubilidad aceite/agua será mejor absorbido (figura N° 50). En esta serie de ácidos n-alcanóicos (de 4 a 12 carbonos), todos con un pKa a de 4.82 a 4.85 a 25 °C, la absorción se incrementa conforme la longitud de la cadena y el índice de solubilidad aceite/agua se incrementa. Los compuestos que contienen grupos no ionizables son menos afectados por los cambios de pH, aunque la absorción bucal de la nitroglicerina sea mayor debajo de un pH 5.0 [10].

Se han propuesto modelos físicos teóricos que describan con exactitud el mecanismo de absorción a partir del recubrimiento de la boca [11, 12]. El modelo para los ácidos n-alcanóicos cuya absorción se describe en la figura N° 50 consiste en un sistema de tres compartimientos donde el primero y el tercero son compartimientos acuosos separados por el segundo, que es la capa lipídica. El primer compartimiento o lado mucoso es la solución acuosa del fármaco total, y el tercero o lado esclerótico es una capa acuosa de pH 7.4, que es el pH de la sangre. Se asume que hay un drenaje perfecto después del tercer compartimiento. El pH del primer compartimiento puede ser el pH natural o uno ajustado por tampones.

C. Fármacos bucales y sublinguales actualmente comercializados

Además de buena absorción, el fármaco ideal para uso sublingual o bucal debe ser de dosis pequeña, usualmente no más de 10 a 15 mg. El fármaco no debe ser altamente iónico o al menos debe ser capaz de ser taponado en forma de tableta si esto resultará en una absorción satisfactoria. El compuesto ideal no debe tener un sabor indeseable, debido a que los compuestos agrios o de mal sabor estimularán el flujo de saliva. Los fármacos principales que son actualmente comercializados como tabletas sublinguales o bucales se enumeran en la tabla N° 49. Éstos consisten en ésteres de nitrato, hidrocloreuro de isoproterenol y hormonas; representan un grupo selecto de compuestos para los cuales, actualmente este es el medio más efectivo de administración. La nitroglicerina, que es el fármaco sublingual más ampliamente utilizado, se ha situado en un lugar cercano al 100° en la lista de los fármacos más prescritos durante los pasados años [13]. La respuesta sublingual a la nitroglicerina es más rápida y más efectiva que la del tracto gastrointestinal, debido a que ésta evita el primer paso destructivo a través del hígado [14].

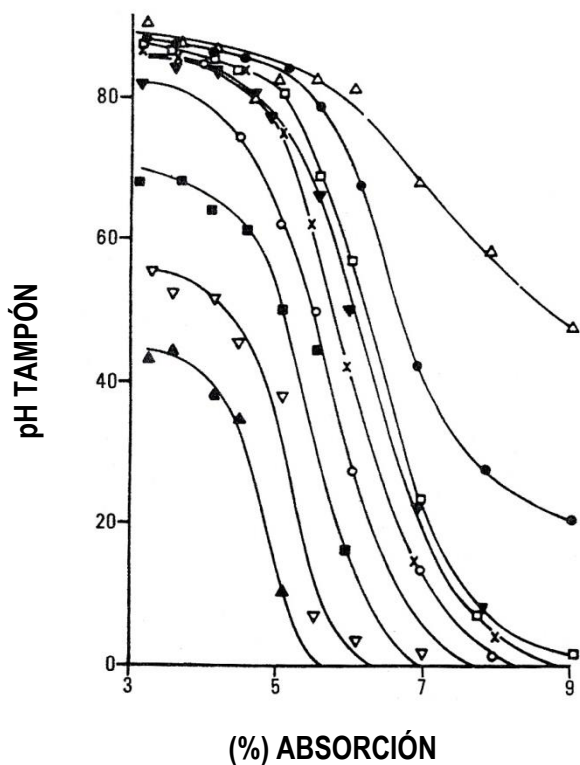


Figura N° 50. Absorción bucal del ácido n-alcanoico en humanos. Clave: ▲butírico; ▽ valérico; ■ hexanóico; ○ heptanóico; x octanóico; ▼ nonanóico; □ decanóico; ● undecanóico; △ dodecanóico. (De Ho, N.F.H., e Higuchi, W.L., J. Pharm. Sci., 60:537 (1971). Reproducido con el permiso del dueño del derecho de autor].

Tabla N° 49. Fármacos Comercializados como Tabletas Sublinguales o Bucales

Tableta	Dosis	Dosis oral equivalente
Sublingual		
Tetranitrato de eritritilo	50-10 mg	30 mg
Hidergina	1.0 mg	--
Hidrocloruro de isoproterenol	10-15 mg	--
Dinitrato de isosorbida	2.5-5 mg	10-20 mg
Nitroglicerina	0.15-0.6 mg	2.5 – 6.5 mg (propilacético)
Bucal		
Metiltestosterona	5-20 mg	10-40 mg
Citrato de oxitocina	200 unidades USP	--
Propionato de testosterona	5 – 20 mg	--

Una cantidad de otros productos además aquellos numerados en la tabla N° 49 han estado en un momento u otro comercialmente disponibles ya sea como tabletas sublinguales o bucales. El estradiol y la progesterona, los cuales fueron alguna vez administrados bucalmente, han sido reemplazados por agentes oralmente activos que tienen la misma actividad. Debido a que hay algunos inconvenientes en la administración de tabletas sublinguales y bucales, particularmente en esta última, los productos diseñados para la absorción a través del recubrimiento mucoso de la boca son usualmente aquellos para los cuales este es el único método satisfactorio de administración no parenteral. Después que la tableta sublingual o bucal ha sido colocada en posición, el paciente debe evitar comer, beber, masticar, fumar y posiblemente hablar, para mantener la tableta en lugar. La ingestión de saliva deberá evitarse, debido a que la saliva puede contener fármaco disuelto y la ingestión a través del tracto gastrointestinal usualmente es mucho menos eficiente que la absorción a través de la mucosa oral.

II. Tablet as sublinguales moldeadas

La tableta moldeada fue introducida originalmente por Fuller en 1878 [15]. Sólo un año antes Brunton [16] describió el primer uso de farmacoterapia sublingual cuando utilizó la nitroglicerina en el tratamiento de angina de pecho. Las tablet as sublinguales están ideadas para ser colocadas debajo de la lengua y mantenidas ahí hasta que la absorción tenga lugar. Se deben disolver o desintegrar rápidamente, permitiendo que el medicamento sea rápidamente absorbido. Por lo tanto, las tablet as sublinguales son formuladas frecuentemente como tablet as moldeadas.

Las tablet as moldeadas también pueden utilizarse para absorción bucal, pueden ser ingeridas, pueden ser utilizadas para preparar soluciones para aplicación tópica o (como en el pasado) pueden ser utilizadas para inyección. Las tablet as moldeadas son llamadas también triturados de tableta; este nombre viene de la práctica temprana de preparar las tablet as a partir trituraciones. Las trituraciones oficiales eran diluciones al 10% de fármacos potentes finamente divididos en lactosa. Una dilución de este tipo hacía más fácil de manipular el fármaco y lo dividía más exactamente en dosis unitarias. La trituración puede diluirse más adelante con lactosa para llegar al peso correcto en la tableta.

Las tablet as moldeadas diseñadas para disolverse en pequeñas cantidades de agua para formar una solución acuosa que puede ser administrada parenteralmente son conocidas como tablet as hipodérmicas. Los estándares actuales de esterilidad no pueden cumplirse por el método usual de manipuleo de tablet as hipodérmicas en depósitos de dosis múltiple. La remoción de una tableta expondría-bajo la mayoría de condiciones-a las tablet as remanentes a una posible contaminación. Avances técnicos que ha incrementado la disponibilidad de productos parenterales estériles han eliminado la necesidad que una vez existió para la tableta hipodérmica [17]. Las formulaciones para las tablet as hipodérmicas son similares a las que se describirán para triturados de tablet as.

A. Formulación es para tablet as moldeadas

Las tablet as moldeadas usualmente son preparadas a partir de ingredientes solubles de forma que las tablet as sean rápida y completamente solubles. Éstas contienen, además del fármaco, un excipiente o base de lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol o cualquier otro material o mezcla rápidamente soluble de estos ingredientes. La lactosa comercial es el monohidrato o la forma α y es el excipiente más común. La β - lactosa, que es la forma anhidra producida por cristalización arriba de los 93. 5 °C también ha sido utilizada como excipiente

y se ha informado que es más fácilmente soluble que la α -lactosa. Las tabletas que contienen excipientes insolubles pueden ser preparadas a partir de caolín, carbonato de calcio, fosfato de calcio finamente dividido u otros polvos insolubles; aunque tales tabletas a menudo no se encuentran hoy en día. Para asegurar la rápida solubilidad de las tabletas solubles, los excipientes se pasan a través de un tamiz fino o colador fino de 120 mesh.

Después que el excipiente se mezcla con el fármaco, la mezcla de polvo se humedece con el solvente, del cual el alcohol acuoso es el más común. Pueden usarse también otros solventes volátiles, tales como acetona o hidrocarburos. Los antioxidantes, tal como el bisulfito de sodio y tampones u otros ingredientes, pueden agregarse para mejorar la estabilidad física y química del producto.

Se ha probado una variedad de materiales en tabletas de nitroglicerina para estabilizarlas contra disminuciones en la uniformidad de contenido de las tabletas que ocurran durante el envejecimiento. Los problemas únicos para las tabletas de nitroglicerina se discutirán en la Sección III de este capítulo. Para incrementar la dureza y reducir la erosión sobre los bordes de las tabletas durante el manipuleo, agentes como la glucosa, sacarosa, acacia o povidona han sido agregados a la mezcla de solventes. Esto debe hacerse con cuidado, debido a que, si se usa en cantidades excesivas, tales agentes pueden reducir el índice de solubilidad de las tabletas.

Las formulaciones para tabletas moldeadas son usualmente muy simples y no contienen ingredientes insolubles. Pueden prepararse tabletas placebo que solamente contengan lactosa. Fórmulas típicas para algunas tabletas moldeadas se enumeran aquí.

Cuadro N° 82. Ejemplo 80. Tablet de fosfato de codeína (30 mg)

Ingrediente	Cantidad por tableta
Polvo de fosfato de codeína	30.0 mg
Lactosa (Tamizada)	17.5 mg
Sacarosa (polvo)	1.5 mg
Alcohol-Agua (60:40)	c. s.

Tamizar y mezclar los polvos; agregar alcohol-agua (60:40) para humedecer y moldear las tabletas.

Cuadro N° 83. Ejemplo 81. Tablet de hidrobromuro de escopolamina (0.4 mg)

Ingrediente	Cantidad por tableta
Hidrobromuro de Escopolamina	30.0 mg
Lactosa (Tamizada)	17.5 mg
Sacarosa (como jarabe al 85%)	1.5 mg
Alcohol-Agua (60:40)	c. s.

Tamizar y mezclar los polvos; humedecer la mezcla con alcohol-agua (60:40) a la cual se ha agregado jarabe de sacarosa, y moldear las tabletas.

Cuadro N° 84. Ejemplo 82. Tabletas de nitroglicerina (0.4 mg)

Ingrediente	Cantidad por tableta
Triturado de nitroglicerina (10% en lactosa)	4.4 mg
Lactosa (Tamizada)	35.25 mg
Polietilenglicol 4000	0.35 mg
Alcohol-Agua (60:40)	c. s.

Tamizar y mezclar los polvos; humedecer la mezcla con alcohol-agua (60:40) a la cual se le ha agregado el polietilenglicol 4000, y moldear las tabletas.

B. Moldeado manual de tabletas

El método y equipo utilizados para moldeado manual de tabletas ha cambiado muy poco desde que se describieron originalmente por Fuller [15]. La mezcla de polvos debe ser mezclada cuidadosamente para asegurar que se obtenga una mezcla homogénea. En una muy pequeña escala, esto se hace usualmente en un mortero. La mezcla de solventes se agrega para formar una masa trabajable sin sobre humedecer el polvo. La placa de molde se coloca en una losa suave o en un plato de vidrio y la masa se forza dentro del molde de tabletas con suficiente presión, uniformemente aplicada, para asegurar que todas las tabletas tengan el mismo peso (figura N° 51). Esto puede hacerse ya sea con una espátula ordinaria o una espátula especial semejante a una navaja de hoja corta para colocar masilla. Las placas de molde contienen desde 50 hasta varias centenas de matrices y están hechas de metal, caucho duro o plástico. Para remover las tabletas para secarlas, la placa molde se coloca sobre la parte superior de una placa que tenga clavijas proyectadas que coinciden con los agujeros de las matrices (figura N° 52). Al presionar la placa molde hacia las clavijas, las tabletas son forzadas a salir de los agujeros matrices hacia la parte superior de las clavijas. Luego se remueven las tabletas de las clavijas para secarse. Usualmente hay dos pines guías más largos (uno a cada extremo de la placa de clavijas) que coincide con los agujeros en la placa molde de tal forma que las clavijas puedan ser guiadas precisamente, y esto no resulta en daño a las tabletas suaves. Los extremos de las placas difieren en forma, para que puedan ser colocadas correctamente de una sola manera. Esta característica le da al proceso una mejor reproducibilidad y a las tabletas mayor uniformidad. Debido a que la uniformidad de peso normalmente se incrementa con la densidad de la tableta, los moldes deben estar compactados ajustadamente para minimizar la variación de peso. Sin embargo, la uniformidad del peso que normalmente se alcanza con las tabletas comprimidas no puede lograrse con las tabletas moldeadas.

Algunos problemas de moldeado pueden relacionarse directamente con el solvente. La aplicación de muy poco solvente puede resultar en una tableta suave. Por otro lado, demasiado solvente resultará en un encogimiento de la tableta después del secado. Además de la forma irregular debido al encogimiento, las tabletas pueden volverse duras de su recubrimiento y ser menos solubles. Problemas similares resultan si se usan proporciones incorrectas de alcohol acuoso como solvente. El rango más satisfactorio para tabletas basadas en lactosa es de 50 a 60% de alcohol. Cuando el contenido de agua es bajo, las tabletas resultantes están adheridas deficientemente y tenderán a pulverizarse y desgastarse en los bordes. Con un elevado contenido de agua, las tabletas se volverán más duras y menos solubles.



Figura N° 51. Moldeado manual de tabletas de dispensación.

Las tabletas son removidas de las clavijas y se les permite secarse en corrientes de aire ambiente, o el secado puede acelerarse colocando las tabletas en un horno de convección. conforme las tabletas se secan, el solvente migra a la superficie y puede transportar el ingrediente activo u otros componentes solubles hacia la superficie de la tableta [18, 19]. Esto puede producir una distribución no homogénea del fármaco a través de la tableta. La migración mediada solvente del fármaco puede afectar la estabilidad, particularmente si el componente activo es fotosensible o está sujeto a oxidación [18]. Aunque la migración del fármaco ha sido reportada en estudios de secado de granulaciones [20, 21] y puede demostrarse fácilmente en la migración de colorantes solubles durante el secado, la migración del fármaco en las tabletas moldeadas ha recibido poca atención. Un cambio a un solvente o mezcla diferente puede minimizar la migración y por lo tanto resultar en una tableta mejorada. También, un cambio un excipiente que tenga mayor atracción por el fármaco en el sistema de solvente también reducirá la cantidad de migración que ocurre durante el secado de la tableta. Debe tenerse cuidado en evitar elegir un excipiente que se enlazará al fármaco tan firmemente que no se remueva fácilmente del excipiente in vivo.

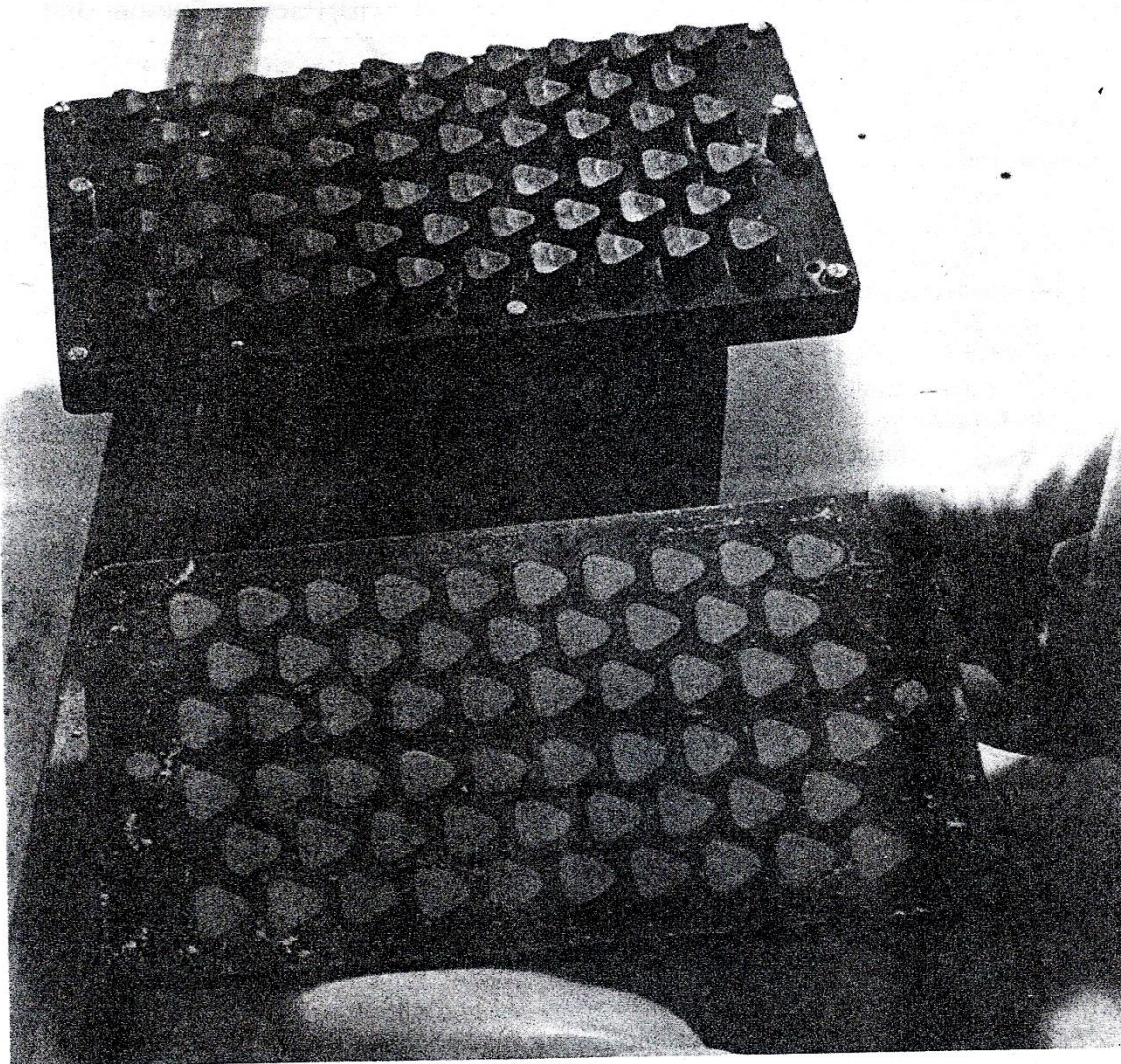


Figura N° 52. Moldeado de tabletas de dispensación listas para removerse de la placa molde.

Cuando se formulan tabletas, puede fabricarse un placebo para determinar el peso esperado de la tableta. Si la dosis es muy pequeña (por ejemplo, menos de un miligramo) puede hacerse una sustitución directa del fármaco por excipiente. Si una porción más grande de la tableta consiste del fármaco mismo, necesita considerarse la densidad del fármaco también como la del excipiente, para determinar el peso de la tableta terminada.

C. Moldeado mecánico de tabletas

Existe equipo disponible para producción a gran escala de tabletas moldeadas. El mezclado de la mezcla seca puede ser llevado a cabo en cualquier mezclador farmacéutico capaz de producir un mezclado homogéneo de polvos secos. Dependiendo del tamaño del lote, el lote entero o solamente una porción de la mezcla seca puede ser humedecida para moldeado de una sola vez. Una máquina de moldeado Colton de tamaño de producción se muestra en la figura N° 53.

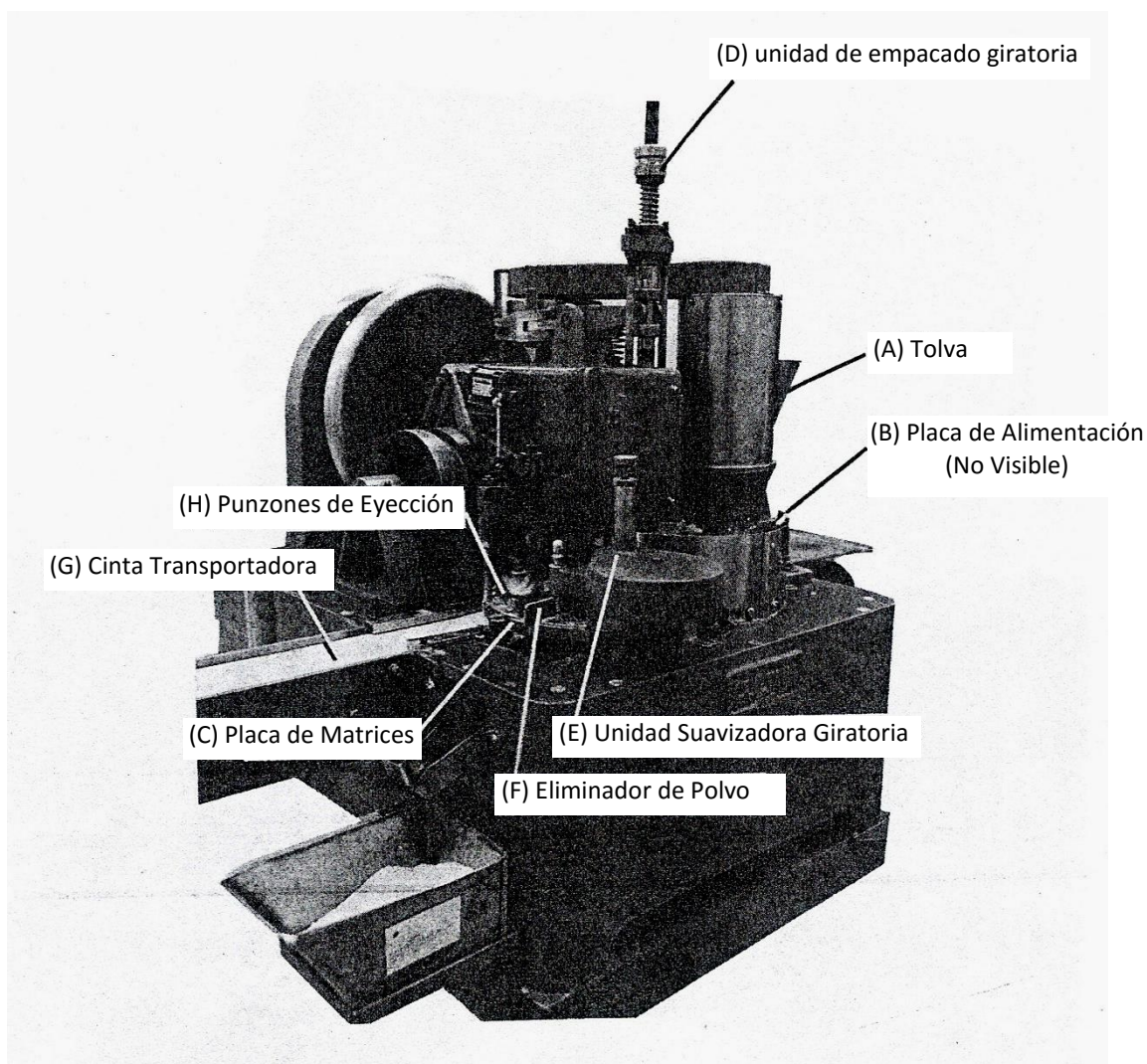


Figura N° 53. Máquina Colton para preparar tabletas moldeadas.

La masa humedecida se coloca en una tolva (A) la cual se equipa con una hoja giratoria, y se le permite a la masa caer dentro de una de cuatro secciones circulares en el plato de alimentación giratorio (B). La placa de alimentación se coloca sobre el molde o placa de matrices (C), pero se encuentran en centros diferentes de tal forma que solamente un 30% de la placa de molde es cubierta por la placa de alimentación. La placa de moldes contiene cuatro juegos de matrices en el primer paso de la operación de moldeo la masa que fue dejada caer dentro de la placa de alimentación se mueve sobre un conjunto de matrices dentro de las cuales la zapata de la unidad de empaado giratorio (D) fuerza de manera uniforme la masa de la tableta. El pin giratorio tiene un resorte que puede ajustarse para regular la fuerza (y correspondientemente la cantidad de masa de tableta llenada dentro de la matriz) y por lo tanto controlar el peso de la tableta. La placa de molde se mueve a la segunda posición, en la cual las superficies superiores de las tabletas son suavizadas por la zapata del suavizador giratorio (E). Cualquier exceso de polvo se remueve de la placa de matrices por un eliminador de polvos (F) en la tercera posición. En la posición cuarta y final, las tabletas se eyectan hacia una cinta transportadora (G) mediante un conjunto de punzones cuidadosamente ajustados (H)

que coinciden con las matrices. Las tabletas se secan al aire a temperatura ambiente mientras se mueven a lo largo de la cinta para caer en una bandeja de secado. Dependiendo del tamaño de tableta y del número de matrices en un juego, el índice de producción varía desde 100,000 hasta 150,000 tabletas por hora. El secado en la cinta puede acelerarse por unidades de calentamiento eléctricas, corrientes de aire tibio o lámparas de calor infrarrojo que son dirigidas hacia la cinta transportadora.

Al final de la cinta transportadora, las tabletas se dejan caer hacia una bandeja de secado donde experimentan el complemento del proceso de secado. Se muestrean a este tiempo para revisar peso de tableta. El pesado de las tabletas húmedas en este punto proporciona un estimado de lo que será el peso seco y lo puede ser utilizado para determinar que ajustes necesitan hacerse al pin giratorio para lograr el peso correcto de tableta.

El solvente remanente en las tabletas puede removerse por secado de aire en bandejas en un estante dentro de un horno de convección de 100 a 120 °F hasta 1 hora. Puede usarse secado por microondas durante 1 a 3 minutos para reducir el tiempo de exposición durante el proceso de secado. Las tabletas deben desempolvarse en un tamiz vibratorio o pasarlas a través de un tamiz que mantiene las tabletas sobre una unidad de escape previo a la evaluación final y empaque.

D. Evaluación de las tabletas moldeadas

Los compendios oficiales [22] no especifican la composición de tabletas diferentes más que los juegos estándar para los ingredientes activos. Por lo tanto, no existen distinciones entre los juegos estándar para tabletas moldeadas y tabletas comprimidas. Ambos tipos deberán cumplir los estándares oficiales para variación de peso y uniformidad de contenido. Las tolerancias de variación de peso se basan en el peso promedio de tableta. Debido a que la mayoría de tabletas moldeadas sublinguales recaen dentro de la clase de aquellas que pesan menos de 130 mg, el estándar requiere que no más de dos tabletas de un grupo de 20 pueden diferir del peso promedio por $\pm 10\%$, y ninguna de las 20 pueda diferir $\pm 20\%$ del peso promedio.

Los estándares de uniformidad de contenido requieren que cada una de 10 tabletas tomadas de una muestra de 30 puedan caer entre el 85 al 115% del promedio de los límites especificados en la definición de potencia en la monografía individual [22]. Si el contenido de una tableta descansa fuera de los límites de 85 a 115%, pero no fuera del rango de 75 a 125%, cada una de las tabletas remanentes debe ensayarse. Se cumple con los requisitos si cada una de las 20 tabletas adicionales cae dentro del 85 al 115% del promedio de los límites especificados en la definición de potencia en la monografía individual. Se permite que las tabletas de nitroglicerina tengan un rango más amplio. Si no más de una tableta de las primeras 10 está fuera del 75 al 135% de la cantidad etiquetada, y si todas las 20 tabletas adicionales están dentro del 75 al 135% de la cantidad etiquetada, se cumple con los requisitos de uniformidad de contenido.

La prueba de desintegración para tabletas sublinguales se lleva a cabo en el aparato desintegración USP sin discos, utilizando agua a $37 \pm 2^\circ\text{C}$. Todas las 6 tabletas deben desintegrarse completamente dentro del límite de tiempo especificado en la monografía (2 minutos para tabletas de nitroglicerina) si una o dos de las tabletas falla en desintegrarse completamente, se repite una prueba en 12 más, y no menos de 16 del total de 18 tabletas deben desintegrarse en el tiempo especificado [22]. Si el objetivo de las tabletas moldeadas es que sean completamente solubles, se necesitará una prueba de solubilidad, que incluya tanto índice como totalidad de disolución en una cantidad especificada de agua. Las pruebas de disolución se han establecido para muchas tabletas, pero usualmente son realizadas en grandes volúmenes de agua. Para tabletas de nitroglicerina sublinguales, donde solamente pequeños volúmenes de saliva se pueden encontrar ordinariamente

en su uso real, se han establecido métodos utilizando cantidades muy pequeñas de medios [23, 24].

Un método coloca la tableta individual en un filtro Millipore (0.45 mm) en la cámara superior de un porta filtros plástico Millipore Swinnex 25 1 mL de agua se enjuaga a través de la cámara a intervalos de 30 segundos durante 2 minutos y las muestras a cada intervalo de tiempo se recolectan y se ensayan [23].

En un segundo método, diseñado específicamente para nitroglicerina, se deja caer una tableta sobre 5 ml de agua purgada con nitrógeno para remover cualquier oxígeno, en una celda que contiene un electrodo rotatorio de platino. El sistema se opera hasta que no se observe ningún incremento en el potencial de reducción. A partir de la información, se obtiene la cantidad de nitroglicerina en solución a cualquier intervalo de tiempo [24].

Se necesitan estudios de estabilidad en cada formulación que establezcan la vida de anaquel del producto tanto para evaluación física como química. Existen procedimientos específicos y métodos en la literatura para muchos fármacos. Deben monitorearse cambios en la potencia durante el envejecimiento, y debe ponerse especial atención a cambios físicos tales como desarrollo de color, solubilidad disminuida de la tableta y cambios en el tiempo de desintegración e índice de disolución. En la siguiente sección se discutirán pruebas especiales desarrolladas para la evaluación de tabletas sublinguales de nitroglicerina.

III. Problemas especiales con tabletas moldeadas de nitroglicerina

A. Mecanismos de pérdida de potencia

Debido a que la nitroglicerina es un líquido con una presión de vapor significativa a temperatura ambiente y debido a que cada tableta contiene solamente una pequeña cantidad de nitroglicerina (0.15 a 0.6 mg), la formulación, fabricación y empaque de tabletas de nitroglicerina presenta algunos problemas especiales. Las tabletas de nitroglicerina potencialmente pueden perder potencia en cuatro formas: pérdida hacia la atmósfera por evaporación, migración intertableta, absorción por materiales de empaque y descomposición química. Los primeros tres mecanismos de pérdida de potencia, aunque quizás no sean únicos para la nitroglicerina, ciertamente no son modos comunes de pérdida de potencia en productos farmacéuticos.

1. Evaporación

La presión de vapor para nitroglicerina pura (figura N° 54), aunque se incrementa abruptamente con un aumento en la temperatura, es igual a únicamente 10^{-4} de la presión de vapor del agua aproximadamente [25]. Debido a los niveles diminutos de nitroglicerina en las tabletas, aún esta ligera volatilidad es suficiente para que resulte en pérdidas significativas de potencia cuando las tabletas de nitroglicerina se exponen a corrientes de aire ambiente durante unos pocos días. La pérdida de nitroglicerina a partir de tabletas convencionales se extienden en una monocapa y expuestas a corrientes de aire ambiente (~ 25 °C) se ilustra en la figura N° 55. El término tabletas convencionales se refiere a tabletas moldeadas formuladas solamente con nitroglicerina y lactosa y tal vez una pequeña cantidad de sacarosa para servir como aglutinante.

El ambiente "ventoso" (figura N° 55) es una locación cerca de una ventilación de aire mientras que la locación "libre de corrientes" representa una circulación de aire más normal. Las líneas verticales representan el 90% de los límites de confianza para el valor principal de 30 ensayos de tabletas individuales. Los aumentos en los límites de error conforme las tabletas envejecen, refleja la disminución en la uniformidad de contenido observado conforme las tabletas pierden potencia. Los datos mostrados en la figura N° 55 son cualitativamente similares a los datos correspondientes reportados por otros autores

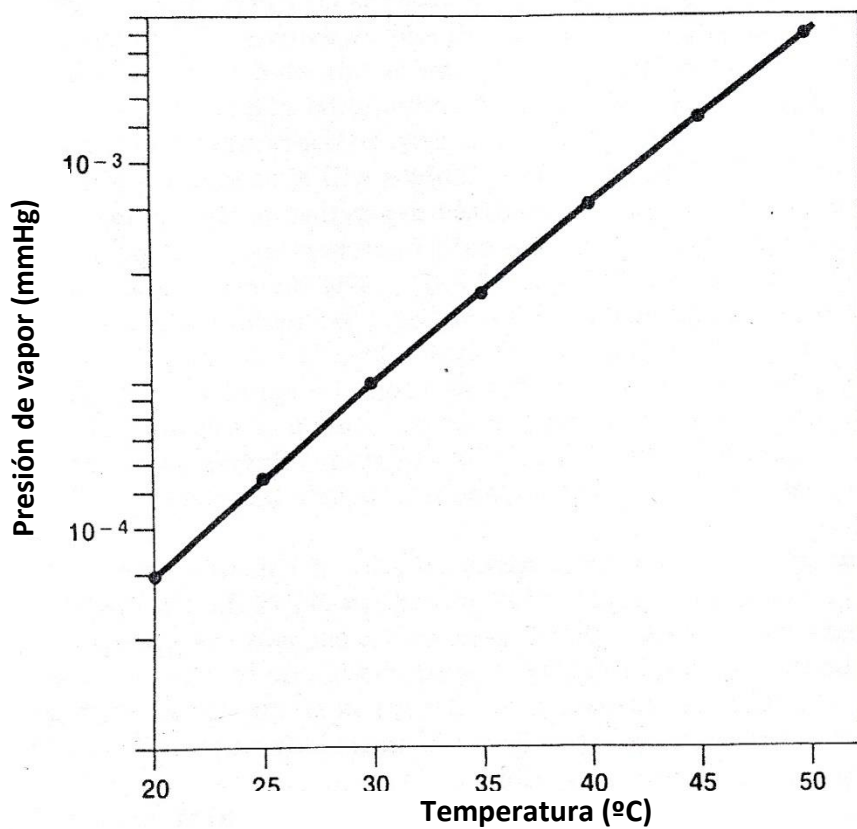


Figura N° 54. Presión de vapor de nitroglicerina pura en función de la temperatura.

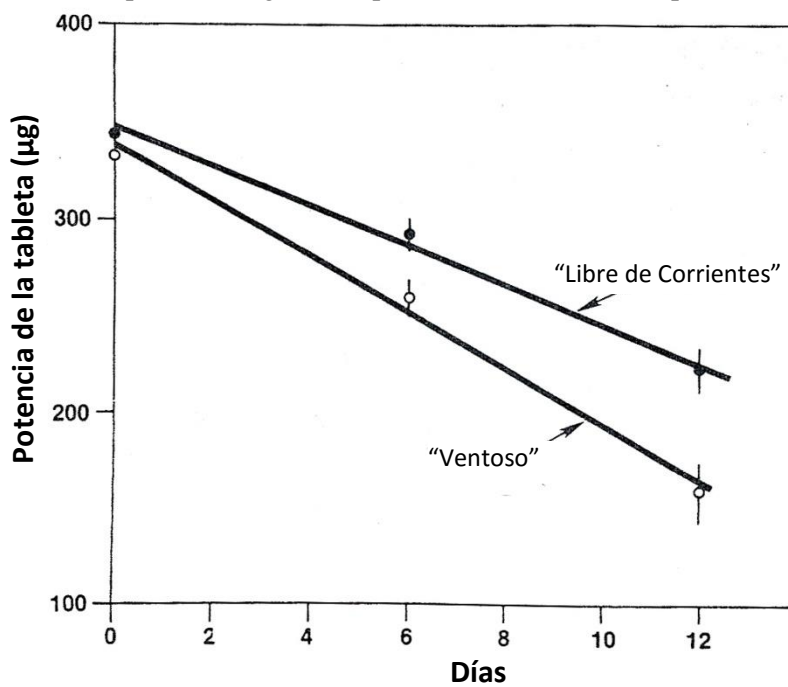


Figura N° 55. Pérdida de potencia de la nitroglicerina de tabletas convencionales expuestas a corrientes de aire ambiente (~25 °C).

[24, 26], aunque no puede esperarse un acuerdo exacto entre diferentes laboratorios, debido a las variaciones en corrientes de aire. Claramente, debe evitarse la exposición innecesaria de las tabletas a corrientes de aire durante la fabricación o almacenaje. Sin embargo, con un cuidado razonable en el proceso de fabricación, el paso de secado es la única fase de la fabricación donde pueden ser significativas las pérdidas de potencia a través de la evaporación.

Durante el secado, las fuertes corrientes de aire y elevadas temperaturas necesarias para remover el agua y el alcohol de las tabletas recién moldeadas también removerán una cantidad medible de nitroglicerina-la cantidad volatilizada depende de la metodología de secado y de la formulación de la tableta. Se muestran en la figura N° 56 [27] datos típicos de pérdida de potencia en un horno de secado por convección operado a 40 °C. Las tabletas son estabilizadas a 0.4 mg y contienen povidona a un nivel del 1% del peso de la tableta. La povidona se incluye para estabilizar la uniformidad de contenido. Las tabletas no solamente muestran una pérdida significativa de potencia más allá de 1 hora, pero como era de esperarse, la pérdida de potencia depende de la localización de la tableta dentro del secador. Debido a que todos los excesos de alcohol y agua son removidos después de alrededor de 1 hora de secado, un exceso de secado de 1 hora sirve solamente para disminuir la potencia promedio y magnificar el efecto de la colocación de la tableta en la potencia de la misma.

Debido a que el índice de pérdida de nitroglicerina para una tableta dada dependerá de la temperatura, velocidad de aire y presión parcial de nitroglicerina en la vecindad inmediata de la tableta estas variables deberían ser uniformes a lo largo de todo el horno de convección. La diferencia entre las dos curvas en la figura N° 56 probablemente se deba a una temperatura más baja y a una presión más alta de nitroglicerina para el aire cercano al puerto de salida de aire. Un secado prolongado y una falta de secado uniforme darán como resultado tabletas que sufren pérdida de potencia variable, lo cual resulta en deficiente uniformidad de contenido.

Aunque en principio la nitroglicerina se filtrará de depósitos sellados de manera insegura, el índice de filtrado puede ser insignificante para cualquier cierre que pueda usarse.

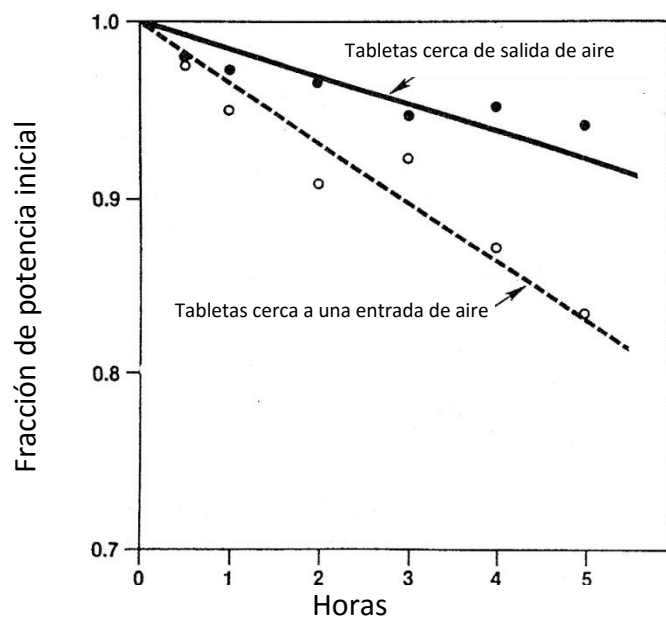


Figura N° 56. Pérdida de potencia tabletas (0.4 mg de nitroglicerina) en un horno de aire forzado a 40°C. Las tabletas contienen 0.36 mg de povidona agregados para estabilizar la uniformidad de contenido.

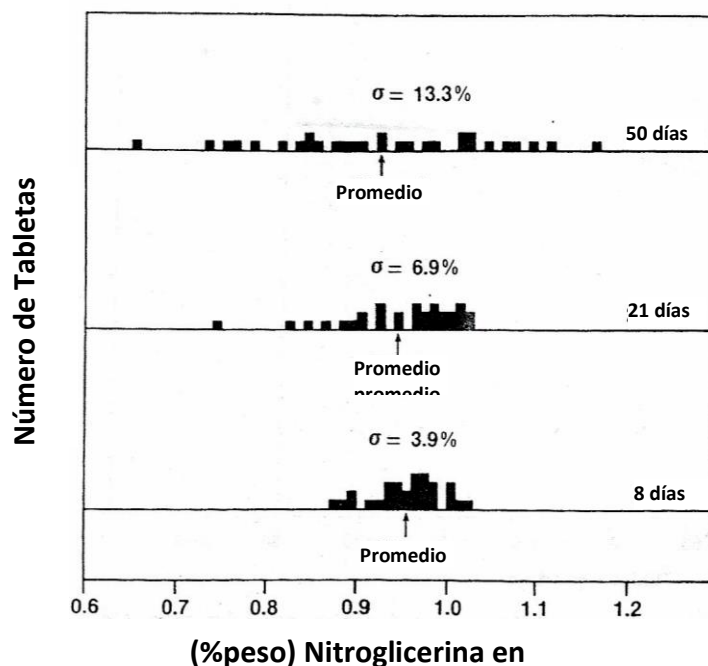


Figura N° 57. Pérdida de uniformidad de contenido durante el envejecimiento: tabletas convencionales de 0.3 mg.

Por ejemplo, Fusari [26] encontró que 100 tabletas almacenadas en una botella de vidrio sin cierre perdieron solamente cerca del 2% de potencia durante 1 mes de almacenamiento en condiciones ambientales. Por lo tanto, son innecesarios los esfuerzos heroicos para sellar los contenedores. (La absorción de nitroglicerina por los componentes del empaque es un problema más serio y se discutirá más adelante).

2. Migración inter-tableta

En el envejecimiento por varios meses, las tabletas convencionales de nitroglicerina normalmente desarrollan uniformidad de contenido muy deficiente con solamente pérdidas menores en potencia [25, 28]. Éste fenómeno se ilustra en la Figura N° 57 para un lote que consiste en tabletas convencionales de 0.3 mg. Para tabletas frescas (8 días de edad), los ensayos (% del peso de la nitroglicerina en cada una de 30 tabletas) están agrupados ajustadamente alrededor del valor medio y el parámetro de uniformidad de contenido σ , definido como la desviación estándar relativa para el ensayo (% de peso de nitroglicerina) de 30 tabletas, es de solamente 3.9%. Conforme las tabletas envejecen (a 25 °C en depósitos de vidrio cerrados) se observa un mayor rango de valores de ensayo hasta que a 50 días se encuentra una cantidad significativa de tabletas tanto sub-potentes como súper-potentes. El parámetro de uniformidad de contenido σ es de 13.3%, significativamente mayor que el encontrado para las tabletas frescas.

La mayoría de las pérdidas en la uniformidad del contenido ocurren durante los primeros 2 meses después de la fabricación (Figura N° 58). Los datos mostrados representan valores medios para 2 lotes (153 días), 3 lotes (88 días) y entre 7 y 11 lotes para todos los otros puntos. Aunque todos los lotes individuales muestran cualitativamente el mismo comportamiento que se muestra en la Figura N° 58, existen diferencias cuantitativas significativas; es decir, algunos de los lotes desarrollan una uniformidad de contenido más deficiente que otros. Debido a que los datos mostrados en la Figura N° 58 se refieren solamente a tabletas convencionales fabricadas por Eli Lilly and Company (previo a diciembre, 1972) las tabletas convencionales fabricadas por Parke-Davis and Company muestran cualitativamente el mismo comportamiento [28].

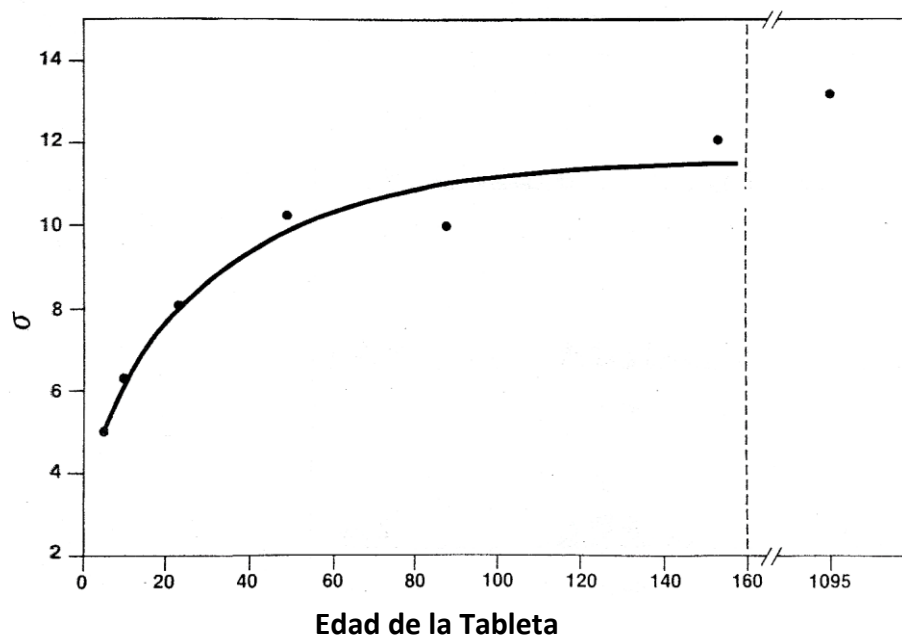


Figura N° 58. El parámetro σ de la uniformidad de contenido como función de la edad de la tableta: tabletas convencionales (0.3 mg de nitroglicerina).

La observación de que algunas tabletas aumentan en potencia, mientras otras disminuyen, es una observación muy inusual que se cree es debida al fenómeno de condensación capilar [25]. Cualquier líquido que se condensa en un tubo capilar tendrá una presión de vapor menor y por lo tanto menor energía G libre que el mismo líquido en el estado en bruto. Esta reducción en la presión de vapor vuelve más pronunciado el diámetro más pequeño del capilar y es significativa solamente para capilares muy pequeños.

Las tabletas de nitroglicerina contienen una cantidad significativa de hendiduras y poros que pueden comportarse como pequeños tubos capilares y debido a la no uniformidad en el proceso de moldeado, el volumen de tales poros pequeños exhibe una variación significativa dentro de un grupo de tabletas nominalmente equivalentes. Por ello, las tabletas recién preparadas muestran desviaciones significativas y variables del equilibrio debido a una cantidad de poros pequeños vacíos o parcialmente llenos. Conforme envejece el sistema de tableta (por ejemplo, 100 tabletas en una botella) y se aproxima al equilibrio la nitroglicerina se transfiere desde regiones de alta energía libre (es decir, la nitroglicerina que recubre la superficie de lactosa) hacia los poros pequeños vacíos o parcialmente llenos que son estados de una energía libre menor. Esta transferencia se muestra esquemáticamente en la Figura N° 59. Aquí, la presión de vapor relativa P/P° , donde P es la presión del vapor de la nitroglicerina en un estado dado y P° es la presión de vapor de la nitroglicerina a granel (donde los efectos de la superficie son insignificantes) se disminuye desde 1.0 a 0.9 por el proceso de transferencia. Por ello ΔG , el cambio de energía libre para este proceso, es negativo y el cambio es espontáneo en el sentido termodinámico.

Debido a que una tableta dada no es un sistema aislado, toma lugar tanto la transferencia inter-tableta como la intra-tableta, resultando en variaciones de potencia inter-tableta del mismo orden y magnitud que las variaciones inter-tableta en el volumen de los pequeños poros. En resumen, el efecto de migración es un resultado directo de la volatilidad de la nitroglicerina, la presencia de pequeños poros y de la variación inter-tableta en el volumen de los pequeños poros. El mecanismo de estabilización que se muestra en la Figura N° 59 se discutirá en la Sección III. B.

3. Absorción por empaque

Debido a que la nitroglicerina es volátil y tiene una gran afinidad por muchos materiales de empaque comunes, las tabletas de nitroglicerina podrían sufrir una pérdida significativa de potencia vía absorción del empaque [26, 28, 29-32]. Por ejemplo, las tabletas convencionales empacadas en tiras en papel aluminio y laminado de polietileno de baja densidad perdió un 90% de su nitroglicerina en el empaque [30].

Como lo ilustran los datos en la tabla N° 50 los plásticos varían considerablemente en su afinidad por la nitroglicerina. Estos datos fueron generados [32] al permitir a las películas de polímeros (o plástico) absorber nitroglicerina de una trituración de nitroglicerina y lactosa desde 10% hasta que se alcance un equilibrio y de esa forma se indique la solubilidad de la nitroglicerina en el plástico. Los vinilos absorben la mayor parte de nitroglicerina y el polietileno de alta densidad debido a su alta cristalinidad absorbe la menor. El ionómero (IX) aunque es menos cristalino que la película de polietileno de baja densidad (V), absorbe significativamente menos nitroglicerina. Se cree que este efecto se debe a la composición química del ionómero. Un ionómero tiene una composición química similar a la del polietileno excepto que el ionómero contiene aniones estructuralmente ligados (es decir, iones carboxilo) y sus correspondientes contra-iones (es decir, iones Na^+). Podría especularse [32] que el campo electrostático de los iones es suficiente para "coagular" la nitroglicerina de la misma forma que los electrolitos disminuyen la solubilidad acuosa de muchos solutos no polares.

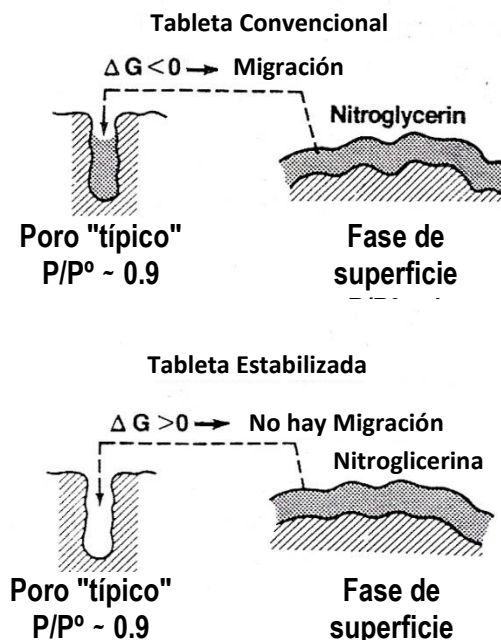


Figura N° 59. Mecanismos del efecto de migración (ilustrado para transferencia hacia poros vacíos). Arriba, tableta convencional. Abajo, tableta estabilizada.

Tabla N° 50. Absorción de Nitroglicerina por Películas de Polímero

Tipo de polímero ^a	Cristalinidad (rayos X)	Absorción de nitroglicerina (% de peso)	
		25 °C	37 °C
Vinilo (I)	Amorfo	28.9	24.8
Vinilo (II)	Amorfo	25.6	20.8
Vinilo (III)	Amorfo	25.6	20.8
Polietileno de alta densidad (IV)	Altamente cristalino	0.030	0.028
Polietileno de baja densidad (romanos cinco)	Muy débilmente cristalino	3.0	2.3
Ionómero (IX)	Esencialmente amorfo	0.81	0.89

^a Los números de película en paréntesis corresponden a aquellos en la referencia [32]. El ionómero es Surllyn 1604 (Dupont).

Mientras que las tabletas estabilizadas muestran menos pérdida de nitroglicerina hacia el empaque [24, 32], aún las tabletas moldeadas estabilizadas muestran una pérdida excesiva de potencia en la mayoría de tipos de empaque en tiras [24, 32]. Un laminado de papel aluminio y polímero termoplástico parece ser necesario para lograr la estabilidad en un empaque de tiras de dosis unitaria comparable a la estabilidad en un empaque convencional (100 tabletas en una botella de vidrio con tapón de rosca) [32]. El papel aluminio es necesario para eliminar la pérdida de potencia por difusión a través del empaque y evaporación hacia la atmósfera. El polímero termoplástico es necesario para permitir que el empaque se selle mediante un proceso de sellado térmico. Obviamente, el polímero termoplástico no debe absorber cantidades excesivas de nitroglicerina. Las tabletas de nitroglicerina estabilizadas mantienen una potencia aceptable y uniformidad de contenido cuando se empaquetan en tiras laminadas de papel aluminio y Surllyn 1604 [32].

Ni aún el empaque comercial estándar (100 tabletas en una botella de vidrio ámbar con tapón de rosca) está libre de problemas de absorción en el empaque. El relleno utilizado para retardar el quebrantamiento de las tabletas absorbe nitroglicerina y los sellos de los tapones ocasionan alguna pérdida en nitroglicerina por absorción y quizás por difusión a través de la parte externa del sello hacia el interior del mismo. El relleno de algodón parece absorber hasta 5 veces la cantidad de nitroglicerina que absorbe el relleno de seda artificial [28], al menos con tabletas convencionales de 0.4 mg. El relleno de seda artificial absorbe casi el equivalente de dos tabletas de 0.4 mg cuando se empaquetan tabletas convencionales de 0.4 mg [28]. Las tabletas empacadas con sellos de tapón de vinilo ofrecen la mínima protección contra la pérdida de potencia, mientras que el Excelloseal es ligeramente mejor. El Tinfoil, Mylar (tereftalato de polietileno) y Aclar (un fluorohalocarbono) ofrecen la mejor protección contra la pérdida de potencia [28].

4. Descomposición Química

Aunque la estabilidad química no es normalmente un problema con las tableta convencionales de nitroglicerina, tanto polietilenglicol 400 como povidona (peso molecular~ 35,000) que son utilizados para estabilizar la uniformidad de contenido pueden acelerar la hidrólisis de la nitroglicerina.

La descomposición química vía hidrólisis se ilustra por los datos en la tabla N° 51 [32] para sistemas nitroglicerina-povidona-lactosa. Tanto 1, 2-dinitroglicerina como 1, 3-dinitroglicerina estaban presentes en las muestras envejecidas en cantidades cercanamente iguales. El contenido de dinitroglicerina se expresa como porcentaje de peso de los compuestos totales de nitroglicerina. Dentro de la incerteza de los datos, tanto la pérdida de nitroglicerina como el contenido de dinitroglicerina fueron independientes de la concentración de povidona-arriba de una fracción del peso de 0.6. Aunque el ensayo de cromatografía de capa fina [32] es únicamente semi-cuantitativo, los datos demuestran que una fracción significativa de la pérdida de nitroglicerina se debió a hidrólisis del trinitro éster a las especies de dinitroglicerina.

La estabilidad a alta temperatura de las tabletas que contienen povidona se compara con la de otras formulaciones en la tabla N° 52 [32]. La pérdida de potencia a alta temperatura fue significativamente mayor con la formulación que contiene povidona. Los análisis por cromatografía de capa fina mostraron cantidades significativas de las especies 1, 2-y 1, 3-dinitroglicerina en la formulación envejecida de povidona pero solamente cantidades traza en las otras formulaciones. Aunque las tabletas que contienen povidona muestran deficiente estabilidad a alta temperatura, la estabilidad a 25 °C es satisfactoria (aproximadamente 3 a 4% de pérdida de potencia por año) [32, 33].

Polietilenglicol 400 también ha demostrado que acelera la pérdida de potencia de nitroglicerina de las tabletas [34] y de la solución [35]. Sin embargo, se han formulado tabletas con estabilidad satisfactoria con PEG 400 a una fracción de peso de 0.85 del glicol respecto a la nitroglicerina [26]. Esta anomalía aparente se resuelve cuando la estabilidad se examina como una función del cociente del peso del PEG 400 con respecto a la nitroglicerina. Parece ser que debajo de una fracción de peso de aproximadamente 1, el PEG no parece afectar significativamente la estabilidad de la nitroglicerina, pero a elevados índices de peso (≈ 2), el PEG 400 causa una hidrólisis extensa de la nitroglicerina aún a 25 °C [36].

B. Estabilización de la Uniformidad de Contenido

Las observaciones empíricas han indicado que la adición de PEG 400 o 4000 a una proporción de peso del glicol con respecto a la nitroglicerina de 0.85 estabilizaría la uniformidad de contenido. Observaciones similares se han realizado para la adición de la povidona [33]. Estos aditivos son solubles en nitroglicerina [25] a los niveles en que son utilizados y disminuyen la presión de vapor de la nitroglicerina (Figura N° 60). Los datos del polietilenglicol 4000, que no se muestran en la Figura N° 60, son casi idénticos a los datos mostrados para los otros glicoles debido a la solubilidad máxima de PEG 4000 en nitroglicerina (proporción de peso de 0.9) [36]. Los datos para el di (2-etilhexil) ftalato están incluidos solamente para comparación. Este material no es utilizado como aditivo de tableta.

Las presiones de vapor de la nitroglicerina en tabletas envejecidas y los correspondientes parámetros de uniformidad de contenido se resumen en la tabla N° 53 [25]. Las primeras tres filas se refieren a las tabletas convencionales y las últimas cuatro filas se refieren a tabletas estabilizadas comerciales (aditivo povidona o PEG). La presión relativa de vapor P/P° es la presión de vapor de la nitroglicerina en la tableta P dividida entre P° , la presión de vapor de nitroglicerina líquida pura a granel.

Tabla N° 51. Hidrólisis de la Nitroglicerina en Sistemas Nitroglicerina-Polivinilpirrolidona

Fracción de peso PVP/nitro	Pérdida de nitro (%) ^a		Contenido de dinitroglicerina (%) ^b	
	1.5 años/25 °C	1.5 años/25 °C + 1 mes/50 °C	1.5 años/25 °C	1.5 años/25 °C + 1 mes/50 °C
0.22	2	11	1	2
0.65	7	22	4	7
1.04	12	22	3	9
1.56	--	--	4	8
2.13	--	--	5	8

Fuente: De Pikal, M.J., Bibler, D.A., y Rutherford, B., J. Pharm. Sci., 66:1293 (1977). Reproducido con el permiso del dueño del derecho de autor.

Nota: las muestras fueron preparadas mezclando en seco polivinilpirrolidona (PVP) y 10% de trituración de nitroglicerina en β - lactosa.

^a determinados de el ensayo de nitroglicerina en muestras iniciales y envejecidas.

^b expresado como porcentaje de peso de los compuestos totales de nitroglicerina (es decir, dinitroglicerina y trinitroglicerina), determinado por cromatografía de capa fina semi-cuantitativa.

Tabla N° 52. Pérdida de Potencia de Tabletas de 0.3 mg a Alta Temperatura: una comparación de formulaciones

Formulación	Pérdida de potencia (%)	
	6 meses/37 °C	6 meses/45 °C
Tableta convencional (sin estabilizador)	9	7
Tableta estabilizada (1% polivinilpirrolidona)	17	36
Tableta estabilizada (polietilenglicol)	--	8

Fuente: De Pikal, M.J., Bibler, D.A., y Rutherford, B., J. Pharm. Sci., 66:1293 (1977). Reproducido con el permiso del dueño del derecho de autor.

Nota: las tabletas han sido almacenadas en botellas de vidrio con tapones de rosca con relleno de ser la artificial, 100 tabletas por botella.

^a Nitrostat (Parke, Davis and Co.)

Tabla N° 53. Presión de Vapor y Uniformidad de Contenido de Formulaciones de Nitroglicerina Envejecidas

Aditivo	Potencia (1 mg)	Fracción de peso (aditivo/NG)	Presión de vapor relativa P/P° a 25 °C	Uniformidad de contenido	
				σ (%)	No. de lotes
Ninguno ^a	0.6	0	0.97	12	(2)
Ninguno ^a	0.4	0	1.01	12	(3)
Ninguno ^a	0.3	0	0.90	13	(6)
Povidona ^a	0.6	0.59	0.76	5.4	(8)
Povidona ^a	0.4	0.89	0.52	5.7	(13)
Povidona ^a	0.3	1.19	0.31	5.8	(5)
Polietilenglicol ^b (400 o 4000)	0.6	0.85	0.64	4.3	(12)

Nota: Edad de la tableta de 6 meses a 5 años

^a Eli Lilly and Co.

^b Parke, Davis and Co.

^c estimado de la publicación [26] los datos de desviación estándar relativa han sido calculados para el contenido en nitroglicerina por tableta y la variación de peso dada para un lote.

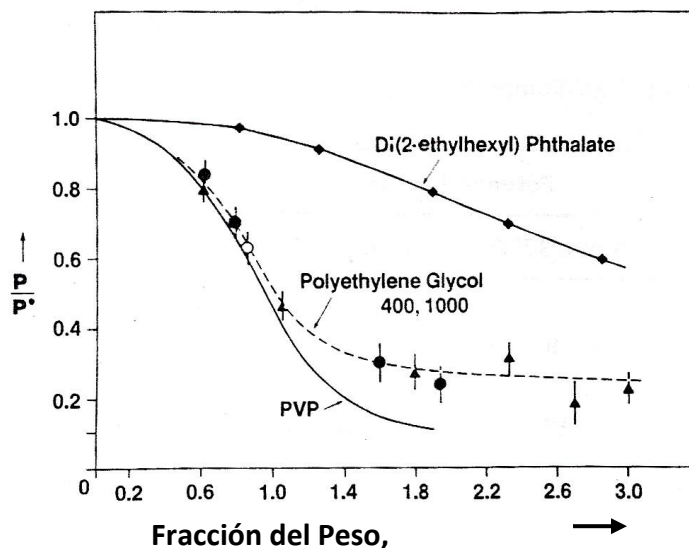


Figura N° 60. Reducción de la presión de vapor de nitroglicerina a 25 °C por los aditivos seleccionados (▲, PEG 1000; ○, PEG 400; ●, PEG 400). [De Pikal, M.J., Lukes, A.L., y Ellis, L.F., J. Pharm. Sci., 65:1278 (1976). Reproducido con el permiso del dueño del derecho de autor.]

El número en paréntesis después del parámetro de uniformidad de contenido σ , es el número de lotes utilizados para generar la uniformidad de contenido promedio que se muestra en la lista.

El valor de σ es aproximadamente 3% a la fecha de fabricación, tanto para tabletas convencionales (Figura N° 58) como para tabletas estabilizadas con povidona [33]. Por ello, mientras que las tabletas convencionales muestran un incremento en el parámetro de uniformidad de contenido de alrededor del 11% durante el envejecimiento, las tabletas estabilizadas de povidona (Tabla N° 53) y las tabletas estabilizadas con PEG [26] muestran un incremento de solamente 2 al 3%. Nótese que, aunque las formulaciones estabilizadas pueden mantener presiones de vapor de nitroglicerina reducidas desde 24 a 69%, todas las formulaciones estabilizadas son igualmente efectivas al prevenir el gran incremento en el parámetro de uniformidad de contenido característico de las tabletas convencionales.

El papel del aditivo en la estabilización de la uniformidad de contenido se cree que sea una reducción de la presión de vapor suficiente para convertirla termodinámicamente imposible para una cantidad significativa de nitroglicerina a ser transferida desde la superficie de la lactosa hacia un poro pequeño. Este mecanismo se ilustra (parte baja de la Figura N° 59) para la transferencia a un poro vacío. Aquí, la nitroglicerina en la superficie de lactosa está en solución con el aditivo, dando una presión de vapor relativa menor que 0.76 (Tabla N° 53). La mayoría de los poros pequeños en una tableta son sólo lo suficientemente pequeños para disminuir la presión de vapor de la nitroglicerina cerca del 15% [25]. Para propósitos de ilustración, se asume que poro típico en la Figura N° 59, es lo suficientemente pequeño para disminuir la presión de vapor en 10% (es decir, $P/P^{\circ} = 0.9$). De esta forma, la transferencia de nitroglicerina desde un sistema de presión de vapor menor ($P/P^{\circ} \leq 0.76$) hacia una región de presión de vapor mayor ($P/P^{\circ} = 0.9$) resultaría en un cambio de energía libre positivo ($\Delta G > 0$) y por lo tanto el proceso es termodinámicamente imposible. Nótese que el papel del aditivo estabilizador no es el de minimizar el índice de migración desacelerando el índice de volatilización. La reducción del índice de volatilización no es particularmente importante dentro del contexto del efecto de migración.

Aunque la absorción por los materiales de empaque no sea normalmente la causa mayoritaria de una deficiente uniformidad de contenido, debe notarse que la reducción de la presión de vapor de la nitroglicerina en la tableta reducirá la extensión de la absorción por el empaque y por lo tanto también reducirá problemas de uniformidad de contenido que se deriven de la absorción en el empaque.

C. Procedimientos de prueba

1. Presión de vapor

Debido a que todos los mecanismos de pérdida de potencia excepto la descomposición química dependen directamente de la presión de vapor de la nitroglicerina en la tableta, cualquier evaluación de una formulación propuesta debe incluir la medida de la presión de vapor o determinación de alguna propiedad fuertemente correlacionada con la presión de vapor.

La presión de vapor de la nitroglicerina en tabletas moldeadas puede medirse directamente por una modificación de la técnica de efusión gravimétrica de Knudsen [25, 37]. En este se coloca una muestra en una cámara que tiene un pequeño orificio en la parte superior y se suspende la cámara de un brazo de una micro-balanza de alto vacío. El índice de pérdida de masa a través del orificio se determina en un alto vacío (10^{-6} torr.). Para materiales puros la presión de vapor se calcula directamente de la proporcionalidad entre el índice de pérdida de masa y la presión de vapor. Sin embargo, para las tabletas de nitroglicerina, la vaporización del agua presente como una impureza puede resultar en una pérdida de masa “de fondo” apreciable y pueden estar presentes efectos desequilibrantes; es decir, el vapor de nitroglicerina puede ser incapaz de escapar lo suficientemente rápido de la muestra para mantener el equilibrio de la presión de vapor en la celda de Knudsen. De esta forma, el índice de pérdida de nitroglicerina no es directamente proporcional a la presión de vapor. Se necesitan procedimientos especiales y análisis de datos para extraer datos de la presión de vapor de los índices de pérdida de masa [37].

En vista del equipo especial y el complejo análisis de datos necesario para la medición directa de la presión de vapor, la conveniencia podría dictar que se mida una propiedad alternativa que esté fuertemente correlacionada con la presión de vapor. La prueba de evaporación de plato abierto que se usa con este propósito ha sido descrita en literatura promocional y también científica [24, 26]. Aquí, las tabletas se colocan en una sola capa en un plato de vidrio abierto y se exponen a corrientes de aires normales en el laboratorio. El aire circulante evapora algo de nitroglicerina, causando una pérdida de potencia se monitorea a través del ensayo de la nitroglicerina en función del tiempo. Los resultados tal prueba puede verse en la figura N° 55. Aunque la prueba es simple y si se hace cuidadosamente es capaz de proveer los índices de evaporación tal y como son, en una primera aproximación, proporcionales a la presión de vapor inicial de la nitroglicerina en las tabletas [36], debe tenerse gran cuidado para garantizar que las corrientes de aire son uniformes y reproducibles o los datos obtenidos serán demasiado imprecisos para ser útiles. Por ejemplo, los datos en la Figura N° 55 ilustran cualitativamente la diferencia observada cuando las corrientes de aire difieren.

Una prueba modificada de plato abierto [38] se ilustra en el esquema mostrado en la Figura N° 61. El flujo de aire sobre un juego de tabletas se mide y controla por una válvula medidora de flujo. Además, al colocar las tabletas dentro de un vaso de precipitado invertido asegura que solamente pasar sobre las tabletas aire inicialmente libre de nitroglicerina.

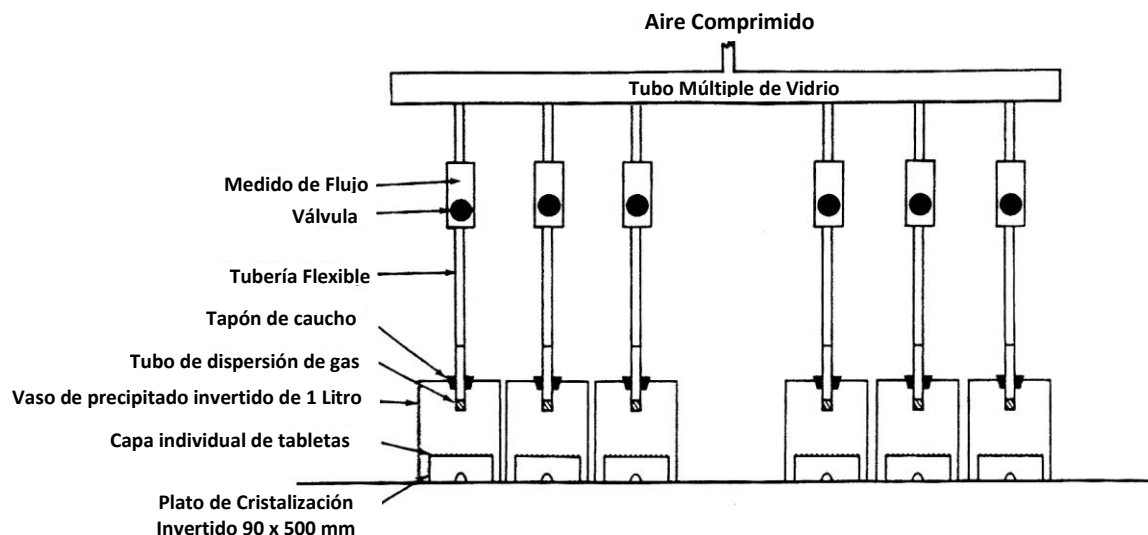


Figura N° 61. Prueba de evaporación de flujo controlado: diagrama esquemático.

De esta forma, la prueba de evaporación modificada estandariza las condiciones de evaporación y permite que se obtengan datos más reproducibles. Un ejemplo de los datos obtenidos [38] con este procedimiento se muestra en la Figura N° 62. Las tabletas eran de 0.4 mg, estabilizadas con 0.36 mg de povidona. Un incremento en el índice de flujo de 2 a 4 pie^3/hora claramente incrementa el índice de evaporación. Los datos obtenidos a 6 pie^3/hr (no se muestran) fueron esencialmente los mismos que los datos para 4 pie^3/hr , la difusión de la fase gaseosa de nitroglicerina a través de la matriz de la tableta es monitoreada a través el índice de pérdida de la nitroglicerina.

Se ha utilizado también análisis isotérmico termo-gravimétrico como una medida de la volatilidad de la nitroglicerina [39]. La pérdida de peso de dos tabletas se sigue durante 1.5 a 4 horas a 80 °C con un índice de flujo de nitrógeno de 20 ml/min. Para evitar la pérdida de agua de hidratación, debe usarse lactosa anhidra para formar las tabletas. Si se ignora la pérdida de nitroglicerina vía descomposición, el experimento termo-gravimétrico a 80 °C es probablemente equivalente a una prueba controlada de evaporación en plato abierto donde el índice se acelera por temperatura elevada. De esta forma, es razonable asumir que el índice es proporcional a la presión de vapor de la nitroglicerina (a 80 °C), con la constante de proporcionalidad siendo una función desconocida del coeficiente de difusión de la nitroglicerina y la porosidad de la tableta. Para extender que el índice sea sensible a la porosidad, la variación inter-tableta en la porosidad puede resultar en resultados variables debido a que solamente dos tabletas son utilizadas en un experimento dado.

Los autores del estudio precedente [39] no cubrieron la descomposición o variaciones del índice con la porosidad de la tableta. Si se asume que estos problemas potenciales son menores, el análisis termo-gravimétrico ofrece un método rápido para una medición relativa de la presión de vapor de la nitroglicerina a temperaturas elevadas.

2. Absorción por empaque

La llamada adsorción por empaque puede detectarse por una extracción con solventes de todo el material de empaque que esté en contacto durante la fase de vapor con las tabletas, seguido por un ensayo para la nitroglicerina. Se ha encontrado que el etanol es un solvente adecuado para la

mayoría de tipos de empaque por tiras [32]. El enjuague simple del empaque no es normalmente suficiente para remover la nitroglicerina absorbida. Pueden ser necesarios tiempos de extracción de 1 a 2 días [32].

3. Estabilidad de la uniformidad de contenido

La uniformidad de contenido puede determinarse brevemente después de la fabricación por un ensayo de una sola tableta [25, 28] de muestras grandes de tabletas (cerca de 30 o más). El parámetro de uniformidad de contenido σ deberá ser cercano al 5% o menos para tabletas recién fabricadas. Después de que las tabletas se empaquen en los depósitos de interés, debe determinarse σ a intervalos mensuales durante varios meses. Normalmente si se habrá de desarrollar una deficiente uniformidad de contenido un incremento significativo en σ será obvio después de 2 a 3 meses de almacenamiento a 25 °C (Figuras 57 y 58).

4. Estabilidad química

La estabilidad química se estudia de mejor manera a través del almacenaje de una gran cantidad de tabletas (más de 100) en botellas de vidrio sin ningún relleno y con sellos de tapón de papel aluminio delgado, de tal forma que la absorción por el empaque sea insignificante. De esa manera, cualquier pérdida de potencia puede atribuirse a descomposición química. La cromatografía de capa fina también es útil en la cual pueden detectarse niveles traza (cerca al 2%) de dinitroglicerina y mono-nitroglicerina para confirmar la descomposición vía hidrólisis [31, 36]. Debido a que el índice de descomposición incrementa nítidamente con un incremento de la temperatura (tabla N° 51) [32, 36], pueden usarse estudios de estabilidad acelerada para una evaluación preliminar de cualquier formulación propuesta. El almacenamiento 50 °C durante 1 a 2 meses normalmente resulta en descomposición al menos tan extensa como el almacenamiento a 25 °C durante 2 años.

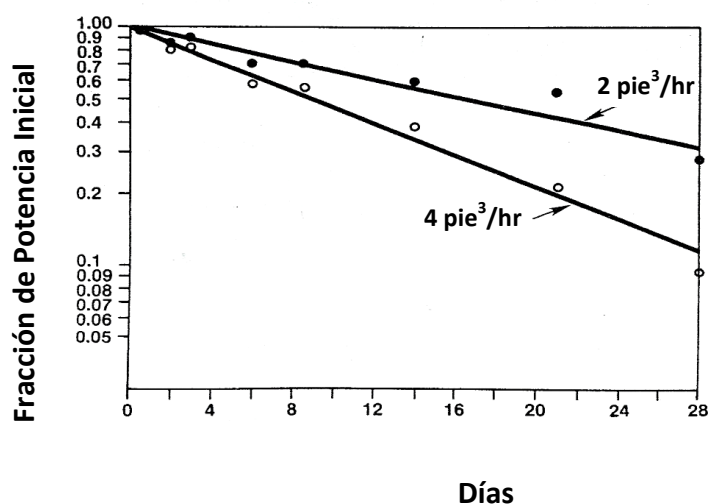


Figura N° 62. Pérdida de potencia de tabletas de 0.4 mg a índices de flujo de aire seleccionadas a 25 °C. Las tabletas de nitroglicerina contienen 0.36 mg de povidona agregada para estabilizar la uniformidad de contenido.

El efecto de la humedad (contenido de humedad) sobre la estabilidad puede estudiarse colocando primero botellas de tabletas sin tapones en una cámara cerrada de una humedad relativa fija para equilibrar aproximadamente durante 24 horas. La humedad constante es convenientemente mantenida por una mezcla de una sal y su solución acuosa saturada. Luego, las botellas se cierran y se inicia la prueba de estabilidad.

5. Pruebas de uso simulado en pacientes

Se han utilizado también pruebas diseñadas para simular las condiciones generadas cuando un paciente abre repetidamente la botella y extrae una tableta. Por ejemplo, se abre una botella, se descarta el relleno de seda artificial y se obtiene un ensayo inicial de una pequeña muestra de tabletas (quizás 3 tabletas). Luego, la botella se abre diariamente durante un tiempo fijo para simular la remoción de una tableta por parte del paciente. Cada semana, se toma una pequeña muestra de tabletas para ensayo hasta aquí que queden aproximadamente 15 tabletas, en este mismo tiempo las tabletas remanentes son ensayadas para obtener una medida de la potencia promedio y uniformidad de contenido. Sin embargo, debido a que no se evaporará nitroglicerina en cantidades medibles durante este procedimiento (el volumen de la botella entera contiene menos de 0.2 µg de nitroglicerina en el estado gaseoso), este tipo de prueba no ofrece ninguna ventaja científica sobre los procedimientos de prueba descritos previamente.

IV. Tabletassublinguales comprimidas

Los requisitos para tabletas sublinguales son velocidad de absorción y respuesta fisiológica correspondientemente rápida, los cuales se alcanzan de mejor manera con una tableta moldeada rápidamente soluble. Sin embargo, también se han preparado tabletas sublinguales comprimidas que se desintegran rápidamente y permiten que el ingrediente activo se disuelva rápido en la saliva y estén disponibles para absorción sin requerir la solución completa de todos los ingredientes de la formulación. El tetra-nitrato de eritritilo, di-nitrato de isosorbida e hidrocloreuro de isoproterenol son comercializados como tabletas comprimidas para uso sublingual. Se han descrito en la literatura tabletas comprimidas de nitroglicerina [17, 19]; las formulaciones para estas tabletas contienen grandes cantidades de material celulósico y pueden también contener lubricantes, deslizantes, sabores, agentes colorantes y estabilizadores.

Cuadro N°. 85: Ejemplo 83. Tabletassublinguales de nitroglicerina (0.3 mg, Compresión Directa)

Ingrediente	Cantidad por tableta
Nitroglicerina (10% en celulosa microcristalina)	3.0 mg
Manitol	2.0 mg
Celulosa microcristalina	29.0 mg
Sabor	c.s.
Edulcorante	c.s.
Agente colorante	c.s.

Tamizar y mezclar los polvos y comprimir en tabletas.

Cuadro N° 86: Ejemplo 84. Tabletas de nitroglicerina (0.3mg, granulación)

Ingrediente	Cantidad por tableta
Celulosa microcristalina	21.00 mg
Lactosa anhidra	5.25 mg
Almidón USP	3.00 mg
Agente colorante	c.s.
Nitroglicerina (como esencia)	0.30 mg
Estearato de calcio	0.15 mg

Mezclar los excipientes y el agente colorante, granular con una solución de povidona en etanol y nitroglicerina. Luego, secar la granulación y tamizar, mezclar con el estearato de calcio y comprimir.

Comparadas a las tabletas moldeadas, las tabletas comprimidas de este tipo normalmente tienen menor variación de peso y mejor uniformidad de contenido. Las tabletas también son más duras y menos frágiles, por lo tanto evitan la pérdida de peso y potencia que ocurre por la erosión de los bordes de las tabletas moldeadas. Se reportó que las tabletas comprimidas de nitroglicerina tienen un tiempo de desintegración rápido de 3 a 7 segundos a través del método USP para tabletas sublinguales [22], así como también un tiempo de respuesta rápido como el que se midió por un incremento en el índice de pulso de 10 a 13 latidos por minuto dentro 3 minutos en voluntarios humanos [19]. Sin embargo, en algunos pacientes clínicos, estas tabletas comprimidas parecieron no desintegrarse o liberar el medicamento mediante absorción, en estos sujetos las tabletas comprimidas no proporcionaron respuesta alguna o proporcionaron una respuesta retrasada cuando se compararon con las tabletas moldeadas [40, 41]. Quizás está presente saliva insuficiente para permitir la remoción completa de la nitroglicerina a partir de la celulosa absorbente. Se ha sugerido que un efecto psicológico fuertemente negativo resultado de la presencia de la celulosa sin disolver en la boca del paciente sea la razón para la falla del producto [24, 42]. Los métodos de evaluación de tabletas comprimidas sublinguales son los mismos que los dados para tabletas sublinguales moldeadas.

V. Tabletas bucales

El propósito de las tabletas bucales es el mismo que el de las tabletas sublinguales, es decir, la absorción del fármaco a través de la membrana bucal. Mientras que la ventaja de la medicación sublingual es la respuesta rápida, las tabletas bucales en su mayoría a menudo son utilizadas cuando la meta es la terapia de reemplazo hormonal. Aunque se desea la absorción completa, un índice alto de absorción no es deseable. Tabletas planas, elípticas o en forma de cápsula son seleccionadas usualmente para tabletas bucales, debido a que pueden ser mantenidas más fácilmente entre la encía y la mejilla. El ducto parótido se vacía dentro de la boca en un punto opuesto a la corona de la segunda molar superior, cercano al lugar donde las tabletas bucales se colocan usualmente. Esta ubicación provoca que el medio de disolución de la tableta y provea la liberación del medicamento.

La metil-testosterona y el propionato de testosterona son las tabletas bucales más comúnmente utilizadas. La siguiente formulación es un ejemplo de una tableta bucal típica.

Cuadro N° 87: Ejemplo 85. Tabletas bucales de metiltestosterona (10 mg)

Ingrediente	Cantidad por tableta
Metiltestosterona	10 mg
Lactosa USP	86 mg
Sacarosa USP	87 mg
Acacia USP	10 mg
Talco USP	6 mg
Estearato de magnesio USP	1 mg
Agua	c.s.

Pasar el fármaco y los excipientes a través de un tamiz de 60 mesh y mezclar. Humedecer con agua para hacer una masa pegajosa; pasar a través de un tamiz de 8 mesh y secar a 40 °C. Reduzca el tamaño de partícula pasando la granulación seca a través de un tamiz de 10 mesh; mezclar los lubricantes y comprimir.

Las tabletas bucales comprimidas se preparan ya sea por procedimientos utilizados para granulación (como se describió) o por compresión directa. En el ejemplo 107 la formulación no contiene desintegrantes, de tal forma que la tableta se disolverá lentamente. Los agentes saborizantes y edulcorantes se agregan algunas veces para hacer que las tabletas tengan mejor sabor, pero esta práctica ha sido criticada debido aquí puede resultar en un incremento del flujo de saliva. Es importante minimizar la deglución de saliva durante el tiempo que la tableta bucal se mantenga en su lugar, toda vez que los compuestos administrados a través de la ruta bucal pueden no ser absorbidos desde el tracto intestinal o se metabolizan rápidamente en el primer paso a través del hígado. Toda vez que las tabletas bucales tienen que mantenerse en la boca por períodos de tiempo relativamente largos (de 30 a 60 minutos), debe tomarse particular cuidado en observar si todos los ingredientes están finamente divididos de tal forma que las tabletas no sean ásperas o irritantes.

La variación de peso, uniformidad de contenido, dureza y friabilidad se determinan por los mismos procedimientos utilizados para tabletas moldeadas (ver sección II. D). La evaluación de la desintegración difiere en que la prueba para tabletas bucales se lleva a cabo en agua a 37 °C, de acuerdo al método USP [22] para tabletas sin recubrimiento utilizando discos. El requisito es que 16 de 18 tabletas deben desintegrarse en 4 horas. Se permite un largo tiempo de disolución debido a que las tabletas bucales están diseñadas normalmente para liberar lentamente el medicamento. El tiempo de desintegración usual para una tableta comprimida será de entre 30 a 60 minutos.

VI. Tabletas de dispensado

Las tabletas que serán agregadas al agua u otros solventes para hacer una solución que contenga una concentración fija del ingrediente activo, se conocen como tabletas de dispensado.

Éstas son utilizadas más comúnmente para preparar soluciones antisépticas tales como cloruro de mercurio o cianuro a diluciones de 1/1000. Las tabletas son usualmente grandes y no contienen materiales insolubles, debido a que están fabricadas para estar dentro una solución clara. Debido a

su naturaleza tóxica, son fabricadas en formas distintivas e inusuales tales como diamante, triángulo o en forma de ataúd. Para llamar la atención hacia su toxicidad, son comercializadas ya sea con la palabra veneno o con una calavera y huesos cruzados. Éstas también se empaacan en botellas de una forma distintiva con bordes abultados o rugosos, de tal forma que cualquiera que recoja el depósito esté consciente de que es un artículo tóxico.

La siguiente es una fórmula para una tableta de dispensado adecuada para preparar una pinta de solución 1/1000 de cloruro de mercurio.

Cuadro N° 88: Ejemplo 86. Tabletas de dispensado de cloruro de mercurio

Ingrediente	Cantidad por tableta
Bicloruro de mercurio	475 mg
Alúmina potásica (pulverizada)	510 mg
Ácido tartárico	65 mg
Colorante solubles	c.s.
Etanol-agua (75:25)	c.s.

La preparación de tabletas de dispensado es similar a la descrita para pequeñas tabletas moldeadas a mano. Los polvos se tamizan, mezclan y luego se humedecen con el etanol-agua (75:25), y se moldean como se describió anteriormente y se muestra en las figuras 51 y 52.

Otros tipos de tabletas de dispensado que han sido utilizadas, incluyen anestésicos tópicos locales, tales como la cocaína y antibióticos, tales como la bacitracina, los cuales se usan para irrigación o aplicación tópica.

5.1.7. TABLETAS MASTICABLES

Jahan B. Daruwala

Endo Laboratories, Inc.

Garden City, New York

A menudo se necesita que las tabletas farmacéuticas se encuentren en una forma masticable. Dos ventajas especiales de esta clase de tabletas son:

Conveniencia y aceptación por el paciente (por ejemplo, para niños pequeños y algunos pacientes geriátricos que no pueden ingerir tabletas fácilmente)

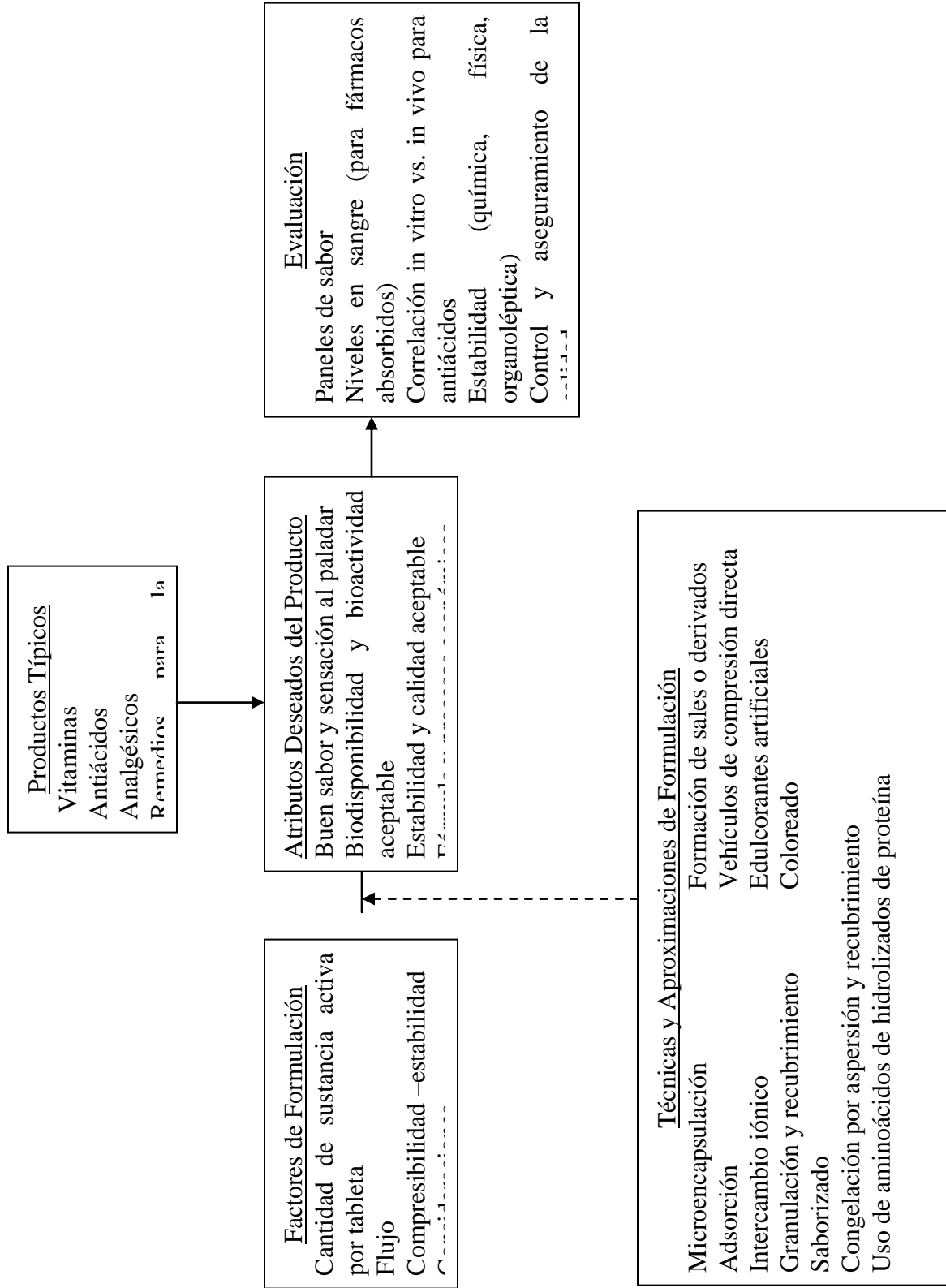
Rápido inicio de la bioactividad (como la obtenida de una tableta masticable antiácida o de una tableta antihelmíntica)

El formulador debe impartir buen sabor y sensación en el paladar a la preparación sin sacrificar los otros atributos normales, tales como la estabilidad y la eficacia de una formulación bien diseñada. La discusión en este capítulo se limita a tabletas que realmente son masticadas, en oposición a las tabletas sublinguales y grageas que se disuelven lentamente en la boca. Éstas últimas se discuten en el Capítulo 6 y 8, respectivamente.

Hay varios aspectos involucrados en la formulación de una tableta masticable y pueden ser representados esquemáticamente como se muestra en el flujograma anexo.

I. Factores de la formulación

Los primeros cuatro factores de formulación que se muestran en el diagrama esquemático son comunes a las tabletas masticables y regulares (ingeridas); sin embargo, las propiedades organolépticas de la sustancia o sustancias farmacéuticas activas son de preocupación primaria aquí. Un formulador debe utilizar uno o más enfoques para llegar a una combinación de fórmula y proceso que resulte en un producto con excelentes propiedades organolépticas. Tal producto debe tener características de estabilidad, compresibilidad y de flujo aceptables. Generalmente, conforme la cantidad requerida de sustancia activa por tableta se vuelve más pequeña y por lo tanto de sabor menos desagradable, la tarea de llegar a una formulación aceptable se vuelve más fácil, debido al hecho que están disponibles una mayor cantidad de opciones de formulación. De otra forma, los fármacos de dosis elevadas y/o de extremadamente mal sabor son difíciles de formular en una tableta masticable.



Los factores de flujo, compresibilidad y compatibilidad-estabilidad se han descrito en profundidad en los capítulos 1, 2 y 3. Las consideraciones organolépticas estarán elaboradas aquí.

Gusto y sabor

Fisiológicamente gusto es una respuesta sensorial resultante de una estimulación química de las papilas gustativas en la lengua. Existen cuatro tipos básicos de gustos: salado, ácido, dulce y amargo. Los gustos salado y ácido se derivan de sustancias capaces de ionizarse en solución (por ejemplo, tartratos y ascorbato de sodio) [1]. Muchos compuestos medicinales orgánicos estimulan una respuesta amarga aún cuando no sean capaces de ionizarse en un medio acuoso. La mayoría de sacáridos, disacáridos, algunos aldehídos y unos pocos alcoholes producen un gusto dulce. Las sustancias incapaces de producir una estimulación sensorial a las papilas gustativas son llamadas blandas o insípidas.

El término sabor generalmente se refiere a una sensación específica combinada de gusto y olor (olfato). Por ejemplo, el azúcar tiene un gusto dulce pero no un sabor mientras que la miel tiene un gusto dulce y un olor característico-la combinación de los dos se conoce como sabor a miel.

Aroma

Los olores placenteros generalmente son llamados aromas. Por ejemplo, una tableta masticable bien formulada con sabor a naranja tendrá un gusto dulce y ácido característico y un aroma de naranja fresca.

Sensación al paladar

El término sensación al paladar se relaciona al tipo de sensación o tacto que una tableta produzca en la boca mientras se mastica. Como tal, no tiene nada que ver con la estimulación química de los nervios olfativos o las papilas gustativas. Sin embargo, para que una formulación sea exitosa, el efecto total en la boca es importante. En general, las texturas gomosas o ásperas (por ejemplo, carbonato de calcio) son indeseables, mientras que se prefieren las sensaciones con una textura suave, blandas y refrescantes (por ejemplo, el manitol).

Efectos residuales desagradables

El efecto residual desagradable más común de muchos compuestos es el regusto. Por ejemplo, algunas sales de hierro dejan un regusto "metálico"; la sacarina en grandes cantidades tiende a dejar un regusto amargo.

Otro efecto residual común es una sensación de adormecimiento en una porción o en la superficie entera de la lengua y boca. Los antihistamínicos amargos tales como el hidrocloreuro de piribenzamina y el hidrocloreuro de prometacina son típicos de esta clase de fármacos.

Valoración del problema de formulación

Siempre que sea factible y práctico, el primer paso en la formulación de una tableta masticable es degustar el fármaco activo en su forma pura. Se deberán caracterizar el gusto, sensación al paladar y efectos residuales desagradables. Esta información, junto con la dosis requerida por tableta, determinará la magnitud del problema de formulación y dictará en gran medida, los enfoques que deben tomarse. El sabor inicial del fármaco también ayuda a servir como una base para comparación con las formulaciones que se desarrollan para enmascarar el sabor.

Algunos otros factores que deben tenerse en mente previo a comenzar una formulación son el valor calórico y el costo de los excipientes-ambos son de lo más importante en el caso de un producto de venta libre sin prescripción.

II. Técnicas de formulación

Casi invariablemente, el problema de formulación involucra al menos uno de los siguientes: sabor indeseable, mala sensación al paladar o regusto. El producto deseado deberá evitar o minimizar la estimulación de las papilas gustativas, contener un sabor adecuado y lograr una compresibilidad y buena sensación en el paladar. Se usan las siguientes técnicas para lograr esto.

A. Microencapsulación

La microencapsulación es un método de recubrimiento de partículas de fármaco o gotitas de líquido con materiales poliméricos comestibles, de esta forma enmascarando el sabor y formando micro cápsulas de relativo flujo libre de 5 a 5000 μm en tamaño [2-4]. Se han descrito una cantidad de métodos en la literatura [5, 6], pero las técnicas de separación de fases o coacervación parecen ser más relevantes y adecuadas para aplicaciones de enmascaramiento del sabor. La técnica de coacervación se discutirá en un volumen posterior. Aquí se dará una breve descripción de la técnica. El proceso esencialmente consiste de tres pasos [5]:

1. Formación de tres fases inmiscibles-una fase líquida de vehículo de fabricación-, una fase de material núcleo (fármaco) y una fase de material de recubrimiento.
2. Depósito del polímero líquido de recubrimiento por absorción alrededor del material núcleo bajo mezclado físico controlado de las tres fases
3. Endurecimiento del recubrimiento, usualmente a través de técnicas de desolvatación o de enlace cruzado térmico, para formar una microcápsula rígida.

Los gránulos recubiertos resultantes no solamente enmascaran el sabor de un fármaco sino que también minimizan cualquier incompatibilidad química y física entre ingredientes [2]. La distribución de tamaño del fármaco puede ser estrecha o relativamente amplia y el proceso es aplicable a una variedad de compuestos sin importar la clasificación farmacológica [2]. Los materiales típicos de recubrimiento (polímeros) son carboximetilcelulosa, acetofalato de celulosa, etilcelulosa, gelatina, alcohol polivinílico, gelatina-acacia, Shellac, y algunas ceras-la elección depende de la aplicación específica. El fármaco encapsulado se aísla del vehículo líquido de fabricación como un polvo de flujo libre. En general, a continuación el fármaco encapsulado se mezcla con vehículos de compresión directa (descritos más adelante en este capítulo), diluyentes, edulcorantes artificiales, sabores en polvo y lubricantes para tableteado.

Una aplicación típica de enmascarado de sabor por microencapsulación ha sido descrita por Bakan y Sloan [2] para tabletas de acetaminofén (ejemplo 87).

Debe tenerse en mente que durante la compresión, la estructura del recubrimiento se desintegra y puede esperarse que se pierda algo de su barrera protectora. Además, la extensión de la masticación y la cantidad de tiempo que el fármaco permanezca en la boca también juega un papel importante para determinar la extensión del enmascaramiento del sabor, especialmente para fármacos muy amargos. Deben tomarse en cuenta medidas compensatorias apropiadas, tales como escoger el polímero adecuado y la extensión del recubrimiento aplicado, junto con las consideraciones de

Cuadro N° 89: Ejemplo 87. Tabletas de Acetaminofén (Microencapsulada, Masticable)

Ingrediente	Cantidad por tableta
Microcápsulas (~100 mesh)	
Acetaminofén	327 mg
Recubrimiento (cera de celulosa)	35 mg
Excipientes	393 mg
Manitol (diluyente mayoritario)	
Celulosa microcristalina (Avicel)	
Talco	
Sacarina	
Goma guar	
Sabores de menta, pimienta y yerbabuena	
Estearato de magnesio	_____
	755 mg

Solubilidad y tamaño de partícula, antes de llegar a una forma microencapsulada aceptable que sea adecuada para un futuro mezclado con excipientes y el tableteado subsecuente. Como se discutió anteriormente, las características de sensación al paladar de una formulación masticable son importantes; vale la pena notar que las microcápsulas por arriba de los 60 mesh son insatisfactorias [2], y los tamaños de partícula más pequeños (por debajo de 100 a 120 mesh) deberán proporcionar una buena sensación al paladar.

La eliminación o minimizar una incompatibilidad potencial es también una ventaja inherente con esta técnica. La figura N° 63 muestra la protección de la aspirina en presencia del maleato de clorfeniramina.

Farhadieh [4] ha utilizado la albúmina coagulable de huevo soluble en agua como el medio de recubrimiento para enmascarar el sabor de los derivados de la eritromicina. El proceso involucra suspender las partículas del fármaco en una solución acuosa de albúmina de huevo de pH 7 a 10, y agitando la suspensión con un alcano líquido que contenga un surfactante que forme una emulsión. Luego, la emulsión se calienta con agitación de 50 a 80 °C, para así la coagular la albúmina en forma de microcápsulas alrededor del fármaco. Las cápsulas sólidas se separan de la suspensión y se secan. Esto puede realizarse en tabletas masticables por dilución con manitol de grado de compresión directa, sabor y lubricante y compresión subsiguiente. La estabilidad calorífica (física y química) de las tabletas fabricadas con proteína desnaturizada deberá ser evaluada cuidadosamente junto con las características de retención del sabor de la formulación durante un prolongado periodo de tiempo antes de considerar la formulación como aceptable.

La discusión anterior apunta hacia ciertas ventajas obvias del proceso, tales como el grado de precisión (reproducibilidad) que puede alcanzarse, una flexibilidad considerable en la elección de materiales de recubrimiento y tamaño de partícula y una minimización de incompatibilidades.

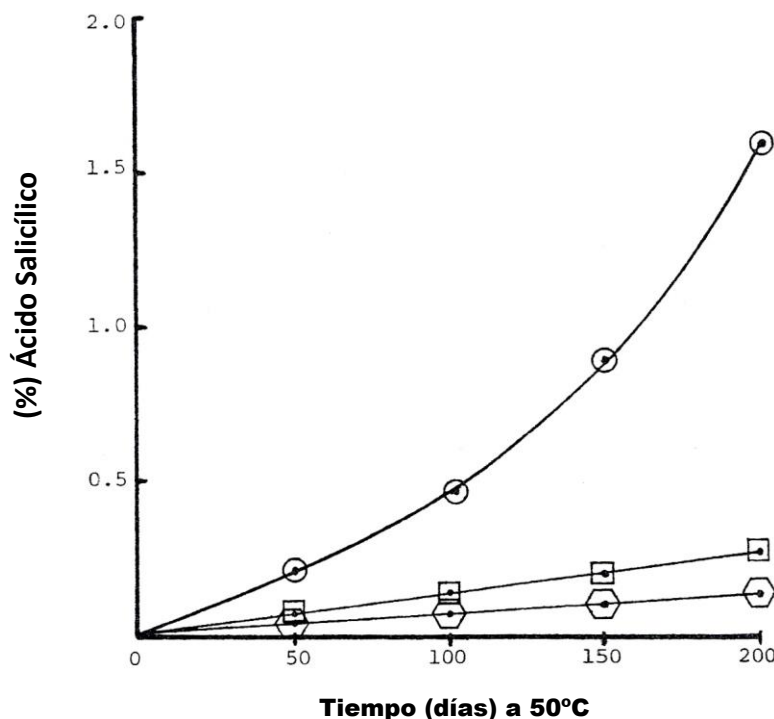


Figura N° 63. Minimización de la incompatibilidad entre aspirina y clorfeniramina maleato por microencapsulación de cada fármaco: ●, aspirina-maleato de clorfeniramina; ■, aspirina y maleato clorfeniramina encapsulados; ◻, aspirina (control). [De Bakan, J.A., y Sloan, F.D., Drug and Cosmetic Industry (marzo, 1972).]

Sin embargo, debe señalarse que comparado al proceso convencional de granulación húmeda, la microencapsulación es más cara y requiere equipo especializado y personal calificado. La economía del proceso y su practicidad para un fármaco dado debe esperarse que mejore mientras que la dosis requerida por tableta disminuya. También deben tomarse en cuenta las limitaciones impuestas debido a la extensa cobertura de patentes.

B. Adsorción

Se puede evitar que los fármacos de mal sabor estimulen las papilas gustativas por adsorción dentro de sustratos capaces de mantener los fármacos adsorbidos mientras se encuentra en la boca pero que los liberen eventualmente en el estómago o en el tracto gastrointestinal. Un buen ejemplo de tal aplicación es la adsorción del hidrobromuro de dextrometorfán sobre un sustrato de trisilicato de magnesio [7]. El adsorbato está disponible comercialmente en forma de polvo micronizado con un contenido de fármaco de 10% p/p. Debe notarse que, además de la porción de dextrometorfán del compuesto, el ión bromuro contribuye significativamente al sabor indeseable del fármaco. Esto es de hecho cierto de muchas otras sales de bromuro de compuestos medicinales. Un formulador que intente formular un adsorbato debe considerar muchos sustratos tales como la bentonita, Veegum,

Y gel de sílica (por ejemplo, Syloid). Generalmente la formación de un adsorbato involucra disolver el fármaco en un solvente, mezcla de la solución con el sustrato y evaporar el solvente-dejando las moléculas del fármaco adsorbido sobre el sustrato. Deben optimizarse las variables de proceso, tales como elección del solvente, sustrato, proporciones, condiciones de mezclado, índice de evaporación y temperatura, para lograr el producto deseado.

Abajo se muestra un ejemplo de una preparación masticable para el adsorbato de hidrobromuro de dextrometorfán [7].

Cuadro N° 90: Ejemplo 88. Preparación para la tos (Masticable)

Ingrediente	Cantidad por tableta
10% de adsorbato de HBr de dextrometorfán (micronizado)	76.5 mg ^a
Benzocaína	2.5 mg
Sabor a enjuague bucal (Givaudan F5098)	10.0 mg
Estearato de magnesio	10.0 mg
Sorbitol (cristalino)	1,301.0 mg
	<hr/> 1400.0 mg

^a Contiene 7.5 mg de fármaco activo más 2% de exceso.

Si es necesario, pasar el sorbitol a través de un tamiz de 10 mesh para desaglomerar las partículas. Agregar el sabor, benzocaína y el adsorbato. Mezclar. Agregar el estearato de magnesio de mezclar por 3 minutos. Comprimir a una dureza cercana a los 6 kg.

Una característica digna de notar del ejemplo anterior es que el contenido total de fármaco (HBr de dextrometorfán y benzocaína) de la tableta es de aproximadamente 10 mg, lo que requiere una tableta de 1400 mg de peso que proporcione características satisfactorias de enmascaramiento de sabor y sensación en el paladar. Debe también señalarse que la dureza de compresión de 6 kg da la tableta características masticables mientras que la misma fórmula comprimida a 20 kg la convierte en gragea. Además, una tableta de 1400 mg de peso puede quizás requerir equipo más grande que el de 1/2 pulgada en diámetro, lo cual pondría alguna restricción en el diámetro de la matriz-y por lo tanto sobre la tableteadora que podría ser utilizada para este producto.

C. Intercambio iónico

Este enfoque es de alguna forma análogo al de la adsorción. La resina sustrato es iónica por naturaleza (aniónica o catiónica) y por lo tanto posee una afinidad por los iones opuestamente cargados de la molécula del fármaco. Teóricamente, la afinidad del ión del fármaco hacia el sustrato resinoso cargado de manera opuesta deberá ser lo suficientemente fuerte que inhiba su disociación durante la masticación bajo las condiciones de pH salivales.

Otra razón para concurrir al intercambio iónico es mejorar la estabilidad de un componente activo de una formulación masticable. Por ejemplo una forma de vitamina B₁₂ ligada a resina

(Stablets) está comercialmente disponible. La vitamina B₁₂ sin sustrato, en presencia de vitamina C por ejemplo, en una formulación de tableta masticable, está sujeta a degradación debido a la inestabilidad de la vitamina B₁₂ en un ambiente ácido. La resina de intercambio de cationes Amberlite mantiene a la vitamina B₁₂ fuertemente ligada en un pH ácido y la protege de la degradación en la tableta durante el almacenamiento. Durante el masticado, se podría esperar que una parte de la vitamina se libere debido al ambiente de pH casi neutral de la saliva, y la liberación se completa en el intestino delgado. Debido a la extremadamente pequeña cantidad de vitamina B₁₂ involucrada, su liberación de la resina en la saliva no es una consecuencia en lo que al sabor concierne; la razón para el uso de resina con la vitamina B₁₂ es el de estabilizar la vitamina.

Un formulador debe investigar ampliamente los diferentes tipos de resinas de grado farmacéutico disponibles para aplicaciones específicas. La cantidad de resina requerida por unidad de fármaco para lograr un enmascaramiento de sabor efectivo y/o una mejora en la estabilidad es un factor limitante conforme aumente la dosis por tableta.

D. Recubrimiento por aspersión y congelamiento por aspersión

En un sentido amplio, el proceso de congelamiento por aspersión involucra enfriamiento (o congelamiento) de sustancias fundidas en la forma de partículas finas durante su viaje desde un atomizador hacia una distancia vecina en una cámara de aspersión mantenida a una temperatura debajo del punto de fusión. Si un poso de material insoluble en la masa fundida se congela por aspersión, se obtienen partículas discretas del material insoluble recubiertas con la sustancia congelante. La teoría y detalles del congelamiento por aspersión están más allá del alcance de la presente discusión. Sin embargo, las aplicaciones específicas del método para resolver los problemas de enmascaramiento de sabor o una mejora de la estabilidad de agentes farmacéuticos (por lo tanto volverlos adecuados para formulación masticable) se describirá aquí.

La aplicación se ejemplifica mejor a través del enmascaramiento del mononitrato de tiamina, riboflavina, hidrócloruro de piridoxina y niacinamida por ácidos grasos o monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos comestibles. Éstos están disponibles comúnmente (como vitaminas Rocoat) en la forma de polvos de relativamente libre flujo que tiene la composición mostrada en la tabulación.

Cuadro N° 91: Composición de vitaminas Rocoat

Vitamina	Agente de recubrimiento	Contenido de vitamina (% p/p)
Mononitrato de tiamina (B ₁)	Mono y diglicéridos de ácidos grasos comestibles	33.3
Riboflavina (B ₂)	Mono y diglicéridos de ácidos grasos comestibles	33.3
Hidrócloruro de piridoxina (B ₆)	Mono y diglicéridos de ácidos grasos comestibles	33.3
Niacinamida	Ácido esteárico	33.3

Debe notarse que el peso de la sustancia activa es aproximadamente un tercio de la preparación congelada por aspersión. Para pequeñas entidades de dosis, tales como las vitaminas, el congelamiento por aspersión es idealmente adecuado. Debe considerarse la influencia del recubrimiento sobre la biodisponibilidad del fármaco antes de considerar este método como un medio para mejorar el sabor del fármaco. Los polietilenglicoles (Carbowaxes) de pesos moleculares entre 4000 y 20,000 son también adecuados para congelamiento por aspersión, dada la estabilidad y otros atributos físicos para que la preparación sea aceptable.

Contrario al congelamiento por aspersión, el proceso de recubrimiento por aspersión involucra la evaporación de un solvente de una solución del material de recubrimiento, dejando una película del material de recubrimiento sobre la partícula de la sustancia que será recubierta. Ejemplos de aplicaciones de este método incluyen el recubrimiento por aspersión de los aceites saborizantes (esto se discute más adelante en la sección IV) y el recubrimiento de dicloxacilina sódica [8] y vitaminas A y D.

El recubrimiento del antibiótico dicloxacilina sódica, o algunas otras tetraciclinas, involucra una mezcla de etilcelulosa y cera de esperma de ballena (como materiales de recubrimiento) disueltos en cloruro de metileno. Una suspensión de antibiótico micronizado en esta solución, durante el secado por aspersión, resulta en un producto de libre flujo adecuado para una futura composición en una formulación masticable.

Las vitaminas A y D son vitaminas solubles en grasa y, como tales, son inadecuadas (demasiado oleosas) para su incorporación en formulaciones masticables-primordialmente debido a su forma física y deficiente estabilidad debido a la oxidación. Dos formas comercialmente disponibles con cubierta protectora de vitamina A o vitaminas A y D juntas ejemplifican la aplicación de la tecnología bajo discusión.

Cristales microencapsulados: contienen acetato de vitamina A, disponible con o sin vitamina D₂, como partículas finas de libre flujo en una matriz de gelatina, azúcar y aceite de semilla de algodón, estabilizado con BHT, BHA y bisulfito de sodio.

Perlas microencapsuladas: contienen acetato de vitamina A y perlas microencapsuladas de vitamina D₂, tipo 500A/40D, como partículas finas de flujo libre en una matriz de gelatina con azúcar y almidón comestible modificado, estabilizadas con BHT, BHA, metilparabén, propilparabén y sorbato de potasio.

Debe notarse que la aplicación para antibióticos descrita previamente fue primordialmente para enmascarar el sabor; mientras que las vitaminas A y D son esencialmente insípidas, pero requieren procesamiento debido a razones de estabilidad y facilidad de manipulación.

E. Formación de diferentes sales o derivados

Este enfoque difiere de los otros previamente discutidos en que se hace un intento de modificar la composición química de la sustancia farmacéutica en sí misma-de tal forma de volverla menos soluble en la saliva y por lo tanto menos estimulante para las papilas gustativas. Aún si se tiene éxito en preparar una nueva sal o un derivado de un fármaco amargo, se debe considerar las formas legales de su estado de fármaco nuevo desde un punto de vista regulatorio. Además, también deben tenerse en mente los aspectos de solubilidad, estabilidad, compatibilidad y bioequivalencia del "nuevo" compuesto.

F. Recubrimiento por granulación convencional

Este es el enfoque más simple donde un fármaco con mal sabor es granulado de forma húmeda con o sin excipientes (tales como lactosa, azúcares, manitol, sorbitol, almidón, almidones modificados) con la ayuda de una solución aglutinante. El aglutinante puede consistir en materiales poliméricos convencionales tales como povidona, varios derivados de la celulosa, polietilenglicoles (PEG 4000 o 6000 disponibles como Carbowax), y gelatina. También se usan mucílago de acacia y pasta de almidón. Aunque este enfoque es similar a de la granulación húmeda de tabletas no masticables regulares, deben tenerse en mente algunas diferencias fundamentales. Siempre que sea posible fármaco debe granularse con un excipiente relativamente dulce y la concentración de aglutinante deberá ser de alguna forma mayor que la normal para recubrimiento óptimo. También se deberá agregar un desintegrante en la parte de granulación húmeda de la fórmula en lugar de la adición normal en seco de lubricantes al final del proceso. Este enfoque podría ayudar a la desintegración de los gránulos en el estómago subsiguiente a la masticación. Por virtud de la granulación el área superficial efectiva de la sustancia amarga que entrará en contacto con la lengua se reduce significativamente. Si esta reducción es adecuada para minimizar el mal sabor o no depende de la cantidad por tableta y de la pérdida de sabor inherente del fármaco.

G. Uso de aminoácidos e hidrolizatos de proteína

Al combinar aminoácidos, sus sales o una mezcla de los dos [9] es posible reducir sustancialmente el sabor amargo de la penicilina. Algunos de los aminoácidos preferidos son sarcosina, alanina, taurina, ácido glutámico y especialmente glicina. El sabor de la ampicilina es marcadamente mejorado al granularlo con glicina en la manera usual y subsecuentemente mezclando esta combinación con glicina adicional, almidón, lubricantes, deslizantes, edulcorantes y sabores antes de la compresión.

III. Vehículos de compresión directa

Además de las calidades deseadas de un buen vehículo de compresión directa para tabletas regulares (ingeridas) (por ejemplo, flujo, potencial de carga, compresibilidad y compatibilidad), un vehículo de compresión directa (portador) para tabletas masticables debe poseer también un sabor dulce placentero y una buena sensación en el paladar. Para lograr este sabor deseado con buena calidad de granulación para compresión directa, se usan los polioles o las clases de los azúcares monosacáridos y disacáridos. Los monosacáridos y disacáridos son sacarosa, dextrosa, fructosa y lactosa; mientras que el manitol y el sorbitol son de tipo poliol. Menos comunes, la gluconolactona [10] y la maltosa [11] también han mostrado tener aplicaciones en la formulación de tabletas masticables.

La mayoría de los vehículos de compresión directa están comercialmente disponibles como gránulos de flujo libre de tamaños o tamaño de partícula controlado, ya sea como una entidad química única o una mezcla de dos o más entidades preparadas por procesos especializados y generalmente vendidos bajo un nombre comercial o nombre genérico, asociado con el nombre del productor. La elección depende de la aplicación específica, después de la consideración de compatibilidad, cantidad de fármaco por tableta, grado de mal sabor, pretratamiento del fármaco (por ejemplo, recubrimiento, microencapsulación, adsorción), propiedades del vehículo y costo.

En la tabla N° 54 se encuentra una descripción de las propiedades de los vehículos más comunes y ejemplos de sus aplicaciones.

A. Características de absorción de humedad

La absorción de humedad por un vehículo dado depende de la naturaleza del químico y también depende del proceso físico y de la composición utilizada en la preparación del vehículo por el proveedor. Adicionalmente, la recepción relativa de humedad por las tabletas, bajo un juego de condiciones dadas, dependerá de los otros ingredientes presentes en la formulación. De esta forma, una declaración simplista y universal acerca de las propiedades de absorción de humedad de diferentes vehículos es de poco valor. Sin embargo, para propósitos prácticos, un formulador debe al menos tener una indicación de las propiedades relativas bajo un conjunto de condiciones experimentales controladas.

Contenido de humedad de equilibrio

La figura N° 64 a y b muestra el contenido de humedad de equilibrio del manitol, sacarosa, lactosa, xilitol, sorbitol y fructosa a humedades relativas del 50, 65, 75 y 85% [12, 40].

Bajo las condiciones de prueba, el manitol permanece virtualmente sin cambios, mientras que la sacarosa recoge más del 1% de humedad a una humedad relativa del 85%. La lactosa hidratada, que tiene un contenido de agua de equilibrio de aproximadamente 5.2% permanece sin cambio a pesar de la humedad. Como se muestra en la figura N° 64b, el xilitol, sorbitol y fructosa muestran una tendencia muy fuerte a recoger humedad. El sorbitol y la fructosa muestran una tendencia gradualmente creciente mientras que el xilitol muestra un cambio abrupto por encima de la humedad relativa del 80% [40].

El contenido de humedad equilibrio de los diferentes vehículos basados en dextrosa a varias humedades relativas se muestra en la figura N° 65.

Las isotermas de absorción en la figura N° 65 indican que, hasta aproximadamente 70% de humedad relativa, los contenidos de humedad equilibrio son aparentemente dependientes del contenido de humedad inicial de la dextrosa. Sin embargo, arriba del 80%, ambas curvas muestran una absorción rápida de humedad, y la curva II tiende rápidamente a acercarse a la curva I, indicando la influencia disminuyente del contenido de humedad inicial sobre el contenido de humedad equilibrio de la dextrosa.

Sangekar et al. [16] han estudiado las propiedades de absorción de humedad de las tabletas fabricadas con 79.5% de manitol, sorbitol, dextrosa y sacarosa cada una, en presencia de un aglutinante seco al 10% (Avicel PH 101), 10% de desintegrante (almidón USP) y 0.5% de lubricante (estearato magnesio) por tableta. La figura N° 66 muestra la influencia de la humedad cambiante sobre el peso de las tabletas. A y debajo humedad relativa del 65% las tabletas no recogen ninguna cantidad significativa de humedad. Sin embargo, en los cuatro casos, se muestran diferencias a humedades relativas arriba del 65 al 70%.

Basándose en la discusión anterior, los diferentes vehículos pueden ser categorizados en un rango aproximado de tendencia creciente a recoger humedad, de esta manera:

$$\begin{array}{ccccccc} \text{Manitol} & & & & & & \\ \text{Lactosa} & < & \text{sacarosa} & < & \text{Dextrosa} & & \text{fructosa} \\ & & & & \text{(anhidra)} & & \text{sorbitol} \end{array}$$

Tabla N° 54. Composición, Tamaño de Partículas y Contenido de Humedad de Vehículos Comunes para Tabletas Masticables

Vehículo básico y fuentes	Composición (% p/p)	Tamaño aproximado de mesh (% p/p) (las figuras no son acumulativas a menos que se declare de otra forma)							A través de 200	Humedad en el material fresco (% p/p)	Comentarios
		Sobre 14	Sobre 20	Sobre 40	Sobre 48	Sobre 60	Sobre 80	Sobre 100			
Azúcar café (Brownulated)	Sacarosa: 92.25 Azúcar invertido: 3.25 Ceniza: 3.25	<6	>92							0.7	Cristalino, no sedimentable, de libre flujo; color café, sabor del azúcar café natural; relativamente económico, buen adjunto con otros transportadores para reducir costos; menos adecuado como el único vehículo; adecuado para algunos sabores que necesitarían mejoramiento como canela, hierro, melaza y algunos sabores de chocolate y condimentos aromáticos.
Azúcar (Sugartab)	Sacarosa: 90 a 93 Azúcar invertido: balance		30				97 (acum.)			<1.0	Blanco, de libre flujo tienen el sabor cálido empalagoso y sensación al paladar característicos de la sacarosa; relativamente menos costoso que el manitol y sorbitol; no se recomienda para aminas primarias a menos que el fármaco esté bien protegido (por ejemplo, micrón capsulado); fue buena compresibilidad; puede aceptar y mejorar la mayoría de sabores.
Azúcar (Di-Pac)	Sacarosa: 97 Dextrinas: 3			<3				>75	<5	0.75	Blanco, del libre flujo tienen el sabor cálido empalagoso y sensación al paladar característicos de la sacarosa; relativamente menos costoso que el manitol y sorbitol; no se recomienda para aminas primarias a menos que el fármaco esté bien protegido (por ejemplo, micrón capsulado); muy buena compresibilidad; puede aceptar y mejorar la mayoría de sabores no muestra higroscopicidad a 75% RH/26. 7 °C por 30 días; también disponible en el seis colores mezclados y listos; cumple con el criterio de azúcar compresible de la USP [15].
Dextrosa (Emdex)	Dextrosa: 90 a 92 (min) Maltosa: 0 a 3.5 Sacáridos superiores: balance		1					>80		7.8 a 9.2	Partículas esféricas blancas del libre flujo; dulce, sabor no empalagoso y sensación al paladar suave y refrescante; buena compatibilidad con la mayoría de fármacos; no se recomienda para aminas primarias a menos que el fármaco esté bien protegido (por ejemplo, micrón capsulado) o para materiales sensibles a la humedad; excelente compresibilidad [18]. (Antiguamente disponible en los Estados Unidos bajo los nombres comerciales de PAF -2011 y Celutab, ahora disponible como Emdex).

Vehículo básico y fuentes	Composición (% p/p)	Sobre 14	Sobre 20	Sobre 40	Sobre 48	Sobre 60	Sobre 80	Sobre 100	A través de 200	Humedad en el material fresco (% p/p)	Comentarios
Fructosa y Dextrosa (Sweetrex)	Fructosa: N/A Dextrosa: N/A Maltosa: N/A Sacáridos superiores: N/A	N/A								4 a 4.5	Polvo granular blanco, del libre flujo; dulce, sabor placentero y refrescante, sensación al paladar suave; buena compatibilidad con la mayoría de fármacos, generalmente no adecuado para aminas primarias; excelente compresibilidad; se recomienda una HR menor de 45% durante la producción.
Manitol (ICI América)	Manitol	<2					>75			0.3 (máx.)	Oficial en el NF; bajo valor calórico, bueno para aplicaciones dietéticas y regulares; no higroscópicos; dulce, sabor placentero y refrescante con excelente sensación al paladar; relativamente costoso; requiere más lubricante que otros; químicamente compatible con la mayoría de fármacos y vitaminas; ideal para fármacos sensibles a la humedad; blanco, el libre flujo.
Sorbitol (Pfizer)	D- Sorbitol 91 a 100.5 Granulado Grueso Tipo Tableta	0		<3		<5	>80		<20 <25	1.0 (máx.)	Oficial en la USP; bajo valor calórico, bueno para aplicaciones dietéticas y regulares; mas higroscópicos el manitol o la dextrosa y comparable al azúcar; no áspero, buena y suave y sensación al paladar; sabor no empalagoso refrescante y dulce; compatible con la mayoría de fármacos y vitaminas; menos adecuado para fármacos sensibles a la humedad que el manitol; menos costoso que el manitol; blanco, del libre flujo; disponible en grados granulado, grueso y tipo tableta.
Gluconolactona (ICN)	Ácido D- glucónico, δ- lactonas y/o γ- lactonas						0	100		0.5	Polvo cristalino dulce; altamente soluble en agua (59 g/100 ml); buena compatibilidad [10].
Xilitol (Roche)	Xilitol: 98.5% (min.)									0.5 (máx.)	Polvo cristalino blanco dulce; buena estabilidad; pentitol, calor negativo de solución, grado de compresión directa no disponible, buen sustituto del azúcar, baja higroscopicidad debajo del 80% de HR [37].

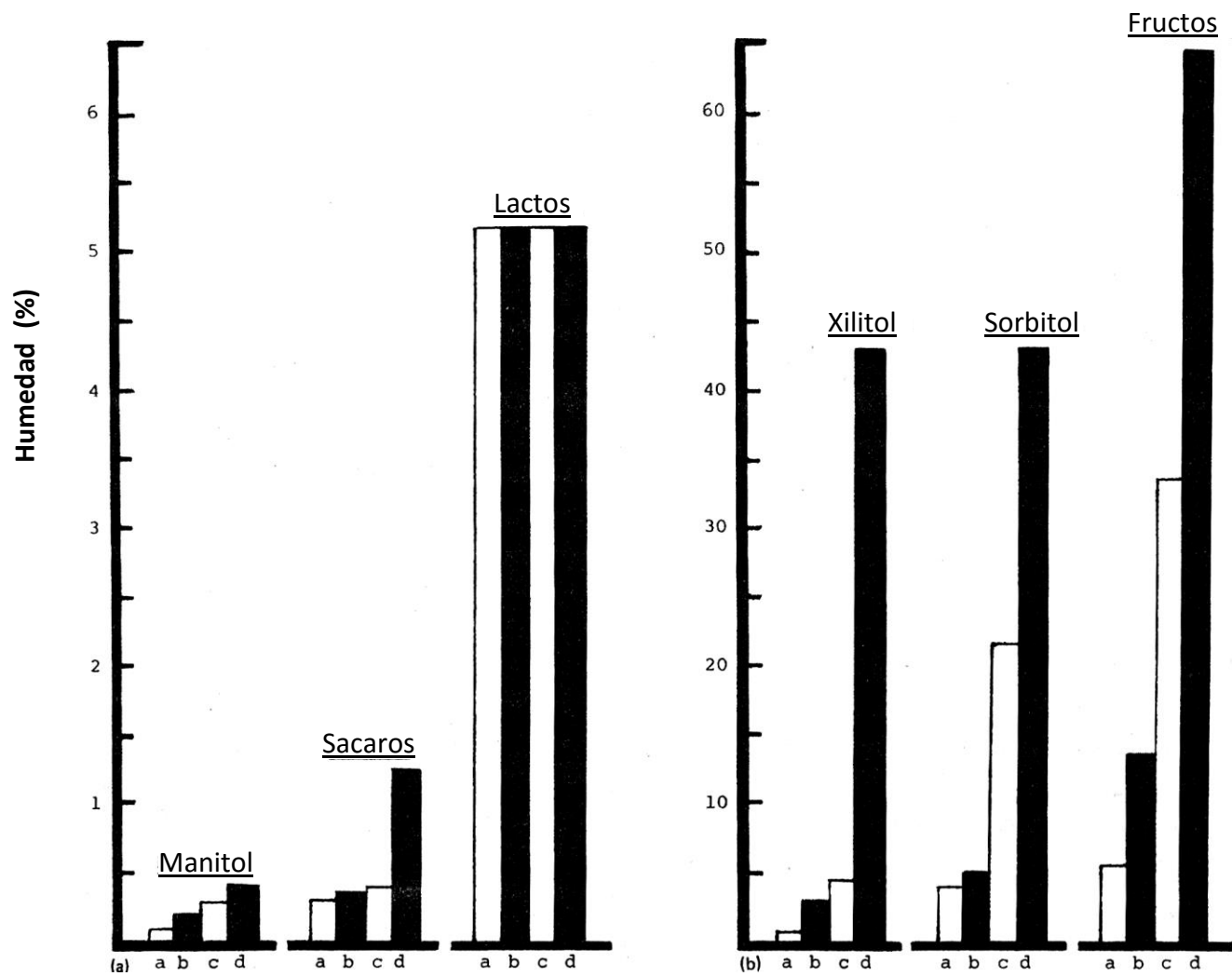


Figura N° 64. Contenido de humedad equilibrio de diferentes vehículos a distintas humedades relativas. Clave: a = 50% HR; b = 65% HR; c = 75% HR; d = 85% HR. [(a) de literatura de Manitol NF, Atlas Chemicals Div., ICI América Inc.; Wilmington, Del. (b) de Kammerer, F.X., Kak. & Zucker, 24 /5):184 (1972a).]

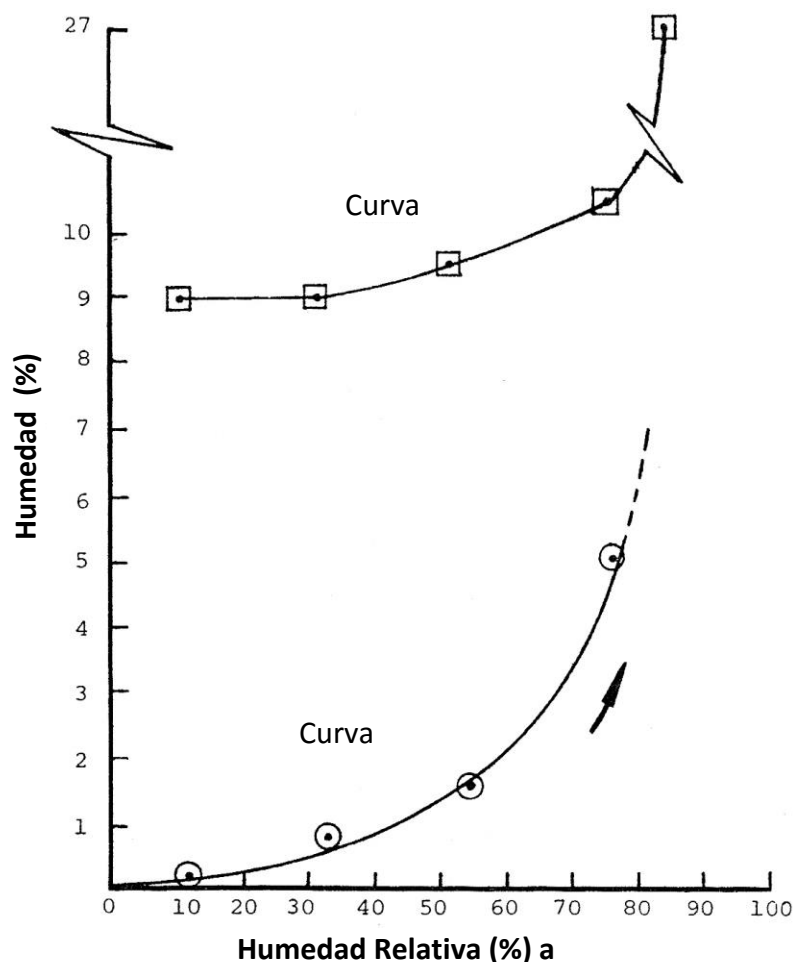


Figura N° 65. Efecto de la humedad relativa sobre las características de recepción de humedad de dos vehículos de dextrosa. Curva I, 84% HR: dextrosa con 8.5% de humedad inicial (PAF- 2011, Penick & Ford Ltd., Cedar Rapids, Iowa). Curva II: dextrosa como humedad inicial < 1% (Celutab, Penick & Ford Ltd., Cedar Rapids, Iowa). [Curva I de Henderson, N.L., y Bruno, A.J., J. Pharm., Sci, 59:1336-40 (1970): Ref. 14. Curva II de Katalog Pharmazeutischer Hilfsstoffe, 1974, Deutscher Apotheker Verlag, Postfach 40, Birkenwaldstrasse 44, D-7000, Stuttgart, Alemania: Ref.13]

B. Dureza de las tabletas fabricadas con dextrosa, manitol, sorbitol y sacarosa

Para una apropiada sensación en el paladar, las tabletas masticables deben comprimirse a una dureza relativamente mayor que las tabletas regulares (ingeridas). Por ejemplo, no es raro encontrar tabletas masticables de dureza 7 a 14 kg (10 a 20 unidades SC) a pesar del tamaño de la tableta. La compresibilidad de prácticamente todos los vehículos discutidos anteriormente va de buena a excelente, por lo tanto, dependiendo de la extensión de la carga de activo y otros excipientes, una buena dureza es generalmente fácil de alcanzar. Por otro lado, estos vehículos son generalmente propensos a mostrar un decrecimiento en la dureza de la tableta durante el almacenamiento aún a una humedad modestamente elevada (por ejemplo, 43% de humedad relativa). Los datos en la tabla N° 55 ilustran este punto.

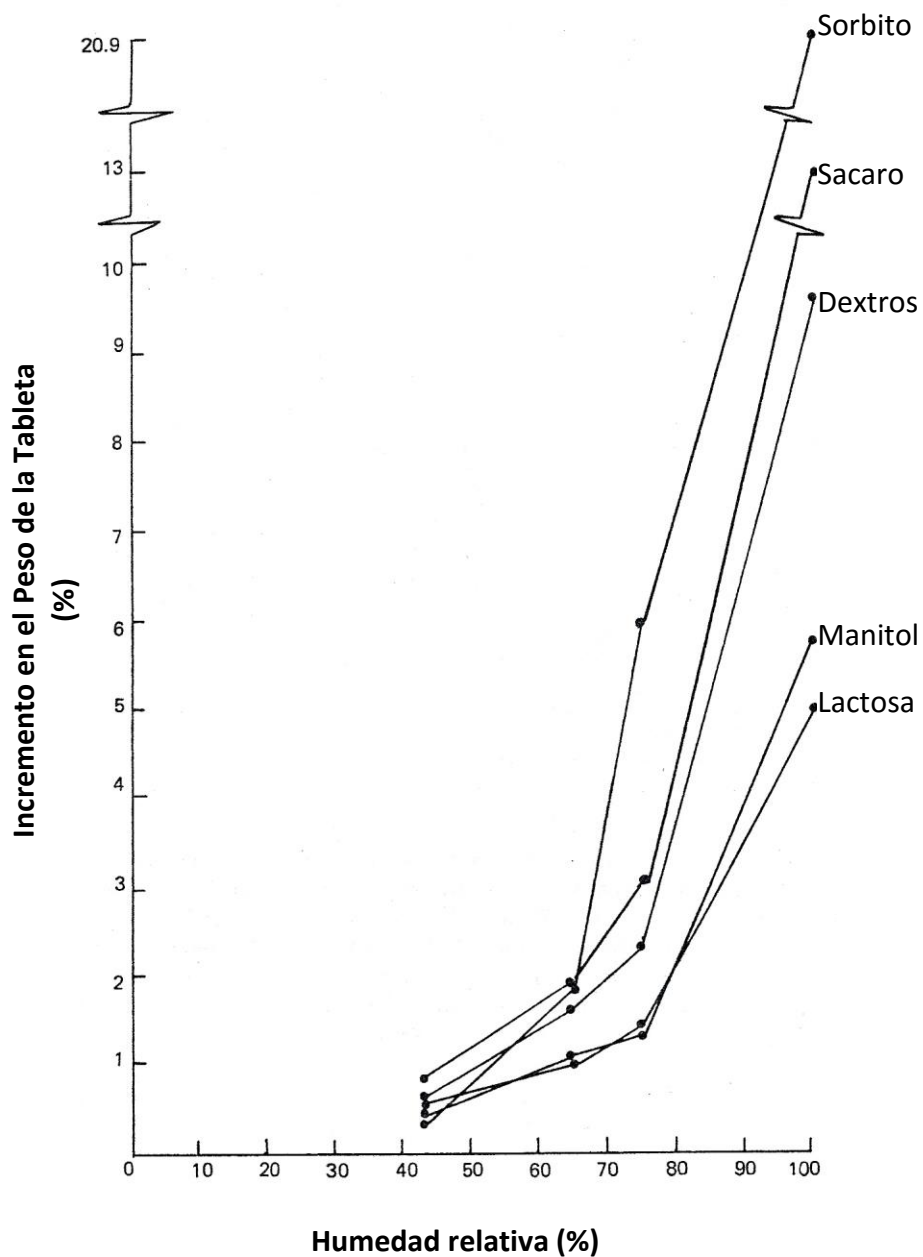


Figura N° 66. Efecto de la humedad relativa sobre el peso tabletas placebo que contienen 79.5% p/p de diferentes vehículos. [De Sangekar, S.A., Sarli, M., y Sheth, P. R., J. Pharm. Sci., 61:939-944 (1972).]

Tabla N° 55. Efecto de la humedad variable sobre la dureza de las tabletas fabricadas con diferentes vehículos

Vehículo	Dureza inicial (unidades SC)	Dureza (unidades SC) después de un almacenamiento de 2 días			
		43% HR	65% HR	75% HR	100% HR
Lactosa (anhidra)	14.0	12.2	11.2	10.8	7.9
Manitol	9.9	7.6	4.9	3.6	1.7
Sorbitol	24.7	12.2	8.1	6.4	4.2
Dextrosa	15.6	11.4	6.2	4.0	1.8
Sacarosa	15.1	7.2	2.3	1.2	0.2

Fuente: Sangekar et al. [16].

Nota: composición de la tableta: vehículo 79.5%, Avicel PH 101 10%, almidón USP 10%, y estearato de magnesio 0.5%.

Aunque el sorbitol muestra el máximo porcentaje de peso ganado (recepción de humedad) bajo condiciones de elevada humedad (figura N° 65), aún retiene la dureza de la tableta mejor que el vehículo de sacarosa estudiado. Por otro lado, las tabletas fabricadas de manitol no cambian en dureza tanto como aquéllas fabricadas de sacarosa, sorbitol, o dextrosa. A una humedad relativa del 40% o debajo de esta, se espera que todos los vehículos retengan el valor de dureza de la tableta cercano al original. Si se observa ablandamiento (aún bajo una condición de humedad controlada a o por debajo del 40%) deberá agregarse un aglutinante seco auxiliar (por ejemplo, celulosa microcristalina NF) y/o debe aumentarse el porcentaje de aglutinante húmedo (por ejemplo, povidona, acacia) utilizado en la granulación.

El comportamiento de la dureza de la tableta es también una función de la formulación. En las tabletas fabricadas con sorbitol como el vehículo predominante, algunas formulaciones multivitamínicas aumentaron en dureza pero las tabletas de ácido ascórbicos no lo hicieron [17]. Existe evidencia que el incremento, tiene lugar solamente dentro de las primeras 1 a 3 semanas de almacenamiento, seguido por ningún cambio posterior. Un vehículo tipo sacarosa comercialmente disponible, tal como el Di-Pac (vea tabla N° 54) se asevera que retiene su dureza a lo largo de la vida de anaquel de la tableta, de nuevo, una formulación específica puede alterar ésta aseveración. El Emdex basado en la dextrosa (vea la tabla N° 54) muestra un aumento en la dureza de aproximadamente 2 kg a todos los niveles de dureza inicial hasta 10 kg. El incremento ocurre en las primeras pocas horas después de la compresión, sin ningún endurecimiento significativo durante el almacenamiento a largo plazo bajo condiciones ambientales [18]. Debe esperarse que las tabletas fabricadas con base de manitol muestren pequeños o ningún cambio indeseable en la dureza durante almacenamiento bajo condiciones ambientales debajo de 30 °C.

C. Potencial de carga

El término potencial de carga se acuña para describir la capacidad de un vehículo de compresión directa que acepte otros materiales en la formulación-incluyendo fármacos activos, aglutinantes,

lubricantes, desintegrantes y colores-y aún así retener un flujo y compresibilidad aceptables. Mientras mayor sea el potencial de carga, más económica se volverá la fórmula. El potencial de carga a menudo se expresa como el peso de la "carga" por unidad de peso del vehículo o más comúnmente, como un porcentaje (p/p) del peso del vehículo. No se encuentran disponibles en la literatura estudios sistemáticos de los potenciales de carga relativos de los vehículos comúnmente utilizados-bajo condiciones estandarizadas de carga con cargas modelos. Por supuesto, para un vehículo dado, se espera que el potencial de carga dependa de cada formulación específica. Los fabricantes individuales o dueños de patente describen el potencial de carga de cada vehículo específico, utilizando las formulaciones probadas en sus propios laboratorios. Por ejemplo, en una formulación de vitamina C masticable de tipo compresión directa [17], se encontró que el sorbitol tiene una carga óptima de 54%, en oposición al 33% de un vehículo basado en dextrosa, para producir tabletas de dureza comparable y sin friabilidad. Por otro lado, los mismos dos vehículos tuvieron la carga óptima de 92% para una formulación antiácida masticable. En el mismo estudio, los vehículos de lactosa y sacarosa (con 3% de dextrinas) fallaron en producir tabletas comparables a una carga el 92%. Para un fármaco dado, el potencial de carga de un vehículo dado también depende de las características de compresión inherentes del fármaco así como también su pretratamiento previo al mezclado con el vehículo. Por ejemplo, la mayoría de vehículos podrían tener un potencial de carga máximo del 10 al 25% para acetaminofén en polvo debido a que este último resiste inherentemente la compresión y tiene deficientes características de flujo. El mismo fármaco, después de una granulación previa con povidona, puede cargarse hasta un nivel del 60 al 70% en los mismos vehículos.

D. Requisitos de lubricación y deslizante

En general, todos los vehículos bajo discusión requieren de lubricación para compresión. Debido a que todos muestran flujos de buenos a excelentes, la adición de deslizante es generalmente innecesaria a menos que el flujo se deteriore por una relativamente elevada carga del vehículo, demandado por otros factores tales como costo, tamaño de tableta y limitaciones de equipo.

El estearato de magnesio, ácido esteárico, estearato de calcio y Sterotex son los más comúnmente empleados como lubricantes en proporciones de aproximadamente 0.5 a 1.5%. En el caso del manitol, que es una excepción, se requiere una lubricación en la cercanía de 3%.

En áreas del mundo donde las condiciones de humedad relativa de arriba el 45% prevalecen durante el año, asociado con una temperatura tibia-o donde las instalaciones de producción no tienen aire acondicionado-la adición de un agente anti apelmazamiento tal como gel de sílica USP (Syloid-244) puede ser útil a algunas formulaciones basadas en sacarosa, sorbitol o dextrosa.

E. Dulzor relativo de los vehículos y edulcorantes auxiliares

La razón más importante para aceptar los anteriores vehículos como los materiales de elección en formulaciones de tabletas masticables es su habilidad de enmascarar o retardar el mal sabor de los fármacos mediante su sabor dulce.

La tabla N° 56 da el dulzor relativo aproximado de varios materiales, tomando el azúcar como unidad para comparación. La tabla N° también incluye los edulcorantes auxiliares que son necesarios algunas veces para complementar el dulzor natural del vehículo por sí mismo.

Es obvio que pequeñas cantidades de sacarina sódica y ciclamatos pueden mejorar de manera significativa el dulzor del vehículo. Este atributo se vuelve de importancia crítica cuando el grado de amargor o carga de un fármaco es tan alto que podría requerir una cantidad irracionalmente grande de vehículo – lo cual podría volver el tamaño de la tableta imprácticamente grande. Además, en tales circunstancias, si no pueden usarse sacarina o ciclamatos debido a razones regulatorias, el problema de formulación se vuelve insuperable o prohibitivamente costoso y poco práctico

Tabla N° 56. Dulzor relativo aproximado de diferentes vehículos y edulcorantes auxiliares

Material	Dulzor relativa	Referencias	Comentarios
Dihidrochalcona de neohesperidina	2,000	24	} Debe revisarse el estatus regulatorio antes de usarse
Sacarina y sacarina sódica ^a	450	13	
L- aspartil-L-fenilalanina	250	24	
Glicerricina	50	24	
Ciclamato sódico	30-50	13	
D-fructosa (levulosa)	1.73	19	
Xilitol	1	37	} La sacarosa es tomada como un estándar de 1 para comparación
Sacarosa	1	13,19	
Dextrosa (glucosa)	0.74	13,19	
Manitol	0.5-0.7	12, 13, 19	
Sorbitol	0.5-0.6	13, 17	
Maltosa	0.32	19	
Lactosa	0.16	19	

^a Nota de restricciones en el uso: muchos países han prohibido o restringido a través de su legislación, el uso de sacarina, sus sales, ciclamatos y sus sales. Por ello, la elección y uso de estas sustancias debe seguir una revisión de requerimientos regulatorios en el país de origen del producto y en cualquier país donde el fármaco será vendido eventualmente.

IV. Saborización de tabletas masticables

El sabor es uno de los aspectos más importantes de la formulación de una tableta masticable. Algunas veces y especialmente para productos de venta libre, un producto bien investigado y saborizado racionalmente puede hacer una diferencia total entre un éxito comercial y un fracaso. El término saborización ha tomado un significado completamente nuevo en formulaciones masticables modernas. Tradicionalmente, ha sido la práctica de la industria (con algunas excepciones) el tener sabores naturales comunes (tales como menta, pirola, clavo, eucalipto, limón y naranja) en las formulaciones de tal forma que se vuelvan razonablemente más agradables al gusto. En contraste, la tendencia en la última década más o menos, ha sido englobar muchos otros atributos dentro del significado general el término saborización-incluyendo el impacto inicial, sensación en el paladar, efectos tardíos y sensación olfatoria asociada. Se hace el intento de producir una tableta con buen sabor y no solamente enmascarar un mal sabor.

A. Establecimiento del criterio de saborización y enfoque

Como se indicó previamente, el fármaco puro por sí mismo debe evaluarse primero por el formulador en lo relativo a: sabor básico, sabor o aroma inherente (si hay), intensidad de cada uno de estos tres factores, sensación en el paladar, efectos tardíos e impresión en conjunto. Si es posible, un químico especializado en sabor debe involucrarse en esta etapa para definir estas propiedades organolépticas básicas del fármaco puro.

El segundo paso es un intento de enmascarar su sabor (sin saborización) a través de varias técnicas fisicoquímicas tales como microencapsulamiento, adsorción, intercambio iónico, congelamiento por aspersion, formación de diferentes sales o derivados y recubrimiento por granulación. Si la dosis es baja o el fármaco no sabe tan mal, este paso puede ser innecesario.

Como tercero está la elección de un vehículo masticable y otros adyuvantes (por ejemplo, aglutinantes, lubricantes, colores) y sus cantidades para obtener un flujo y compresibilidad óptimos.

En esta etapa intermedia el farmacéutico de formulación debe estar listo para preparar tabletas sin sabor, con al menos una o dos formulaciones alternativas incorporando al menos dos métodos de enmascaramiento y utilizando dos diferentes vehículos masticables. Estas tabletas sin sabor se vuelven la línea base para establecer los criterios de sabor deseado.

Finalmente, en este punto justo al final, el formulador puede utilizar las habilidades de un químico especializado en sabor. La mayoría de compañías farmacéuticas no cuentan con un químicos especializados en sabor necesarios o el arreglo necesario de ingredientes de sabor y equipo para formular y procesar mezclas de sabores que se usarán específicamente para aplicaciones especiales en cada formulación básica. Por lo tanto se recomienda que el formulador trabaje cercanamente con un representante técnico o laboratorio de una o más compañías especializadas en sabores para aplicaciones farmacéuticas. Si una compañía tiene o no un experto especializado en saborización es de importancia secundaria mientras exista una colaboración entre el formulador y un químico especializado en sabor. No se desea un tipo de enfoque amplio donde un laboratorio de desarrollo farmacéutico trate de recoger sabores disponibles producidos en masa o aún intente ordenar muestras de sabor de proveedores en base a una descripción superficial generalizada (tal como limón, vainilla, cereza) sin profundizar en una enfoque sistemático y profundo; debido a que esto es a menudo improductivo, indeseable y en el mejor de los casos, mediocre en el resultado final.

El enfoque recomendado es suplir al químico especializado en sabor (o, preferiblemente, químicos especializados en sabor de más de una compañía) con un suplemento de al menos dos líneas base de formulaciones en forma de gránulo y tableta, de tal forma se ganará un beneficio máximo de la experiencia y recursos disponibles en un laboratorio de sabor dado. Si por alguna razón, ya sea por la naturaleza de la propiedad de la información o de investigación del fármaco, no es posible, entonces debe comunicarse al químico especializado en sabor la mejor descripción posible de la información subjetiva junto con otros detalles (ver abajo). En cualquier caso la información debe proveerse bajo las siguientes categorías, la extensión de los detalles depende de cada caso individual.

Clasificación terapéutica: por ejemplo, antiácido, multivitamínico, remedio para la tos-resfriado
 Fármaco activo: nombre, estructura, incompatibilidades, información de pH vs. estabilidad, sabor subjetivo y evaluación de la sensación al paladar.
 Formulación: vehículos, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, edulcorante auxiliar; cantidad de cada uno.
 Dosis por tableta y frecuencia de administración
 Población de pacientes esperada: pediátrico, geriátrico, general
 Preferencia de comercialización; prescripción vs. Libre venta: información competitiva del producto y/o preferencia absoluta; segunda elección deseada; preferencia absoluta negativa.

La selección de sabores adecuados depende de la evaluación total de los criterios arriba mencionados. Cada factor influye independientemente de la elección del tipo de sabor.

Clasificación Terapéutica. Los antiácidos son en general calcáreos mientras que las vitaminas son acres y "oleosas". En ambos casos es necesario desarrollar un gusto inicial placentero con sabor dulce. Durante la masticación posterior el producto se pone en contacto con la parte trasera de la lengua y el paladar donde se percibe la sensación calcárea y oleosa. En este segundo punto, debe liberarse otro sabor, tal como chocolate, limón, cereza o menta media, y un modificador tal como crema o vainilla-para superar lo desagradable en el segundo punto y ayudar a minimizar los efectos después de la ingestión [20]. Se ha encontrado [21] de las preparaciones del tipo suplemento alimenticio de complejo de vitamina B son adecuadas para saborizarse con un tipo de sabor a salsa de carne, tal vez debido a la clase relacionada con la dieta de las sustancias activas. Aunque consideraciones de comercialización puede negar el uso de este sabor.

Fármaco Activo. Muy a menudo, el conocer las características de sabor del fármaco activo en una formulación básica es suficiente al menos para eliminar algunos sabores y apuntar hacia otros. Debido a la incompatibilidad entre las aminas primarias y los azúcares reductores (formación de una base de Schiff) deben evitarse estas últimas en las formulaciones de fármacos tipo aminas primarias. La sensación calcárea de los antiácidos debe superarse o minimizarse escogiendo una combinación racional de sabores como se discutió anteriormente (dulzor inicial seguida por modificadores).

Debido a que los aldehídos, cetonas, ésteres, alcoholes y éteres forman una gran porción de la mayoría de componentes de sabor, cualquier incompatibilidad conocida con el ingrediente activo en la formulación básica debe ser traída a la atención del químico especializado en sabor. Está más allá del alcance de este capítulo entrar en profundidad sobre el tema de la relación de la estructura química y sabor, aunque son posibles algunas generalizaciones. Los ácidos que liberan iones hidrógeno generalmente son ácidos. Las lactonas, glicósidos, aminas y alcaloides

generalmente son amargos [20]. Los carminativos aromáticos volátiles tales como el mentol, eucaliptol y eugenol no son ionizables y ejercen un efecto desensibilizador (adormecimiento) en la lengua. Los sulfamatos son dulces [20]; aldehídos, alcoholes y ésteres generalmente son más agradables que los alcaloides y aminos. También parece haber alguna correlación entre el número de grupos hidroxilo y el dulzor, con un dulzor mejorado con un número elevada de grupos OH. Dependiendo del sabor de los fármacos activos y el sabor de la fórmula básica, está disponible una selección de sabores para llegar a una elección racional. El lineamiento recomendado [20] para selección de sabor se muestra en la tabla N° 57.

Formulación. Como se discutió anteriormente (sección III) algún elemento de dulzor (a partir de un vehículo masticable) ya existen en una formulación básica. Este elemento debe ser tomado como ventaja al mejorar el sabor total al complementar el dulzor básico con un sabor apropiado. Las sensaciones refrescantes y la sensación suave al paladar de una formulación basada en sorbitol; manitol o dextrosa se mejoran con sabores de tipo menta, mentol, pirola o hierbabuena. Si por alguna razón se agrega sacarina a la formulación (la cual por lo tanto adquiere un regusto amargo), está disponible un compuesto conocido como Veltol-Plus [22] el cual afirma que puede suprimir el regusto amargo de la sacarina. Los ácidos cítrico o tartárico pueden usarse para mejorar el sabor agridulce de las tabletas de vitamina C. formulada con vehículos de dextrosa, manitol, sorbitol, sacarosa fructosa o ácido D-glucónico. Con sustancias de tipo ácido se usan comúnmente sabores cítricos.

Debido a la baja higroscopicidad del manitol, puede formularse con aspirina para tabletas de aspirina masticables. Esta formulación básica se presta a sí misma entonces para ser saborizada con sabores agridulces.

Dosis por tableta y frecuencia de administración. La cantidad de sabor requerida como un porcentaje del peso final de la tableta depende en gran medida de la cantidad de fármaco presente en la tableta. Además, si la frecuencia de administración es más de una vez al día, esto podría tener alguna implicación en la selección de sabor

Tabla N° 57. Guía para selección del sabor recomendado.

Gusto de la línea base de la formulación	Sabores recomendados
Dulce	Mezcla de frutas y bayas, específicamente frutas y bayas, vainilla, maple, miel
Ácido	Cítricos, cerveza de raíz, anís, regaliz, frambuesa, cereza, fresa
Amargo	Anís, menta, nuez, hinojo, cereza, chocolate, especia
Salado	Melón, frambuesa, mezcla de cítricos, mezcla de frutas, maple, frambuesa, dulce de mantequilla, nuez
Alcalino	Combinación de mentas, chocolate, crema, vainilla, natilla
Metálico	Uva, borgoña, lima-limón

Toda vez a que ciertos sabores, aunque sean placenteros, son fatigantes en el uso repetido, y por lo tanto afectan negativamente la aceptación del paciente de la medicación [20].

Población de pacientes esperada. Personas en la categoría de niños, adultos y mayores difieren marcadamente en sus preferencias gustativas. Los sabores intensamente dulces son populares con niños y la gente mayor [20]. Cereza silvestre, uva, naranja y tutti-frutti son los favorecidos por los niños, mientras que los tipos Borgoña de cereza, naranja-cereza o canela picante son aceptables para los pacientes geriátricos [20]. Vainilla, fresa y menta son muy populares con los adultos.

Preferencias de comercialización; prescripción vs. venta libre. Si un producto está siendo posicionado en el mercado contra un producto competitivo, es obvio que el sabor y la sensación al paladar son de importancia suprema. Podría escogerse mejorar el sabor del competidor (pero permanecer en la misma clase de sabor) o decidir escoger un sabor totalmente diferente pero supuestamente superior probado por los resultados de un panel de sabor correctamente controlado (ver sección VII). Si por alguna razón, tales resultados de una encuesta de mercadeo o quejas de los pacientes, se encuentra inaceptable cualquier tipo o clase de sabor, dicho sabor debe evitarse.

Ya sea que el fármaco sea de tipo venta libre o de prescripción, deben evitarse sabores extremadamente fuertes (por ejemplo, banana madura) o extremadamente dulces-por diferentes razones en cada caso. En el caso de una preparación de venta libre, se corre el riesgo de perder al cliente durante la compra repetitiva del producto. En el caso de una prescripción tal saborización crea un problema para que el paciente cumpla con el régimen de dosificación esperado. Debe evitarse siempre la fatiga abrumadora resultante de una saborización fuerte.

B. Propiedades físicas y formas de sabores para tabletas masticables

Tradicionalmente los sabores farmacéuticos han sido aceites naturales-tales como aceite de hierbabuena, pirola, clavo, anís, cáscara de limón, naranja e hinojo-o sólidos tales como el mentol. Otra forma aun popular ampliamente utilizada por la industria son los polvos de sabor secados por aspersión. Estos sabores son fabricados al preparar en primer lugar una emulsión de uno o más aceites de sabor en agua con acacia, gelatina o dextrinas como emulsificantes. Esta emulsión (tipo aceite en agua) se seca por aspersión para formar un polvo fino de baja densidad total [23]. Las dextrinas son utilizadas más y más cuando comparadas con la acacia, debido a razones económicas, y también debido a que son consistentemente menores en un conteo microbiológico. También, las dextrinas son preferidas a las gomas naturales debido a que las primeras tienen iguales o mejores propiedades de encapsulamiento [23]. El proceso de secado por aspersión induce pérdidas de los aceites de sabor volátiles y por lo tanto se debe esperar alguna alteración en las características de sabor. Generalmente la acacia o los sabores secados por aspersión en base a dextrinas tienen un contenido de aceite de 20% [3]. Algunos aceites naturales tales como el aceite cítrico requiere la adición de un preservante tal como hidroxianisol butilado (BHA) previo al secado por aspersión [23].

Más recientemente, los sabores están disponibles como polvos adsorbidos en los cuales los aceites de sabor y otros componentes líquidos (por ejemplo, ésteres, aldehídos, fracciones destiladas de aceites) son adsorbidos sobre varios adsorbentes, con gel de sílica (por ejemplo, Syloids) siendo el principal adsorbente. El contenido de aceite de los sabores adsorbidos puede ser tan alto como el 70% [3] en oposición al 20% aproximado en los sabores secados por aspersión. Debido a que un muy pequeño o ningún calor está involucrado en su fabricación, los sabores adsorbidos tienen mejor aroma o fragancia que sus contrapartes secados por aspersión.

Los sabores secados por aspersión liberan el componente de sabor en la boca a través de disolución o dispersión del agente emulsificante en la saliva, mientras que los sabores adsorbidos liberan los componentes por desorción de los aceites en la saliva.

Durante la masticación, puede existir alguna diferencia entre los impactos del sabor inicial producido por los sabores secados por aspersión y los adsorbidos, aunque no siempre es el caso [23]. El sabor adsorbido puede mostrar un impacto de alguna manera deprimido, posiblemente debido a la lentitud con la cual la desorción tiene lugar. Si esto sucede, se puede emplear una mezcla de sabor adsorbido y secado por aspersión.

Durante los últimos 10 a 15 años se ha encontrado que los sabores microencapsulados tienen usos limitados. La mayor desventaja de éstos ha sido el costo de procesamiento y la protección de patente de los procesos por algunos pocos fabricantes-haciendo el proceso y los sabores menos disponibles para uso general.

Con la excepción de los aceites de sabores naturales, prácticamente todos los sabores para aplicaciones en tabletas masticables están disponibles en forma de polvo fino. Los sabores secados por aspersión son relativamente de mayor flujo libre comparados con los sabores adsorbidos. Debido a que análisis de tamizaje exacto de los sabores no es relevante, es suficiente decir que la mayoría de los sabores pasarán a través de una malla de 100 mesh.

C. Selección final del sabor

Siguiendo las pruebas de los químicos especializados en sabor en formulaciones básicas con diferentes sabores, se regresan al formulador las muestras de tabletas recomendadas saborizadas básicamente y los correspondientes sabores en polvo. La cantidad de sabores recomendados de cada compañía de sabores puede ser tan alta como tres a seis. Si la formulación básica no puede enviarse por cualquier razón (como se discutió anteriormente), el formulador debe obtener un suplemento fresco de una cantidad suficiente de cada sabor recomendado para hacer unos cuantos miles de tabletas utilizando cada sabor.

Generalmente la recomendación incluye la cantidad de cada sabor expresado para propósitos de formulación como porcentaje (p/p) del peso final de la tableta. El porcentaje recomendado puede variar de 0.1 a 3% dependiendo del sabor y de la aplicación.

La incorporación del sabor a la formulación generalmente involucra un mezclado del polvo de sabor sobre la granulación final, usualmente justo antes que el paso de lubricación. En muchos casos es deseable pretamizar el sabor, con o sin otros excipientes-lo que puede también requerir un pretamizaje a través de tamiz de 20, 30 o 40 mesh, o el tamiz equivalente de un equipo de molido automático, para quebrar terrones sueltos (desaglomerar) para una distribución adecuada durante el mezclado. Una práctica estándar que a menudo utilizan los fabricantes de tabletas para la incorporación del sabor, es hacer una premezcla de sabor con otros ingredientes de la formulación tales como almidón o celulosa microcristalina previo al tamizaje.

En este punto, un farmacéutico de formulación, que tiene tabletas de varias formulaciones básicas saborizadas debe preparar paneles de selección de sabor y hacer la selección final de los sabores de primera y segunda elección a través de una evaluación sistemática de pruebas de diferencia y/o preferencia. Este aspecto se discute en mayor detalle más adelante en este capítulo (Sección VII).

Las formulaciones saborizadas de primera y segunda elección deben ser sometidas a una adecuada evaluación de estabilidad química y física previa a la recomendación de cualquiera de ellas para fabricación y mercadeo. Previo al inicio de los estudios de

estabilidad, el personal de comercialización relacionado debe estar alerta de la posibilidad de que la formulación saborizada de primera elección puede volverse una segunda elección si aparece en problemas de estabilidad física o química.

D. Almacenamiento y control de calidad de sabores

Es deseable obtener y almacenar sabores en bolsas de polietileno encerradas en depósitos metálicos o de plástico de alto rendimiento con una cubierta de buen sellado que minimice el escape de los componentes volátiles tanto como la entrada de humedad del aire. Las condiciones de almacenamiento más apropiadas están entre los 15 a 30 °C y debajo del 40 al 45% de humedad relativa, en los depósitos que se han descrito anteriormente.

A pesar de las medidas de precaución tomadas, la mayoría de los sabores pierden lentamente su aroma original, impacto y características de su sabor esperado durante el almacenamiento (como debe esperarse). Como regla, los sabores pulverizados no deben usarse después de 6 a 12 meses de almacenamiento y debe ordenarse un suministro fresco. Esto se logra de mejor manera colocando una fecha de expiración en la etiqueta del depósito en el momento de liberación inicial por el departamento de control de calidad. La duración del período de expiración debe determinarse paralelamente por el formulador y el proveedor del sabor, seguida por una notificación de esta información a los departamentos de producción, compras y control de calidad.

Cada sabor tiene un número de código específico asignado por el proveedor, a pesar del tipo de sabor. Por ejemplo, seis diferentes tipos de sabores de cereza del mismo proveedor tendrán seis diferentes números código. Además, otro proveedor, que también puede tener varios sabores de cereza, también tendrá números código específico. Por lo tanto, durante la compra, tanto en número código apropiado del proveedor y el nombre del proveedor deben especificarse. Muchas compañías farmacéuticas tienen sus propios así llamados, números de artículo o números código para materias primas utilizadas para producción. En este caso cada sabor, a pesar del tipo de sabor o proveedor, debe ser tratado como una materia prima separada y la especificación de control de calidad debe tener, para cada sabor, un número de artículo o un número código correspondiente y el nombre del proveedor. La importancia de los fundamentos de estas prácticas parten del hecho de que cada sabor puede consistir de cualquiera de 1 a 40 componentes de sabor en composición cuantitativa específica y fabricado por un proceso específico. De esta manera, las probabilidades en contra de tener dos sabores organolépticamente idénticos de diferentes proveedores e idénticos en composición cualitativa o cuantitativa son abrumadoras.

Una práctica común para los proveedores de sabor es brindar al comprador una declaración de composición cualitativa (una lista de componentes y adsorbente, emulsificante, etc.) de cada sabor que se solicite. La composición cuantitativa y los detalles de proceso no se proveen al comprador por razones de propiedad pero pueden hacerse disponibles directamente de las autoridades de salud si se requiere. Problemas de formulación, estabilidad y organolépticos pueden surgir si un componente de una formulación de sabor es removido y sustituido por otro ingrediente por el proveedor. Tales sustituciones generalmente son el resultado de una desaprobación de un ingrediente dada por la autoridad regulatoria de salud. En tales instancias, se espera y requiere que el fabricante notifique al comprador de la eliminación y sustitución previo a la fecha límite anticipado, de tal forma que pueda considerarse con suficiente tiempo, la necesidad de una reevaluación y/o pruebas de estabilidad del producto.

Una lista típica de especificaciones de control de calidad de sabor incluyen descripción física, características de aroma y sabor, contenido de humedad determinado por titulación de Karl Fischer, límites de recuento microbiano (si es aplicable) y ocasionalmente un valor de ceniza y límites de metales pesados. Claramente, se deposita confianza en la integridad y reputación del proveedor para proporcionar el mismo perfil cualitativo y cuantitativo de la composición de sabor cada vez que se compra este saborizante.

V. Coloreado de tabletas masticables

En general, los mismos factores que regulan los aspectos de procesamiento y estabilidad del coloreado en tabletas regulares (ingeridas) se aplican también a las tabletas masticables. Sin embargo, la diferencia fundamental, viene en los criterios para escoger los colores para las tabletas masticables. El color o las combinaciones de color deben ser congruentes con el sabor elegido con las preferencias de la población de pacientes esperada. (La elección del sabor usualmente precede a la elección de color en la secuencia de desarrollo). La figura N° 58 da una guía general para escoger colores después de la elección de los sabores.

Deben usarse colorantes y lacas D&C o FD&C adecuados para producir las sombras deseadas. La elección de colores debe hacerse generalmente antes de que las muestras sean sometidas al panel gustativo para la evaluación del sabor. Esto es aconsejable para presentar al panel los “candidatos” que están más cercanos al producto final como sea posible, debido a que la evaluación debe basarse sobre el efecto total del sabor y la apariencia del producto, incluyendo el color.

Tabla N° 58. Guía para correspondencia de sabor y colores

Color	Sabor
Rosa a rojo	Cereza, guinda, tutti-frutti, frambuesa, fresa, manzana
Café	Chocolate, maple, miel, melaza, dulce de mantequilla, nogal, borgoña, nuez, caramelo
Amarillo a naranja	Limón, lima, naranja, mezcla de cítricos, natilla, banana, cereza, dulce de mantequilla
Verde	Lima, menta, mentol, menta peperina, hierbabuena, pistacho
Blancuzco a blanco	Vainilla, natilla, menta, hierbabuena, menta peperina, nuez, banana, caramelo
Violeta a púrpura	Uva, ciruela, regaliz
Azul	Menta, mora azul, ciruela, regaliz, mezcla de frutas
Moteado	Color del moteado o del fondo correspondiente al sabor elegido

Algunas veces un formulador elige producir tabletas moteadas en vez de un color sólido. La razón puede ser "simplemente ser diferente" o que una distribución de color uniforme es difícil de lograr para una fórmula dada a pesar de esfuerzos de procesamiento razonables. Algunas veces, cuando un ingrediente activo es granulado, o procesado separadamente de alguna forma y luego agregado al vehículo portador, se desarrolla una tendencia a mostrar moteado, ya sea inicialmente o durante el almacenamiento. En tales casos, la granulación que produce las manchas debe ser coloreada apropiadamente (utilizando un colorante soluble con la solución granulante) con una sombra oscura para dar un efecto de moteado contra un fondo más claro o blanco. El vehículo de fondo debe estar coloreado suavemente con la laca de color apropiado si se desea. Hablando relativamente, las tabletas moteadas son más atractivas para los niños que para los adultos o pacientes geriátricos.

Otro enfoque para mejorar la apariencia del producto para niños es tener tabletas del mismo producto (por ejemplo, una preparación multivitamínica), en una sola presentación comercial (por ejemplo, un frasco con 50 o 100 tabletas) coloreada y saborizada de forma diferente. En el mismo frasco, las formas también pueden ser diferentes para hacer el producto aún más atractivo.

VI. Aplicaciones de fabricación y ejemplos

A partir de la descripción anterior de la técnica de formulación de los vehículos y de los principios de coloreado y saborizado, se puede apreciar que una formulación bien diseñada de una tableta masticable es el resultado de una integración adecuada de todos estos parámetros. Los ejemplos que continuarán son utilizados solamente como ilustraciones. Se espera que el formulador garantice la estabilidad necesaria y los aspectos regulatorios y médicos para cada producto.

A. Vitaminas

Primariamente, las formulaciones de vitaminas masticables están destinadas para niños entre las edades de 2 a 12 años. Éstas incluyen tabletas multivitamínicas masticables o multivitaminas masticables con suplementos de minerales y flúor para los requerimientos mínimos diarios establecidos para este grupo de edad. Adicionalmente, los productos masticables de una sola vitamina tal como la vitamina C y la vitamina E también son muy populares, las primeras están siendo utilizadas por prácticamente todos los grupos de edad y la última generalmente por adultos.

Un formulador y comercializador de un producto de vitamina debe establecer primero la potencia deseada por tableta y también determinar si hay algunas restricciones regulatorias concernientes a excedentes (excesos) permisibles de cualquiera de las vitaminas.

Barry y Weiss [4] han descrito las características básicas de gusto de varias vitaminas de la siguiente manera:

Acetato de Vitamina A, vitamina D₂ (ergocalciferol) y vitamina E (DL-tocoferil acetato): "sustancialmente insípidas"

Vitamina B₁ (hidrocloruro o nitrato de tiamina): "sabor a levadura", amarga

Vitamina B₆ (hidrocloruro de piridoxina): ligeramente amargo, ligeramente salado

Vitamina B₁₂ (cianocobalamina): insípida

Niacinamida: muy amarga

Vitamina C (ácido ascórbico): ácida

Vitamina C (ascorbato de sodio): menos ácida, salada, de alguna forma "jabonosa"

Pantotenato de calcio: amargo
 Biotina: insípida
 Ácido fólico: casi insípido
 Minerales (por ejemplo, sales de hierro): metálicos

En una formulación multivitamínica todos o la mayoría de los ingredientes anteriores están presentes, así que los problemas son muchos y variados, especialmente con respecto al enmascaramiento del sabor y el mantenimiento de una vida de anaquel adecuada (estabilidad).

Una mezcla multivitamínica y mineral tendrá una combinación de gustos amargos, ácidos, salados y metálicos. La acidez puede disminuirse agregando dulzor a través del vehículo (por ejemplo, manitol) y un edulcorante adicional (por ejemplo, sacarina sódica). La acidez se disminuye posteriormente a través de una elección cuidadosa del índice de ácido ascórbico con respecto al ascorbato de sodio de forma que se retarde la acidez y al agregar un sabor cítrico que corresponda al grado de amargor elegido [24]. El fumarato ferroso y el pirofosfato férrico son relativamente insípidos comparados a las otras sales de hierro. Se ha logrado una reducción posterior en el sabor metálico del fumarato ferroso mediante un proceso de recubrimiento patentado en el cual la sal de hierro se recubre con al menos uno de los siguientes: un monoglicérido o diglicérido de un ácido graso saturado, utilizando la técnica de congelamiento por aspersión [25]. Otras sales minerales que son "prácticamente no metálicas" en sabor incluyen el glicerofosfato de manganeso, óxido de cinc, óxido de magnesio y fosfato cálcico dibásico, de los cuales todos pueden usarse para proporcionar los metales traza correspondientes deseados en la fórmula de la combinación vitamina-mineral. Finalmente debe enmascarse el amargor, para mejores resultados, el grupo de vitaminas del complejo B se escogen en formas individualmente recubiertas conocidas como vitaminas Rocoat, las cuales se preparan mediante congelamiento por aspersión de las vitaminas con monoglicérido y diglicérido de ácidos grasos comestibles. El producto final tiene un índice vitamina/grasa de 1:3. La niacinamida también está disponible en esta forma. La vitamina B₁₂ está disponible en gelatina (0.1%) o como Stablets (1%). Las vitaminas A y D también están disponibles como polvos de flujo libre protegidos en una matriz de gelatina, azúcares o almidones, y preservantes y se conocen como Crystalets o Beadlets. La vitamina E está disponible como un polvo seco adsorbido o como microsferas [24]. Después que se hace la elección de los minerales, las formas físicas que las vitaminas del complejo B, niacinamida, vitaminas A, E y D, y el índice de ácido ascórbicos con respecto al ascorbato sódico, debe elegirse el saborizado final. El enfoque [20, 24] es mezclar el gusto total de la fórmula de tal forma que el sabor de las vitaminas se vuelva parte de la impresión de sabor al agregar saborizantes adecuados y resaltadores de sabor que complementen el amargor, salinidad, acidez y dulzor que ya está presente en la formulación básica. Los sabores complementarios recomendados [20, 24] son cítricos, menta, durazno, cereza, naranja, melocotón, fresa, frambuesa, pirola, piña y cereza (entre muchos otros candidatos potenciales).

Se muestra en el ejemplo 89 un artículo escrito por Barry y Weiss [24] sobre una típica formulación de tableta multivitamínica masticable.

En lugar de la mezcla de ácido ascórbico-ascorbato sódico del Ejemplo 88, puede usarse también ácido ascórbico recubierto de etilcelulosa (97% de ácido ascórbico y 3% de etilcelulosa). El proceso descrito anteriormente utiliza precompresión. Aunque también posiblemente podría cambiarse a un tipo de compresión directa, si se utiliza un grado granulado o de tableta del manitol o del azúcar (DiPac o Sugartab) y la cantidad se aumenta en otros 100 a 200 mg por tableta. Sin embargo, el efecto de tal enfoque de compresión directa

Cuadro N° 92 Ejemplo 89. Guía para formulación de tabletas masticables multivitamínicas

Ingrediente	Etiquetado	Exceso de manuf. (%)	Cantidad/1000 tabletas
Vitamina A acetato como acetato de vitamina A seco tipo 500 (Roche)	5000 unidades USP	35	6,750,000 unidades USP 13.5 g
Vitamina D (ergocalciferol) como vitamina D ₂ seca, tipo 850 (Roche)	400 vida de USP	25	500,000 unidades USP 0.6 g
Vitamina C (ácido ascórbico) como mezcla ácido ascórbico-ascorbato sódico 1:1 ^a	60.0 mg	10	70.0 g
Vitamina B ₁ (mononitrato de tiamina) como mononitrato de tiamina Rocoat 33 1/3% (Roche)	1.2 mg	10	4.0 g
Vitamina B ₂ (riboflavina) como riboflavina Rocoat 33 1/3%	1.5 mg	10	5.0 g
Vitamina B ₆ (hidrocloruro de piridoxina) como hidrocloruro de piridoxina Rocoat 33 1/3%	1.2 mg	10	4.0 g
Niacinamida como niacinamida Rocoat 33 1/3%	10.0 mg	10	33.0 g
Pantotenato de calcio	10.0 mg	15	11.5 g
Vitamina B ₁₂ (cianocobalamina) como Merck 0.1% en gelatina Stablets Pfizer 1%	0.003 mg	15	3.5 g
Vitamina E (DL- α -tocoferil acetato) como acetato de vitamina E 33 1/3% (Roche)	2 UI	10	6.6 g
D- biotina	0.40 mg	10	0.044 g
Color laca certificado ^b	--	--	~5.0 g
Saborizante, por ejemplo, Permaseal naranja F-5531 (Givaudan) ^c	--	--	~8.0 g

(Continúa)

Ejemplo 89 (continuación)

Ingrediente	Etiquetado	Exceso de manuf. (%)	Cantidad/1000 tabletas
Edulcorante (por ejemplo, sacarina sódica) ^d	--	--	~1.0 g
Lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio) ^e	--	--	10.0 g
Excipientes (por ejemplo, manitol)	--	--	c.s. hasta 500 g

Fuente: Barry y Weiss [24].

^a La índice depende del nivel de amargura deseado.

^b La cantidad depende del color y la intensidad de sombra deseado; se prefieren las lacas tamizadas por chorro de aire.

^c El nivel de sabor depende del tipo intensidad deseada. La adición de pequeñas cantidades de cloruro de sodio puede ser útil.

^d Alternativamente, pueden usarse combinaciones de sacarina y sacarina sódica.

^e Puede usarse también una mezcla de talco y estearato de magnesio.

En una mezcladora de polvos adecuada, mezclar todos los ingredientes excepto las vitaminas A y D; tamizar hasta la homogeneidad. Precomprimir, punzones de cara plana; tamizar los precomprimidos a 14 mesh; agregar y mezclar las Beadlets de vitamina A y D. Comprimir utilizando punzones de cara plana o cóncavos superficiales a 0.500g cada una. La dureza de las tabletas está generalmente en el rango del 7 a 9 unidades SC.

sobre la uniformidad de contenido y la estabilidad se debe examinar completamente mediante pruebas y análisis en secuencia. Otra característica digna de notar del proceso descrito anteriormente (o del posible proceso de compresión directa) es la ausencia de granulación húmeda y el subsiguiente secado, ambos de los cuales afectarían adversamente la estabilidad del producto. Si se va a utilizar granulación húmeda, puede utilizarse una mezcla hidroalcohólica o alcohol isopropílico para granulaciones que minimicen la exposición al agua y permitan el secado a temperaturas más bajas.

Un informe excelente de la estabilidad e incompatibilidades de varias vitaminas ha sido dado por Macek [26]. El siguiente es un resumen de los aspectos más pertinentes relacionados a las tabletas masticables.

General: es deseable una mínima exposición al calor y humedad durante el procesamiento y sobre el producto final (alrededor del 1%). Las vitaminas A, B₁, B₂, B₁₂, C y el ácido pantoténico son relativamente más inestables. El recubrimiento de vitaminas individuales o juntas en grupos compatibles es deseable para minimizar las incompatibilidades.

Vitamina A: sensible a la oxidación. Se usan los ésteres palmitato y más comúnmente acetato recubiertos con gelatina o gelatina-almidón (Crystalets y Beadlets, Sección II. D). El isómero completamente trans es más activo biológicamente pero los ensayos químicos no lo diferenciarán de los otros isómeros.

Vitamina B₁: sensible a la oxidación y reducción. Un ambiente de pH arriba de 3 a 4 es indeseable. El mononitrato de tiamina se prefiere toda vez a que la incompatibilidad con el ácido pantoténico se disminuye mediante la sal nitrato. Se prefieren el alcohol pentotenílico o el pantotenato de calcio y mononitrato de tiamina. Se prefieren las vitaminas recubiertas .

Vitamina B₂: sensible a la luz. Se usa la base riboflavina o la sal sódica 5'- fosfato. La vitamina recubierta es preferible. Un pH en el rango alcalino es indeseable. Se desea la protección de agentes reductores.

Vitamina C: muy sensible a la oxidación, y es un agente reductor fuerte. La presencia de cobre o hierro incrementa el índice de oxidación. Pueden ser preferibles el ascorbato de sodio o una mezcla de la sal y el ácido libre.

Vitamina B₁₂: susceptible a la pérdida de actividad por agente reductor (por ejemplo, ácido ascórbicos). Un ambiente de pH de 4 a 7 es óptimo. Otros factores deteriorantes pudieran ser las sales ferrosas, productos de descomposición de la tiamina y algunos sabores. Se prefiere el complejo de resina de Vitamina B₁₂, 1% (Stablets) o 0.1% en concentrado en gelatina.

Ácido pantoténico: no se usa el ácido por sí mismo. La sal de calcio es preferible debido a que es un polvo cristalino soluble contrario al ácido o al alcohol, ambos de los cuales son aceites viscosos. La sal y el ácido son sensibles a ácidos, bases y calor. El pH óptimo es 6. La incompatibilidad con tiamina se discutió anteriormente.

Las vitaminas C y E están formuladas también como componentes activos individuales en las tabletas masticables. Un ejemplo de una tableta masticable de vitamina C es dado en el ejemplo 90.

Cuadro N° 93: Ejemplo 90. Tabletas masticables de vitamina C (Compresión directa)

Ingrediente	Cantidad por tableta
Ascorbato de sodio (grado AG, Roche)	199.0 mg
Laca de color FD&C tamizada por chorro de aire (para dar una sombra amarilla o naranja)	1.0 mg
Gel de sílica (por ejemplo, Syloid-74)	4.0 mg
Ácido ascórbico (granulación al 90% grado de compresión directa, Roche)	95.0 mg
Sabor de naranja o limón en polvo	7.4 mg
Vehículo (por ejemplo, DiPac, Sugartab, Emdex)	511.1 mg
Sorbitol (vehículo auxiliar, tipo tableta, Pfizer)	120.0 mg
Celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel PH 102)	20.0 mg
Ácido esteárico	40.0 mg
Estearato de magnesio	2.5 mg
	1000.0 mg

Mezclar el ascorbato de sodio, laca de color y sílica del brevemente y páselos a través de un Fitzmill utilizando un plato perforado #0, martillos hacia adelante a velocidad media.

A esta premezcla agregar el ácido ascórbico, sabor, sorbitol, vehículo y celulosa microcristalina. Mezclar por 5 minutos y pasar a través de un Fitzmill, navajas adelante, a velocidad media utilizando un plato perforado #1.

Haga una premezcla de lubricantes con una pequeña porción de la mezcla anterior, pasar a través de un tamiz de 20 mesh y agregar a la restante mezcla anterior. Mezclar el lote en un mezclador adecuado cerca de 10 minutos.

Comprimir de 6 1/2 a 7 unidades de dureza SC, utilizando equipo cóncavo estándar de 1/2 pulgada.

Comentarios. Debe mantenerse la humedad relativa, preferiblemente debajo del 50%, durante la granulación y compresión. La carga de ingredientes activos aproximadamente es de 25%, lo cual disminuye la eficiencia del lote (es decir, menos tabletas por lote) debido al gran tamaño de tableta. El índice de ácido ascórbico en relación a su sal de sodio puede ajustarse y el tipo y cantidad de sabor deben elegirse apropiadamente para dar el impacto de sabor deseado. Ha sido utilizada una mezcla de vehículos para obtener la sensación el paladar deseada y las propiedades físicas de la tableta. Si se fuera a utilizar un edulcorante artificial (ejemplo, sacarina sódica), la cantidad de vehículo edulcorante requerida podría reducirse tanto como 100 a 200 mg, dando una fórmula y procesos más económicos. En este caso, podría ser necesario un sabor diferente para enmascarar el regusto de la sacarina.

Una formulación para tabletas masticables de vitamina E se muestra en el ejemplo 91.

Cuadro N° 94: Ejemplo 91. Tabletás masticables vitamina E

Ingrediente	Cantidad por tableta
Acetato de vitamina E seco (50% grado SD, Roche), 200 UI	412.0 mg
Dióxido de silicón coloidal, deslizante (por ejemplo Cab-O-Sil H5)	25.0 mg
Vehículo (por ejemplo, Di-Pac, Emdex, Sugartab)	255.0 mg
Saborizante (por ejemplo, vainilla, natilla, dulce de mantequilla, cocoa)	5.0 mg
Color (por ejemplo, laca amarillo FD&C No. 5 para sombra amarilla color natilla)	1.0 mg
Estearato de magnesio	2.0 mg
	700.0 mg

Mezclar todos los ingredientes excepto el vehículo y lubricante. Pasar la mezcla a través de un plato perforado #2A a baja velocidad, navajas adelante. Agregar el vehículo y mezclar durante 15 a 20 minutos en un mezclador adecuado. Adicionar el lubricante tamizado

(20 mesh), preferiblemente con una porción de la mezcla para evitar una carga estática. Mezclar por 3 a 5 minutos. Comprimir de 6 a 7 unidades de dureza SC, utilizando un tamaño de equipo adecuado.

Comentarios. La vitamina E (DL- α -tocoferol) por sí misma es una vitamina oleosa y oxidable, pero su éster, el DL- α -tocoferil acetato es estable a la oxidación. Debido a que el acetato también es una sustancia oleosa y viscosa, está disponible en polvo grado para compresión directa al componerla con proteína hidrolizada y 3% (p/p) de dióxido de silicón y 0.1% y 0.2% de benzoato de sodio y ácido sórbico respectivamente como perseverantes.

B. Antiácidos

Las formulaciones de tabletas masticables antiácidas proveen una forma muy conveniente y popular de terapia antiácida. Comparada con las tabletas ingeridas de antiácidos, las formas masticables tienen una ventaja en que las tabletas se quiebran en gránulos durante la masticación, y los gránulos se mezclan con la saliva antes de ser ingeridos, de esta manera vuelven la formulación de tableta antiácida en una forma de "suspensión". En tal forma, como podría esperarse teóricamente, la rapidez de neutralización del ácido estomacal es más rápida que la producida por una tableta ingerida y debe aproximarse a la rapidez de neutralización producida por una formulación en suspensión.

La siguiente lista [27] contiene los ingredientes activos y auxiliares que pueden ser formulados en forma de una preparación antiácida. Los ingredientes marcados (*) son los más comúnmente utilizados.

Aluminio: hidróxido de aluminio*(o como el polímero estabilizado de hidróxido de aluminio-hexitol, gel cosecado de hidróxido de aluminio-carbonato de magnesio*, gel cosecado de hidróxido de aluminio-trisilicato de magnesio*, polvo de hidróxido de aluminio sacarosa hidratada), aminoacetato de hidróxido de aluminio o ácido aminoacético, fosfato de aluminio, carbonato de dihidroxialuminio sódico.

Bicarbonato: ión bicarbonato*.

Bismuto: aluminato de bismuto, carbonato, subcarbonato, subgalato, subnitrito.

Calcio: carbonato de calcio*, fosfato.

Citrato: ión citrato (ácido o sal)

Glicina: ácido aminoacético.

Magnesio: sulfato aluminato de magnesio hidratado, magaldrato, aluminosilicato, carbonato*, glicinato, hidróxido*, óxido*, trisilicato*.

Sólidos lácteos

Fosfato: fosfato mono o dibásico de calcio y aluminio, fosfato tricálcico.

Potasio: bicarbonato de potasio, tartrato de sodio.

Sodio: bicarbonato de sodio*.

Silicatos: aluminosilicatos de magnesio.

Tartratos: ácido tartárico y sus sales.

Otro aditivo muy comúnmente encontrado en muchas formulaciones antiácidas por sus propiedades anti flatulentas es la Simeticona, también conocida como dimeticona o dimetilpolisioxano. Tradicionalmente, los sabores oleosos de mentol, yerbabuena y menta piperita, han sido muy populares, aunque en los años recientes se ha observado una desviación total de esta práctica (limón, frambuesa, cereza).

Previo a examinar ejemplos de formulaciones, es útil una revisión de la dosis por tableta y otros aspectos generales y problemas comunes a la mayoría de tabletas masticables. La figura N° 59 da las cantidades por tableta de antiácidos utilizados comúnmente, simeticona y aceite de menta (si se usa).

De la tabla N° 59 puede observarse que las dosis de los ingredientes son tan altas comparadas, por ejemplo, a las vitaminas discutidas previamente. Un importante punto para recordar es que muy a menudo, una formulación antiácida incluye dos o más ingredientes antiácidos; una suposición razonablemente segura es que el peso total (carga) por tableta de estos ingredientes sin otros excipientes o vehículos podría ser tanto como 400 a 900 mg. Afortunadamente, estos no son tan amargos como algunas de las vitaminas; sin embargo, si poseen un problema de sensación calcárea y áspera en el paladar especialmente cuando se encuentran en tan grandes cantidades por tableta. (El peso final de una tableta masticable antiácida puede ser tan grande como 600 a 1500 mg).

Un tamaño de tableta tan grande coloca restricciones adicionales en las instalaciones de producción de un fabricante dado. Quizás un lote de tamaño de 1000 kg puede no ser económico para esta línea de producto, mientras que puede ser adecuado para un producto con un peso de tableta de 100 mg. A menudo, el volumen físico y el patrón de demanda pueden ser tales que un fabricante encuentre enteramente indeseables las operaciones lote por lote de granulaciones húmedas y debe recurrirse a proceso continuo para preparar granulaciones húmedas. Entonces obviamente, desde un punto de vista de proceso, un tipo de formulación de compresión directa, aún con un tipo de operación lote por lote, puede ser una alternativa atractiva a un proceso de granulación húmeda que requiere un trabajo considerable, equipo y el tiempo para manipulación de material y operaciones de secado.

El ejemplo 92 ilustra una formulación para granulación húmeda de una tableta masticable antiácida.

Tabla N° 59. Cantidades de ingredientes activos comúnmente utilizadas en formulaciones antiácidas masticables

Ingrediente	Cantidad por tableta (aproximado) (mg)
Hidróxido de aluminio (generalmente como gel seco)	150-400
Hidróxido de aluminio y carbonato de magnesio (gel cosecado)	250-400
Carbonato de calcio	200-700
Óxido o carbonato de magnesio	50-200 (ocasionalmente hasta 400)
Trisilicato de magnesio	250-500
Sodio	0.3-10
Simeticona	20-30

Fuente: Handbook de fármacos de libre venta [28].

Cuadro N° 95: Ejemplo 92. Tableta antiácida masticable (granulación húmeda)

Ingrediente	Cantidad por tableta
Trisilicato de magnesio	450 mg
Hidróxido de aluminio (gel seco, por ejemplo, Reheis F-2200)	200 mg
Polvo de manitol	300 mg
Pasta de almidón (7% p/p)	c.s.
Sabor y edulcorantes adecuados (por ejemplo, sabor a Yerbabuena y sacarina sódica)	c.s.
Almidón de maíz	10 mg
Estearato de magnesio	10 mg

Mezclar el trisilicato de magnesio y el hidróxido de aluminio con manitol. Disuelva la sacarina sódica en agua y combinar con la pasta de almidón. Granular la mezcla con la pasta de almidón; secar a 60 °C y tamizar a través de un tamiz de 16 mesh. Agregar el saborizante y la premezcla de almidón de maíz-estearato de magnesio pasándolo a través de un tamiz de 20 mesh. Mezclar por 10 minutos. Permita reposar a la granulación por al menos 24 horas antes de comprimir.

Comentarios. Debido a que el ejemplo anterior describe el método convencional de granulación húmeda, Goodhart *et al.*, han investigado el uso de un procesador de sólidos [29] y técnicas de extrusión [30] para aplicar a formulaciones antiácidas granuladas por vía húmeda. El procesador de sólidos proporcionó granulaciones satisfactorias para el producto final teniendo en cuenta las características de masticación y sensación al paladar. Tanto los métodos de extrusión como el procesador de sólidos condujeron a la conclusión de que si se utiliza una mezcla de agua - isopropanol en la granulaciones, comparada con el agua solamente (por ejemplo en la pasta de almidón) los tiempos de procesamiento se reducen y pueden aún obtenerse tabletas aceptables. Está más allá del alcance de este capítulo entrar en una evaluación comparativa de los métodos de granulación húmeda para formulaciones antiácidas masticables y varias técnicas, aplicables a tabletas en general, de las que se ha tratado en otras secciones de este volumen.

La formulación en el ejemplo 93 representa una formulación antiácida del tipo compresión directa.

Comentarios. El porcentaje de carga (p/p) de la fórmula de granulación húmeda (ejemplo 92) es mayor que el de la fórmula de compresión directa, como podría esperarse generalmente. Existen tres ingredientes activos, dos de ellos disponibles en combinación en forma de gel cosecado. Recientemente, mezclas listas de este gel cosecado con manitol o dextrosa y vehículos de malto- dextrina en una proporción de 2:1 también están disponibles (Di-Tab M y Di-Tab D) para una futura dilución con un vehículo de compresión directa y su uso en una aplicación de compresión directa.

Cuadro N° 96: Ejemplo 93. Tabletas antiácidas masticables (Compresión Directa)

Ingrediente	Cantidad por tableta
Hidróxido de aluminio y estearato de magnesio (gel s cosecado, Reheis, FMA-11)	350.0 mg
Carbonato de calcio (pesado)	100.0 mg
Manitol (granulados)	100.0 mg
Sorbitol (tipo tableta, Pfizer)	590.0 mg
Saborizante (vainilla-crema + crema-menta + mezcla de natilla ligera)	10.0 mg
Dióxido de silicón coloidal (Cab-O-Sil)	3.0 mg
Ácido esteárico	35.0 mg
Estearato de magnesio	12.0 mg
	1,200.0 mg

Mezclar todos los ingredientes excepto los lubricantes en un mezclador adecuado porque minutos. Pasar la mezcla a través de un tamiz de 12 mesh utilizando un Fitzmill, navajas adelante, a velocidad media. Agregar los lubricantes pretamizados y mezclar nuevamente por 10 minutos en un mezclador adecuado.

C. Tabletas masticables analgésicas y para resfriados

Las preparaciones en esta categoría de clasificación terapéutica son adecuadas principalmente para niños entre las edades de 2 a 10 años que no pueden ingerir cómodamente una tableta. Los ejemplos comunes en esta categoría son las tabletas masticables de aspirina, acetaminofén, dextrometorfán y de aspirina-fenilpropanolamina. Otros ejemplos de esta clase farmacológica incluyen los antihistamínicos (por ejemplo maleato de clorfeniramina), antisépticos (ejemplo, compuestos de amonio cuaternario), anestésicos locales (por ejemplo, alcohol bencílico), y algunos aceites esenciales.

Aspirina

Normalmente las tabletas masticables de aspirina para niños contienen 80 mg del fármaco en un vehículo saborizado. Afortunadamente, la dosis es baja y la compresibilidad inherente de la aspirina (cuando se usa en un tamaño de partícula de 20 a 40 mesh) es buena; por lo tanto sólo son necesarias elecciones adecuadas de vehículo y saborizante para una formulación simple de tipo compresión directa (ver ejemplo 94).

Comentarios. Se escogen tipos ácidos de sabores para mezclar el gusto ácido de la aspirina. Se elige el manitol, debido a su baja higroscopicidad, como el portador primario. Se agrega sacarosa en pequeñas cantidades para resaltar el dulzor.

Cuadro N° 97: Ejemplo 94. Tabletas masticables de aspirina (Compresión Directa)

Ingrediente	Cantidad por tableta
Cristales de aspirina USP (20-40 mesh)	81.0 mg
Saborizante (cítrico, naranja, limón, lima o limón-menta)	4.0 mg
Manitol (granulado)	109.0mg
Sacarosa (por ejemplo, Di-Pac, Sugartab)	19.5 mg
Dióxido de silicón coloidal (por ejemplo, Cab-O-Sil)	0.5 mg
Almidón	10.0 mg
Sterotex HM	6.0 mg
	230.0 mg

Pretamizar (si es necesario) a través de un tamiz de 20 mesh, la aspirina, almidón, saborizante, manitol, sacarosa y dióxido de silicón coloidal; mezclar en un mezclador adecuado 10 minutos. Pasar el Sterotex a través de un tamiz de 40 mesh; agregar a la mezcla y mezclar durante 10 minutos. Comprimir, utilizando equipo de tamaño adecuado. (Nota: mantener la humedad relativa en las áreas de mezclado y compresión debajo de 45%).

Acetaminofén

El acetaminofén es un fármaco relativamente amargo comparado con la aspirina y a diferencia de la aspirina, se resiste inherentemente a la compresión. También, la dosis por tableta usualmente es de 120 mg (comparado a los 80 mg de la aspirina). Todos estos factores hacen más difícil formularlo en tabletas masticables de buen sabor, sensación al paladar y compresibilidad.

Una enfoque al enmascaramiento de sabor por microencapsulamiento ya se ha descrito en otra parte de este capítulo (sección II.A). En el ejemplo 117 se da una fórmula y un método convencional de granulación húmeda [12].

Cuadro N° 98: Ejemplo 95. Tabletas Masticables de Acetaminofén (Granulación Húmeda)

Ingrediente	Cantidad por tableta
Manitol USP	720.0 mg
Sacarina sódica	6.0 mg
Acetaminofén NF (S.B. Pennick, granulado, grueso)	120.0mg
Solución aglutinante	21.6 mg ^a

(Continúa)

Ejemplo 95 (continuación)

Ingrediente	Cantidad por tableta
Aceite de yerbabuena	0.5 mg
Syloid 244	0.5 mg
Banana, Permaseal F-4932	2.0 mg
Anís, Permaseal F-2837	2.0 mg
Cloruro de sodio (en polvo)	6.0 mg
Estearato de magnesio	27.4 mg
	906.0 mg

Fuente: División Química Atlas [12].

^a incluye 5.4 mg de acacia y 16.2 mg de gelatina.

Primero, preparar una solución aglutinante consistente en:

Acacia (en polvo)	15 g
Gelatina (granulada)	45 g
Agua	c.s. agregar 500 ml

Tamizar el manitol y la sacarina sódica a través de un tamiz de 40 mesh. Mezclar extensamente con el acetaminofén. Utilizando 180 ml de solución aglutinante por 1000 tabletas, granular y secar durante la noche de 140 a 150 °F. Tamizar a través de un tamiz que 12 mesh. Adsorber el aceite de yerbabuena en el Syloid 244 y mezclar los saborizantes y el cloruro de sodio. Mezclar esta combinación de sabores, la granulación seca y el estearato de magnesio. Comprimir con punzones de cara plana y bordes biselados de 1/2 de pulgada a una dureza de 12 a 15 kg (probador de Strong-Cobb-Arner).

Comentarios. El grado áspero de acetaminofén es utilizado acá para minimizar el sabor y los problemas de compresión. Se ha encontrado [12] que el uso de sabores artificiales, sacarina sódica y cloruro de sodio resaltan las características de sabor. Para un efecto óptimo es importante ajustar las proporciones relativas (por peso) del fármaco activo, sabores y la sacarina sódica.

El fármaco activo es solamente 13. 2% (carga) del peso de la tableta, volviendo a la fórmula relativamente costosa de fabricar. En lugar de acacia y gelatina es posible utilizar, por ejemplo una mezcla 4:1 de etilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa como aglutinante y recubrimiento. Si se logra un enmascaramiento mejor del sabor, entonces es posible disminuir la cantidad de manitol o reemplazarlo, al menos en parte, por un vehículo menos costoso (para hacer la formulación más económica).

Aspirina con hidrocloreuro de fenilpropanolamina en tabletas masticables

Debido a que profundizar en detalles cuantitativos de la formulación parece ser innecesario, los enfoques presentados Idson y Weiss [31] para superar los problemas de

incompatibilidad entre los dos ingredientes y al enmascaramiento del sabor del hidrocloreto de fenilpropanolamina son valiosos de notar.

Se hizo reaccionar el hidrocloreto de fenilpropanolamina con un complejo absorbente de silicato de magnesio y aluminio (Veegum) y el saborizante. El adsorbato fue granulado por vía húmeda con sacarosa, manitol y el edulcorante artificial, luego se secó ese tamizó. Los gránulos tamizados se mezclaron el saborizante seco y el lubricante. Los cristales de aspirina (de 20 a 40 mesh) fueron mezclados separadamente con un lubricante. Al mismo tiempo, una tercera granulación placebo se preparó separadamente, utilizando sacarosa, almidón de maíz, manitol y sabor. Las tres granulaciones fueron comprimidas en una tableta de triple capa con la granulación placebo separando las dos granulaciones activas.

Ya se ha descrito un ejemplo para enmascaramiento de sabor del hidrobromuro de dextrometorfán por adsorción en un sustrato de trisilicato de magnesio (Sección II. B).

VII. Evaluación de las tabletas masticables

A. Evaluación organoléptica

La evaluación organoléptica tiene lugar en varias etapas en el desarrollo de una tableta masticable. Esta sigue en secuencia a varias etapas como se muestra en la tabla N° 60.

La evaluación de la sustancia farmacéutica por sí mismo (etapa i) se ha discutido brevemente en la sección I de este capítulo. Las etapas i, ii y iii son generalmente llevadas a cabo

Tabla N° 60. Etapas Varias de la Evaluación Organoléptica

Designación	Etapas de la evaluación se organoléptica	Esta involucra:
i	Evaluación del fármaco por sí mismo	Caracterización que comparación del fármaco en un sentido absoluto o contra un estándar de referencia conocido
ii	Evaluación del fármaco recubierto (por ejemplo, granulado) o tratado (por ejemplo, adsorbido)	Comparación contra el fármaco puro también como diferentes aproximaciones de recubrimiento o tratamiento.
iii	Evaluación de la formulación básica sin saborizar	Comparación entre diferentes vehículos, proporciones de vehículos, u otras variables de formulación (excepto saborizante) en presencia del fármaco recubierto o tratado
iv	Evaluación de la formulación básica saborizada	Comparación entre diferentes formulaciones saborizadas
v	Selección final y prueba de aceptación del producto	Comparación entre dos formulaciones "altas candidatas" y/o un producto competitivo

por el farmacéutico formulador ya sea solo o en colaboración con un pequeño panel gustativo dentro del laboratorio de desarrollo. Debido a que la evaluación organoléptica es subjetiva por naturaleza, es necesario tener la terminología, estándares comparativos y condiciones de prueba bien definidos y controlados para resultados significativos. Por ejemplo, Borodkin y Sundberg [32] evaluaron el metapirileno, dextrometorfán, efedrina y pseudoefedrina debido a su amargor básico (etapa i), seguida por la comparación de sabor de estos fármacos después de ser absorbidos sobre una resina de intercambio iónico de ácido policarboxílico (etapa ii). Los adsorbatos de resina fueron posteriormente recubiertos con un polímero 4:1 de etilcelulosa-hidroxipropilmetilcelulosa a varias concentraciones de recubrimiento. Se hicieron comparaciones contra el fármaco puro, fármaco adsorbido y el fármaco absorbido con porcentajes de recubrimiento variables (etapa ii). Los adsorbatos recubiertos fueron mezclados con otros excipientes de tableteo, tales como un edulcorante, estearato de magnesio y un vehículo de manitol en proporciones estándar (es decir, formulaciones básicas sin saborizar). Estas formulaciones, en formas de tableta, fueron comparadas con los adsorbatos recubiertos y no recubiertos respectivos y con los fármacos puros (etapa iii).

Para una cuantificación comparativa, se eligieron soluciones de cafeína [32] como estándares para intensidad de amargor en una escala de 0 a 3, siendo el 3 el amargor más fuerte (0.2% cafeína), 2 moderado (0.1% cafeína), 1 ligero (0.05% cafeína), x es umbral (0.001% cafeína), y el 0 sin gusto (agua).

El panel en el estudio de cafeína-dextrometorfán [32] consistió de al menos siete miembros por cada muestra, utilizando el así llamado método de intensidad de tiempo en el cual la muestra equivalente a una dosis se mantiene en la boca (o es masticada, en el caso de tabletas) durante 10 segundos. Las lecturas se toman inmediatamente y a varios intervalos de tiempo durante un período de 15 minutos. El tipo de información cuantitativa generada en el estudio se muestra, utilizando la escala de amargor de 0 a 3, en la tabla N° 61.

Tabla N° 61. Evaluación del amargor de Dextrometorfán HBr en varias etapas del desarrollo del producto

Forma de Hidrobromuro de Dextrometorfán	Grado de amargura después del tiempo					
	10 seg.	1 min.	2 min.	5 min.	10 min.	15 min.
Polvo de fármaco sin recubrir	>3	>3	2.5	1.5	1	0.5
Polvo de adsorbato sin recubrir	2	2	1.5	0.5	x	0
Tableta de adsorbato sin recubrir	1.5	1.5	1.5 a 2	1.5	1	x
Polvo de adsorbato recubierto con 25.4% de polímero	0.5	x a 0.5	x	x	0	0
Polvo de adsorbato recubierto con 25.4% de polímero en tableta	x a 0.5	0.5	x	x	x	0

La tabla N° 61 sirve para ilustrar que, aunque la adsorción reduce el amargor, es necesario reducirlo más a través de recubrimiento polimérico. El adsorbato sin recubrir de la formulación de la tableta basada en manitol es mucho más amargo que la tableta fabricada con el adsorbato recubierto. Otra observación interesante, es que hay una pequeña o ninguna diferencia en el amargor del adsorbato recubierto en forma de polvo o cuando está compuesta dentro de una formulación de tableta basada en manitol bajo las condiciones de esta evaluación. La explicación radica en el hecho de que el recubrimiento se interrumpe en alguna medida durante la compresión así como también durante la masticación de la tableta-de esta forma exponiendo la sustancia amarga. En este punto del desarrollo el formulador debe superar el amargor residual a través de una elección adecuada de sabores.

Las etapas i, ii, y iii (tabla N° 60) involucran la evaluación de la extensión del enmascaramiento de sabor en preparaciones sin saborizar mientras que las etapas iv y v involucran la evaluación de las preferencias entre formulaciones básicas saborizadas. Aunque la prueba de la extensión es materia de una cuantificación relativa y por lo tanto, relativamente fácil de controlar, las pruebas de preferencia es un asunto de determinar las selecciones individuales de los panelistas, las cuales están sujetas a una variabilidad significativa. Por lo tanto, la selección de los panelistas y su número son factores importantes al establecer un panel de prueba de preferencias. Por ejemplo, durante la selección final y la prueba de aceptación de producto (etapa v, tabla N° 60) de un producto masticable multi vitamínico para niños, son necesarios hasta 100 o más panelistas que representen el grupo de edad del consumidor final [24]. Ciertos lineamientos adicionales son dignos de notar en cuanto a los paneles gustativos se refiere.

1. Las condiciones de prueba deben ser optimizadas. Éstas condiciones incluyen la temperatura de la muestra (por ejemplo, una muestra recién removida de un refrigerador o de un horno de estabilidad a 40 °C sabrá significativamente diferente a la misma muestra a 25 °C), un recinto bien ventilado, la ausencia de ruido distractor y la presencia de luz tenue [20].
2. La rápida sucesión (frecuencia) de muestras fatiga rápidamente la lengua, por lo tanto conduce a conclusiones erróneas. Se debe estandarizar el tiempo de muestreo.
3. A menudo se recomienda cierto tratamiento de "enjuague" (por ejemplo, una cantidad fija de agua con una galleta salada).
4. Debe registrarse cualquier comentario no solicitado (por ejemplo, calcáreo, refrescante, delicioso, pungente, áspero).
5. Los panelistas no deben estar agrupados sino que más bien individualizados (por ejemplo, en un cuarto con compartimentos) y el panel debe reflejar la edad y sexo del consumidor eventual [24].
6. Siempre que sea posible, la dosis debe ser realista y cercana a la dosis deseada verdadera.
7. Es imperativo que un estadístico esté involucrado en el diseño del protocolo de prueba.
8. Para formulaciones masticables de vitaminas, no deben ofrecerse más de dos muestras para comparación y el orden de administración debe dejarse al azar [24].
9. Es mejor tener panelistas que no hayan tenido una experiencia previa con los productos bajo prueba.
10. Deben reservarse las preguntas acerca de la aceptación, rechazo, preferencia y otros artículos similares, hasta después que el panelista haya realizado su selección [24].

B. Evaluación de la estabilidad

Existen 3 áreas de mayor preocupación en la evaluación de estabilidad de tabletas masticables. Estas son: estabilidad física, estabilidad química y estabilidad organoléptica.

Es fundamental para todos los tipos de evaluaciones de estabilidad el hecho de que el sabor es una mezcla compleja que a menudo consiste de hasta 50 o más ingredientes. El cuadro N° se complica mayormente por el hecho de que los sabores luego son incorporados en tabletas entran en contacto con los ingredientes activos e inertes. Por lo tanto una tableta masticables saborizada es propensa a muchos problemas-con un mayor potencial para problemas de estabilidad que sus contrapartes normales no saborizadas (tabletas ingeridas).

Se necesita alguna generalización de la composición del sabor para comprender mejor su implicación sobre la estabilidad de una tableta saborizada. Un sabor puede consistir en, por ejemplo, una combinación de los siguientes:

Alcoholes (por ejemplo, alcohol etílico, butílico, glicerol).
Aldehídos (por ejemplo, benzaldehído, butiraldehído, citral y vainillina).
Cetonas (por ejemplo, α -ionona, metilamil cetona).
Ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, butirato de butilo, salicilato de metilo).
Aceites esenciales (por ejemplo, aceite de anís, aceite de limón, aceite de naranja).
Extractos de plantas (por ejemplo, apio, aholva).
Ácidos (por ejemplo ácido cítrico, ácido tartárico).
Carbohidratos (por ejemplo, azúcar, dextrosa, acacia-utilizados principalmente como portadores).
Otros (por ejemplo, gel de sílica-utilizado como un portador para sabores absorbidos).

La exposición de un producto a temperatura elevada es altamente dañina para la estabilidad del producto. Los aceites, alcoholes y otros componentes volátiles se pierden preferiblemente, causando la pérdida las características de sabor esperado y notas, por lo tanto reduciendo el impacto deseado del producto saborizado. La presencia de una elevada humedad puede causar la desorción de los sabores adsorbidos debido a que el gel de sílica preferencialmente adsorberá agua y liberará los componentes no acuosos adsorbidos. La desorción puede conducir a la evaporación de los componentes volátiles y por lo tanto aumenta las posibles interacciones entre los ingredientes de las tabletas y los sabores. La presencia de humedad es también deteriorante a los sabores con unos sistemas portadores basados en carbohidratos debido a la susceptibilidad resaltada con respecto al crecimiento microbiológico. Cualquier actividad enzimática secundaria residual de la contaminación microbiológica puede conducir a la formación de nuevos ésteres, o resultar en un intercambio de radicales éster [20] conduciendo a un cambio en las características de sabor. Los aldehídos están entre los grupos más reactivos encontrados en un sabor. No se desea la presencia de aminas cuando se encuentran presentes aldehídos, o viceversa. En productos alcalinos (por ejemplo, tabletas antiácidas) el componente aldehído de un sabor podría causar un cambio de color debido a la degradación por oxidación. Algunos componentes de sabores sufren un cambio gradual durante el almacenamiento, aún si son mantenidos bajo condiciones de temperatura controlada (15 a 30 °C). Por ejemplo, los sabores cítricos altos en monoterpenos se descomponen causando desarmonías [20] durante el masticado u olfateo.

En la evaluación de la estabilidad física y química, muchos de los mismos criterios aplicables a las tabletas regulares se examinan en las tabletas masticables. Sin embargo Existen ciertas diferencias. Toda vez que las tabletas se mastican, el desempeño de una prueba de desintegración es a menudo insignificante. Además, el método analítico utilizado para evaluar la estabilidad química del ingrediente activo debe desarrollarse y probarse en precisión y exactitud (recuperación) sobre las formulaciones destinadas a colocarse en un programa de evaluación de estabilidad, incluyendo los sabores elegidos para la fórmula. Tal enfoque minimiza o elimina el riesgo de que los componentes del sabor interfieran con la metodología analítica.

Las tabletas multivitamínicas masticables merecen especial atención con respecto a la estabilidad química. Prácticamente toda las preparaciones multivitamínicas requieren excesos arriba de la potencia rotulada para compensar la pérdida durante el almacenaje, debido a la degradación. Por lo tanto, la fórmula que se coloca "en estabilidad" debe contener estos excesos de vitaminas según el farmacéutico estime necesario para cumplir el período de expiración esperado. Los excesos deben reexaminarse y revisarse hacia arriba o hacia abajo a la luz de los datos de estabilidad generados (y restricciones regulatorias) antes de que la formulación sea considerada lista para su uso comercial.

Generalmente el formulador es responsable de la evaluación organoléptica durante un estudio de estabilidad dado. Lógicamente y de manera muy deseable, el estudio de estabilidad debe ser conducido después de la evaluación de una formulación básica saborizada, y antes de la selección final y las pruebas de aceptación. Esto asegura que los productos candidatos son comercializables, esperando solamente la selección final. Conducir la evaluación de estabilidad después de la selección final y pruebas de aceptación puede ser riesgoso debido a que una selección bien diseñada y serie de pruebas son generalmente costosas y consumen tiempo, además de requerir considerable trabajo de oficina para organizarse.

Cualquier estudio de estabilidad involucra la comparación de un valor inicial (o una observación inicial) con lecturas subsiguientes (u observaciones) tomadas a varios intervalos de tiempo bajo varias condiciones de almacenamiento. Esta definición posee un problema único con respecto al estudio de estabilidad para tabletas masticables, debido a que requiere que el formulador tenga una lectura inicial exacta de las características organolépticas de tal forma que las futuras muestras de estabilidad puedan ser comparadas contra esta. Esto se logra de mejor manera comparando las muestras de estabilidad con un lote recién preparado de la misma fórmula. El juicio de la persona que hace tal comparación es de importancia crucial en el estudio de estabilidad, debido a que es poco práctico tener un panel gustativo para evaluar los sabores en cada punto de control de estabilidad. La discusión siguiente implica que la evaluación organoléptica debe ser una parte integral del protocolo de estabilidad y que debe ser conducida y registrada a intervalos razonables de la misma manera que los otros resultados físicos y químicos son registrados.

Los depósitos de plástico (contrario al vidrio) tienen la tendencia de recoger y retener sabores así como también de permítales pasar a través de difusión. Por ejemplo. Durante la fabricación de una fórmula de tableta saborizada, si el depósito utilizado para la recolección de tabletas que salen de la tableteadora está fabricado en un material plástico de alto rendimiento, el depósito recolector puede retener el sabor. Si este depósito es utilizado subsecuentemente para tabletas no saborizadas, probablemente pueda impartir alguna cantidad del sabor hacia las tabletas no saborizadas y por lo tanto causar contaminación cruzada.

C. Evaluación *in vitro* e *in vivo* (tabletas no antiácidas)

Como se discutió en la sección II, muchas aplicaciones de enmascaramiento de sabor involucran alguna clase de recubrimiento, barrera o adsorción para enmascarar el gusto del fármaco. Comparado a las tabletas regulares (ingeridas), tales aplicaciones en tabletas masticables pueden resultar en una liberación retardada de alguna forma del fármaco en el estómago. El formulador debe asegurarse cuidadosamente de que se logre un balance adecuado entre los niveles deseados de enmascaramiento del sabor y el índice y extensión de la liberación en el estómago. Se necesita un juicio adecuado para determinar cuántas y qué clase de pruebas son necesarias para asegurar que se logre este balance.

Esto se ejemplifica de mejor forma a través del trabajo de Borodking y Sundberg [32] quienes estudiaron los efectos de la adsorción individual y la adsorción más recubrimiento polimérico

de dextrometorfán, efedrina y otros tres fármacos-sobre el índice de liberación *in vitro*, LD₅₀ en ratones, y la biodisponibilidad en sujetos humanos (excreción urinaria).

En este caso, es la prueba de liberación *in vitro* de un adsorbato de dextrometorfán recubierto con polímero se realizó agregando 3.0 g de polvo de adsorbato recubierto de 8 tabletas trituradas cuidadosamente (simulando la acción de masticado) en un frasco dentro de un baño a 37 °C. Después, se agregaron 300 ml de ya sea HCl 0.08 N o fluido intestinal simulado y el frasco fue agitado mecánicamente. Se extrajeron periódicamente muestras de 5 ml y se ensayaron a través de espectrofotometría ultravioleta luego de las diluciones apropiadas. Las figura N° 67 ilustra los resultados obtenidos en HCl 0.08N.

Los autores encontraron que para adsorbatos no recubiertos, las vidas medias de elusión en HCl 0.08 N estuvieron debajo de 15 segundos y que un 90% de los fármacos fueron liberados de 0.8 a 2.2 minutos. La rapidez de elusión en el ácido es atribuida al alto pKa de la resina de intercambio iónico de ácido polimetacrílico (cerca a 4.85) que resulta de tener solamente 0.022% de potenciales sitios aniónicos disociados a pH 1.2. Por lo tanto, menos del 0.05% de los fármacos probados podrían permanecer adsorbidos por enlace de contraión. El experimento de elusión en fluido intestinal simulado mostró una dependencia más grande del tipo de fármaco que está siendo eluído a pH 6.7. Los adsorbatos de aminas secundarias (efedrina y pseudoefedrina) liberaron un 90% del fármaco mientras que con los adsorbatos de aminas terciarias (dextrometorfán y metapirileno) liberaron menos de la mitad del fármaco.

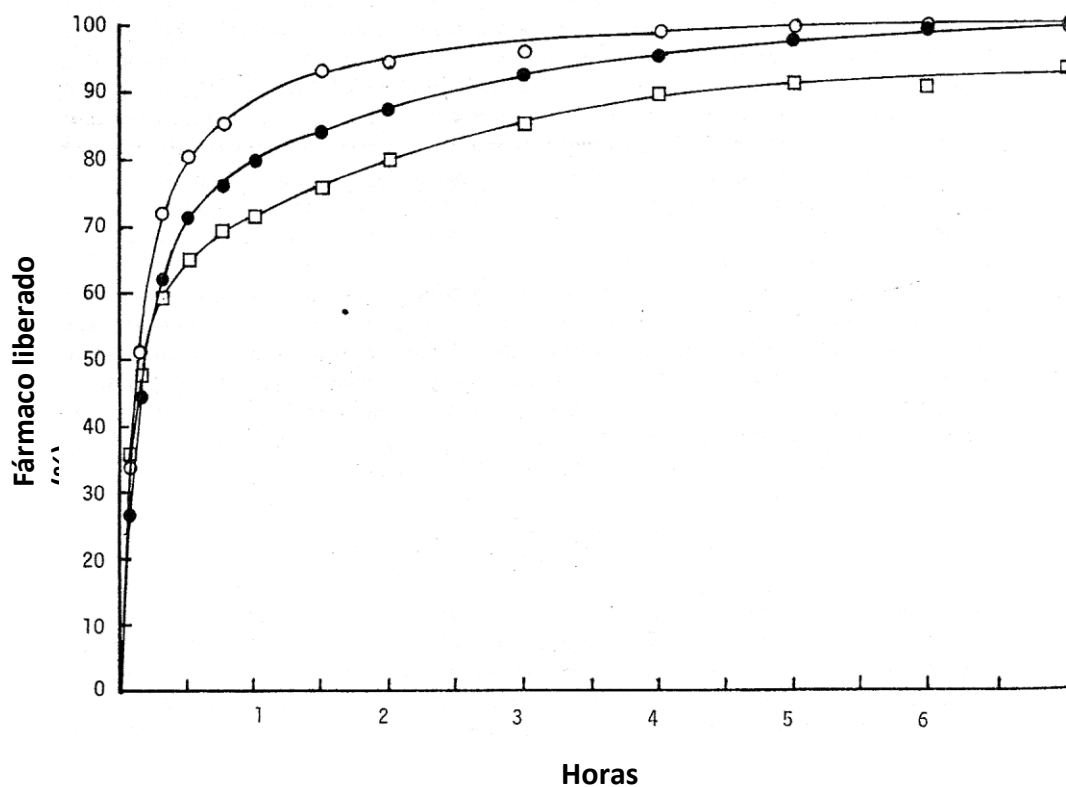


Figura N° 67. Liberación de dextrometorfán de adsorbatos recubiertos en HCl 0.08 N: ○, 25.4% de recubrimiento; ●, 34.6%; □, 40.6%. [De Borodkin, S., y Sundberg, D.P., J. Pharm. Sci., 60:1523-1527 (1971)].

Los adsorbatos recubiertos disminuyeron considerablemente la velocidad de los índices de liberación *in vitro*. Se esperaba que el adsorbato no recubierto de dextrometorfán, por ejemplo, mostrará índices de liberación más rápidas que los de la figura N° 67.

La discusión y ejemplos anteriores sirven para ilustrar la influencia de las variables tales como porcentajes de recubrimiento, naturaleza del fármaco y pH del medio de elusión. Las condiciones de prueba también tendrán un efecto sobre los datos obtenidos. Debe decidirse ya sea que se satisfagan con los datos *in vitro* o se vaya más allá dentro de las pruebas *in vivo* después de considerar las propiedades físicoquímicas básicas y la literatura disponible acerca del fármaco.

Fueron estudiados los valores de LD₅₀ del fármaco puro, adsorbato del fármaco y adsorbato del fármaco recubierto de hidrocloreuro de pseudoefedrina [32], como se muestra en la tabla N° 62.

Los valores en la tabla N° 62 indican que la resina tiene un efecto mínimo sobre los animales y que el fármaco puro y el adsorbato sin recubrir muestran valores de LD₅₀ que son casi comparables: es decir, el valor de LD₅₀ del adsorbato sin recubrir está dentro del rango de confianza del 95% del valor para el fármaco puro. Por otro lado, el adsorbato recubierto es marcadamente mayor que los polvos sin recubrir, sugiriendo una reducción del nivel sanguíneo pico pero no necesariamente una biodisponibilidad más baja [32]; esto se demostró a través de un estudio de excreción urinaria cruzada en humanos, como se muestra en la figura N° 68.

Los autores del estudio anterior concluyeron que los adsorbatos recubiertos del fármaco "pueden ser útiles para una liberación sostenida así como también para cobertura del sabor". Es posible una absorción más rápida desde los adsorbatos sin recubrir, como se muestra en la tabla N° 61, pero el amargor es quizás más alto que el deseable durante una masticación de 1 minuto.

En este punto el formulador debe juzgar si ha alcanzado un balance apropiado entre el enmascaramiento de sabor y el índice de liberación deseado. También en este punto un químico experimentado en sabor puede ayudar a cerrar brecha que existe entre el "alto" amargor del adsorbato sin recubrir y el adsorbato recubierto menos amargo aunque de liberación más lenta.

Al discutir las evaluaciones *in vitro* e *in vivo* anteriores, debe darse énfasis al dextrometorfán, efedrina y los otros tres fármacos. Los principios aplicables y enfoques estudiados son igualmente aplicables a otros numerosos fármacos.

Tabla N° 62. Valores de LD₅₀ en ratones: hidrocloreuro de pseudoefedrina vs. adsorbatos

Sustancia de prueba	LD ₅₀ (mg/kg)	Límites de confianza de 95% (mg/kg)
Resina	10,00	--
Pseudoefedrina HCl	371	275-530
Adsorbato sin recubrir	500	431-580
Adsorbato recubierto con 31% de polímero	910	812-1020

Fuente: Borodkin y Sundberg [32].

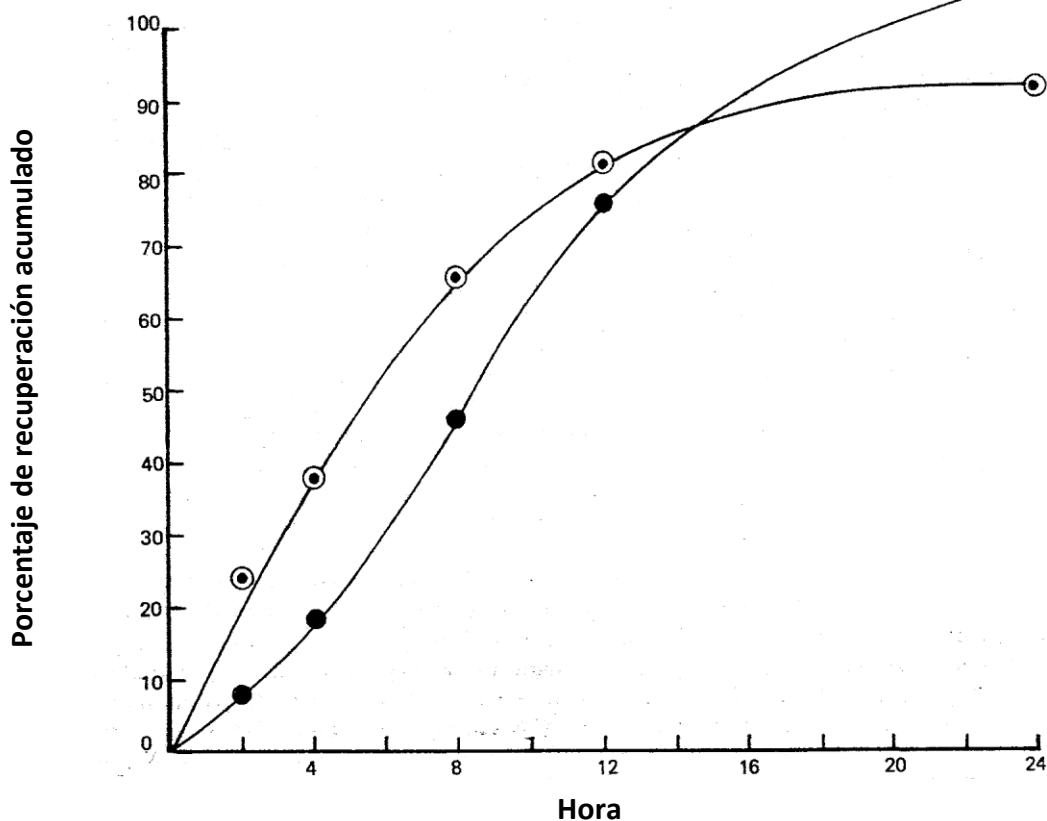


Figura N° 68. Estudio de excreción urinaria para dosis de pseudoefedrina administradas a humanos: ● fármaco puro en cápsulas; ●, tabletas que contienen adsorbato de pseudoefedrina recubierto con 31% de polímero. [De Borodkin, S., y Sundberg, D.P., J. Pharm. Sci., 60:1523 (1971)].

D. Evaluación *in vivo* e *in vitro* (tabletas antiácidas)

Las tabletas Antiácidas están indicadas para ejercer su efecto en el estómago y por lo tanto la bioactividad gástrica es de importancia primaria. Análogo al índice y extensión de la biodisponibilidad, una preparación antiácida debe ser evaluada por su índice y extensión de acción y capacidad de consumo de ácido total durante las pruebas *in vitro* e *in vivo*.

En los Estados Unidos un producto puede ser etiquetado como un antiácido solamente si cumple una prueba prescrita [27] que en principio es la siguiente: las tabletas se reducen a un tamaño de partícula entre los 20 y los 100 mesh (tamiz estándar estadounidense) y una cantidad exactamente pesada equivalente a la dosis mínima etiquetada se mezcla con 40 ml de agua y mezclada bajo condiciones estándar por 1 minuto. Luego, se agregan 10 ml de HCl 0.5 N sobre esta combinación y es agitada bajo condiciones fijas durante 10 minutos. Luego, se toma una lectura del pH de la mezcla. Si el pH es menor a 3.5 no se permite que el producto sea etiquetado como antiácido.

La administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos (conocida como FDA por sus siglas en inglés) también ha definido el requerimiento mínimo para un producto antiácido en términos de su capacidad neutralizante de ácido [27].

Se prepara la muestra esencialmente de la misma manera como se describe anteriormente hasta la adición de agua. Un volumen estándar de HCl 1.0 N se agrega entonces y se mezcla por un período de tiempo fijo, inmediatamente seguido por la titulación inversa del ácido en exceso con NaOH 0.5 N hasta un pH estable de 3.5. El número total de miliequivalentes (mEq) del ácido neutralizado por el producto bajo prueba se calcula a continuación el requisito es que ningún producto será comercializado con una capacidad neutralizadora de ácido debajo de los 5 mEq. La capacidad se expresa en términos de dosis recomendada por intervalo mínimo de tiempo-o, si el etiquetado recomienda más de una dosis, en términos de dosis mínima recomendada por intervalo de tiempo mínimo. Para propósitos de cumplimiento, el valor determinado por esta prueba a cualquier periodo (durante el periodo de expiración del producto) debe ser al menos 90% del valor etiquetado.

Mientras que la determinación de la capacidad neutralizante de ácido es un parámetro *in vitro* importante, el índice (inicio) y duración de la acción neutralizante son igualmente importantes. Smyth *et al.* [33], por ejemplo, estudiaron estos aspectos y su correlación con los resultados *in vivo* en sujetos humanos utilizando dos métodos *in vitro* conocidos como titulación Bachrach [34] y procedimiento modificado de Beekman [36]. En principio, ambos métodos están basados en la neutralización de un ácido por la preparación antiácida bajo estudio.

Utilizando la titulación Bachrach [34] Smyth *et al.* mostraron [33] que una cantidad fija de polvo de tableta en un volumen fijo de agua tenía un pH inicial de 8.66, el cual fue disminuido inicialmente a 3.5 (inicio) dentro 60 segundos por la adición de 1.1 ml de HCl 0.8 N. Para mantener el pH a 3.5 (por al menos 30 segundos), se requirió 4.9 ml del ácido (capacidad), y el punto final se alcanzó a 13.8 minutos (duración). La posterior adición de ácido resultó en una disminución del pH debajo de 3.5 (es decir, se agotó su capacidad). Estos datos, cuando se comparan con aquellos de suspensiones que contienen una cantidad estequiométricamente equivalente del ingrediente activo indicaron que la suspensión requirió un volumen más grande del ácido (1.8 ml) para la puesta en marcha inicial y tomó un tiempo mayor (75 segundos) para que el ácido disminuyera inicialmente el pH 3.5. Además, se necesitó más ácido (5.4 ml) para alcanzar el punto final. Por lo tanto, todas estas observaciones parecen conducir a la conclusión que aparentemente, la suspensión fue de alguna manera superior a las tabletas masticables que contienen el mismo ingrediente activo. Una declaración similar se encuentra en la literatura en otros lugares [35], que los antiácidos en forma de tabletas son menos efectivos que las preparaciones líquidas o en polvo. Sin embargo En otro experimento *in vitro*, Smyth *et al.* [33] encontraron que las dos formas de dosificación eran comparables.

En el mismo estudio [33], el segundo método *in vitro*, conocido como el procedimiento modificado Beekman [36], consistió en la adición de la preparación antiácida (tableta, polvo o suspensión) a un volumen de 50 ml de HCl 0.1 N a 37 °C. Con agitación continua, se agregó más ácido (a través de una bomba) continuamente a un índice fijo, y la mezcla antiácido-ácido fue removida continuamente a una índice igual para mantener el volumen total constante. El pH se monitoreó continuamente con un electrodo sumergido en la mezcla antiácida. Los resultados se muestran en la figura N° 63.

El método de Bachrach estima que la suspensión es ligeramente mejor en inicio y capacidad mientras que el procedimiento de Beekman indicó que los dos son iguales.

Smyth *et al.* [33] mostraron a través de pruebas *in vivo* en sujetos humanos que no existía ninguna diferencia significativa entre los dos. El estudio en sujetos humanos involucró un juego controlado de condiciones de ayuno, con miras estándar en tiempos específicos, un volumen fijo de agua y una dosificación cronometrada. El criterio utilizado para la evaluación fue el monitoreo del pH intragástrico real por medio de un dispositivo conocido como la cápsula de Heidelberg [38, 39]. La cápsula precalibrada es capaz de mandar una señal de registro de pH radiotelemétrica desde el interior del estómago. La cápsula está sujeta a un cable impermeable quirúrgico y se ingiere.

Tabla N° 63. Evaluación In Vitro de Antiácidos por el Método de Beekman Modificado

Preparación	Inicio (tiempo para alcanzar el pH 3 inicialmente)	Velocidad (tiempo en minutos para alcanzar el pH máximo)	Duración (tiempo en minutos arriba del pH 3)	Capacidad de taponamiento (máximo pH alcanzado)
Suspensión	Inmediato	5.0-7.5	26.5-27.5	5.65-5.7
Tableta	Inmediato	2.5-5.0	25.5-28.0	5.72-6.1

Fuente: Smyth et al. [33].

La posición de la cápsula se controla a través de la longitud del cable. Los detalles de las condiciones de prueba no están dentro del alcance de este capítulo pero es suficiente decir que se ha demostrado claramente que es un medio más o menos preciso de monitoreo de pH intragástrico y han sido correlacionados con la información *in vitro*. El estudio discutido anteriormente describe la comparación entre dos formas de dosificación diferentes; sin embargo, los principios son igualmente aplicables a la comparación de dos o más formulaciones de tabletas masticables.

5.1.8. GRAGEAS MEDICADAS

David Peters

Warner-Lambert Company

Morris Plains, New Jersey

Las grageas son formas de dosificación medicadas y saborizadas orientadas a ser chupadas y mantenidas en la boca o faringe [1]. Pueden contener vitaminas, antibióticos, antisépticos, anestésicos locales, antihistamínicos, descongestionantes, corticosteroides, astringentes, analgésicos, aromáticos, demulcentes o combinaciones de estos ingredientes [2]. Los síntomas orofaríngeos a los que las grageas están destinadas a aliviar son utilizados comúnmente por infecciones locales y ocasionalmente por alergia o resacamiento de la mucosa por respirar a través de la boca.

Las grageas pueden tener varias formas, las formas más comunes son la plana, circular, octagonal y biconvexa. Las grageas de otro tipo, llamadas bacilos, tienen la forma de pequeños rodillos o cilindros. Una variedad suave de grageas, llamada pastilla, consiste de medicamento en una base de gelatina o glicerogelatina o una base de acacia, sacarosa y agua. Las confituras (ahora obsoletas) son masas blandas altamente azucaradas conteniendo agentes medicinales [3].

Dos tipos de bases de grageas han ganado amplia utilización debido a su adaptación fácil a los métodos modernos de alta velocidad de fabricación de producto. Estas dos formas de grageas, que se discutirán en detalle, incluyen las grageas de caramelo sólido (o hervido) y las grageas de tabletas comprimidas.

I. Grageas de Caramelo Sólido

El caramelo sólido es una mezcla de azúcar y otros carbohidratos que se mantienen en una condición amorfa o cristalina [4]. Esta forma puede considerarse un jarabe sólido de azúcares generalmente teniendo de 0.5 a 1.5% de contenido de humedad.

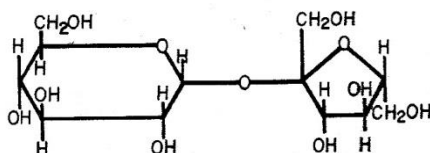
Esencialmente, la preparación de grageas de caramelo sólido puede considerarse un arte. Muchas de las formulaciones utilizadas en la fabricación de confitería y el raciocinio utilizado para resolver áreas problemáticas, están basados sobre la experiencia y la intuición en vez de la deducción científica. El equipo de confitería utilizado por fabricantes de grageas es adecuado para la preparación de dulces pero no está diseñado para producir un caramelo medicado controlado y reproducible con tolerancias cercanas en cuanto a tamaño, peso y cantidad de concentración del

fármaco por unidad de dosis. El formulador debe adquirir un conocimiento completo de las cualidades físicas y químicas de las materias primas en el producto y familiarizarse con todos los aspectos de la producción de la base de caramelo para preparar un producto medicado que se ajuste a las especificaciones de las buenas prácticas de fabricación (figura N° 69 y 70). Una revisión de los posibles problemas de vida de anaquel deben determinarse a través de pruebas de estabilidad después de que el producto se fabrique. Se requiere que el formulador, en esencia, lleve un enfoque científico a un arte empírico.

A. Materias Primas

1. Azúcar

(Sacarosa)



Están disponibles en el comercio distintos grados y tipos de azúcares que pueden ser apropiados para la incorporación en un caramelo sólido pero las dos con la mayor utilidad son los azúcares de caña y remolacha [4].

La sacarosa se prepara comercialmente a partir de la caña de azúcar, remolacha o sorgo. La caña de azúcar se tritura y el jugo (en una cantidad cercana al 80%) se exprime con molinos de rodillos, se trata con cal para aclarar el jarabe y luego con gas de ácido carbónico para remover el exceso de cal. Luego, el jugo se concentra en ollas de vacío hasta que se complete la cristalización de la sacarosa. Los cristales y el jarabe se separan por centrifugación- el jarabe resultante (un subproducto) se conoce como melaza. El azúcar de remolacha se fabrica mediante un proceso similar pero más difícil de purificar.

El azúcar refinada de cualquiera de los azúcares en bruto de caña o de remolacha se prepara disolviendo el azúcar en agua, clarificando, filtrando y finalmente decolorando de la solución por tratamiento con carbón. La solución clara en agua se evapora bajo presión reducida hasta el punto de cristalización [5].

Los azúcares de caña y remolacha son ahora química y físicamente idénticos y por lo tanto no pueden distinguirse uno del otro en el estado refinado. Sin embargo, al mismo tiempo, existen diferencias significativas en la pureza y vida de anaquel entre los productos preparados con cada tipo de azúcar. El azúcar de remolacha contiene muchas impurezas, resultando un producto terminado que contiene diferencias en color de lote a lote. Los caramelos tuvieron una tendencia a granularse (mostrar cristalización de azúcar) y recoger humedad excesiva. Los avances en refinamiento de azúcar han conducido a la mayoría de fabricantes a indicar que estas diferencias no existen más, solamente consideraciones geográficas y disponibilidad determinan cuál de las dos será utilizada.

Actualmente, el azúcar líquido con un contenido de sólidos de 67% p/p (tabla N° 64) es utilizado casi exclusivamente en la fabricación de confituras, debido a que todos los equipos de fabricación de base de caramelo continúan requiriendo un suministro constante de jarabe de azúcar y jarabe de maíz durante la cocción. Los fabricantes pueden preparar el jarabe como sea necesario a partir de azúcar granulada o comprar azúcar líquida directamente de sus refinadores de azúcar.

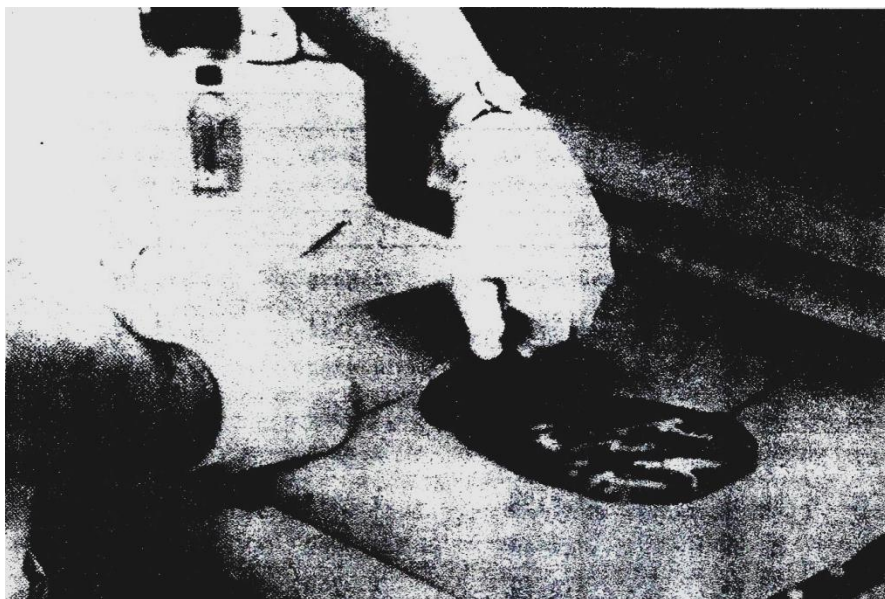


Figura N° 69. Mezclado de sabores y medicinas a mano. La preparación de 1 o 2 kg de lotes del laboratorio permite al formulador evaluar áreas problemáticas potenciales que podrían desarrollarse cuando el sabor o el medicamento son incorporados a una base de caramelo sólido (de Referencia 24)

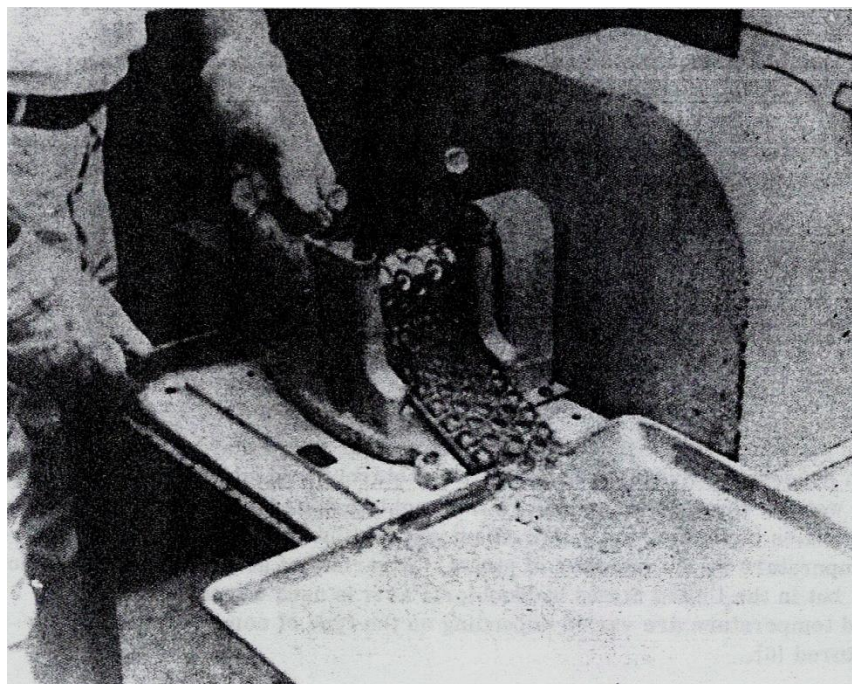


Figura N° 70. Molde motorizado de grageas. Las grageas fabricadas en el laboratorio son adecuadas para evaluación de estabilidad del medicamento, sabor, y color previo a la fabricación en lotes de producción. (De Referencia 24)

Tabla N° 64. Constantes físicas de las soluciones de Sacarosa

Grados Brix (% de azúcar)	Grados Baumé (módulo 145)	Índice de refracción a 68 °F	Gravedad específica a 68 °F	Peso (lb) de un galón americano a 68 °F
67.0	36.05	1.4579	1.3309	11.08
68.0	36.55	1.4603	1.3371	11.13
69.0	37.06	1.4627	1.3433	11.18
70.0	37.56	1.4651	1.3496	11.23
71.0	38.06	1.4651	1.3559	11.29
72.0	38.55	1.4700	1.3622	11.34
73.0	39.05	1.4725	1.3686	11.39
74.0	39.54	1.4749	1.3750	11.45
75.0	40.03	1.4774	1.3814	11.50
76.0	40.53	1.4799	1.3879	11.55
77.0	41.01	1.4825	1.3944	11.61
78.0	41.50	1.4850	1.4010	11.66
79.0	41.99	1.4876	1.4076	11.72
80.0	42.47	1.4901	1.4142	11.77

Fuente: The Manufacturing Confectioner, vol.70, No. 7, Julio 1970.

2. Jarabe de Maíz

Los jarabes de maíz se producen mediante hidrólisis ácida, enzimática o combinación de ácido-enzima del almidón de maíz y están generalmente disponibles en distintos grados, variando en el grado de compresión [equivalente dextrosa (ED)] contenido de sólidos (grados Baumé) [4].

Fabricación

La fabricación de todos los edulcorantes de maíz inicia con la hidrólisis del almidón de maíz, un proceso que involucra la separación de las moléculas del almidón a través de una reacción química con agua. Durante el proceso, una masa bien agitada de gránulos de almidón purificado que contiene la cantidad requerida de ácido diluido se lleva a la temperatura deseada a través de inyección de vapor. Una variedad de ácidos efectuarán la conversión, pero en los Estados Unidos es utilizado casi exclusivamente el ácido hidrociorhídrico. Se varían tiempo y temperatura dependiendo del tipo de edulcorantes de maíz que será fabricado [6].

A medida que la reacción progresa, el almidón gelatinizado se convierte primero a otros polisacáridos y subsecuentemente a azúcares, principalmente maltosa y dextrosa. El contenido de azúcar se incrementa y la viscosidad disminuye conforme procede la conversión. La hidrólisis completa produce dextrosa.

Para producir jarabe de maíz, la hidrólisis del almidón se detiene cuando está parcialmente completa, el grado exacto depende del tipo de jarabe que se fabrique. La hidrólisis parcial del almidón convierte completamente parte del almidón a dextrosa; el remanente, el cual no está completamente hidrolizado a dextrosa, que consiste en maltosa y sacáridos superiores. La proporción de sacáridos varía, dependiendo de la extensión y método de hidrólisis.

Hay dos métodos de hidrólisis que están en uso comercial para la producción de jarabe de maíz -el proceso ácido y el proceso ácido-enzima. En este último, se continúa la hidrólisis ácida por una conversión con una enzima amilolítica, resultando en un jarabe con una mayor proporción de maltosa de la que puede obtenerse a través de la hidrólisis ácida solamente. La proporción dextrosa/maltosa puede variarse, dentro de ciertos límites, dependiendo del tipo de enzima utilizada y de la extensión de la compresión ácida preliminar.

En el proceso de hidrólisis ácida, la hidrólisis se detiene cuando la reacción ha alcanzado el rango deseado de dextrosa equivalente, al transferir el contenido del convertidor a un tanque de neutralización donde se eleva el pH al nivel necesario para detener la reacción. El ácido actúa como catalizador y no se combina químicamente con el almidón. El producto acidificado se neutraliza parcialmente al adicionar una cantidad calculada de carbonato de sodio a la solución.

Las sustancias grasas que se elevan a la superficie son recolectadas y removidas en centrifugas o mediante filtros precubiertos. La materia sólida suspendida se extrae a mediante el filtrado del hidrolizado en filtros de vacío. Luego el filtrado se evapora a una densidad aproximada al 60% de la sustancia seca.

Después de una evaporación inicial, el hidrolizado se pasa a través de carbón animal u otro filtro de carbón-lo que causa una clarificación posterior y decoloración de tal forma que el jarabe resultante es claro y prácticamente incoloro. Este proceso extrae parcialmente las sustancias minerales solubles, las cuales también pueden ser removidas a través de un proceso de intercambio iónico.

Después de una filtración final, se lleva a cabo una evaporación en ollas de vacío a una temperatura relativamente baja para evitar daño en el jarabe. El jarabe se enfría y puede ser almacenado o cargado directamente en carros tanque, pipas, barriles de acero o latas.

En la producción de jarabes de alta conversión ácido-enzima o de conversión dual, la hidrólisis ácida es llevada a un nivel de 48 a 55 ED. Luego el jarabe es neutralizado, clarificado y parcialmente concentrado y se agrega la enzima. En otros productos, la hidrólisis ácida puede ser detenida a un nivel tan bajo como el de 15 ED. Cuando la hidrólisis enzimática ha progresado hasta el punto deseado, la enzima se inactiva. Un ajuste del pH, refinamiento posterior y evaporación final se llevan a cabo como en la producción del jarabe de conversión ácida. Un resumen del proceso de refinamiento del maíz se describe en la Figura N° 71.

Equivalente Dextrosa

El equivalente dextrosa es una medida del contenido de azúcar reductor de un producto calculado como dextrosa y expresado como porcentaje de la sustancia seca total [7, 8]. Esencialmente, el equivalente dextrosa es el porcentaje de dextrosa pura que provee el mismo efecto analítico que el dado por el jarabe de maíz. Ciertos azúcares

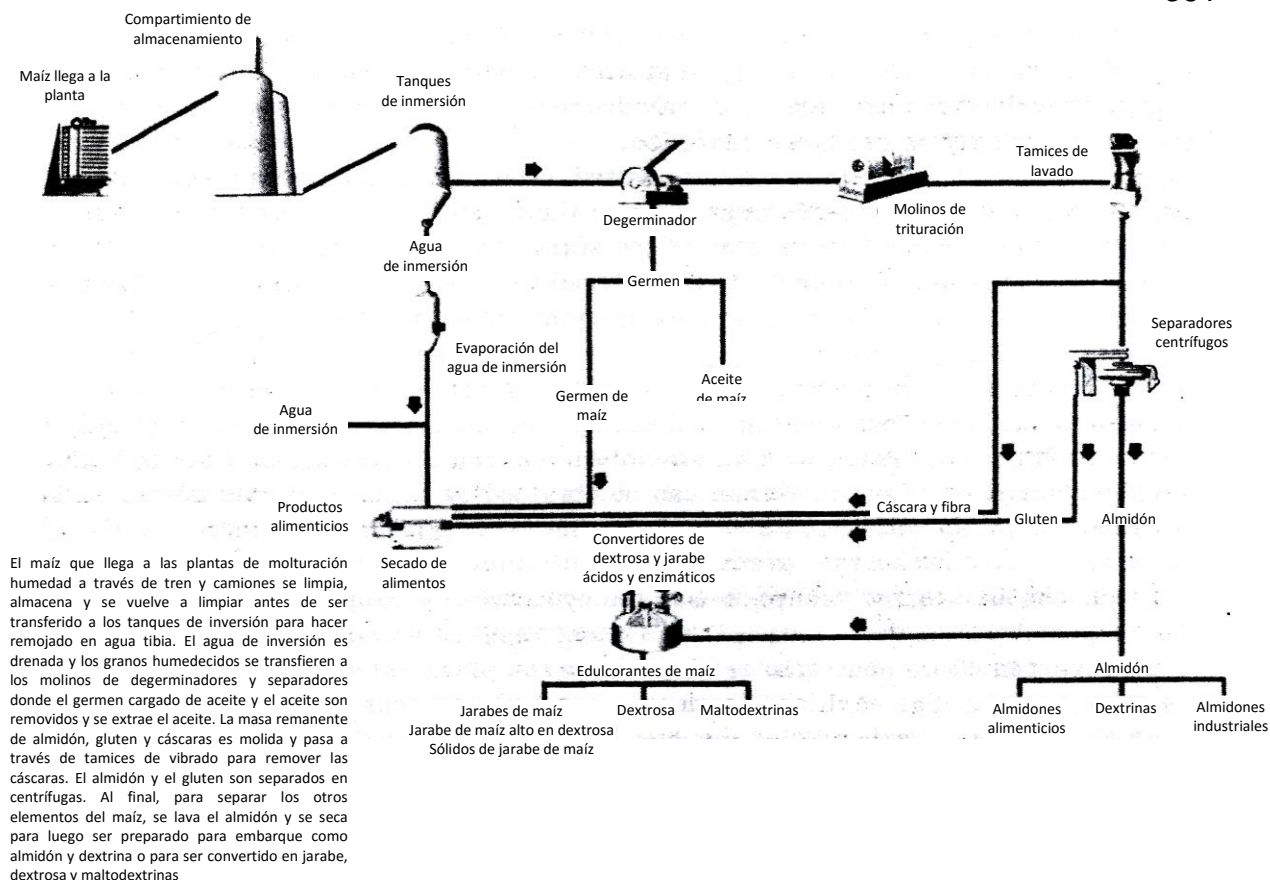


Figura N° 71. Proceso de refinamiento del maíz. (Corn Refiners Association, Inc., Washington, D.C.)

tales como la dextrosa, maltosa, lactosa y levulosa son llamadas azúcares reductoras porque cuando una solución de hidróxido de cobre (solución de Fehling) se calienta con estos azúcares, éstos reaccionan con el hidróxido cúprico para formar el óxido cuproso. La sacarosa no es un azúcar reductor; por lo tanto, ésta no reacciona con la solución de Fehling. Generalmente, el equivalente dextrosa indica el grado de conversión en el jarabe de maíz. Conforme más alto sea el equivalente dextrosa, la conversión se ha llevado a cabo en mayor proporción, resultando en una menor cantidad de azúcares superiores (maltotriosa y maltotetraosa).

Las clases de jarabe de maíz categorizar de acuerdo a su grado de conversión [8] incluyen:

Jarabe de maíz de baja conversión	20 a 38 ED
Jarabe de maíz de conversión regular	38 a 48 ED
Jarabe de maíz de conversión intermedia	48 a 58 ED
Jarabe de maíz de alta conversión	58 a 68 ED
Jarabe de maíz de extra alta conversión	68 a 99 ED
Dextrosa	100 ED

Un análisis típico del jarabe de maíz como una composición representativa de carbohidratos y sus características físicas y químicas está incluido en la Tabla N° 65.

Características Físicas. Los jarabes de maíz con 42 a 43 ED son llamados árabes de maíz normales; aquellos de 37 a 38 ED, jarabes de maíz de bajo equivalente dextrosa y aquellos de 58 a 62 ED, jarabes de maíz de de alto equivalente dextrosa.

Tabla N° 65. Análisis Típico de Distintos Grados de Jarabe de Maíz

Composición de carbohidratos representativos								
Grado de conversión	Muy bajo	Bajo	Regular	Regular	Intermedio	Alto	Alto	Muy alto
Tipo de conversión	Ácido-enzima	Ácido	Ácido	Ácido-enzima	Ácido	Ácido-enzima	Ácido-enzima	Ácido-enzima
Equivalente dextrosa (%)	26	35	43	42	54	64	64	68
Extracto fermentable (%)	23	32	42	58	54	76	76	79
Dextrosa (monosacáridos) (%)	5	14	20	7	30	39	39	40
Maltosa (disacáridos) (%)	14	12	14	34	18	33	33	39
Maltotriosa (trisacáridos) (%)	14	11	12	27	13	12	12	4
Sacáridos superiores (%)	67	63	54	32	39	16	16	17
Datos químicos y físicos representativos								
Baumé a 100°F (grados)	42	43	43	43	43	43	4	43
Sólidos totales (%)	77.5	79.9	80.3	80.5	81.0	81.8	83.3	82.0
Humedad (%)	22.5	20.1	19.7	19.5	19.0	18.2	16.2	18.0
pH	5	5	5	5	5	5	5	5
Acidez como HCl (%)	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015
Viscosidad (poises a 100°F)	220	22	125	125	75	55	155	55
Punto de ebullición (°F)	222	226	227	227	229	233	234	233
Peso (lb. gal. a 100°F)	11.70	11.81	11.81	11.81	11.81	11.81	11.93	11.81
Porcentaje de ceniza (sulfatada) de jarabe de maíz refinado con resina, menor de 0.02%								
Porcentaje de cenizas de jarabe de maíz refinado con carbón vegetal, 0.3%								

Fuente. A.E. Staley Manufacturing Co., Decatur, Illinois (Tech. Data Sheet No 110)

Los jarabes de maíz de regular o baja conversión son ampliamente utilizados en caramelos sólidos. Para caramelos, se prefiere el jarabe de bajo equivalente dextrosa debido a que evita que el producto "flote" en el estado frío debido a la alta viscosidad que los jarabes de bajo equivalente dextrosa proporcionan a los productos a los cuales son añadidos. La alta viscosidad evita que el caramelo pierda su forma cuando el producto se almacena en condiciones elevadas de temperatura o alta humedad. Los jarabes de maíz de alto equivalente dextrosa son generalmente utilizados para rellenos donde se requieren un medio de baja viscosidad y alto dulzor. Desde que se introdujo la conversión enzimática, los jarabes de maíz pueden variarse hasta adecuarse de la mejor forma a su aplicación. Las propiedades y aplicaciones funcionales de los jarabes de maíz basados en el grado de conversión pueden ser descritas a continuación [6].

Reacción de coloración café. El típico color café que la base de caramelo puede desarrollar durante la cocción resulta de una reacción entre los azúcares reductores y proteínas (reacción de Maillard). Conforme continúa la conversión del jarabe de maíz se producen más azúcares reductores. Los jarabes con equivalente dextrosa más elevada son más propensos al oscurecimiento. Algunos azúcares reductores son más activos que otros. Por ejemplo, la dextrosa es más reactiva que la maltosa. Por lo tanto, los productos convertidos en mayor grado que contienen maltosa son seleccionados en preferencia a los jarabes que contienen dextrosa. La fructosa reacciona más fácilmente con la dextrosa y dará una mayor cantidad de coloración café que la dextrosa al mismo nivel de sólidos.

Fermentabilidad. Las sustancias tratadas con levadura, particularmente el pan requieren azúcares fermentables que se utilicen como alimento para la levadura y también algunos azúcares residuales para dar un buen color de corteza y agregar un dulzor suave al producto terminado. Debido a que los azúcares fermentables aumentan con el nivel de equivalente dextrosa, los jarabes de maíz de alto ED enriquecidos con dextrosa son siempre utilizados en la fabricación de productos aumentados con levadura con la dextrosa cristalina como el último ingrediente.

Estabilizador de Espuma. Debido a que los jarabes de bajo equivalente dextrosa tienen una mayor habilidad para retener aire incorporado, son siempre elegidos como los mejores estabilizadores de espuma.

Depresión del Punto de Congelamiento y Presión Osmótica. Debido a que la depresión del punto de congelamiento y la presión osmótica están directamente relacionadas la cantidad de moléculas presentes los productos de mayor equivalente dextrosa proveen la mayor depresión del punto de congelamiento y la mayor presión osmótica.

Higroscopicidad. Los jarabes más altamente convertidos tienen una habilidad mayor de recoger agua y los productos de baja conversión, la menor. Si se desea un producto base para preparar un polvo seco con baja higroscopicidad entonces se usan los productos de más bajo equivalente dextrosa, algunas veces por debajo del rango de 20 ED dentro de las maltodextrinas.

Sólidos Nutritivos. Debido a que el valor calórico de los hidrolizatos de almidón se basa primariamente en el contenido de carbono, no hay una diferencia significativa entre los distintos jarabes de maíz cuando el valor nutritivo está basado en el contenido de sólidos. Si se requiere una índice controlada de asimilación para aplicaciones especiales, tales como alimentos para infantes, se usan los productos menos convertidos con menores índices de asimilación. En una aplicación especial, puede existir una preferencia por un jarabe de maíz que contenga dextrosa, maltosa o fructosa.

Control de la Cristalización de Azúcar. En la preparación de caramelos sólidos, se requiere el control de la cantidad y el tamaño de los cristales de azúcar. Los polisacáridos superiores de los jarabes de maíz de bajo cambio son agentes efectivos para este propósito. Al seleccionar jarabes con el contenido y distribución correcta de polisacáridos superiores, puede obtenerse control de la cristalización.

Dulzor. La fructosa es más dulce que la dextrosa, la cual es más dulce que la maltosa, la cual es más dulce que los polisacáridos superiores. Debido a que los azúcares fructosa, dextrosa y maltosa son azúcares reductores, los jarabes de maíz de más alto equivalente dextrosa son generalmente más dulces que los productos de menor equivalente dextrosa. Sin embargo, a cualquier nivel de equivalente dextrosa, el jarabe de maíz que contiene una cantidad dada de fructosa será más dulce que el jarabe que contiene una cantidad igual de dextrosa o maltosa. Donde el dulzor es la propiedad funcional mayormente deseada, deben seleccionarse los jarabes de maíz con más alto equivalente dextrosa, especialmente aquellos que contengan fructosa.

Viscosidad. Esta propiedad es básicamente dependiente del tamaño molecular promedio. Los jarabes más viscosos son los productos con menor equivalente dextrosa.

Misceláneos. El jarabe de maíz se transporta desde el fabricante hasta los clientes o a los puntos de distribución en vagones tanque como un jarabe delgado, viscoso o lechoso. Los tanques están generalmente aislados para mantener la temperatura del jarabe de 90 a 140 °F, dependiendo del tipo de jarabe que es embarcado. Un resumen de las características físicas disponibles con distintos tipos de jarabe de maíz aparece en la Figura N° 72 [6].

Grados Baumé

Los jarabes de maíz se venden en base a Baumé, que es una medida de gravedad específica o contenido de sustancia seca [8]. Debido a que los jarabes de maíz son viscosos a temperatura ambiente, la determinación de Baumé es realizada a 140 °F (60 °C) con una corrección arbitraria de 1.00 grados Baumé agregada a la lectura observada para corregir el valor que podría reportarse a 100 °F (37. 7 °C). a esto se le llama Baumé comercial [9]. La gravedad específica es una consideración importante cuando se elige un grado de jarabe de maíz; (el jarabe de maíz de 43 grados Baumé contiene alrededor de 20% de agua, el de 45 grados Baumé cerca de 15% de agua y el de 37 grados Baumé cerca de 30% de agua). Para transporte a través de carros tanque, se prefieren un jarabe de maíz de 43° Baumé sobre uno de 45 grados Baumé debido a sus características del flujo superiores. El jarabe de 43 grados Baumé, aún con flujo mejorado vs. un jarabe de maíz de 45° Baumé aún se debe calentar a 100 °F para que tenga un flujo aceptable. El uso de un jarabe de maíz de 41 grados Baumé (77% sólidos) elimina el calentamiento del jarabe de maíz durante el almacenamiento. Éste requiere un calentamiento mayor durante la preparación de la base de caramelo, por lo tanto resulta en un tiempo de cocción más largo y posiblemente una mayor coloración café [10]. Las ventajas totales del jarabe de maíz de 43 grados Baumé hacen de éste y el jarabe de elección en la preparación de grageas de caramelo sólido.

Aplicaciones

Las funciones primarias del jarabe de maíz en la base de caramelo sólido son: (1) controlar la cristalización; (2) agregar cuerpo; (3) proveer sólidos a un costo reducido; (4) ajustar el nivel de dulzor. El control de la cristalización de azúcar es una aplicación primaria de él jarabe de maíz en caramelo sólido. Debido a que el azúcar es fácilmente cristalizada cuando el agua de

PROPIEDADES O USO FUNCIONAL (ALFABÉTICAMENTE)	TIPO DE JARABE DE MAÍZ				
	BAJA CONV.	CONV. REG.	CONV. INTER.	ALTA CONV.	CONV. EXTRA ALTA
AGENTE DE CUERPO	←				
REACCIÓN DE COLORACIÓN CAFÉ	→				
COHESIVIDAD	←				
FERMENTABILIDAD	→				
MEJORAMIENTO DEL SABOR	→				
MEDIO DE TRANSFERENCIA DEL SABOR	→				
ESTABILIZADOR DE ESPUMA	←				
DEPRESIÓN DEL PUNTO O DE CONGELAMIENTO	→				
HUMECTACIÓN	←				
HIGROSCOPICIDAD	→				
SÓLIDOS NUTRITIVOS	←				
PRESIÓN OSMÓTICA	→				
PREVENCIÓN DE CRISTALIZACIÓN DE AZÚCAR	←				
PREVENCIÓN DE CRISTALES DE HIELO GRUESOS DURANTE EL CONGELAMIENTO	←				
PRODUCTOR DE BRILLO	→				
DULZURA	→				
VISCOSIDAD	←				

Figura N° 72. Propiedades y usos funcionales del jarabe de maíz. (Corn Refiners Association, Inc., Washington, D.C.)

Soluciones de azúcar se evapora, la presencia de jarabe de maíz no cristalizado es necesaria para inhibir la granulación o cristalización de la sacarosa. Esta inhibición de la cristalización del azúcar se lleva a cabo al rodear cada molécula de sacarosa con una película de jarabe de maíz no cristizable. El caramelo sólido en esencia, puede ser caracterizado como una solución supersaturada de azúcar en jarabe de maíz [4]. Las moléculas de azúcar se disuelven y se separan en el jarabe de maíz y debido a la alta viscosidad de la solución del jarabe de maíz, el movimiento de las moléculas de azúcar en el jarabe de maíz se ralentiza. Eventualmente, también, las moléculas de azúcar se encuentran y combinan, causando la formación de cristales más grandes de azúcar o el fenómeno descrito como granulación [4].

La viscosidad de la solución interna (determinada por el grado de jarabe de maíz y el contenido de humedad de la base de caramelo terminada después de la cocción) y las condiciones de almacenamiento a la cual las grageas terminadas son sometidas (es decir, la protección contra la humedad) determinan la vida de anaquel del producto y el índice de cristalización que puede esperarse [11]. Eventualmente todos los caramelos sólidos se granulan, aunque la velocidad a la cual este fenómeno ocurre depende del grado antes mencionado del jarabe de maíz (viscosidad), el contenido de humedad de la base cocida y las condiciones de almacenamiento. La modificación de la proporción de sólidos de azúcar con respecto los sólidos del jarabe de maíz en una base de caramelo también afectarán el índice de granulación en el producto terminado.

La incorporación de sólidos de jarabe de maíz mayores que 50% disminuye las tendencias de granulación debido al menor porcentaje de sólidos de azúcar disueltos en el jarabe, pero incrementan la absorción de humedad, por lo tanto, esto resulta en un incremento en la adherencia del producto y en las interacciones de los medicamentos. Porcentajes más altos de jarabe de maíz reduce el dulzor de las grageas pero permite un tiempo de procesamiento más largo debido al índice de endurecimiento de la base de caramelo disminuido. La adición de más del 70% de sólidos de sacarosa a la base de caramelo incrementa las tendencias de granulación debido al alto contenido de sólidos en el jarabe de maíz. La base de caramelo se cristaliza rápidamente, por lo tanto disminuye el tiempo de mezclado e incrementa la opacidad y la fragilidad de la gragea final. Las formulaciones de base de caramelo que contienen de 55 a 65% de azúcar y de 45 a 35% de sólidos del jarabe de maíz ofrece el mejor compromiso entre estos factores: resistencia a la granulación, reducción de la absorción de humedad y un período realista de tiempo de procesamiento durante la fabricación.

3. Azúcar Invertido

El azúcar invertido es una mezcla de los azúcares (levulosa y dextrosas) en partes iguales, producida al hidrolizar (invertir) la sacarosa. Las moléculas de sacarosa se combinan con agua para formar moléculas más pequeñas durante la cocción de la base de caramelo [2]. El azúcar invertido tiene el poder de absorber humedad del aire y al mismo tiempo retardar la cristalización. Un tiempo de cocción controlado de la base de caramelo reducirá la cantidad de azúcar invertido. Un tiempo de cocción estandarizado resultará en la formación de cantidades uniformes de invertidos.

4. Azúcares Reductores

La cantidad de azúcar reductor presente en el jarabe de maíz sumado a la cantidad de azúcar reductor formado durante el ciclo de cocción determina la cantidad de azúcares reductores totales en la base de caramelo final. Controlar los azúcares reductores totales determinará que tan resistente será el caramelo a la granulación y absorción de humedad.

La producción de base de caramelo sólido que contiene más de 20% de azúcares reductores vuelve más lenta el índice de granulación del producto al alargar el tiempo de cristalización. Este atributo es ventajoso durante la fabricación debido a que la base de caramelo se endurecerá a un índice más lento. El resultado es una base que puede ser mezclada durante el suficiente tiempo para garantizar una distribución completa del medicamento a la vez que se atrapa menos aire. Esto permite la formación de una pieza de caramelo sólido con un mayor grado de claridad. El tiempo de cristalización aumentado también produce una base de caramelo que es más flexible durante la operación de formación de grageas. Esto reduce la cantidad de rechazos formados debido a que las grageas se quiebran por la fragilidad de la base de caramelo. La incidencia de pulverización de azúcar también se disminuye, resultando en un producto más limpio y en una operación más sanitaria.

La preparación de una base de caramelo con un contenido de azúcar reductor por debajo del 14% conduce a la formación de un caramelo frágil que es susceptible al quebrado, pulverización y formación de altas cantidades de rechazos de grageas (>20%). Este es el resultado directo de dificultades de fabricación causadas por una base de caramelo que se endurece a través de una rápida cristalización. Las grageas resultantes, aunque poseen menos higroscopicidad que los productos preparados con mayor cantidad de azúcares reductores, son más susceptibles al granulado cuando se exponen a condiciones húmedas.

Un contenido final de azúcar reductor en el rango de 16 a 18% le da al formulador muchas de las ventajas citadas por el contenido de azúcares reductores bajo y alto conforme que se minimizan las desventajas. El tiempo de cristalización es lo suficientemente lento para garantizar una adecuada incorporación de los medicamentos, pero está disponible plasticidad suficiente de la base de caramelo para las operaciones de formado y moldeado. Las grageas resultantes no son frágiles, resisten la pulverización durante la operación de empaque y resisten tanto la granulación como la absorción de humedad excesiva.

Cuando se selecciona un grado de jarabe de maíz adecuado para la fabricación de grageas, el formulador debe considerar un jarabe de maíz preparado a un nivel de conversión regular (41 a 44 ED), de conversión dual (ácido-enzima) hasta un alto contenido de maltosa (arriba de 42%). La conversión regular proporciona la adecuada viscosidad interna para controlar la granulación, conforme que el jarabe de alto contenido de maltosa está diseñado para su uso en productos donde se desean un edulcorante con un mínimo de dextrosa (menos del 10%) y por lo tanto una disminución resultante en la higroscopicidad de la gragea. El contenido reducido de dextrosa proporciona mejor estabilidad del color, especialmente durante el calentamiento y el almacenaje, cuando altos contenidos de dextrosa causarían oscurecimiento.

Las grageas que contienen jarabe de maíz alto en maltosa tienen una viscosidad interna aumentada. Esto retarda el movimiento del azúcar y ayuda a controlar la cristalización de la sacarosa, conforme que la tendencia a una menor recepción de agua mejora y extiende la vida de anaquel de la gragea tanto desde el punto de vista químico reduciendo la descomposición del fármaco y desde los aspectos físicos reduciendo el granulado y la adherencia.

Los jarabes altos en maltosa fueron desarrollados originalmente para su uso en caramelo sólido, la teoría era de que un fabricante usando jarabe de maíz de conversión regular de 40 a 50% (base seca) podría ir de 50 a 60% con un jarabe alto en maltosa [13, 14]. Conforme que mejoras notables resultaron en los meses de invierno, la adherencia permaneció como un problema en el verano. Muchos procesadores que se aventuraron en el nivel del 60% gradualmente lo redujeron hasta un 40 a 50%. El uso de altos porcentajes (arriba del 50%) de jarabe de maíz alto en maltosa produjo grageas que mostraron elevada ruptura o agrietamiento por tensión debido a la alta viscosidad proporcionada por el jarabe de maíz.

La mayoría de las grageas fabricadas actualmente poseen una proporción de azúcar con respecto al jarabe de maíz en el rango del 50:50 hasta el 70:30, con el mayor número de grageas medicadas producidas con una proporción del 55 al 65 partes de azúcar en 45 a 35 partes de jarabe de maíz. Esta proporción produce grageas con un dulzor adecuado, resistencia a la recepción de humedad (con adherencia resultante), granulación y reactividad con los componentes medicinales [15].

5. Acidulantes

Generalmente se agregan acidulantes a una base de caramelo como fortificadores para fortalecer las características de sabor del producto terminado. Los ácidos comúnmente utilizados incluyen el cítrico, tartárico, fumárico y málico; de éstos, el cítrico es por mucho el más común. Un segundo uso para los acidulantes en una base de caramelo es controlar el pH, para preservar la estabilidad de los medicamentos seleccionados. Debido a que la base de caramelo duro se considera una solución supersaturada de azúcar en un medio de jarabe de maíz y debido a la

presencia de agua en la fase de la gragea medicada, el pH es un factor importante en el mantenimiento de la estabilidad de los medicamentos afectados por un medio ácido o alcalino. La reactividad del jarabe de maíz y de los azúcares reductores, la presencia de humedad en la base de caramelo y la presencia de sabores y acidulantes incrementa la reactividad del medicamento en el vehículo-y como extensión, la cinética de la descomposición del fármaco está relacionada a las formas de dosificación líquidas (en oposición a los sólidos).

La base de caramelo duro regular tiene un pH de 5.0 a 6.0. La adición de acidulantes para una mejora del sabor disminuirá el pH de 2.5 a 3.0. A este pH muchos medicamentos muestran una estabilidad química aceptable, conforme otros son sometidos a una descomposición rápida. Una determinación de los perfiles de estabilidad de los medicamentos destinados a la incorporación en la base de gragea deben llevarse a cabo a distintos niveles de pH para determinar cuál es el óptimo. Esta determinación puede imposibilitar el uso de acidulantes y de sabores con los cuales son más compatibles.

En algunas aplicaciones especiales, la adición de ingredientes seleccionados (carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, trisilicato de magnesio) que eleve el pH de la gragea hasta 7.5 u 8.5 será necesaria para efectuar los perfiles de estabilidad deseados.

Método de adición. La adición de acidulantes a la base de caramelo no es un procedimiento al azar. La adición del acidulante debe ser llevada a cabo bajo condiciones controladas toda vez que, aunque bajo las mejores circunstancias, el acidulante reaccionará con la base de caramelo. La adición de ácido al azúcar (sacarosas) provoca inversión, que se mantiene por hidrólisis: glucosa y fructosa (dextrosa y levulosa). Conforme el porcentaje de azúcar invertido en la base de caramelo incrementa, la viscosidad interna de la gragea disminuye y las características de absorción de humedad aumentan. Ambos fenómenos aumentan las tendencias de las grageas a granularse, absorber humedad y volverse pegajosas [16].

Una cierta cantidad de azúcar invertido se produce durante el ciclo de cocción. Conforme más rápido sea el ciclo de cocción, menor será la cantidad de invertido de cocción formado. La adición de acidulantes a la base de caramelo durante el ciclo de cocción-o la falla en neutralizar el exceso de ácido en cualquier recuperado que pueda ser incorporado-actúa como un *sugar doctor* o agente inversor. Este llamado doctor incrementará marcadamente la cantidad de azúcar invertido que se forme, negando las ventajas de un bajo contenido de humedad en la preparación base o el uso de un jarabe de maíz con alto contenido de maltosa. Los acidulantes deben agregarse cuando se complete el ciclo de cocción a una temperatura que no exceda los 120 °C. Los niveles finales de azúcar invertido en la base de caramelo no deben exceder el 2.0 al 2.5%.

La presencia de acidulantes en la gragea terminada reducirá la vida de anaquel del producto final, ya que inclusive a una temperatura ambiente el acidulante continuará la inversión del azúcar. Por lo tanto, el índice de granulación y grado de adherencia será mayor que en las grageas preparadas a un pH de 5 a 6. Otra desventaja de los acidulantes en las grageas ocurre con humedad y temperatura elevadas. Bajo estas condiciones, ocurrirá una decoloración localizada o quemado del caramelo. El uso de ácidos finamente pulverizados ayuda a reducir este problema aunque no lo eliminará.

La incorporación de acidulantes al vehículo como un procedimiento controlado ayuda a minimizar las desventajas que los acidulantes pueden causar al reducir la vida de anaquel extendida de los productos a los cuales se agregan. El acidulante debe agregarse a la base de caramelo a la menor temperatura de trabajo posible de la masa de caramelo (100 a 110 °C). Al mismo tiempo, el acidulante debe agregarse a la mínima concentración efectiva (0.1 a 0.5%) de manera que evite el contacto directo del ácido con la masa. La incorporación del acidulante como mezcla con salvado seco molido y el sabor disminuirá el contacto del acidulante con la base, y al

Mismo tiempo ayudará a distribuirlo uniformemente a través de la masa. Esta incorporación uniforme evita la reacción durante el procedimiento de adición y reduce el grado de decoloración localizada o quemado durante el almacenamiento. El uso de un acidulante granulado en lugar de un material finamente pulverizado resultará en una decoloración localizada si las grageas se exponen a un calentamiento prolongado o elevada humedad durante el almacenamiento. La reactividad del acidulante con la base de caramelo durante la fabricación del producto se reduce debido a la menor área superficial de la partícula total.

Las ventajas que los acidulantes traen a las formulaciones de grageas a través del control de pH y la mejora del sabor usualmente exceden las desventajas de decoloración e inversión del azúcar durante el almacenamiento, si el grado de inversión puede controlarse durante la fabricación de grageas a través de técnicas de adición adecuadas.

6. Colores

La incorporación de colorantes pulverizados o micronizados no es práctica debido al bajo contenido de humedad (menor del 1.5%) y la alta viscosidad de la base de caramelo cocida. No todos los colorantes se disolverán en la base, resultando un producto de coloración no uniforme y no reproducible que contiene partículas de colorante no disueltas. Un método utilizado para superar esta dificultad involucra la incorporación de colores dentro de la base de caramelo como pastas, en mezclas de azúcar, dextrosa, jarabe de maíz, dextrina y glicerina; como soluciones acuosas; o como cubos de color comercialmente preparados (figura N° 73) [17]. Cuando se adicionan colores como soluciones acuosas, no se deberá agregar más de 30.0 g de agua por 100 lb base de caramelo. Más de esta cantidad resultará en

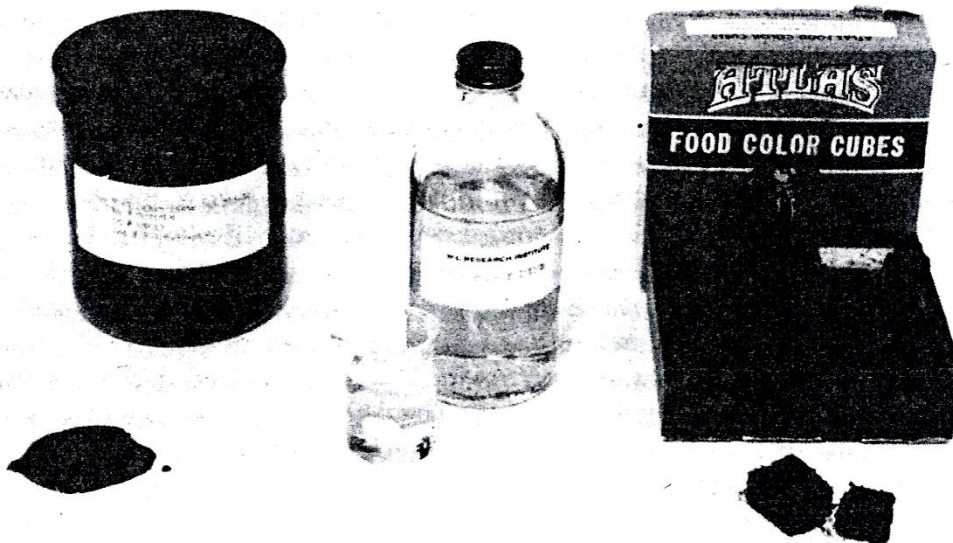


Figura N° 73. Colores que pueden agregarse a la base de caramelo como pastas, soluciones acuosas o cubos de color comercialmente preparados.

Una adherencia localizada y apareamiento de grumos durante el ciclo de mezclado. Si se requiere más líquido, deben usarse combinaciones con glicerina o propilenglicol.

El formulador, durante el desarrollo del producto, debe investigar la compatibilidad de los colorantes-tanto a temperatura ambiente como de 110 a 115 °C, la temperatura a la cual los colores serán agregados a los productos-debido a que muchos sistemas de colorantes se alteran cuando se agregan a una temperatura elevada. Un segundo factor que debe considerarse es el pH del producto. La adición de acidulantes a la base de caramelo a una elevada temperatura junto con, o poco después de la adición de color puede resultar en un cambio notable del color final del producto así como también diferencia de color entre lotes. La estabilidad de los colores en el producto final (efectos de la humedad, luz del sol, pH y medicamentos) es también cuestión de preocupación debido a que los cambios en la apariencia del producto con el tiempo no son comunes.

Muchos cambios de color durante el proceso resultan cuando recuperados coloreados de líquido se incorporan dentro de la base de caramelo. Esta modificación del color puede ocurrir debido al pH de la solución recuperada antes de la cocción o puede ser debido a un cambio de color efectuado durante el ciclo de cocción de la base de caramelo. Los cambios de color que resultan del pH pueden resolverse por un cambio de pH en el recuperado. El pH de la solución recuperada puede ser ajustado en cualquier momento dentro del rango de pH de 4.5 a 7.5. Si un pH en este rango puede producir una solución de color estable, entonces los problemas de cambio de color pueden evitarse. Los problemas de cambios de color causados por la temperatura de cocción de la base de caramelo no pueden resolverse. Si este problema ocurre, la solución recuperada puede haberse decolorado antes del uso. La modificación del color de la base de caramelo hasta la sombra original puede efectuarse por adición de más color a la base de caramelo cocida. Esto es práctico solamente si un producto de color uniformemente modificado se produce cada vez que se fabrique la solución recuperada coloreada. Los colores de base de caramelo que muestren ser estables cuando se agregan a la base de caramelo durante el ciclo de cocción pueden adicionarse a la solución recuperada antes del ciclo de cocción, en lugar de agregarlo a la base de caramelo cocida durante el ciclo de mezclado.

7. Sabores

La adición de sabores a base de caramelo cocida puede mostrar una variedad de problemas al formulador. Éstos incluyen pérdida de sabor durante el procesamiento, dificultades de incorporación del sabor, interacciones entre sabor y base de caramelo e interacciones sabor-medicamento. Se debe determinar la dificultad específica relacionada con el sabor y tomarse acciones correctivas, si se desea que resulte un producto estable y reproducible.

La adición de sabores a la base de caramelo usualmente toma lugar a temperaturas de 720 a 135 °C. A estas temperaturas, la vaporización es el problema primario. La adición de sabores a la base también resulta en problemas de distribución debido a la alta viscosidad de la base de caramelo y el hecho de que la base de caramelo cocida no absorbe fácilmente líquidos sin una agitación rápida y continua. La separación de sabores de la base cocida incrementará marcadamente la incidencia de pérdida del sabor, toda vez que los sabores presentes en la superficie de la masa caliente están más propensos a volatilizarse. La situación ideal es incorporar o rodear los sabores con caramelo lo más rápido que sea posible. La separación de los sabores de la base de caramelo puede resultar en la formación de burbujas de sabor concentrado en las grageas terminadas. Éstas grageas pueden contener un "bolsillo líquido" de sabor que, cuando se quiebra en la boca, puede producir un quemado excesivo o incomodidad al usuario. La separación de sabores de la base de caramelo también puede causar dificultades de procesamiento debido a un incremento en la adherencia y reducción de la elasticidad de la base de caramelo. Una desventaja final de la separación del sabor puede ser una

concentración no uniforme de sabor entre los lotes de producción. Éste es un factor negativo, especialmente cuando los sabores son medicinales por naturaleza o cubren principios amargos. Como regla, no deben agregarse más de 450 g de sabor a 100 lb de base de caramelo.

Un método diseñado para reducir la cantidad de sabor vaporizado y de separación de sabor en la superficie de la base de caramelo involucra la adición de dos componentes de sabor como mezcla con un recuperado molido. Esta mezcla de recuperado molido con sabor se agrega a la base de caramelo cocida (125 a 135 °C) en la mesa de mezclado e inmediatamente doblada dentro de la masa caliente.

Conforme el caramelo molido se funde, el sabor es sumergido dentro de la base y se mezcla rápidamente dentro de la masa fundida. Toda vez que sabor no se expone a la superficie de la base de caramelo durante un tiempo prolongado, las pérdidas de sabor se reducen, y las pérdidas son reproducibles (5 al 15% de sabor agregado se pierde, dependiendo de cada sabor individual). El caramelo resultante tiene una distribución uniforme de sabores sin la formación de bolsillos de sabor.

El tamaño de partícula del recuperado utilizado como extensor y portador de sabor, debe estar dentro de un rango de 20 a 50 mesh. Si las partículas del recuperado son muy grandes, el sabor no se adsorberá en la superficie del caramelo. Esto resultará en una separación del sabor del recuperado. Si el recuperado es demasiado fino, la mezcla resultante de recuperado-sabor se coagulará o endurecerá, causando problemas de distribución.

Debe utilizarse suficiente recuperado para adsorber el sabor, para evitar la separación de la mezcla de recuperado-ya sea durante la preparación o el almacenamiento de la mezcla recuperado-sabor, o conforme la mezcla se funda dentro de la masa de caramelo fundida. La mezcla resultante deberá consistir de gránulos discretos de flujo libre que no se aglomeren o muestren separación del sabor durante un período de almacenamiento de 48 horas. Dependiendo del tipo de sabor utilizado, si el recuperado es del tamaño adecuado partícula, una libra de recuperado molido deberá adsorber de 50 a 100 g de sabor.

Una divergencia que el uso de recuperado molido ocurre en la industria de caramelos donde la incorporación de recuperado molido en una base de caramelo es contraindicada. La explicación para esto es que la adición de cristales o gránulos de azúcar a la masa de caramelo en enfriamiento resulta en un medio que es adecuado para la cristalización del azúcar (granulación). La adición de recuperado molido puede actuar como cristales de siembra los cuales, bajo las condiciones adecuadas (alta humedad) resultarán en una cristalización prematura del azúcar a partir de la base.

La industria de caramelos está preocupada con fabricar un producto que sea de apariencia elegante. Abstenerse de la adición de recuperado molido da como resultado un producto claro, libre de aire atrapado en exceso y más resistente a la granulación que una gragea preparada con caramelo molido.

La preparación de confituras no requiere enmascaramiento de los principios amargos presentes en los productos medicados; por lo tanto, las cantidades de saborizantes utilizados son solamente del 10 al 20% de aquellas utilizadas en grageas medicadas. Las pequeñas cantidades de sabores son incorporadas fácilmente dentro de la base de caramelo y de esta forma se minimizan las pérdidas. En casos donde se agregarn mayores cantidades sabores, el fabricante de caramelos no está muy preocupado con pérdidas del sabor o sabores no uniformes entre lotes.

En la preparación de productos medicados, la reducción en pérdidas del sabor por vaporización resultante del uso de recuperado molido es considerada más importante que una pérdida en la claridad o una tendencia a una granulación prematura. Los sabores enmascaran principios activos amargos y en muchos casos son medicinales por sí mismos; por lo tanto, la fabricación de un producto con un contenido de sabor uniforme supera a la apariencia del producto final.

Otro método que reduce la pérdida del sabor es la adición de solventes seleccionados donde sean compatibles con los saborizantes. Los solventes más comúnmente utilizados son el propilenglicol, alcohol bencílico, polietilenglicol [18] y glicerina. Este método es más adecuado cuando se agregan pequeñas porciones de sabor al producto (menos de 100 g por 100 lb de base de caramelo).

El uso de sabores artificiales o naturales [19] se deja la discreción del formulador, pero debe evaluarse la compatibilidad del sabor en presencia de temperatura y presión. La incorporación de sabores naturales que contienen terpenos u otros materiales con un punto de ebullición bajo está contraindicada en la fabricación de caramelo debido a la temperatura a la cual se agregan los saborizantes a la base de caramelo, junto con la presión y temperatura añadidos que ocurren cuando la masa se forma en grageas, causando una carbonización o quemado de estos materiales de bajo punto de ebullición. El resultado es la formación de puntos negros o bolsillos negros de sabor quemado. Este fenómeno, llamado dieselización (figura N° 74), no ocurre en todos los lotes, pero cuando lo hace, se reduce el atractivo organoléptico del producto. La eliminación de componentes saborizantes de bajo punto de ebullición (especialmente terpenos) aliviará esta condición.

Una tercera consideración al determinar cuál sabor o perfiles de sabor deben usarse, en la compatibilidad de los sabores con los medicamentos en el producto. Los diferentes componentes saborizantes (por ejemplo, aldehídos, ésteres, cetonas, alcoholes) pueden reaccionar con los medicamentos para producir una descomposición química o inestabilidad del fármaco. El ajuste del pH de la base de grageas para acentuar ciertos sabores (por ejemplo, cítricos) puede también resultar en una situación que puede ser incompatible con distintos medicamentos. La química de tanto el sabor como los componentes activos debe estudiarse antes

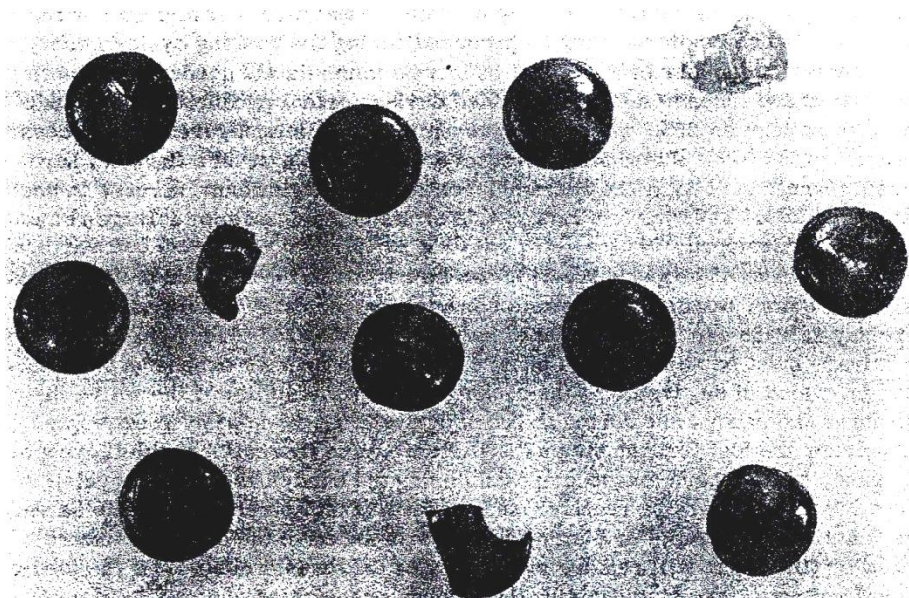


Figura N° 74. Grageas dieselizadas. Carbonización de componentes de sabor de bajo punto de ebullición resulta en la formación de puntos negros, áreas quemadas, bolsillos de aire e irregularidades de superficie. Una adulteración del sabor también resulta de la dieselización.

De escoger sabores para cualquier producto. Un ejemplo clásico de interacción sabor-fármaco que ocurre en una base de caramelo es la interacción de la benzocaína con cereza, limón u otros componentes de sabor que contengan aldehídos. En un período de tiempo relativamente corto (4 semanas a 45 °C, o 12 semanas a 25 °C), la reacción benzocaína-aldehído causa una formación de base de Schiff.



Resultando en una descomposición del fármaco y eliminación de la eficacia del anestésico local. Para agravar posteriormente la condición, los sabores cítricos son usualmente agregados con acidulantes (ácido cítrico o málico) para acentuar la nota cítrica. El pH de gragea resultante de 2.5 a 3.5 fuerza esta reacción de base de Schiff, acelerando así la descomposición de la benzocaína. La eliminación del acidulante disminuye la reacción pero reduce el atractivo organoléptico de los sabores cítricos.

8. Recuperado sólido y líquido

La preparación de un producto medicado utilizando equipo acondicionado para producción de caramelos requiere un control constante tanto de maquinaria como de trabajadores de producción. La fabricación de productos que requieren las más cercanas tolerancias y especificaciones justas de una gragea medicada en maquinaria que no se presta a sí misma para estas especificaciones, conduce a un alto porcentaje de rechazos de dosificación.

Una gran cantidad de piezas demasiado grandes y demasiado pequeñas se forman durante la operación de formado de grageas. Algunas grageas se quiebran durante la operación de enfriamiento mientras que otras se rechazan debido a sus burbujas de aire excesivas, grietas o pulverización de azúcar excesiva. Aun así otras grageas pueden rechazarse debido a un ensayo inicial de fármaco alto o bajo. Puede producirse material en exceso durante el ciclo de cocción de la fabricación de la base de caramelo (recuperado de cocción) que no puede ser inmediatamente utilizado. La cantidad de bases de caramelo y material de gragea rechazado durante una producción normal puede estar en el rango de 5% hasta un 25%, con un 15% representando un supuesto realista. La necesidad de descartar hasta un 25% del material producido podría presentar un severo endurecimiento financiero sobre el fabricante y el consumidor debido a un incremento significativo en el costo de las materias primas. Para aliviar esta situación, se ha desarrollado un sistema de reclamación de recuperado.

El recuperado, si se trata adecuadamente, puede ser reutilizado en el producto terminado sin alterar el color, textura, composición de la base de caramelo o concentración del fármaco [20]. Antes de que cualquier recuperado pueda ser incorporado como parte de una base de gragea medicada: (1) el recuperado de gragea debe ajustarse a un pH de 4.5 a 7.5 para evitar una inversión excesiva y descontrolada del azúcar durante el ciclo de cocción; (2) debe determinarse la estabilidad de los ingredientes activos en la base de caramelo durante el ciclo de cocción (algunos medicamentos se pierden por destilación de vapor, algunos por reacción con los sabores o base de caramelo, mientras que otros se descomponen durante el ciclo de calentamiento de la base de caramelo); (3) deben removerse colores sensibles al calor o medicamentos reactivos antes del uso del recuperado. La adición de carbón activado o tierras diatomeas a la mezcla de recuperado, seguida por una filtración, removerá la mayoría del color o ingredientes activos. Si el medicamento y colorantes son estables durante la preparación del recuperado y el ciclo de cocción, se elimina la necesidad del filtrado del recuperado.

El recuperado debe segregarse del producto e incorporarse solamente al mismo producto. Si un color e ingredientes activos pueden adicionarse sin tratamiento, deberá también determinarse qué cantidad de recuperado se ha incorporado dentro de la base de caramelo para así determinar cuánto fármaco y color adicional se necesita agregar a la base de caramelo terminada.

(La cantidad de sabores en el recuperado no necesita ser calculada debido a que se pierden durante el ciclo de cocción).

Las grageas rechazadas pueden molerse y utilizarse como portadoras para sabores. Las grageas molidas no necesitan ser agregadas en los cálculos finales de grageas para medicamentos, sabor o color toda vez que los rechazos molidos son entidades de dosificación completas: la adición de 5 lb de gragea de rechazo molidas dentro de la base de caramelo es lo mismo que agregar 5 lb de grageas terminadas. Cuando el recuperado se agrega como caramelo molido, la pérdida de sabor no es un factor debido a que el material no está involucrado en el proceso de cocción.

9. Medicamentos

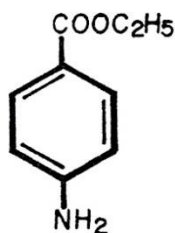
El tipo de medicamento que puede agregarse a una base de caramelo y ser administrado al paciente vía gragea, está restringido solamente por el sabor, limitaciones de dosis o incompatibilidad química. Algunos materiales son tan desagradables al gusto o irritantes a la membrana mucosa que son inadecuados para este tipo de administración; algunos ingredientes activos deben darse a un nivel de dosificación lo suficientemente alto como para imposibilitar su uso en una gragea de caramelo sólido; otros medicamentos son tan reactivos con los componentes de la base de caramelo que el desarrollo de un producto con una vida de anaquel razonable es impráctico.

Las grageas de caramelo sólido usualmente tienen un rango de peso desde 1.5 a 4.5 g, y, dependiendo de la solubilidad o del punto de fusión de las materias primas, solamente de 3 a 5% p/p puede ser incorporado fácilmente. Los métodos especializados tales como dispersar o disolver fármacos en polietilenglicol [21] aumenta la cantidad de medicamento que puede incluirse en una base de caramelo. Estos procedimientos especializados evaden los procedimientos normales para fabricación de caramelo sólidos y tienden a acortar la vida de anaquel del producto. Esta limitación significa que un máximo de solamente 225 mg pueden incorporarse dentro de una base de caramelo usando procedimientos normales de fabricación. Conforme más alta sea la concentración del fármaco activo, mayores serán los problemas de saborización, sensación en el paladar y procesamiento de la masa de caramelo. Altos niveles de polvo reducen la elasticidad de la base de caramelo, haciendo que la operación de formado de grageas sea más difícil de controlar, mientras que al mismo tiempo incrementa el porcentaje de grageas rechazadas.

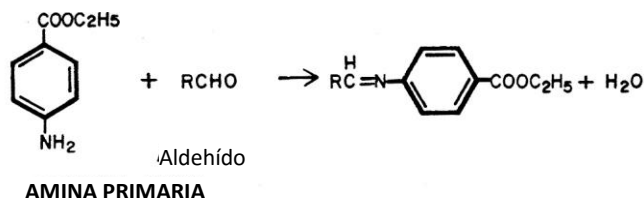
Ciertos medicamentos pueden requerir tratamientos especiales para su adición o el uso o supresión de ciertas materias primas para garantizar perfiles fisicoquímicos de estabilidad aceptables. Ejemplos de ciertas clasificaciones de medicamentos que pueden ser incorporados dentro de una base de caramelo (junto con los problemas particulares de cada tipo) incluyen anestésicos locales, antihistamínicos, antitusivos, analgésicos y descongestionantes.

B. Anestésicos Locales

Aminobenzoato de Etilo (Benzocaína)

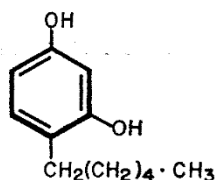


Rango de dosis usual: 5.0 a 10.0 mg por gragea; punto de fusión: 88 a 90 °C; 1 g soluble en 2500 ml de agua; 1 g soluble en 5. 0 ml de alcohol. La benzocaína es extremadamente reactiva con los componentes aldehídicos de las bases de caramelo y componentes de sabor. La adición de este material con un recuperado líquido no es factible, debido a que a 150 °C (la temperatura de cocción del caramelo sólido) se pronuncia la reacción de base de Schiff debido a los componentes aldehídicos en el caramelo y la formación de más azúcares reductores durante el ciclo de cocción [2]. Se perderá tanto como un 90 a 95% de benzocaína disponible si se agrega a la base de caramelo.



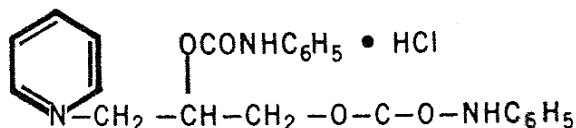
La adición de acidulantes a la formulación de gragea promueve la degradación vía reacción de base de Schiff, mientras que la adición del fármaco a más bajas temperaturas (de 110 a 120 °C), junto con la separación máxima de los aceites de sabor, provee un perfil de estabilidad mejorado. Las grageas se deben proteger del ataque de la humedad debido a que la formación de niveles más altos de azúcar invertido promueve la descomposición del fármaco. Los productos de benzocaína no son difíciles de saborizar debido a su baja dosis y carencia de un sabor amargo. (La insolubilidad en agua y deficiente solubilidad en el alcohol hace que la adición de benzocaína como una solución en sabores y solventes orgánicos sea poco práctica).

Hexilresorcinol



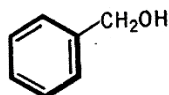
Dosis usual: 2.4 mg por gragea; punto de fusión: 67.5 a 69 °C; 1 g soluble en 2000 ml de agua; soluble en alcohol. El hexilresorcinol es menos reactivo que la benzocaína pero aún así es todavía susceptible a la reacción con componentes aldehídicos hay una pérdida de fármaco del 10 al 20% si el hexilresorcinol se agrega con un recuperado líquido, aunque las pérdidas se deben en primer lugar a la destilación de vapor que ocurre durante el ciclo de cocción de la base de caramelo y no un problema de descomposición química. No se asocian problemas de sabor o sensación al paladar con este medicamento debido a la baja dosis y falta de cualquier sabor apreciable. El hexilresorcinol es relativamente fácil de incorporar con sabores debido a que la dosis normal es solamente 25% de la de benzocaína. El hexilresorcinol puede ser clasificado tanto como un antiséptico o como un anestésico local.

Hidrocloruro de Dipiperodon



Dosis usual: 10.0 mg por gragea; 1 g soluble en 100 ml de agua; soluble en alcohol. El diperodon HCl no es utilizado en ninguna extensión en la práctica actual. La actividad anestésica local del diperodon HCl es casi igual a la de la cocaína. Aunque la incorporación de este medicamento dentro de una base de caramelo presenta una pequeña dificultad, los problemas de sabor son grandes, debido a su regusto amargo y metálico. Las grageas que contienen diperodon HCl tienden a decolorarse con el tiempo.

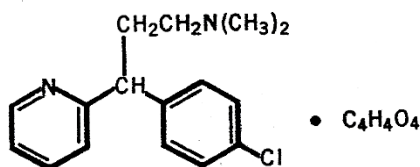
Alcohol Bencílico



Dosis usual: 10% p/p; punto de ebullición: 205 °C; 1 g soluble en 25 ml de agua. Un líquido con un olor aromático débil y un gusto quemante definido, el alcohol bencílico tiene una dosis anestésica efectiva a una concentración del 10%. La incorporación de 10% de alcohol bencílico dentro de una base de caramelo es difícil pero alcanzable, debido a que este material es líquido a temperatura ambiente. Debe utilizarse un recuperado molido adecuado (del 5 a 7%) para evitar la separación durante el mezclado y para efectuar una adición y distribución adecuada. La formación de grageas es difícil debido a la elasticidad reducida de la base de caramelo resultante (debido a la presencia de grandes cantidades de recuperado molido). También, la reproducibilidad del contenido de alcohol bencílico entre lotes depende de la adición de este material a una temperatura uniforme para minimizar las pérdidas de volatilización. Se requiere una ventilación adecuada durante el procesamiento. La estabilidad del alcohol bencílico en grageas es aceptable. Es compatible con la mayoría de sabores, aunque las grageas se decolorarán (a un tono naranja) con el tiempo.

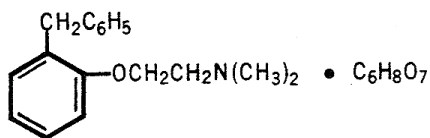
C. Antihistamínicos

Maleato de Clorfeniramina



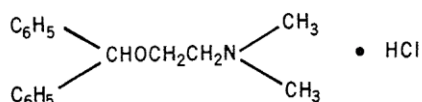
Dosis usual: 2.0 mg por gragea; punto de fusión: 130 a 135 °C; 1 g es soluble en 35 ml de agua; 1 g es soluble en 10 ml de alcohol. Este material se presta a sí mismo para una incorporación satisfactoria y estabilidad físico química en una base de caramelo. El rango de dosis usual (2 a 4 mg); perfiles de seguridad y estabilidad aceptables de este material con la mayoría de sabores hacen que el maleato de clorfeniramina un ingrediente ideal cuando se requiere un antihistamínico en una forma de dosificación tipo gragea. El uso del maleato de clorfeniramina no produce problemas con la saborización debido a que este material tiene muy poco sabor por sí mismo.

Citrato de Feniltoloxamina Dihidrogenado



Dosis usual: 22.0 mg por gragea; punto de fusión: 138 a 140 °C; soluble en agua. La dosis terapéutica usual (22.0 mg), junto como un alto punto de fusión, hace difícil la incorporación del citrato de feniltoloxamina dihidrogenado dentro de una base de caramelo. Este material muestra un gusto amargo y anestésico junto con aspereza considerable. La estabilidad de este ingrediente en una base de caramelo es aceptable.

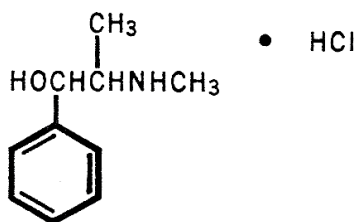
Hidrocloruro de Difenhidramina



Dosis usual: 10 mg por gragea; punto de fusión: 166 a 170 °C; 1 g es soluble en 1 ml de agua; 1 g es soluble en 2 ml de alcohol. La difenhidramina HCl es un potente antihistamínico. La incorporación de 5 a 10 mg de este ingrediente dentro de una base de caramelo no es difícil debido a su buena solubilidad. La difenhidramina HCl también posee acción antitusiva. Tiene un gusto amargo adormecedor que es mejor enmascarado con sabores cítricos. Las grageas tienden a decolorarse (coloración café) con el tiempo.

D. Antitusivos

Hidrobromuro de Dextrometorfán



Dosis usual: 7.5 mg por gragea; punto de fusión: 122 a 124 °C; 1.5 g son solubles en 1000 ml de agua; 25 g solubles en 100 ml de alcohol. El rango de dosis usual del dextrometorfán HBr en grageas es de 5 a 15 mg. La incorporación de este ingrediente dentro de una base de caramelo no es difícil debido a su punto de fusión y solubilidad; la adición con un recuperado líquido es factible debido que este compuesto no está sujeto a degradación térmica o problemas de destilación de vapor. Es compatible con la mayoría de sabores y es estable en un amplio rango de pH. El

dextrometorfán HBr tiene un sabor amargo, sensación en el paladar anestésica y un regusto desagradable. Enmascarar dosis mayores de 2.0 mg por gragea es difícil.

El dextrometorfán HBr es provisto como un adsorbato en 10% (10% de dextrometorfán HBr adsorbido en 90% de trisilicato de magnesio) para evitar dificultad de saborización. Este adsorbato, el cual libera el dextrometorfán HBr al pH de los fluidos estomacales, convierte al ingrediente activo en casi insípido esto resulta en un medicamento que es fácil de saborizar pero difícil de incorporar una base de caramelo, debido a que debe agregarse 10 veces la cantidad de material para alcanzar una dosis equivalente de dextrometorfán HBr regular. El trisilicato de magnesio, al ser insoluble y tener un punto de fusión arriba de la base de caramelo, no se incorporará fácilmente dentro de la masa de caramelo. El material que se incorpora produce una textura de gragea granulosa, áspera con una sensación al paladar desagradable.

Un método de incorporar el adsorbato dentro de una base de caramelo es preparar una granulación (figura N° 75) del adsorbato del dextrometorfán HBr ya sea con glicerina o con propilenglicol. Una proporción de 1 parte de solvente a 3 partes de dextrometorfán HBr produce una granulación de flujo libre. La gragea resultante puede ser fácilmente saborizada y tiene una suave sensación al paladar. El uso del adsorbato limita la incorporación del dextrometorfán HBr a 10 mg o menos (el rango usual es de 5.0 a 7.5 mg por gragea) a menos que se produzca una gragea de 4.0 g o de mayor peso o se use un método fabricación alterno. El producto puede ser saborizado como se desee debido a que el dextrometorfán HBr no se degradará en la presencia de componentes del sabor; pero el uso de acidulantes es contraindicado si se desea preservar la naturaleza insípida del adsorbato. El adsorbato no puede adicionarse con un recuperado líquido debido a que pH del recuperado sería de 8.0, y la adición de

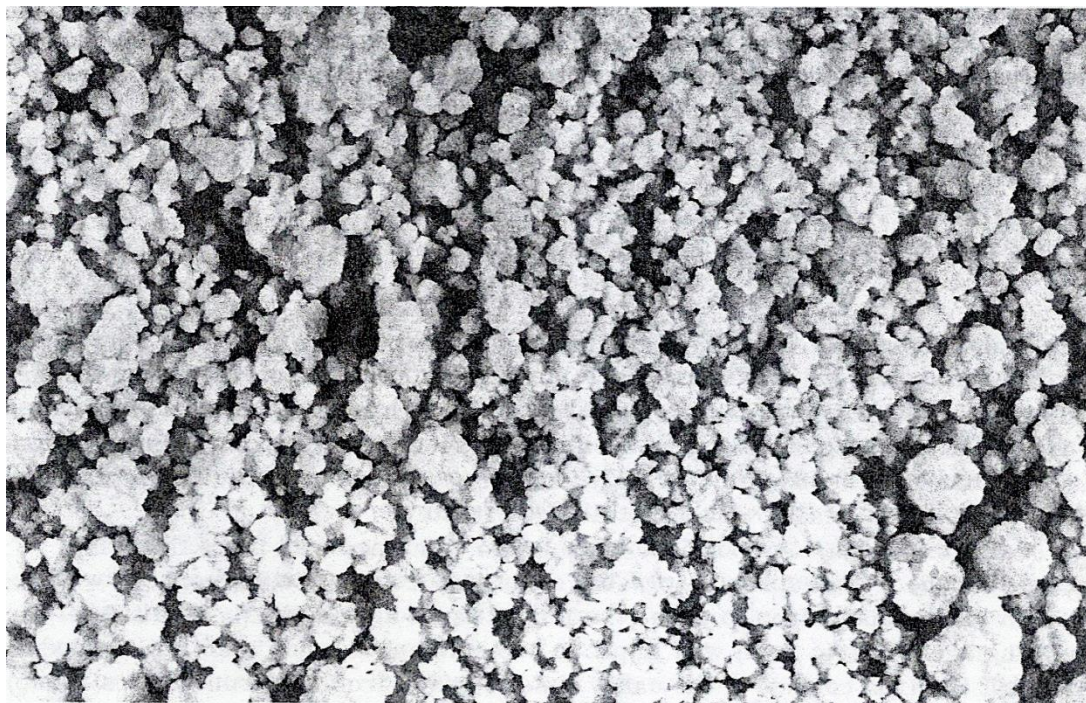
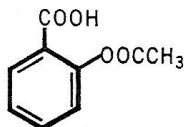


Figura N° 75. Preparación de una granulación de libre flujo de medicamentos insolubles o de alto punto de fusión con un solvente adecuado y recuperado molido facilita la incorporación dentro de la base de caramelo.

ácido para disminuir el pH podría cambiar el sabor y la sensación al paladar de la gragea. Esto se debe a que una porción de dextrometorfán HBr se liberaría de su portador de trisilicato de magnesio.

E. Analgésicos

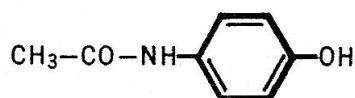
Aspirina



Dosis usual: 175.0 mg por gragea; punto de fusión: 135 °C; 1.0 g es solubles en 300 ml de agua; 1 g soluble en 5 ml de alcohol. Una adición directa de aspirina o una mezcla de sabor y aspirina a la base de caramelo permite una fácil incorporación de 175.0 mg dentro de una gragea de caramelo sólido de 2.5 a 3.5 g. Este caramelo medicado posee una sensación al paladar aceptable y puede ser saborizado fácilmente sin el peligro de una interacción medicamento-sabor. La base de caramelo debe prepararse a un contenido de humedad muy bajo (menos de 0.5%), y todos los sabores y materias primas alternas deben estar libres de humedad, ya que la incorporación de inclusive una pequeña cantidad de agua resultará en una rápida hidrólisis de la aspirina hacia ácido acético y ácido salicílico.

La naturaleza higroscópica de la base de caramelo requiere que se emplee un empaque protector si se espera una vida de anaquel razonable del producto. El uso de grageas de rechazo como recuperado sin filtración no es práctica, debido a que al disolver el recuperado en agua resultará una rápida descomposición de la aspirina.

Acetaminofén

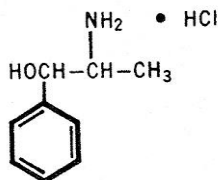


Dosis usual: 175.0 mg por gragea; punto de fusión: 169 a 170 °C; muy lentamente soluble en agua; soluble en alcohol. Es difícil incorporar este medicamento en una base de caramelo debido a su deficiente solubilidad y alto punto de fusión. La preparación de grageas de caramelo de 4.5 g con más de 175.0 mg de acetaminofén requiere la preparación de una granulación ya sea con 1 o 2% de glicerina o propilenglicol. La gragea resultante tiene un gusto amargo con un regusto metálico.

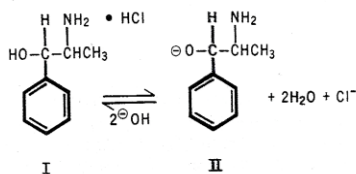
El acetaminofén no se descompone cuando se combina con la mayoría de agentes sabores, pero el p-aminofenol, presente como una impureza en el acetaminofén, reaccionará con bajos niveles de hierro para causar la formación de un color rosa. La adición de un agente quelante (ácido cítrico) mejorará la estabilidad del color del acetaminofén en una base de caramelo, pero el contenido de hierro de la base de caramelo (derivadas del hierro en el jarabe de maíz) debe mantenerse debajo de 2.0 ppm.

F. Descongestionantes

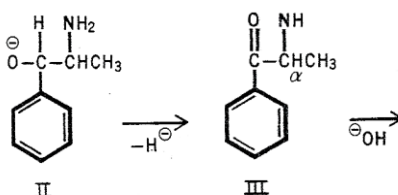
Hidrocloruro de Fenilpropanolamina



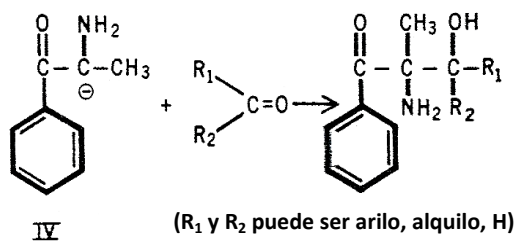
Dosis usual: 18.5 mg por gragea; punto de fusión: 190 a 194 °C; libremente soluble en agua y en alcohol. La incorporación de 18 a 20 mg de fenilpropanolamina HCl en grageas de 2.5 a 3.0 g resulta en un producto con una sensación al paladar aceptable. La formulación no es difícil de saborizar debido al bajo nivel de regusto del medicamento. La fenilpropanolamina HCl se degradará vía condensación aldólica en la presencia de aldehídos en la base de caramelo o con los sabores que contengan aldehídos.



Condensación aldólica. Bajo condiciones alcalinas, el hidrocloruro de fenilpropanolamina (I) despojado de su HCl y pierde su hidrógeno del grupo hidróxido para formar el anión (II).



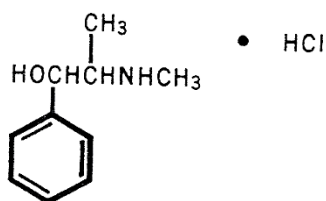
Este anión es capaz de reordenarse a una cetona más estable (III). La cetona, sin embargo, contiene un hidrógeno alfa activo que puede ser extraído en presencia de



OH para formar el anión (IV) que puede continuar reaccionando con aldehídos o cetonas presentes en la base de caramelo o con sabores que contengan aldehídos o cetonas.

La adición de suficiente acidulante para disminuir el pH de la base de caramelo al rango de 2.5 a 3.0 mejorará la estabilidad de la fenilpropanolamina HCl en la gragea-aunque aún con esta modificación, el medicamento se descompondrá si la gragea se expone a la humedad durante el almacenamiento. La fenilpropanolamina HCl no puede ser agregada a una base de caramelo con soluciones de recuperado debido a la reactividad de este medicamento con las porciones aldehídicas en la base de caramelo.

Hidrocloruro de d-Pseudoefedrina



Dosis usual: 18.5 a 25.0 mg por gragea; punto de fusión: 181 a 182 °C; soluble en agua y en alcohol. Este compuesto es menos amargo que la fenilpropanolamina HCl y menos reactivo en la presencia de base de caramelo y con exposición a la humedad.

II. Procesamiento

A. Cocción

Se requiere agua para disolver el azúcar y obtener la cantidad apropiada de azúcar invertido. El lote es entonces hervido para remover el agua. Mientras más alta sea la temperatura de cocción, menos agua permanecerá en el lote (Figura N° 76) [23, 24].

Las estufas para bases de caramelo están divididas en tres clases: (1) estufas a fuego; (2) estufas atmosféricas de alta velocidad; (3) estufas de vacío.

Estufas a Fuego

La cocción a fuego abierto (Figura N° 77) es el método más antiguo para preparar base de caramelo sólido. La estufa a fuego viene en dos tipos: (1) la estufa atmosférica a gas (Figs. 78 y 79), la cual es una estufa lenta; (2) la estufa con corriente de aire (Figura N° 80), que estufa el caramelo a una velocidad más rápida. El uso de estufas a fuego está declinando en los Estados Unidos pero aún es utilizado para artículos especializados o para producir un sabor, textura o color particular.

En el método tradicional de fabricar base de caramelo en una estufa a fuego, se disuelve la cantidad deseada de azúcar en el menos un tercio de la cantidad de agua al calentarla y agitarla en una caldera de cobre hasta que se disuelvan todos los gránulos de azúcar. Los bordes de la cazuela se mantienen limpios durante la operación de cocción lavándolos continuamente con agua o al colocar una tapadera sobre la cazuela de tal forma que el vapor arrastre cualquier cristal sobre el nivel del líquido. El jarabe de maíz o agente de inversión se agrega cuando la temperatura de cocción alcanza los 110 °C. Se continúa con la cocción hasta que se alcanza una temperatura final de 145 a 156 °C, dependiendo de los sólidos finales y el contenido de humedad deseado [23].

Asumiendo que se desea encontrar la presión absoluta (de vapor) a la cual debe operarse una cocina para obtener un caramelo terminado con un 88% de sólidos y una temperatura final de cocción de 75 °C (165 °F). Se coloca una regla extendida a este contenido de sólidos en una escala C-C' (llamada punto 2) y se mueve hacia arriba o hacia abajo hasta la suma de los valores en la escala B-B' (llamada punto 1) y a la escala D-D' (llamada punto 3) igual a 75 °C (165 °F). Esto ocurre a 58 °C (136.5 °F) (punto 1) en la escala B-B' y a 11 °C (19.9 °F) (punto 3) en la escala D-D' y esto muestra que debe haber una elevación del punto de ebullición de 11 °C (19.9 °F) y una temperatura de vapor de 58 °C (136.5 °F) para determinar la presión (de vapor) absoluta o vacío bajo el cual la cocina debe ser operada, simplemente extendiendo el valor de 58 °C en la escala B-A' y esto es igual a 135 mm de Hg (punto 4) y esto a su vez corresponde a un vacío de 24.6 plg. de Hg.

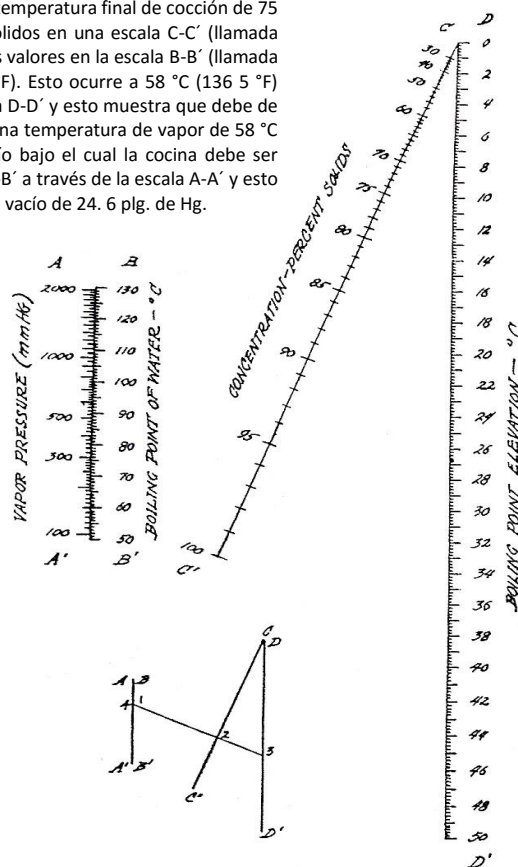


Figura N° 76. Cálculo de la temperatura, vacío y contenido de humedad en la cocción de caramelo (The Manufacturing Confectioner, Vol. 70, No. 7, julio, 1970).

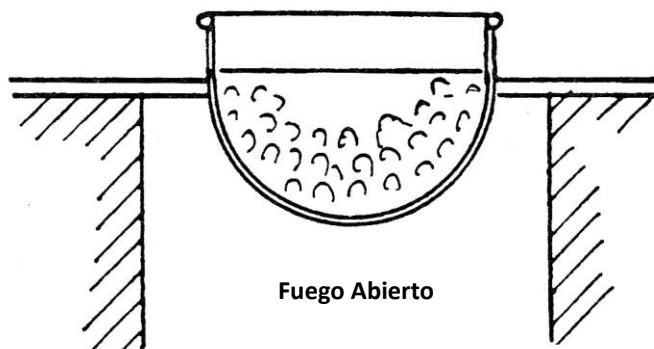


Figura N° 77. Esquema del método de cocción a fuego abierto para fabricación de base de caramelo sólida. La temperatura de cocción determina el contenido de humedad de la base de caramelo final. (Robert Bosch GmbH, Div. Hamac-Höller).

MEZCLADOR A FUEGO S-48

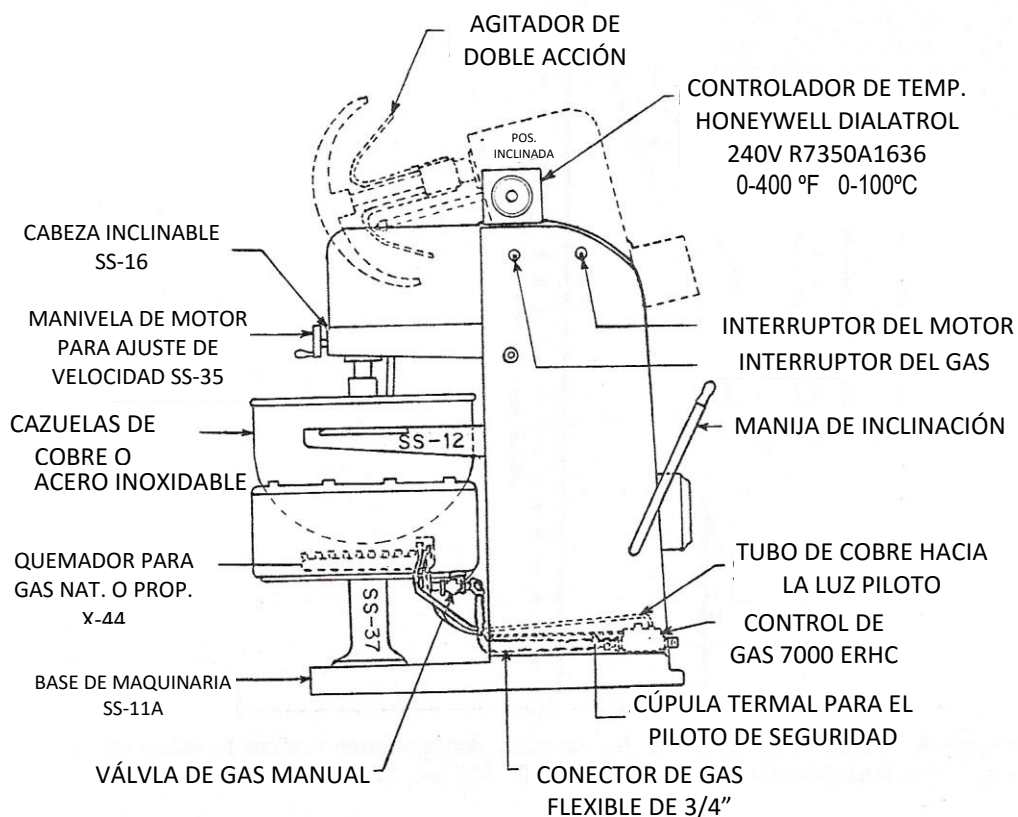


Figura N° 78. Esquema de una mezcladora a fuego atmosférica. (Savage Brothers Co., Elk Grove Village, Ill.)

El formulador debe agregar la cantidad correcta de agua al azúcar, ya que insuficiente agua puede resultar en una disolución incompleta de los cristales de azúcar, mientras que la adición de demasiada agua puede resultar en una excesiva inversión del azúcar debido al elevado tiempo de cocción. Cuando se hierve o se disuelve azúcar, un principio fundamental es que todas las soluciones se calientan y agitan hasta que estén claras de cristales residuales. Cualquier azúcar sin disolver en la masa podría actuar como semilla para la cristalización o granulación del producto terminado. El calor se transmite a través de la caldera de cobre hacia la solución de azúcar durante el proceso de cocción. A medida que la cocción procede, la solución se vuelve más viscosa hasta que eventualmente las partículas de azúcar cercanas a la pared de la cazuela son incapaces de cambiar lugares lo suficientemente rápido con los cristales más fríos en el interior del lote. Como resultado, las partículas superficiales se sobrecalientan y queman, mientras que las partículas en el interior están aún debajo de la necesaria temperatura de cocción. Esto es responsable de la coloración amarilla o café de los lotes cocidos a fuego abierto. La coloración café también tiene lugar si el fuego está demasiado caliente; de tal forma que cuando la temperatura del lote excede los

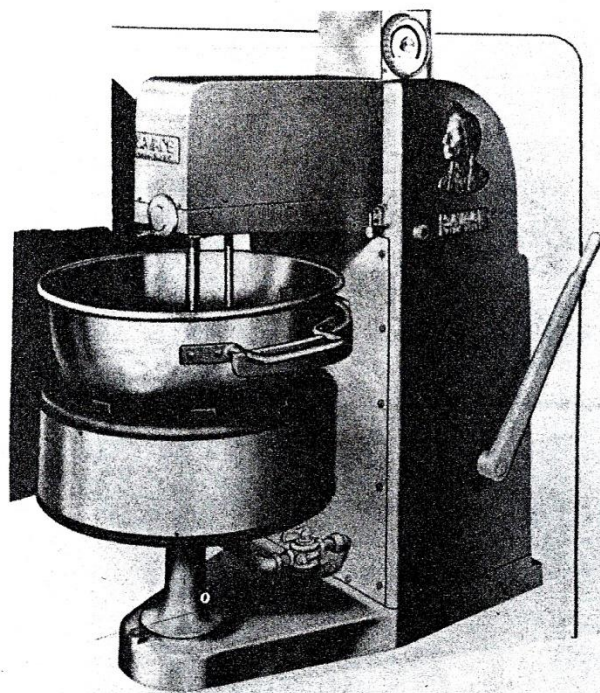


Figura N° 79. Incinerador atmosférico a gas. Características: acción de agitación individual o doble con raspado; velocidad de mezclado de 30 a 60 rpm; control que hemostático; producción de calor 110,000 a 286,000 BTU; agitado removible; cazuela de cobre de 24 plg. x 2 1/2 plg. x 16 plg. de profundidad. (Savage Brothers Co., Elk Grove Village, Ill.)

125 °C, el nivel del fuego debe reducirse. Por el contrario, si el lote se cuece demasiado lento, también se vuelve amarillo y puede convertirse en sobre-invertido, particularmente si un agente de inversión está presente. El uso de cazuelas grandes con una acción mecánica de mezclado mejora la eficiencia del proceso de cocción a fuego al aumentar la velocidad del movimiento de las partículas de azúcar reduciendo así la incidencia de coloración amarilla o café de la base de caramelo.

Estufas Atmosféricas de Alta Velocidad

La estufa atmosférica de alta velocidad (Figura N° 81) usa una superficie eficiente de intercambio de calor y un raspador de rotación ligero, el cual extiende una capa casi microscópica de caramelo sobre una superficie de intercambio térmico [4]. Esto resulta en un rápido intercambio entre la superficie calentada y el lote, este último ebullición más rápidamente y produciendo un caramelo más ligero con un índice de inversión más bajo y controlado que la base de caramelo estufada en una estufa a fuego [25]. El vapor desarrollado por este tipo de ebullición es evaporado hacia la atmósfera. El caramelo se lleva hasta 165 ó 170 °C en unos pocos minutos; sin embargo, el caramelo cocido de esta forma sale de la estufa a 160 °C y debe ser enfriado tan rápido como sea posible siendo depositado sobre una losa de enfriado donde generalmente se lleva hasta 100 ó 120 °C, de tal forma puede trabajarse como una masa plástica, haciéndolo conveniente para la incorporación de sabor, color, acidulante y medicamentos.

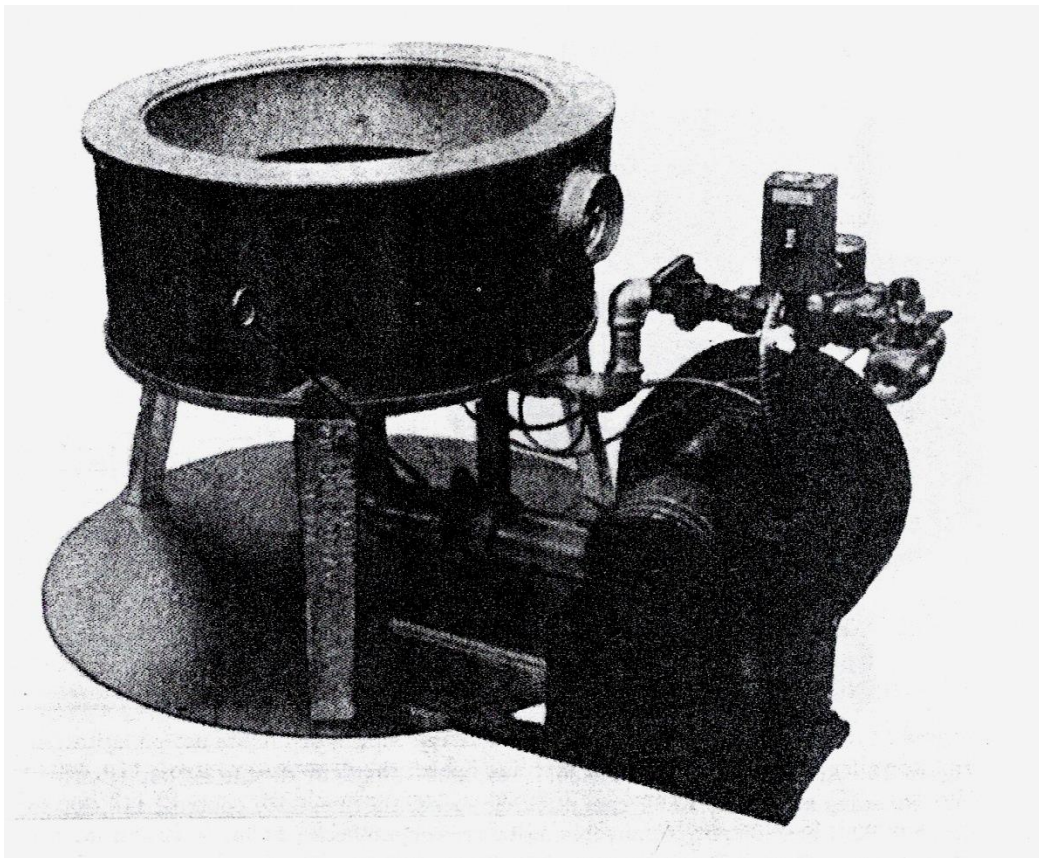


Figura N° 80. Incinerador de aire forzado. Produce alta temperatura rápidamente; puede usarse con propano mezclado o gas natural; velocidad del soplador 3000 rpm; diámetro externo de 25 plg.; 25 plg. de altura. (Savage Brothers Co., Elk Grove Village, Ill.)

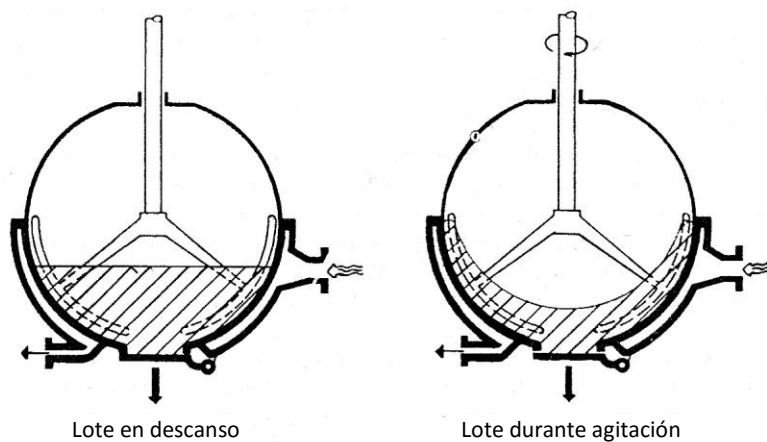


Figura N° 81. Esquema de una estufa atmosférica de alta velocidad con mezclador. (Robert Bosch GmBH, Div. Hamac-Höller).

Estufas al vacío

La cocción al vacío fue desarrollada para superar las desventajas de la cocción la base de caramelo a fuego abierto. El fundamento de la cocción al vacío está basado en el principio de que el agua a presión atmosférica ebulle a 100 °C, aunque ebullición a aproximadamente 40 °C bajo un alto vacío; por lo tanto, una solución de azúcar puede ser ebullición a una temperatura menor y aún resultar en la remoción de agua. Con este proceso, se ebullición una solución de azúcar y jarabe de maíz de 125 a 132 °C, se aplica vacío, y (debido al calor en el lote) el agua adicional se evapora sin calentamiento extra. El vapor resultante se condensa y extrae por el agua de enfriado de la bomba de vacío. Actualmente la cocción al vacío es el proceso de elección para fabricar base de caramelo sólida [23].

B. Estufas por lotes

La base de caramelo que se agita a una constante o decreciente temperatura tenderá a cristalizarse. Por el contrario, la base de caramelo agitada a una temperatura creciente no se cristalizará. Existe una ventaja al agitar un lote a temperaturas crecientes. La agitación extenderá una película fina de solución de azúcar sobre la superficie calentada de la estufa, resultando en que las partículas de azúcar calentadas cambien de lugar rápidamente causando un intercambio de calor más rápido entre la superficie y el lote. Esto da como resultado un producto más reproducible y ligero (Figura N° 82).

Las estufas por lotes al vacío tienen dos subgrupos mayoritarios: (1) aquellas que son capaces de estufar desde el 100% de azúcar pura hasta cerca del 65% de azúcar en la formulación; (2) otras que estufarán del 65% de azúcar hasta cerca del 10% de azúcar [4].

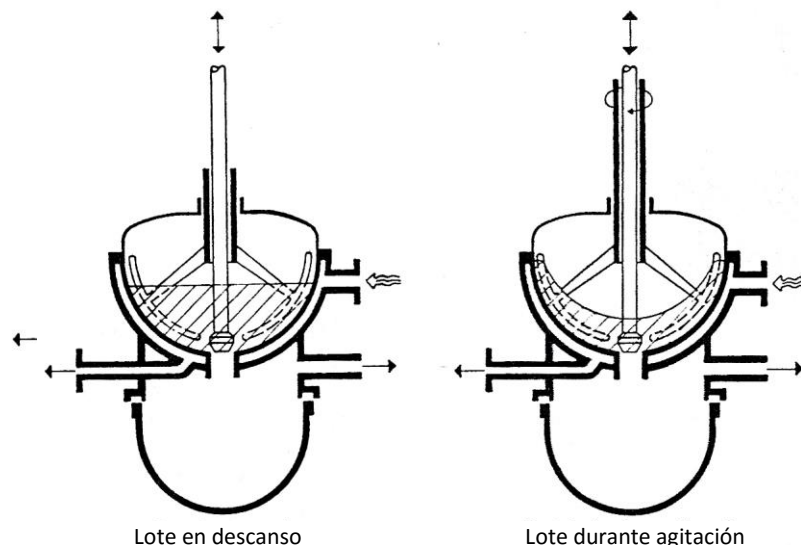


Figura N° 82. Esquema de una estufa por lotes al vacío con mezclador y caldera de recepción. (Robert Bosch GmbH, Div. Hamac-Höller).

C. Estufas de azúcar puro

Las estufas de azúcar puro se fabrican para ser operadas de varias maneras. Existen los tipos Hamac- Hansella (Figs. 83 y 84), Solich o Hohberger, las cuales tienen una caldera de cocción construida arriba de la caldera de vacío. Los componentes se separan para abrirse con la sección inferior que desciende y se inclina. El segundo tipo de caldera de azúcar puro es la estufa Simplex. Estas estufas tienen una caldera separada para pre-cocer la fórmula de caramelo sólido, la cual luego se deposita dentro de la cámara de vacío donde se inicia el vacío sobre la cámara y la base de caramelo se seca durante una cantidad específica de minutos. El tiempo depende del contenido de humedad deseado en el producto final.

Las estufas de azúcar puro se prestan a sí mismas para un enjuague fácil (disolviendo los cristales de azúcar que se pueden haber formado a los lados de las calderas o en la cámara de vacío). Es esencial que todo los cristales sean disueltos y removidos; de otra manera el lote que está siendo cocido puede granularse en la caldera-o pronto después sobre la mesa de enfriado o de acondicionamiento.

D. Estufas de vacío estándar

Las estufas de vacío estándar están diseñadas para estufar formulaciones de bases de caramelo que contengan 65% de azúcar o menos. Los dos tipos de estufas de vacío estándar son la estufa de procesamiento de lote continuo y la estufa de proceso continuo.

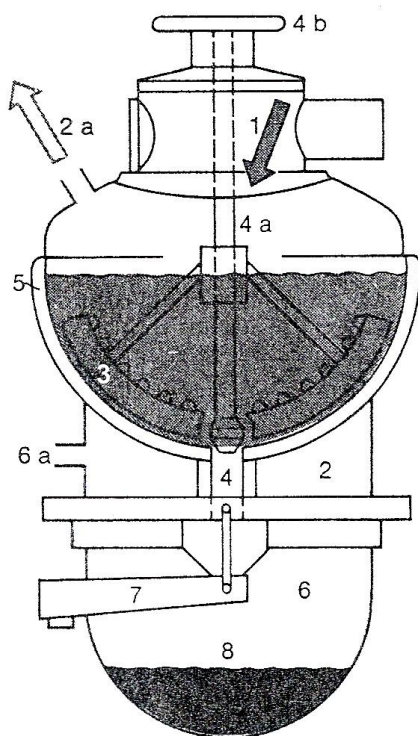


Figura N° 83. Esquema de una cocina de vacío del lote universal. (1) llenado (agua, azúcar, glucosa y posiblemente leche y grasa), (2) cocina de lote, (2a) va por de ebullición, (3) batidor, (4) válvula, (4a) rodillo de válvula, (4b) manija de operación de la válvula, (5) calentamiento por vapor, (6) cámara de vacío, (6 a) colección de vacío, (7) dispositivo giratorio, y (8) cazuela de entrega con la masa de azúcar hervida. (Robert Bosch GmbH, Div. Hamac-Höller).

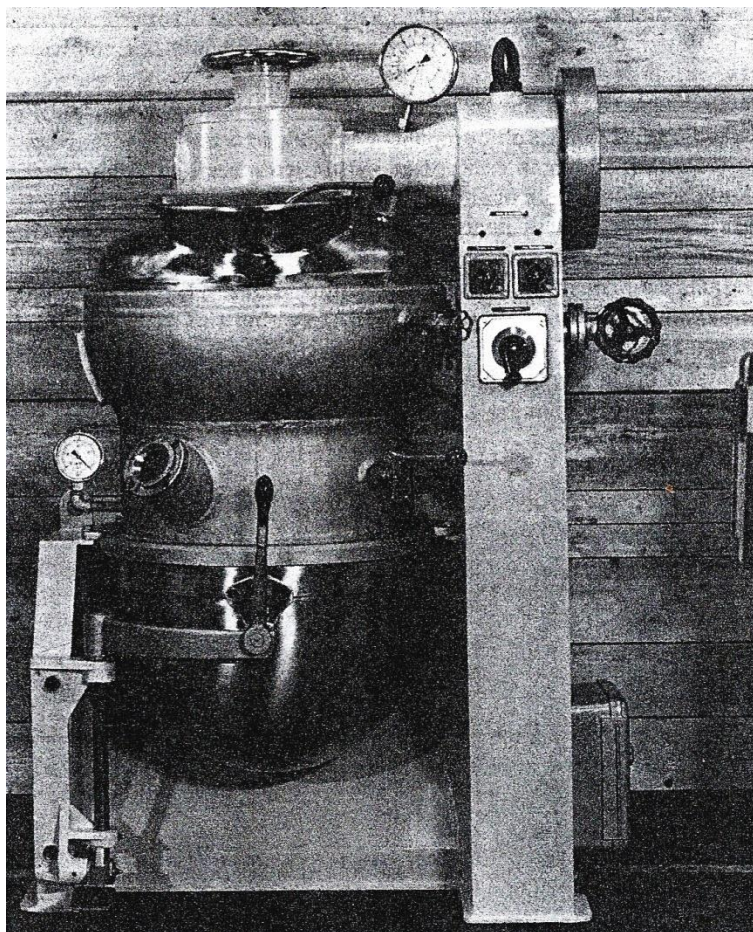


Figura N° 84. Estufa de lote universal de vacío. Adecuada para producción de masas de azúcar de alta y baja ebullición de 85 a 90% de azúcar. Producción: 275 a 350 lb/hr; tamaño de lote hasta 90 lb. (Robert Bosch GmbH, Div. Hamac-Höller).

Estufa de procesamiento de lote continuo

La instalación consiste normalmente de un disolutor automático de azúcar, calderas de almacenaje de jarabe de maíz y jarabe de azúcar, bombas medidoras, pre-estufa, bombas de alimentación de azúcar, la verdadera estufa, una bomba de vacío y una caldera de recolección. Cuando se usa una caldera de pre-cocción, es común tener un tanque de mantenimiento intermedio entre ésta y la estufa y una tubería conectada a la bomba de alimentación de azúcar de este tanque. Este sistema requiere una máquina disolutora automática que medirá y disolverá continuamente azúcar y agregará jarabe de maíz [26].

Pre-estufas. Las pre-estufas son calderas con una chaqueta de vapor que están equipadas con estufas aceleradoras (intercambiadores de calor adicionales) colocadas en la unidad de tal forma que pueda obtenerse una circulación más energética de la que puede obtenerse con solamente superficies normales de intercambio de calor [4].

También existen preestufas continuas las cuales son llamadas disolutores (por ejemplo, Solvomat-Hamac-Mansella) donde una superficie de intercambio de calor eficiente se usa para ebullición primero, agua y azúcar que se agregan en una base continua y luego el jarabe de maíz que es también agregado a la máquina en una base continua junto con el recuperado de caramelo, si se desea (Figura N° 85). Cada componente se agrega al disolutor a través de un sistema de medición por engranes que es controlado por un sistema de engranaje de tal forma que el jarabe pre-cocido terminado pueda llevarse hasta una temperatura adecuada (110 a 120 °C) y utilizado dentro de 1 minuto o menos después de alcanzar esta temperatura. El corto tiempo de espera en el disolutor reduce la cantidad de azúcar invertido desarrollado y reduce la acción de coloración café (oscurecimiento de Maillard) que ocurrió en el tipo más antiguo de calderas de pre-cocido. En los modelos más antiguos, los tiempos de cocción necesarios para llevar el lote a una temperatura eran tan largos como 15 ó 20 minutos con otros 15 a 10 minutos necesarios para usar el producto. La masa caliente en la caldera de precocido puede invertirse tanto como 1 a 2% adicional. Puede instalarse un sistema de engranajes opcionales para la adición continua y exactamente medida de soluciones medicadas de recuperado, las cuales deben agregarse de una manera uniforme y controlada.

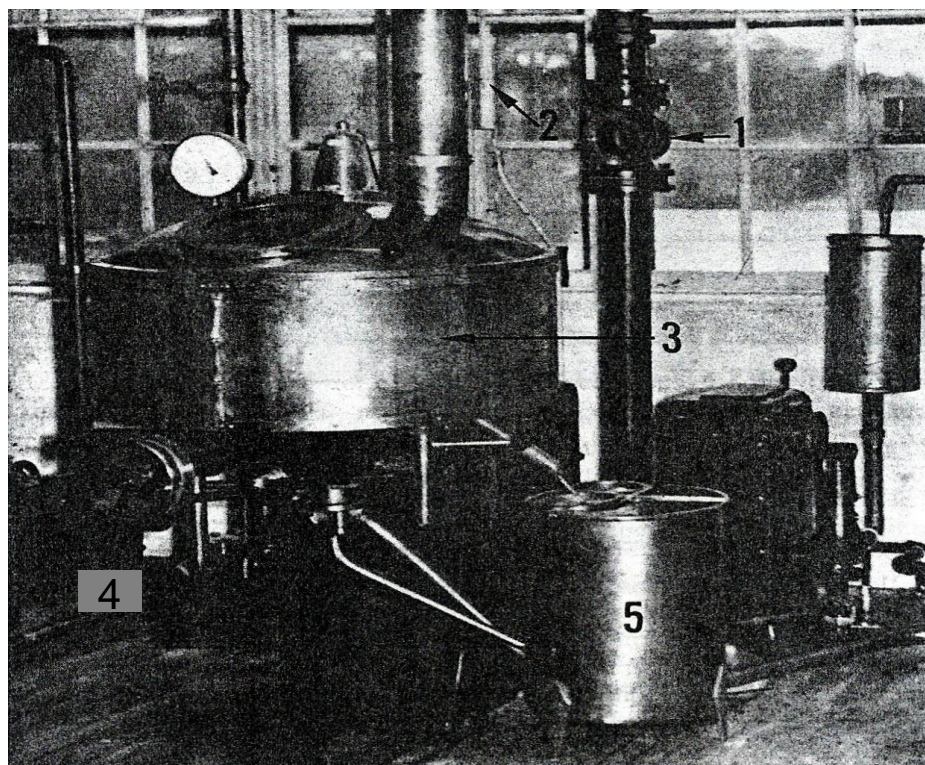


Figura N° 85. Preestufas para producción de 650 a 2750 libras de azúcar más glucosa por hora. (1) Línea de jarabe de maíz; (2) línea de azúcar líquido; (3) preestufa; (4) válvula de flujo del jarabe; (5) depósito de mantenimiento intermedio. (Robert Bosch GmbH, Div. Hamac-Höller).

Las cantidades de recuperado agregadas pueden alterarse incorporando diferentes engranes de cambio, que pueden ajustar la cantidad de solución de recuperado agregada al caramelo, desde tan poco como 1.5% hasta 25% en una base de peso seco. Los engranes desmontables de cambio permiten al formulador ajustar la proporción de mezcla de azúcar y jarabe de maíz desde 80% azúcar: 20% jarabe de maíz hasta 45% azúcar: 55% de jarabe de maíz.

El azúcar puede introducirse dentro del disolutor en una forma granulada y mezclada con agua o en forma de jarabe líquido (Figura N° 86). El azúcar se mide continua y automáticamente dentro de la cámara de precocido donde se cuece mediante de una bobina de vapor que pasa casi completamente alrededor de la parte inferior del compartimiento, causando que la azúcar líquida ebulla violentamente sin agitación mecánica. La temperatura de precocción del azúcar líquido puede ajustarse entre 100 y 103 °C dependiendo de la producción deseada. El azúcar líquido precocido se derrama dentro de la cámara central donde se mezcla automáticamente con el jarabe de maíz precalentado y con cualquier recuperado líquido u otros ingredientes según se desee, en la proporción adecuada (Figura N° 87). El azúcar de precocido líquido resultante, jarabe de maíz y un tercer ingrediente (si se requiere), después del mezclado y la cocción, fluyen dentro de un depósito de recolección intermedio antes de un procesamiento posterior (Figura N° 88). Los disolutores automáticos tienen una producción de 650 a 2750 libras de azúcar por hora.

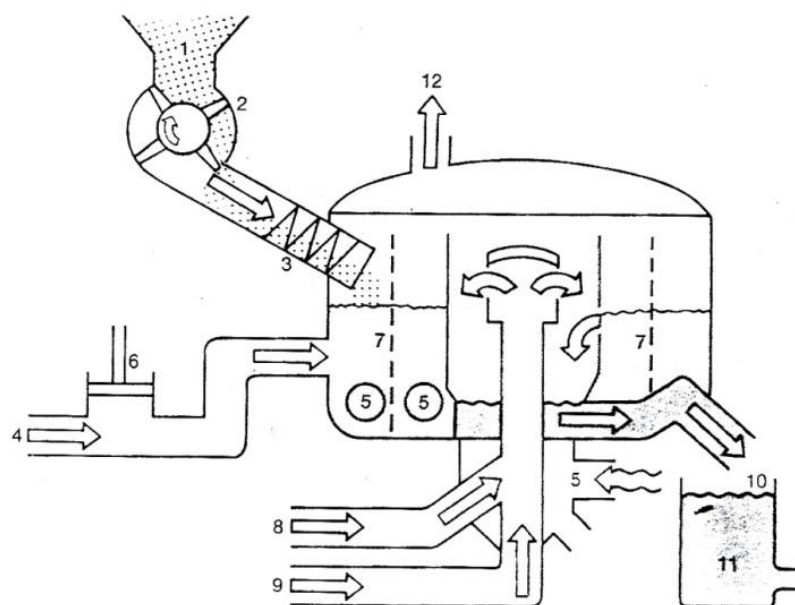


Figura N° 86. Dibujo esquemático de la preestufa Hansella Solvomat. La alimentación de azúcar líquido ha reemplazado la alimentación de azúcar granulada y proceso de disolución. (1) alimentación de azúcar caratulado, (2) rueda medidora, (3) serpentín, (4) alimentación de agua, (5) vapor, (6) bomba de agua, (7) mezcla de agua con azúcar, (8) alimentación de glucosa, (9) alimentación de otros ingredientes, (10) solución pre hervida glucosa-azúcar, (11) depósito intermedio, y (12) descarga de vapor de ebullición. (Robert Bosch GmbH, Div. Hamac-Höller).

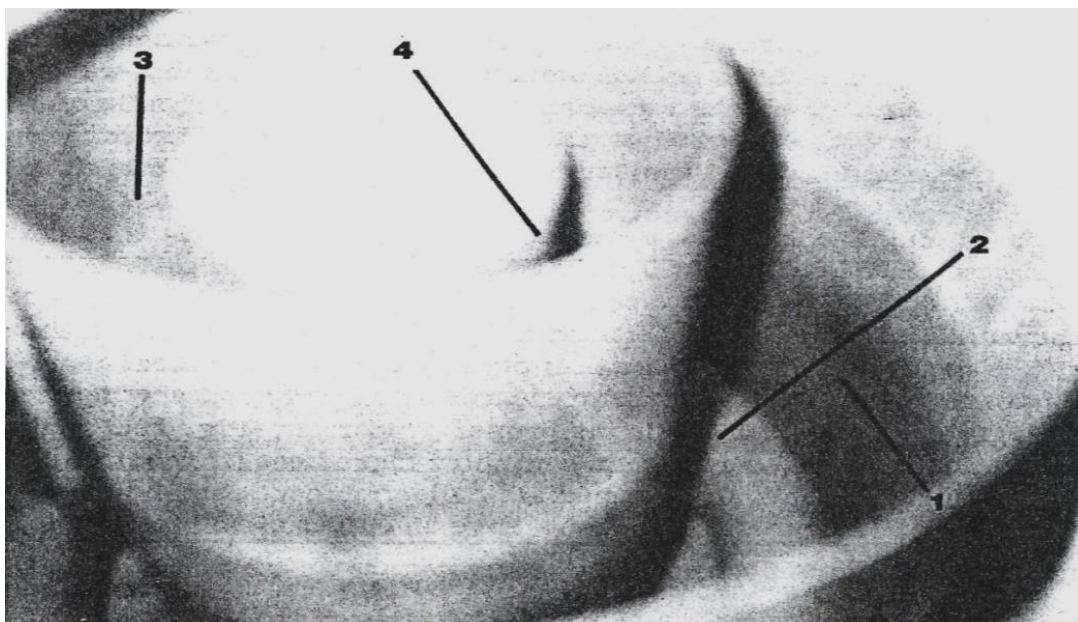


Figura N° 87. Vista interna de una preestufa Hansella. (1) Cámara de precocción; (2) bobina de vapor; (3) cámara central; (4) adición de jarabe de maíz precalentado y un tercer ingrediente. (Warner-Lambert, Co.)

E. Máquinas de cocción

La solución pre-cocida de jarabe de maíz-azúcar, que ha sido cocida a una temperatura de 100 a 120 °C, ahora pasa a través de una bomba de producción de jarabe ajustable que distribuye continuamente la masa de caramelo a través de bobinas de Cocción (Figura N° 89 y 90). Estas bobinas conducen a una cámara intermedia donde se localiza un termómetro, el cual mide la temperatura del jarabe cuando abandona la bobina. La bobina de cocción y la cámara intermedia nunca se someten a vacío debido a que la cámara intermedia está ventilada hacia la atmósfera. Esta característica permite que todo los vapores de los lotes se ventilen, resultando en un producto de calidad seco y suave, debido a la ausencia de estos vapores en combinación con el efecto de vacío turbulento que existe ordinariamente en el sistema de cocción. Este principio también resulta en un ahorro del 80 al 90% en el consumo de agua de enfriamiento que se requiere normalmente en el sistema de vacío para condensar estos vapores.

De la cámara intermedia, el jarabe cocido terminado (135 a 150 °C) fluye dentro de la cámara de vacío. El flujo desde la cámara intermedia hacia la cámara de vacío se regula mediante una válvula medidora, que es activada por vacío y se abre solamente cuando la cámara de vacío y la caldera de recepción están bajo un vacío completo (635 a 762 mmHg). La cantidad de jarabe cocido en la cámara intermedia debe ser siempre suficiente para sellar el vacío.

Un dispositivo de tiempo ajustable cambia automáticamente las calderas de recepción al abrir una válvula de aire en el momento que el tamaño del lote requerido ha sido cocido a la temperatura deseada. Esta acción causa que una corriente de aire fluya dentro de la cámara de vacío, por lo tanto rompiendo el vacío y cerrando automáticamente la válvula medidora para evitar que cualquier jarabe gotee durante el intercambio de calderas receptoras.

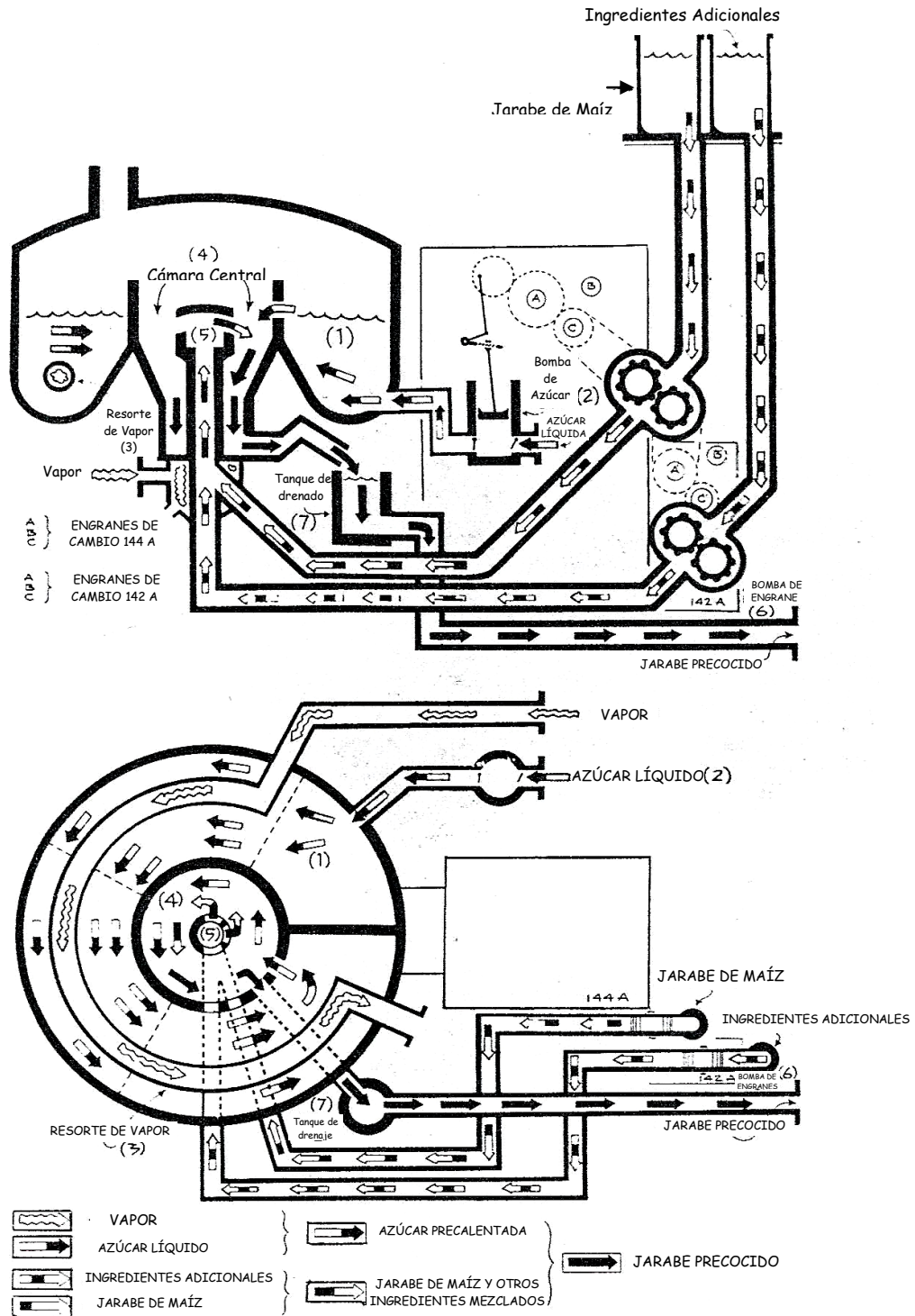


Figura N° 88. Preestufa Hansella. (1) cámara de precocción; (2) bomba de azúcar; (3) bobina de vapor; (4) cámara central; (5) jarabe de maíz precalentado; (6) bomba de terceros ingredientes; (7) tanque intermedio de drenaje. (Robert Bosch GmbH, Div. Hamac-Höller).

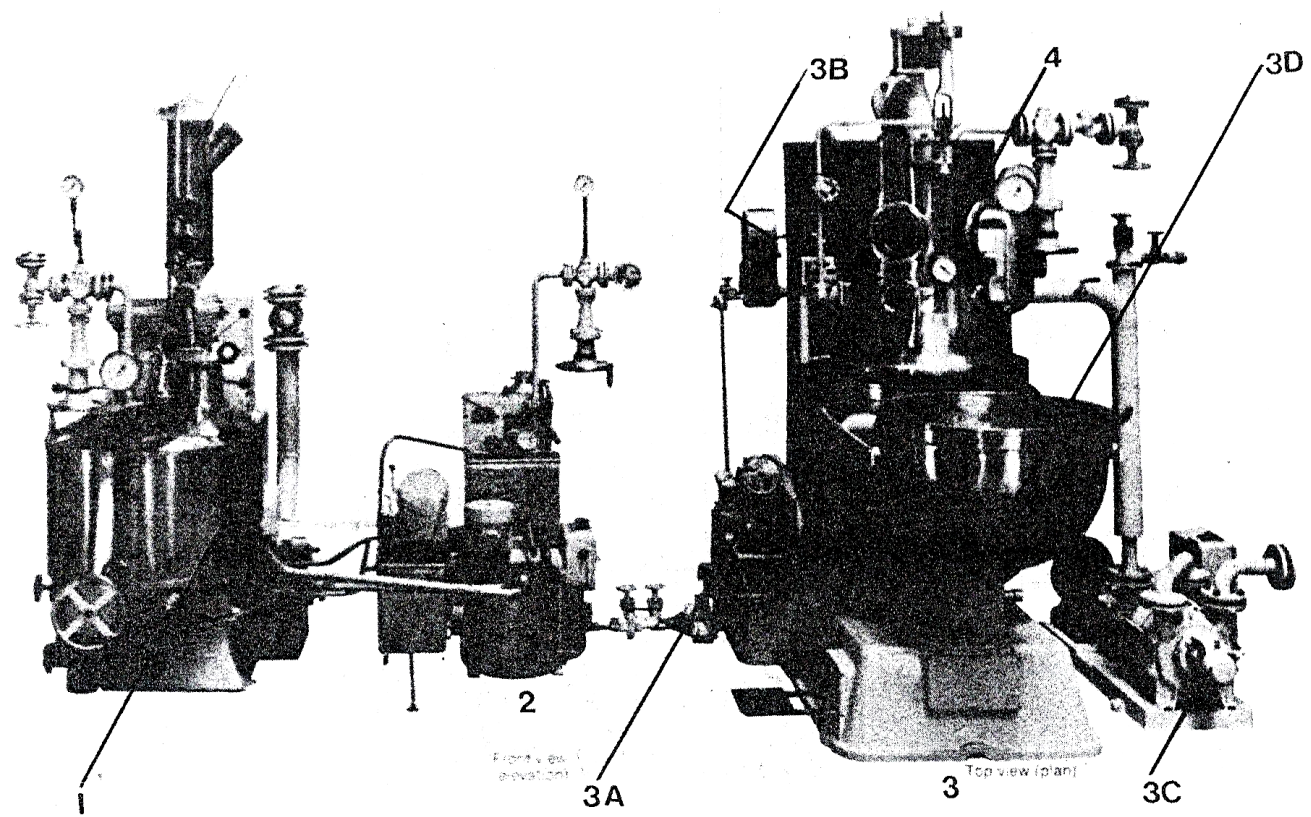


Figura N° 89. Estructura completa de cocción de base de caramelo. (1) Prestufa Solvomat; (2) depósito intermedio; (3) estufa; (3A) bomba para solución de azúcar y glucosa; (3B) engrane de medición; (3C) bomba de vacío; (3D) cazuela de entrega; (4) cámara de cocción. (Robert Bosch GmbH, Div. Hamac-Höller).

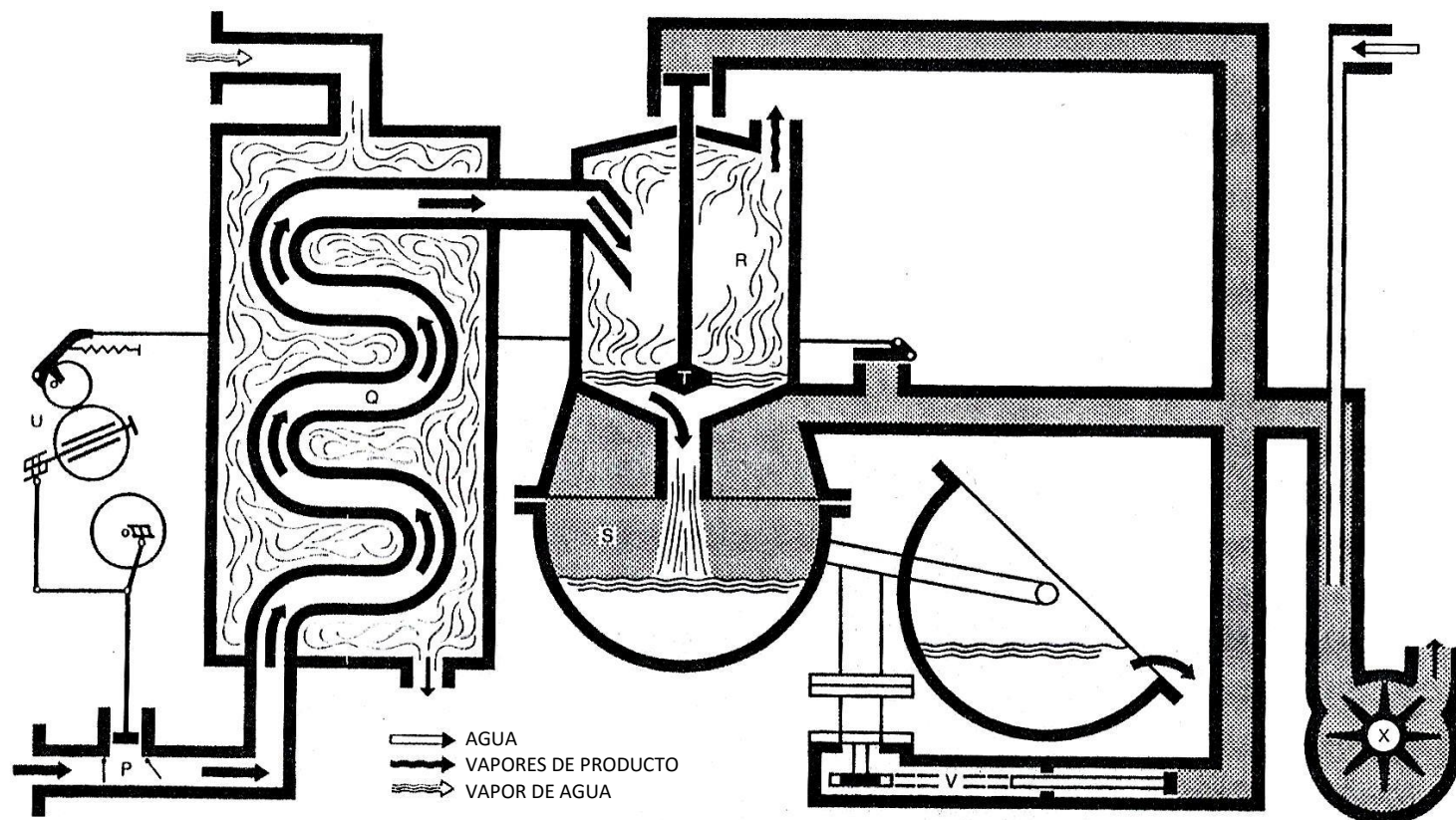


Figura N° 90. Diagrama de flujo de proceso simplificado para un sistema de cocción continua. (P) bomba de jarabe de producción continua; (Q) bobina de cocción; (R) cámara intermedia; (S) cámara de vacío; (T) válvula medidora de flujo de base de caramelo; (U) dispositivo de tiempo ajustable para cambiar automáticamente las calderas receptoras; (V) dispositivo de volteo de caldera; (X) bomba de vacío de tipo rotatoria. (Robert Bosch GmbH, Div. Hamac-Höller).

La caldera receptora llena desciende desde la campana de vacío y se balancea hacia el frente de la estufa por medio de un dispositivo de volteo activado por una bobina y es reemplazada por la vacía, que una vez en posición, ejerce presión contra la campana de vacío y se sella a través del mismo. Este proceso se repite sin ninguna asistencia de un operador (Figura N° 91).

El dispositivo de tiempo intercambiador automático de caldera trabaja directamente desde los pistones de la bomba de jarabe; por lo tanto, todos los lotes son uniformes en peso y calidad y pueden ser regulados desde 50 a 100 lb según se requiera. Pueden prepararse desde 300 hasta 3000 lb de base de caramelo por hora de producción, dependiendo del modelo de estufa utilizado (tabla N° 66).

F. Principio de Fabricación de Base de Caramelo

La unidad de cocción completa (Figura N° 92) es calentada a la temperatura de cocción de la base de caramelo pasando por a través y dentro de una bobina de cobre. Se enciende el sistema de vacío,

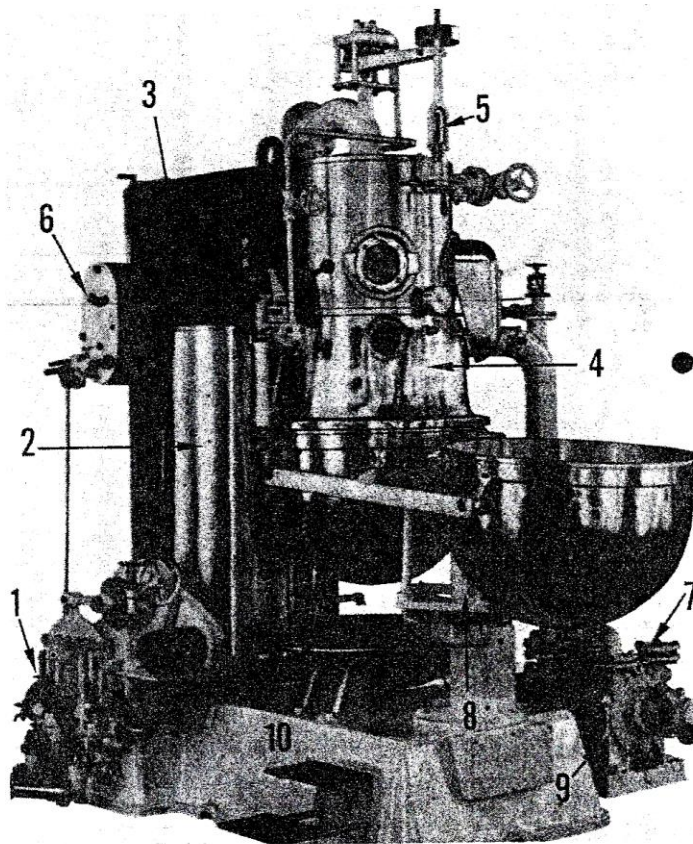


Figura N° 91. Máquina de cocción al vacío. (1) bomba de azúcar ajustable; (2) bobina de cocción; (3) cámara intermedia; (4) cámara de vacío; (5) válvula medidora de flujo; (6) dispositivo de tiempo que cambia automáticamente las calderas de recepción; (7) calderas de recepción; (8) dispositivo de volteo de caldera; (9) bomba de vacío rotatoria; (10) drenaje de lavado. (Robert Bosch GmbH, Div. Hamac-Höller).

Tabla N° 66. Especificaciones Técnicas para Tres Estufas de Base de Caramelo al Vacío Hamac- Hansella

Especificación	Tipo 135B	Tipo 145A	Tipo 155A
Capacidad	1200 lb/hr a 3 ton en 8 hr	2000 lb/hr a 6 ton en 8 hr	3000 lb/hr a 10 ton en 8 hr
Conductores	2 motores	2 motores	2 motores
Para bomba de azúcar	0.5 HP, 1200 rpm	0.5 HP, 1800 rpm	0.5 HP, 1800 rpm
Para bomba de vacío	7.5 HP, 1800 rpm	10 HP, 1800 rpm	20HP, 1800 rpm
Presión de vapor (presión permisible)	150 lb/plg ²	150 lb/plg ²	150 lb/plg ²
Presión de trabajo (dependiente de la producción)	Hasta 120 lb/plg ²	Hasta 120 lb/plg ²	Hasta 120 lb/plg ²
Consumo de vapor	220 lb/hr máx.	440 lb/hr máx.	750 lb/hr máx.
Consumo de agua	105 pie ³ por 8 hr al día	210 pie ³ por 8 hr al día	350 pie ³ por 8 hr al día
Conexión de vapor	1 plg.	1 ¼ plg.	1 ¼ plg.
Conexión de agua condensada	¾ plg.	¾ plg.	1 plg.
Requerimientos de espacio			
Ancho	6 pies 7 plg.	7 pies 5 plg.	9 pies
Profundidad	8 pies	8 pies	8 pies 8 plg.
Altura	7 pies 5 plg.	7 pies 10 plg.	9 pies
Peso	Aprox. de 3650 lb (netas)	Aprox. de 4500 lb (netas)	Aprox. de 7340 lb (netas)

Fuente: Robert Bosch GmbH, Div. Hamac-Höller.

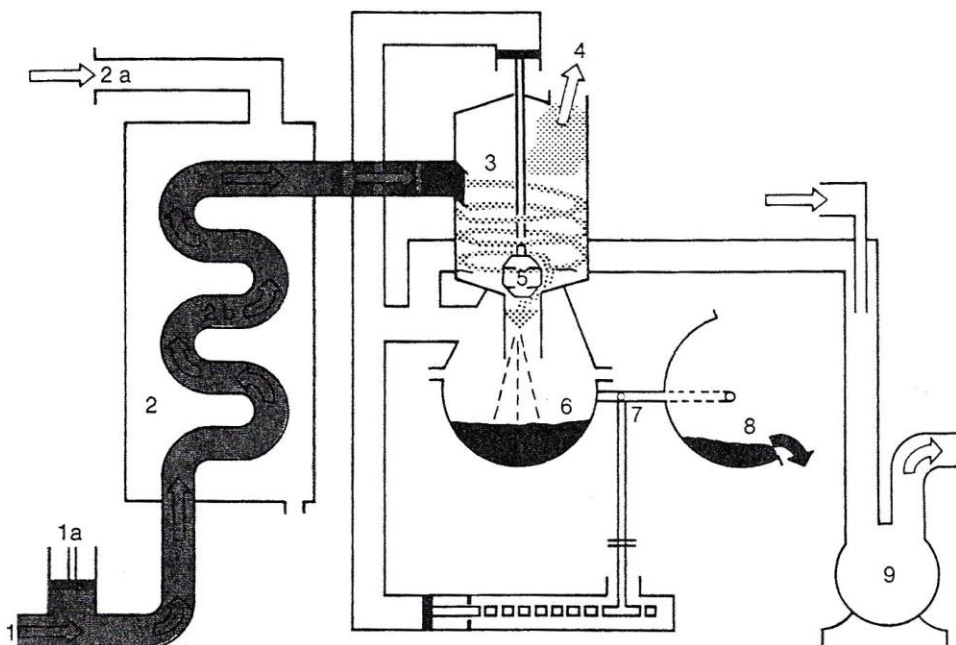


Figura N° 92. Esquema de la secuencia de la cocción al vacío de base de caramelo. (1) Solución precocida de azúcar-glucosa; (1a) bomba de alimentación; (2) armara de vapor; (2a) suministro de vapor; (2b) bobina de cocción; (3) espacio de vapor; (4) extracción de vapores; (5) válvula; (6) cámara de vacío; (7) dispositivo de balanceo de cazuela; (8) cazuela de descarga; (9) bomba de vacío. (Robert Bosch GmbH, Div. Hamac-Höller).

y la presión de vapor en la estufa se ajusta por medio de una válvula reductora. Al mismo tiempo se llena el reservorio de jarabe de azúcar del disolutor y se inicia la pre-cocción. La temperatura de pre-cocción tiene un efecto considerable sobre el rendimiento de la estufa. Si la temperatura es demasiado baja, debe evaporarse más agua en la estufa; una temperatura demasiado alta puede afectar el rendimiento de la bomba de azúcar debido a la viscosidad más alta de la masa pre-cocida.

La bomba de azúcar se inicia y comienza a bombear la solución pre-cocida dentro de la bobina calentado donde ebulle y desde el cual se vacía sobre la cámara intermedia, donde los vapores de cocción son removidos hacia la atmósfera. La base de caramelo llega hasta dentro de la cámara de vacío donde se extrae la humedad final. Se coloca la caldera de recolección lubricada bajo el domo de cocción y se inicia el mecanismo de control del tamaño de lote. Después de un intervalo predeterminado, la cazuela con el lote cocido se balancea hacia afuera.

La mezcla de azúcar-jarabe de maíz ebulle violentamente mientras se mueve a través de la bobina relativamente estrecho rodeado por vapor. La superficie de calentamiento es grande; por lo tanto esto resulta en un rápido intercambio de calor y la masa es cocida por un tiempo muy corto, pero muy intensamente. Esto resulta en un producto más ligero y claro con el potencial para una vida de anaquel aumentada.

Si se aumenta la salida de producción de base de caramelo, debe aumentarse la presión de vapor debido a que debe removerse más agua sobre la misma longitud de la bobina.

Las estufas deben producir un caramelo con un contenido de humedad final de aproximadamente 1% del tratamiento de vacío (Figura N° 93).

Las bombas de azúcar deben siempre funcionar en un baño de agua; asegurando que no se formen cristales debido a la fricción. Tales cristales pueden entrar al lote y ocasionar una granulación prematura.

Las ventajas de la cocción continua al vacío son: (1) un bajo contenido de humedad final con poca inversión—menos del 2% (la inversión se mantiene aún a través de la producción debido a que la cocción es rápida); (2) se evita la caramelización; (3) la consistencia de todos los lotes es más flexible para el procesamiento siguiente.

G. Mezclado

Después de que la caldera de recolección está cargada con el peso predeterminado de base de caramelo, se rompe el vacío y la caldera realiza una revolución de 180°, colocando la segunda

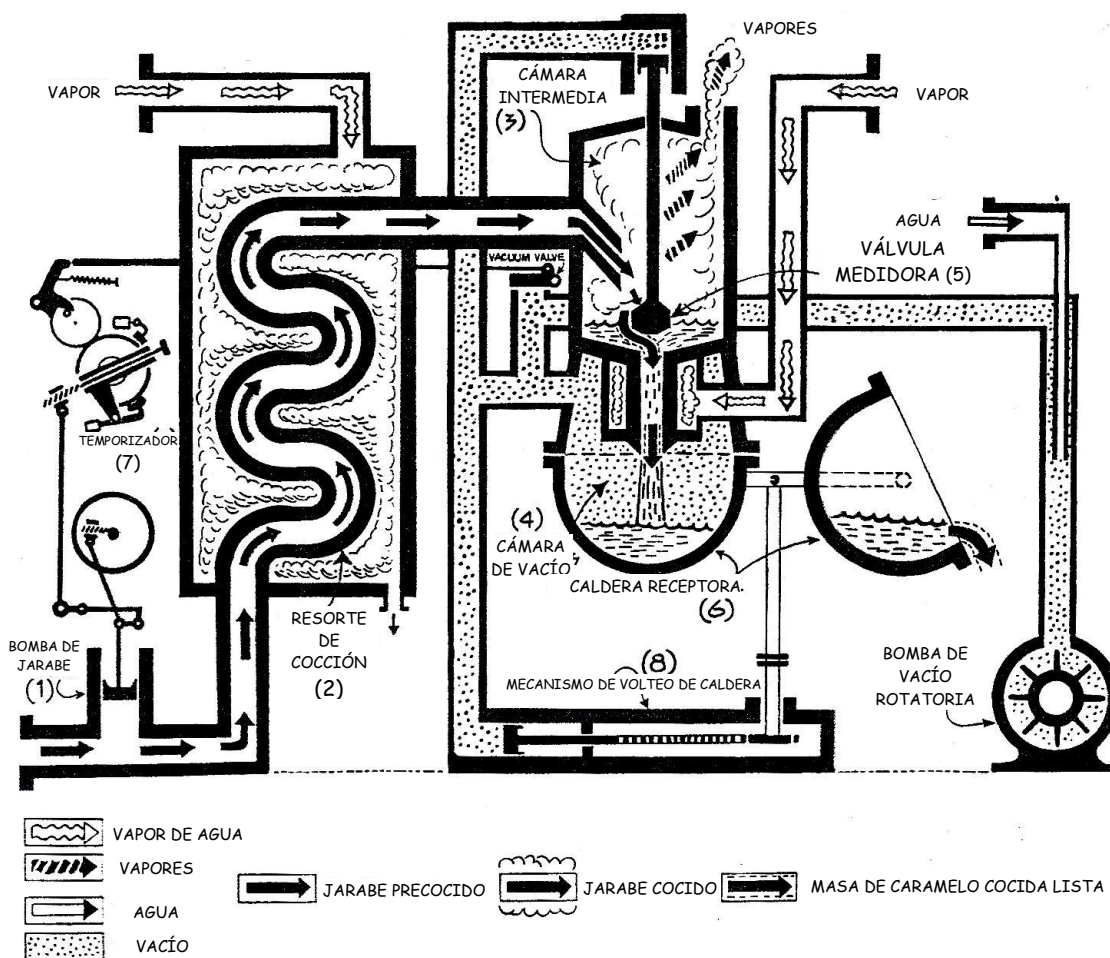


Figura N° 93. Diagrama de flujo del proceso completo para un sistema de cocción utilizado en estufas continuas y automáticas. (1) bomba ajustable de azúcar; (2) bobina de cocción; (3) cámara intermedia; (4) cámara de vacío; (5) válvula medidora de flujo; (6) caldera de recepción; (7) dispositivo de tiempo que cambia automáticamente las calderas receptoras; (8) dispositivo de volteo de caldera. (Robert Bosch GmbH, Div. Hamac-Höller).

marmita en posición para recolección de la base de caramelo cocida. La caldera llena, más pesada por el peso del lote, presiona la caldera vacía contra la campana de vacío donde se sella por el vacío. El ciclo de cocción puede completarse cada 3 ó 5 minutos dependiendo del número de líneas de formación que están siendo servidas y el peso de la base de caramelo recolectada por lote. Pueden fabricarse aproximadamente de 1600 a 2100 libras de base de caramelo por hora bajo condiciones de fabricación y procesamiento de lote normales.

La temperatura de la base de caramelo es cercana a los 135 °C y la masa es semisólida, teniendo una consistencia parecida al plástico cuando se extrae de la estufa. Se extrae la base de caramelo de la caldera de recolección hacia un depósito de transferencia lubricado, montado en una balanza de revisión de peso adecuada (Figura N° 94). Aquí se revisa el peso de la base de caramelo y se hace cualquier ajuste en la estufa para alcanzar el peso de lote adecuado (Figura N° 95).

En este punto los colores, como soluciones, pastas o cubos de color, se agregan y se mezclan dentro de la base de caramelo. La adición de los colores en este punto (si los colores son estables al calor) permite un tiempo de retención máximo en la masa caliente, asegurando una fusión completa del color dentro de la base.

La base de caramelo que contiene el color se transfiere entonces a una mesa de enfriamiento de acero inoxidable empacada con agua para la operación de mezclado (Figura N° 96). Este mezclado puede hacerse manual, utilizando dos o más operadores o de forma mecánica utilizando una serie de arados y rodillos o un mezclador que consiste en dos brazos de mezclado, un émbolo de mezclado y una superficie de mesa rotatoria lenta (por ejemplo, el mezclador de Berks, Figura N° 97). (El mezclado por rodillo y arado es utilizado por la estufa de proceso continuo y se discutirá más adelante). La máquina mezcladora por lote de Berks puede mezclar de 60 a 130 libras de base de caramelo (Figura N° 98), mientras un operador manual experimentado puede mezclar eficientemente solamente entre 40 y 75 libras.

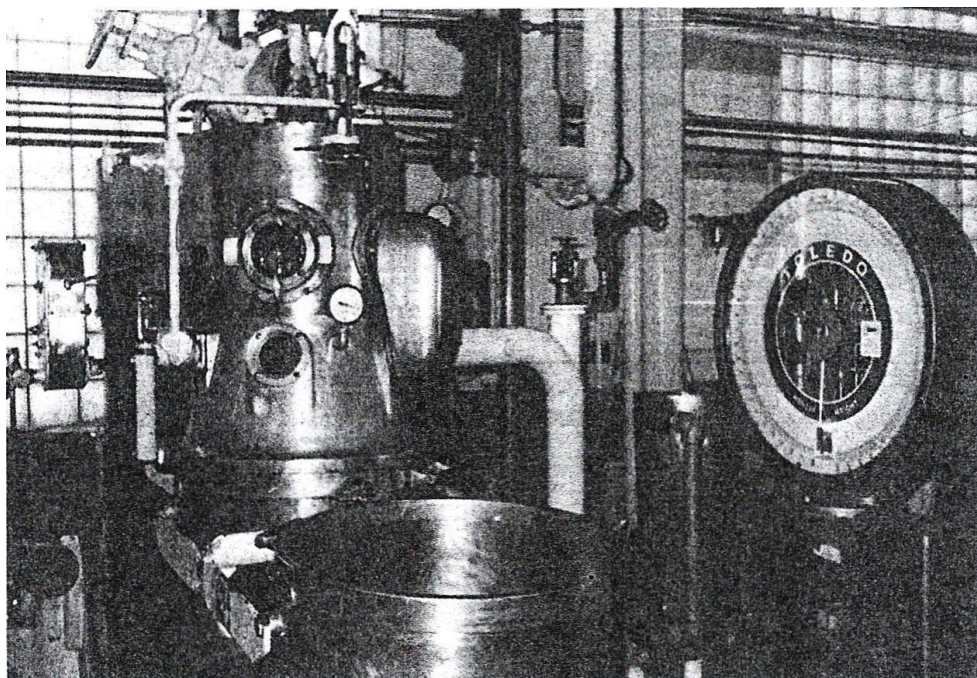


Figura N° 94. Estufa de base de caramelo al vacío. La balanza está disponible para revisar el peso de cada lote de base de caramelo. (Warner-Lambert Co.)

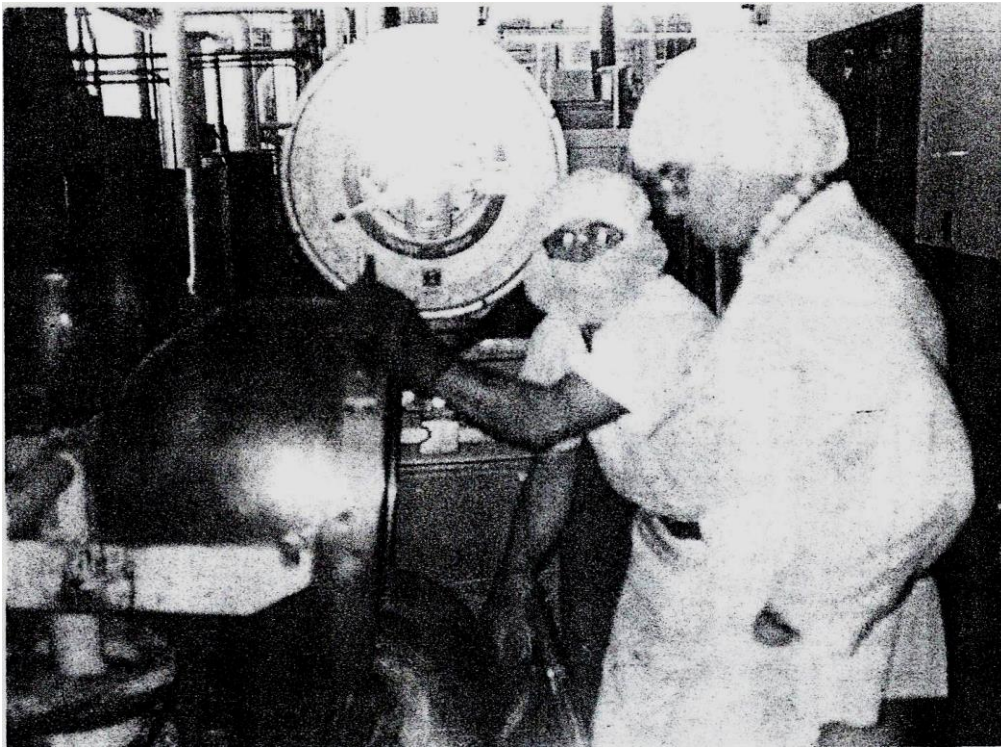


Figura N° 95. Base de caramelo completa siendo transferida a un depósito de pesado. Todos los pesos de lote son chequeados dos veces. (Warner-Lambert Co.)

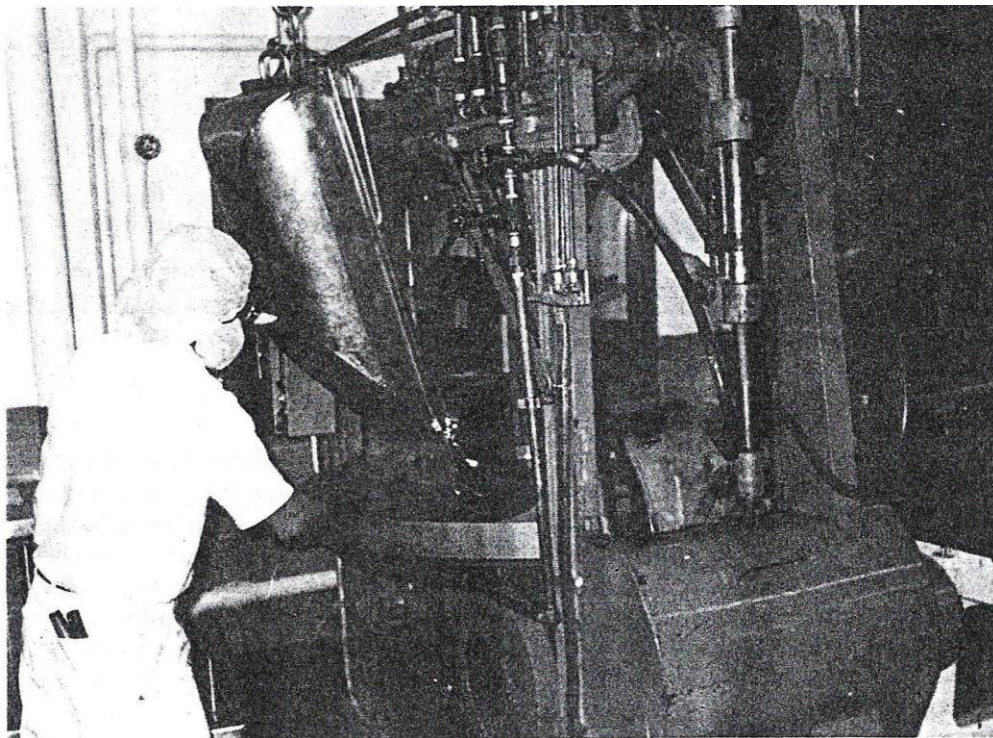


Figura N° 96. Operador transfiriendo la base de caramelo cocida al mezclador. (Warner-Lambert Co.)

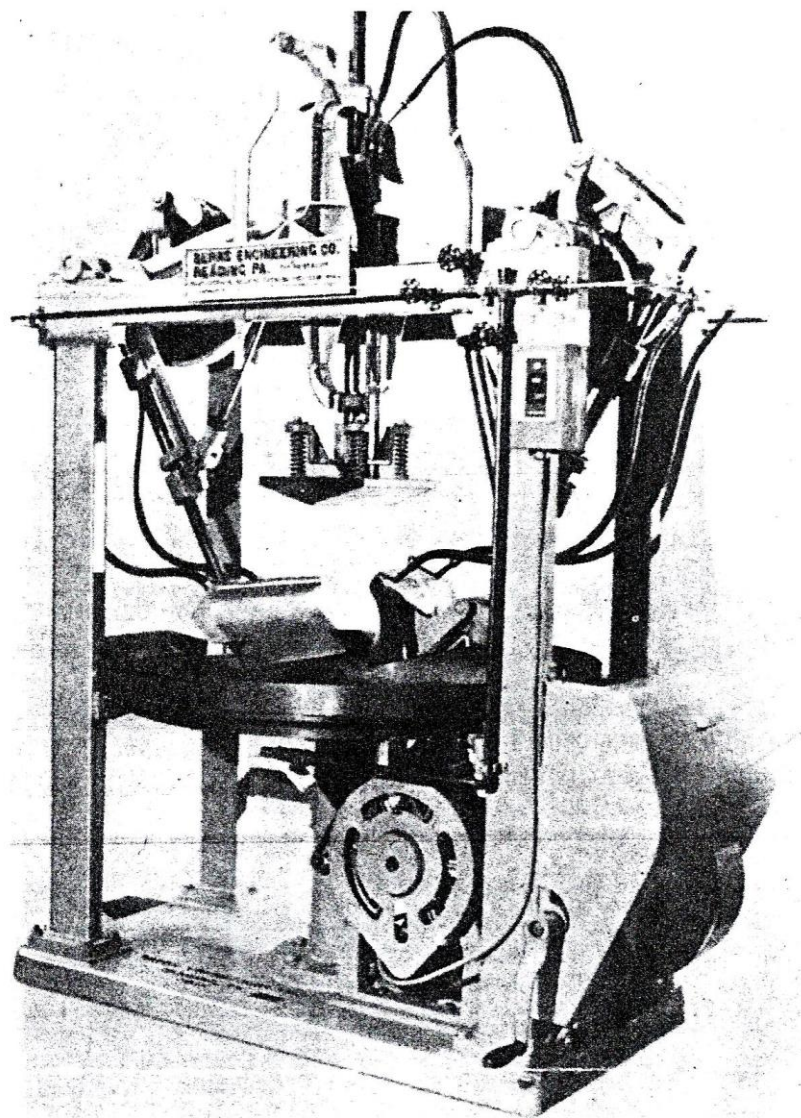


Figura N° 97. Máquina mezcladora tipo arado. Berks Co. La mezcladora es capaz de mezclar de 60 a 130 lb de base de caramelo. (Berks Engineering Co., Reading Pa.).

A lo largo del ciclo de mezclado, la temperatura de la mesa de mezclado se mantiene entre 40 y 50 °C. Una mesa que esté demasiado caliente ocasionará que la base de caramelo se pegue, mientras que una mesa fría causará un endurecimiento prematuro. El endurecimiento prematuro disminuirá el tiempo efectivo de mezclado, al aumentar la tendencia a granulación y al reducir la eficiencia del mezclado. Esto disminuirá la incorporación uniforme de sabores y medicamentos dentro de la masa de caramelo. Tanto con las mezcladoras manuales como con las mezcladoras de tipo Berks, el operador usa una barra de mezclado de acero inoxidable (Figura N° 99) para ayudar el mezclado y acelerar la incorporación del medicamento y sabores dentro de la masa. El mezclado mecánico y manual

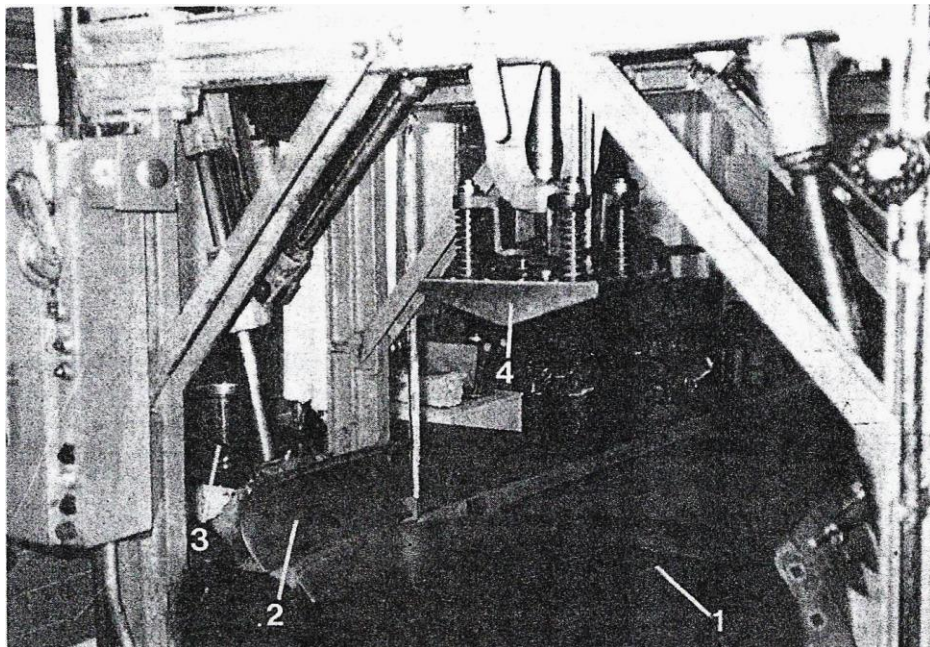


Figura N° 98. Mezclador de de tipo arado. (1) mesa enfriada y calentada por agua que rota un cuarto de vuelta por ciclo de mezclado; (2) arado de mezcla; (3) entrada de agua hacia los arados; (4) arado superior que aplanla la masa de caramelo mezclada. (Warner-Lambert Co.).

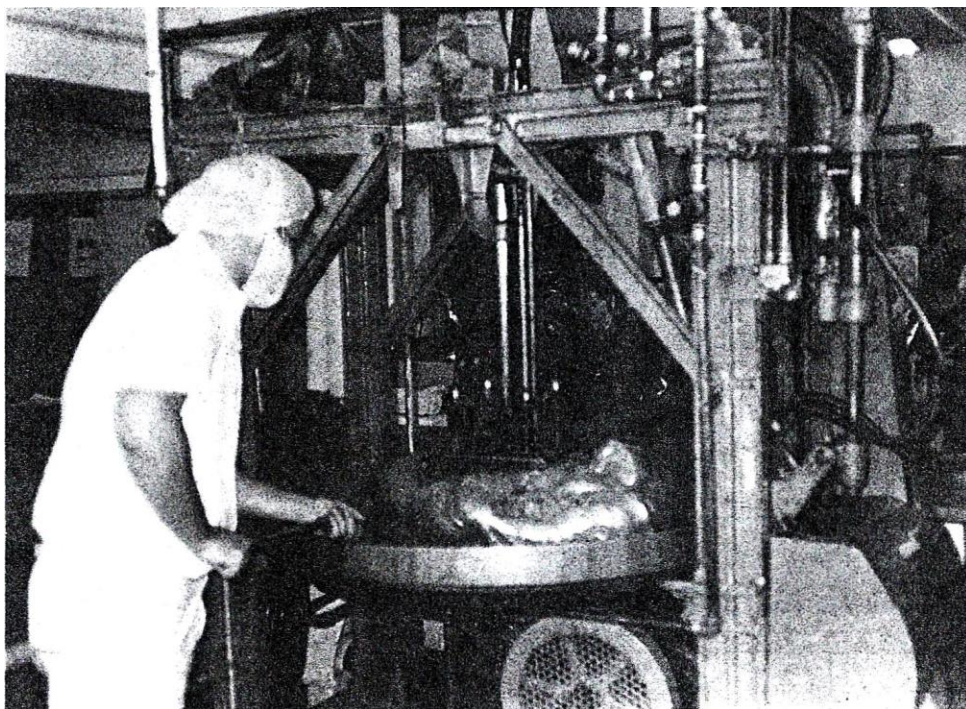


Figura N° 99. Mezclado asistido por el operador utilizando una barra de mezclado de acero inoxidable. (Warner-Lambert Co.).

comprime el caramelo presentando así lados tibios a la superficie de la mesa fría para un enfriado uniforme (Figura N° 100). Cuando los ciclos de mezclado son cortos (menos de 5 minutos), partes de la mesa de enfriamiento pueden volverse lo suficientemente calientes como para hacer que la base de caramelo se pegue a la losa. Para aliviar esta condición se esparce un lubricante a base de aceite vegetal hidrogenado sobre la superficie de la mesa.

Se adiciona una mezcla de sabor, fármaco y recuperado molido a la masa de caramelo cuando se inicia el mezclado. El medicamento puede disolverse en los aceites de sabor y luego agregarse al recuperado molido con el sabor y mezclarse hasta que esté uniformemente distribuido; o puede ser agregado separadamente-ya sea con el recuperado o directamente-a la masa de caramelo, dependiendo de la solubilidad y características de estabilidad del medicamento en los aceites de sabor. La mezcla de sabor, fármaco, acidulante (si se requiere) y recuperado puede prepararse en base a un lote individual (Figura N° 101) o como una pre-mezcla maestra (Figura N° 102) adecuada para su subdivisión en pre-mezclas individuales (Figura N° 103). Esta pre-mezcla maestra puede prepararse utilizando ya sea un mezclador planetario, con hojas Sigma o de cordón. Cuando se preparan las pre-mezclas en base a un lote maestro, el recuperado molido debe tamizarse hasta un rango de tamaño de partícula de 20 a 50 mesh (Figura N° 104). Esto produce gránulos que adsorberán la mezcla líquida para evitar segregación de sabor y medicamento durante la preparación de la granulación y almacenamiento antes de su uso. Si el recuperado se mide a un tamaño de mesh más fino, la granulación se coagulará o endurecerá durante el almacenamiento, haciendo que sea más difícil la distribución dentro de la masa de caramelo y requiera más asistencia por parte del operador.

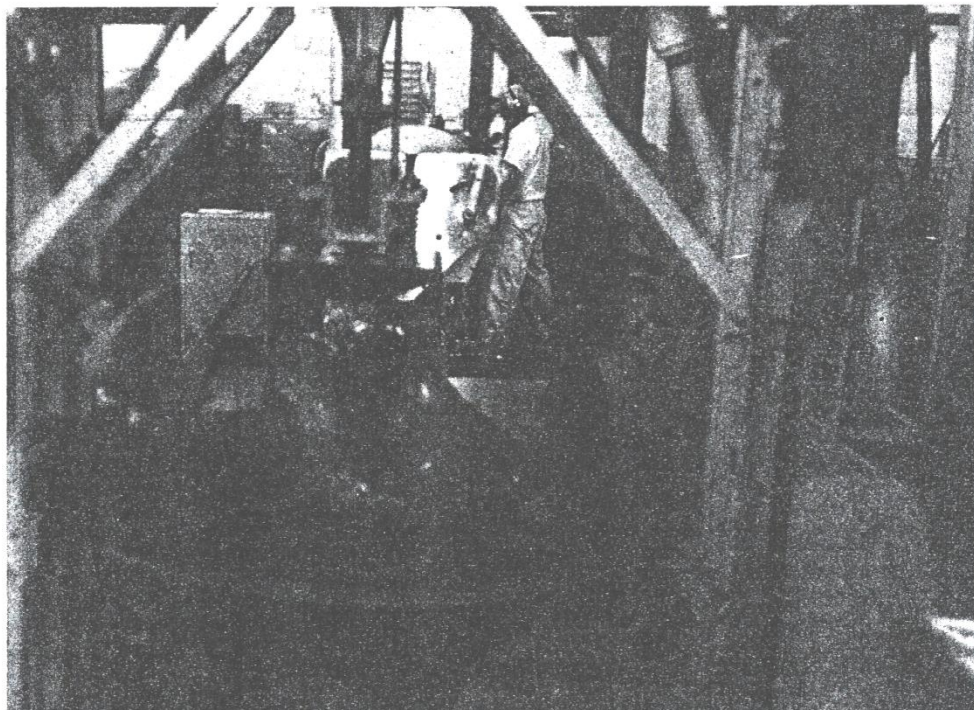


Figura N° 100. Base de caramelo después que los arados laterales han comprimido la masa. El arado superior se encuentra descendiendo para aplanar la base. (Warner-Lambert Co.).



Figura N° 101. Preparación de la mezcla de sabor, medicamento y recuperado molido en base a un lote individual. Contiene suficiente material en la premezcla para incorporación dentro de 100 lb de base de caramelo cocida. Este procedimiento puede usarse para preparar lotes de producción tanto como lotes experimentales. Aquí, el sabor se agrega al recuperado molido y a la mezcla de medicamentos. (Warner-Lambert Co.).

Las partículas molturadas a un tamaño de mesh más grueso no adsorberán los aceites de sabor; tal no absorción de los aceites de sabor podría resultar en problemas de segregación y distribución no uniforme del sabor y medicamentos dentro de la mezcla de recuperado.

Si el medicamento no puede agregarse a los gránulos de recuperado en solución con los aceites de sabor debido a una incompatibilidad o características de solubilidad, puede hacerse ya sea una adición directa del medicamento a la base de caramelo en la mesa de mezclado o una solución separada del fármaco en un solvente compatible puede granularse dentro de una segunda mezcla de recuperado y agregarse a la masa de caramelo antes de agregar la granulación de sabor. Para la adición de medicamentos insolubles puede usarse una masa de granulación de libre flujo

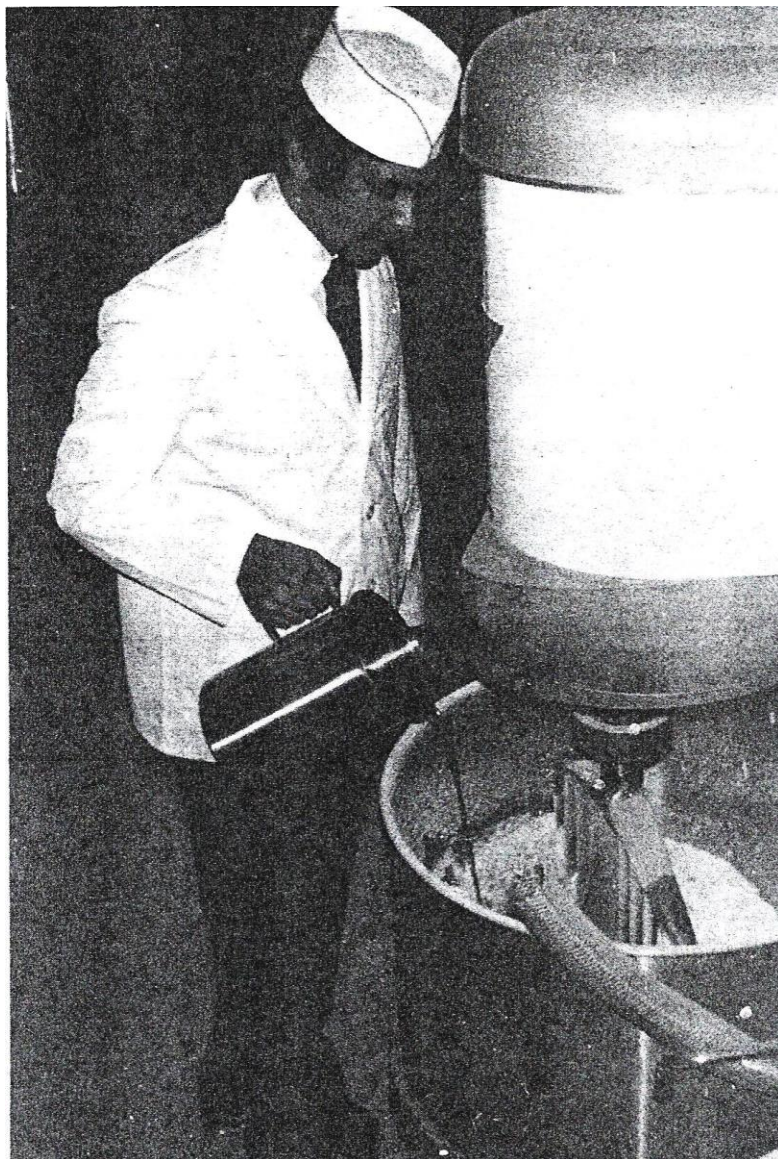


Figura N° 102. Preparación de la mezcla de sabor, medicamento, acidulante y recuperado molido como una premezcla maestra que puede ser subdividida en cantidades adecuadas para su incorporación dentro de porciones individuales de 10 lb de base de caramelo cocida. El formulador está agregando el sabor sobre la mezcla de recuperado molido, acidulante y medicamento. Esta acción es seguida por un mezclado suficiente para asegurar una distribución uniforme a través del lote. (Warner-Lambert Co.).

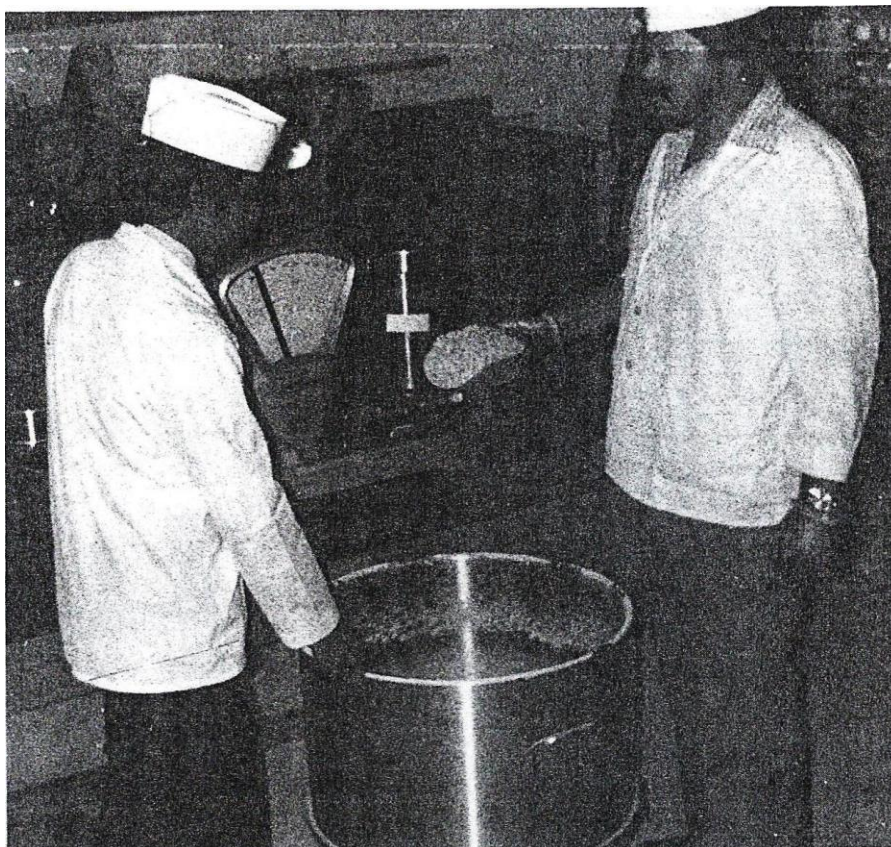


Figura N° 103. Mezcla de sabor, recuperado molido, acidulante y medicamento siendo subdividida en cantidades adecuadas para su incorporación dentro de base de caramelo cocida individual. Todos los presos son revisados durante el procedimiento de subdivisión. Dependiendo de la cantidad de recuperado que se requiere por lote, pueden prepararse como una sola premezcla materiales suficientes para la adición de entre 35 a 75 lotes de base de caramelo.

con recuperado molido, utilizando solventes tales como glicerina o propilenglicol adicionados a una fracción de 1 parte de solvente en 3, 4 o incluso 5 partes de medicamento.

El mezclado óptimo requerido para mezclar uniformemente sabor, recuperado y medicamento dentro de la base de caramelo durante la rutina de fabricación de grageas medicadas de caramelo sólido está determinado por el tiempo requerido para efectuar una distribución uniforme de los materiales en la base de caramelo. El período de tiempo requerido para enfriar la masa-o la velocidad de la estufa-determina cuán pronto puede estar disponible el siguiente lote para ser procesado. El ciclo normal de mezclado es de 4 a 6 minutos.

Después que el mezclado esté completo, la base de caramelo se transfiere a una mesa de calentamiento (Figura N° 105), donde se cubre el lote con un lienzo de lona y se le permite templarse (equilibrarse de tal forma que alcance una temperatura uniforme). Esto elimina los puntos calientes o fríos en la masa que retardan la operación de formado de grageas. Una vez templado el lote se divide en porciones de 35 a 50 libras que pueden ser manipuladas fácilmente por los operadores conforme ellos transfieren la base de caramelo hacia el formador de lotes.

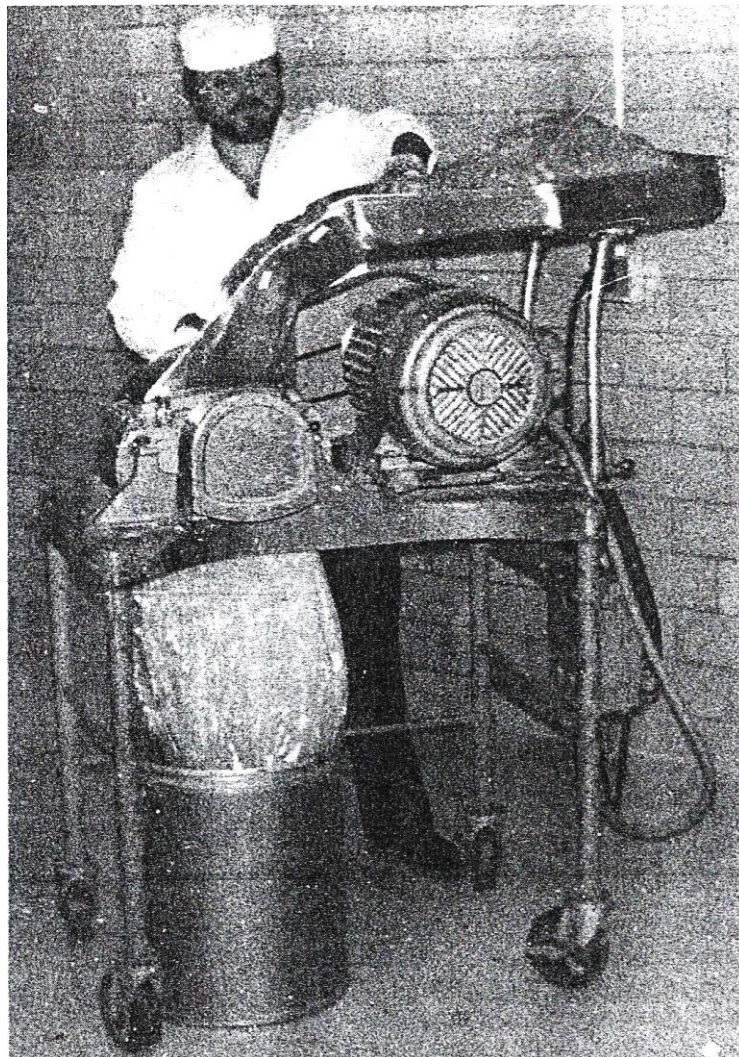


Figura N° 104. Grageas rechazadas debido a dificultades de fabricación son molidas a un rango de tamaño de partícula de 20 a 50 mesh. Esto produce gránulos que absorberán la mezcla líquida de sabor, para evitar una segregación de sabor y medicamento durante la preparación de una premezcla de los mismos y su almacenaje. (Warner-Lambert Co.).

H. Formación de Lotes

Después que la masa de caramelo ha sido templada adecuadamente y cortada en porciones trabajables se transfiere hacia el formador de lotes (Figura N° 106), el cual es capaz de mantener de 110 a 160 libras de base de caramelo. La masa de azúcar semejante al plástico es formada por cuatro rodillos en un cono de azúcar que está ahusado hacia el frente del formador (Figura N° 107). Un par de rodillos de remoción en el calibrador de cordón (Figura N° 108) retira el cono de azúcar del formador de lote y lo transfiere a una velocidad uniforme y predeterminada hacia los rodillos de calibrado. La operación del formador de lotes está sincronizada con la del calibrador de cordón (Figura N° 109).

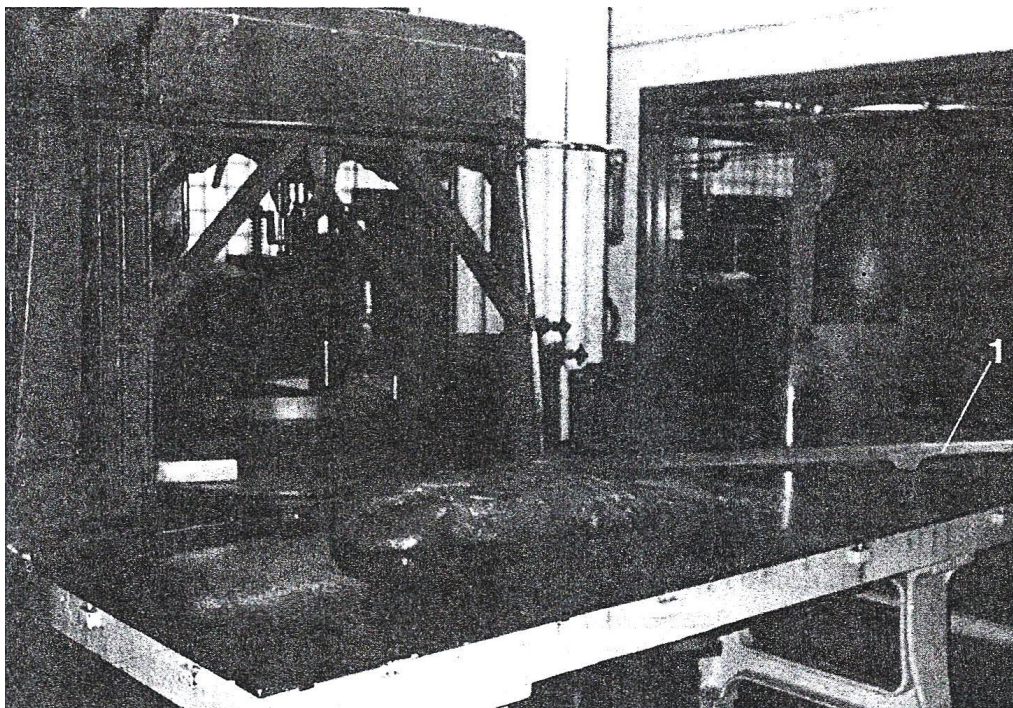


Figura N° 105. Base de caramelo mezclada sobre la mesa de templado previo a la formación de lote. La hoja de corte a la derecha (1) se usa para cortar la masa en porciones iguales para facilitar su manipulación. (Warner-Lambert Co.).

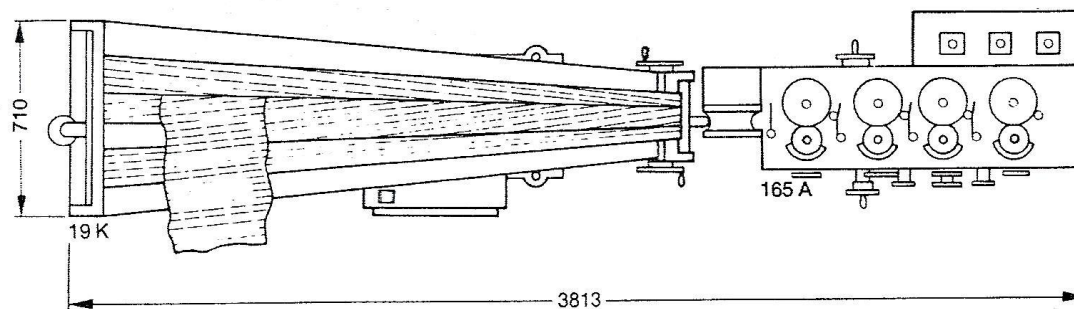


Figura N° 106. Esquema de la operación de formación de lote. La base de caramelo es alimentada dentro del formador de lote. Pueden mezclarse entre 100 y 160 lb. El lote formado luego se pasa a través de un calibrador de cordón 165A para producir un cordón de caramelo de un diámetro uniforme. (Robert Bosch GmbH, Div. Hamac-Höller).

Los cuatro rodillos son calentados, usualmente por electricidad o vapor, para mantener la temperatura del lote (80 a 90 °C) de tal forma que la chaqueta externa del caramelo no se agriete y sea moldeada uniformemente por el formador. Los rodillos se mueven en un patrón de contra rotación y enrollan el lote hacia adelante o hacia atrás de tal forma que no se deforme ninguna porción de la base de caramelo en el formador, especialmente en el área donde se agrega nuevo material.

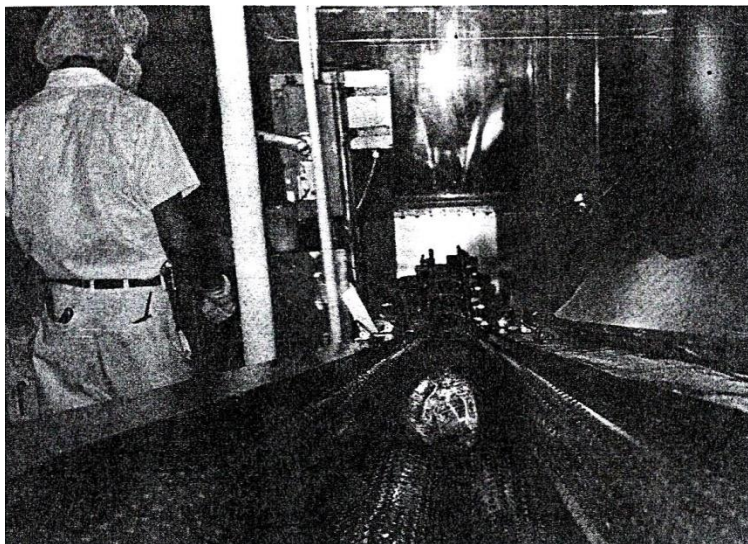


Figura N° 107. Base de caramelo que después de ser formada es alimentada dentro de los rodillos de calibrado de un formador de lote. Que la masa de caramelo tiene forma de cilindro. (Warner-Lambert Co.).

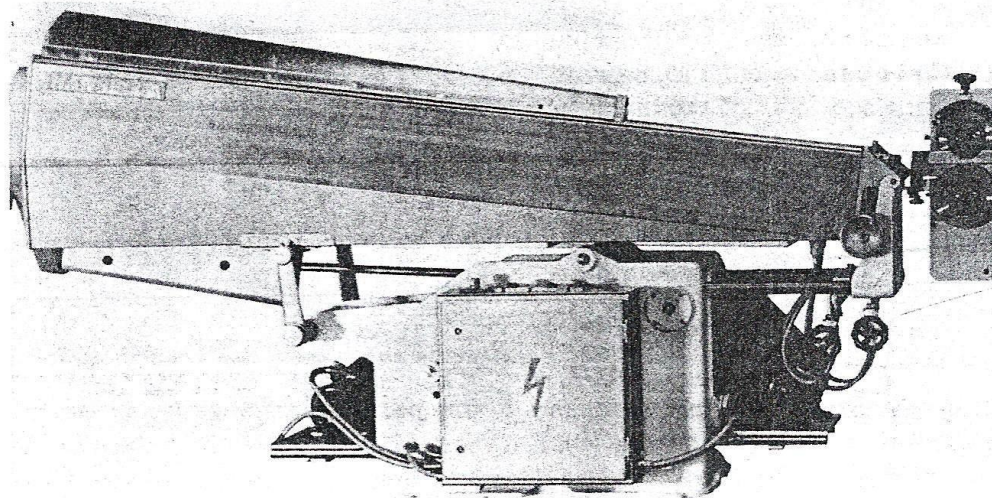


Figura N° 108. Formador de lote de base de caramelo Hansella. Capacidad 165 lb de caramelo no estirado. La rueda de calibración inicial ajustada manualmente está retratada a la derecha. (Robert Bosch GmbH, Div. Hamac-Höller).

I. Calibración de Cordón

El índice de entrega de caramelo que procede del formador del lote hacia los rodillos de calibrado se determina por la altura a la cual se ajusta el formador de lotes, por la cantidad de material en el formador o por una combinación de estas dos variables. El diámetro del cordón de azúcar cuando abandona la salida inferior del formador se ajusta a través de un volante.

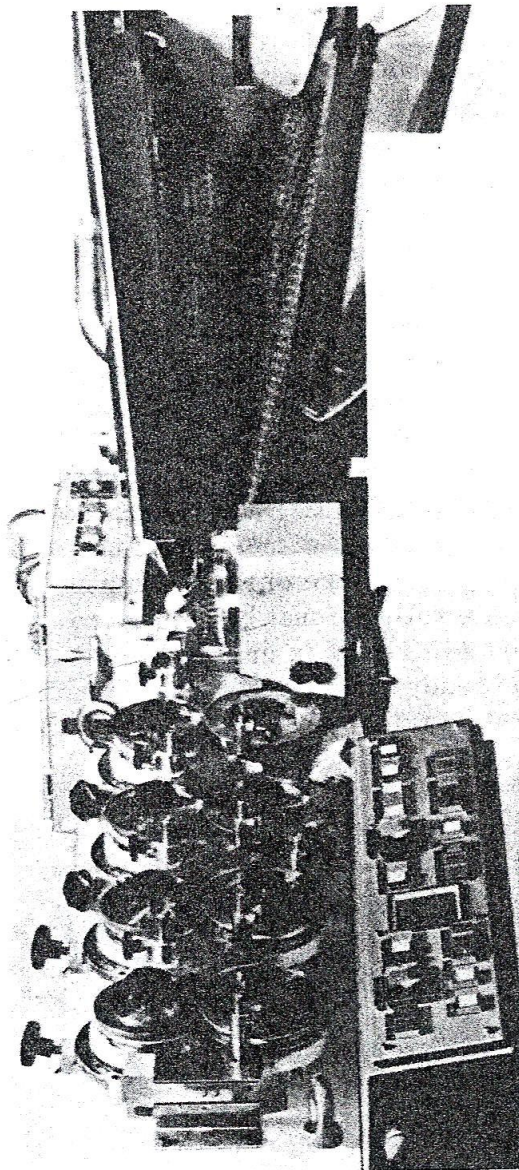


Figura N° 109. Formador de lotes y unidad de calibración de cordón. Los rodillos son calentados unos pocos grados debajo de la temperatura de la base de caramelo para evitar un enfriamiento de superficie prematuro. (Robert Bosch GmbH, Div. Hamac-Höller).

El calibrador de cordón expulsa el cordón de azúcar del formador de lotes por medio de dos rodillos de remoción. La velocidad de los pares individuales de rodillos calibradores coincide de tal forma que se asegure un flujo suave y uniforme de material hacia los pares de rodillos sucesivos.

El primer par de rodillos de calibración transporta el cordón de caramelo, mientras que cada conjunto sucesivo reduce el diámetro de la puerta de caramelo hacia el tamaño adecuado (Figura N° 110). Mientras que el cordón de caramelo se vuelve más pequeña en diámetro, la velocidad de los rodillos subsecuentes se incrementa. El grosor del cordón está determinado por el diámetro de los rodillos de calibración y por el espacio entre rodillos. Puede lograrse cualquier grosor de cordón de caramelo modificando los cinco pares de rodillos formadores sucesivamente más pequeños. Los rodillos están perfilados para asegurar el viaje satisfactorio del cordón a través del calibrador. Se calentadores eléctricos bajo los rodillos de calibración son controlados termos prácticamente para mantener la temperatura del rodillo unos grados debajo de la temperatura de lote (entre 50 y 60 °C). Esto evita el agrietamiento de la superficie del cordón.

El peso de la pieza final está determinado por el ajuste de los rodillos de calibración. La formación de lotes y la calibración son operaciones críticas si se espera que cada gragea tenga el mismo peso. El operador debe revisar continuamente que la cantidad de base de caramelo en el formador de lo que se mantenga constante, o que la altura del formador de lotes este ajustada para compensar cambios de peso. La temperatura del lote debe mantenerse constante, y la temperatura de los rodillos de calibración debe monitorearse, para evitar un enfriamiento rápido de la superficie del lote, lo cual resultaría en un agrietamiento tanto como una reducción de la plasticidad y la habilidad de formación de la masa de caramelo. El índice de pérdida de calor en el lote se reduce cubriendo la masa de caramelo en el formador de lote ya sea con

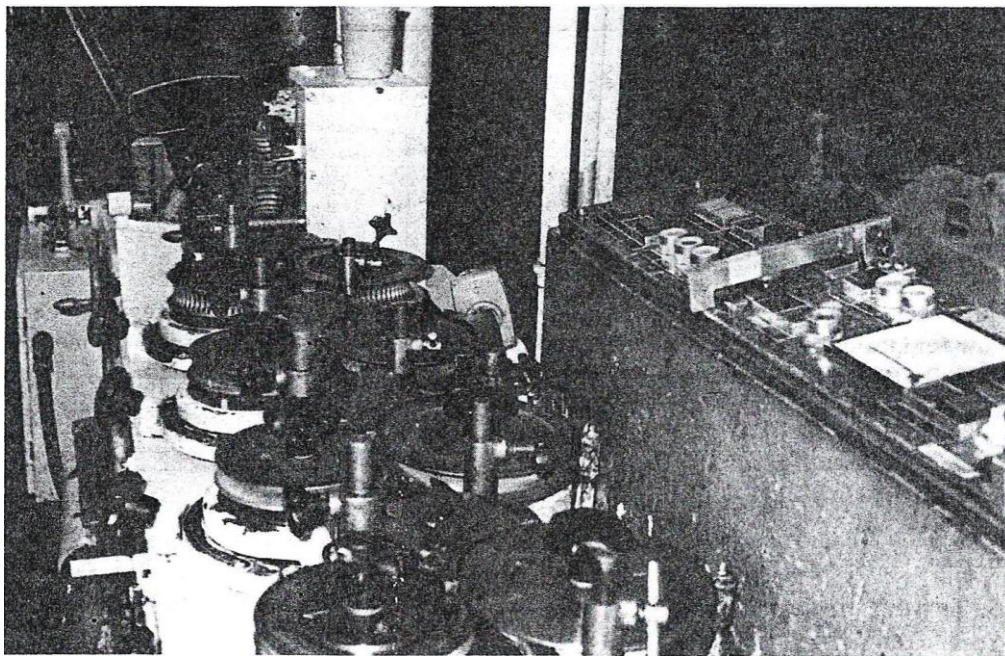


Figura N° 110. El cordón de caramelo es alimentado a través de los rodillos de calibración. El diámetro del cordón de caramelo determina el peso final de la gragea. (Warner-Lambert Co.)

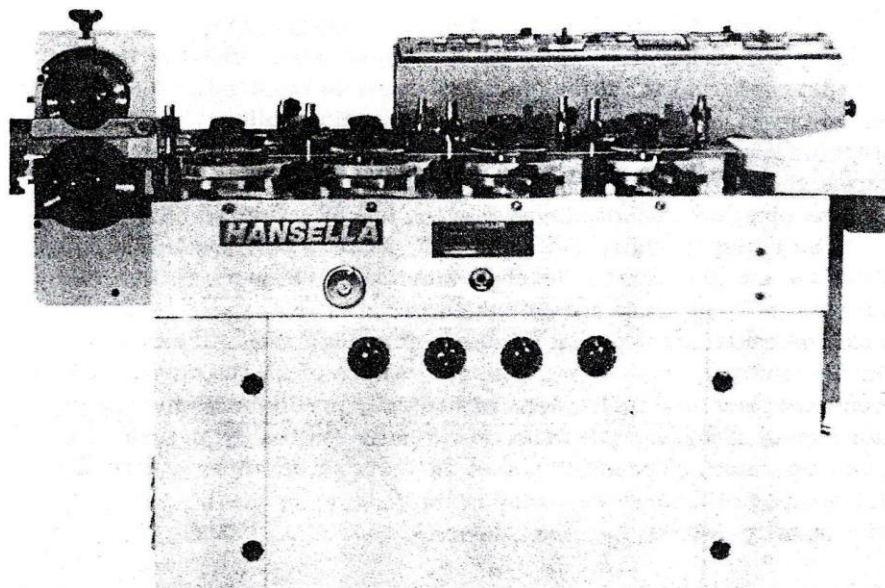


Figura N° 111. Calibrador de cordón Hansella. La capacidad de alimentación es variable desde 28 a 400 pies de cordón de caramelo por minuto. Un embrague permite al operador para disminuir la velocidad de los rodillos calibradores conforme el motor se encuentra corriendo. (Robert Bosch GmbH, Div. Hamac-Höller).

la cubierta de metal provista con el formador o con una cubierta de lona lubricada. Esto también mantiene el lote en un estado parecido al plástico que es óptimo para su formación.

La velocidad de cada conjunto de rodillos calibradores puede ajustarse individualmente a través de la operación de calibración de tal forma que el cordón de caramelo sea transportado de un conjunto de rodillos a otro en lugar de reducirse verdaderamente. La operación de calibración debe asignar la cuenta de tal manera gradual que no se produzca ningún estiramiento no garantizado o hinchamiento. Un sobre estiramiento o abultamiento podría resultar en un cambio repentino de la temperatura del cordón (caramelo no templado), consistencia de la base de caramelo o elasticidad (recuperado sin disolver o excesivamente sólido, o adición de medicamento), o una índice inapropiada de alimentación (demasiado rápido o lento) del caramelo desde el formador de lotes hacia los rodillos calibradores. Estas inconsistencias causarían la formación de un cordón de caramelo con un diámetro no uniforme, resultando en la producción de grageas que son ya sea muy pesadas o de bajo peso, debido a que el peso de las grageas formadas está determinado por el diámetro del cordón de caramelo. El peso de la pieza permanecerá uniforme y dentro de las especificaciones del producto si se repara el diámetro del cordón (Figura N° 111).

J. Papel del Operador de plásticos

Pueden efectuarse ajustes del peso final de la gragea alterando el diámetro del cordón de caramelo o cambiando el tamaño o la configuración N° de las matrices de grageas. La fabricación de un producto con peso uniforme está asegurada cuando cada una de estas condiciones se mantiene constante. Las matrices en la máquina formadora permanecen fijas para cada producto bajo condiciones normales de producción. Por lo tanto, la mayor preocupación es mantener el cordón de caramelo con un diámetro uniforme y reproducible.

Esta función es la preocupación del operador de plásticos, llamado así debido a que en el momento en que la base de caramelo deja el formador de lotes, se encuentra en un estado pastoso y similar al plástico. Este operador debe realizar los ajustes iniciales y todos aquellos ajustes subsecuentes a los rodillos calibradores, basados en el peso de las grageas deseado y en la condición de la base de caramelo. El operador debe también ajustar la velocidad de los rodillos calibradores, dependiendo de la temperatura y flujo de la base de caramelo desde el formador de lote hasta los rodillos calibradores. Se requiere que el operador de plásticos, dependiendo de la cantidad de material presente en el formador de lote, ajuste la altura del formador del lote para mantener una índice de flujo uniforme hacia los rodillos calibradores. El operador, conforme el caramelo abandona los rodillos calibradores, debe iniciar la alimentación dentro de la máquina formadora de grageas y también ajustar la velocidad y la presión de moldeado de la máquina formadora.

El operador de plásticos, que monitorea las operaciones de formación de lote, calibración de cordón y formación de grageas, debe estar bien capacitado, consciente de todas las variables que pueden afectar la producción y ser capaz de diagnosticar y resolver los problemas que surjan. Cualquier operación de fabricación de grageas eficiente puede estar severamente limitada por un operador de plásticos ineficiente o incapaz. La eficiencia del operador de formación está directamente relacionada a la cantidad de grageas de rechazo formadas.

K. Formación de grageas

El cordón de caramelo es alimentada dentro de un conjunto final de rodillos calibradores después de que sea descargada del formador del lote y el calibrador de cordón (figura N° 112), y desde ahí hacia la cabeza rotatoria de matrices equipada con émbolos y levas de guía (figura N° 113) para el estampado y formación de las grageas individuales (figura N° 114 y 47). Las grageas formadas luego son alimentadas dentro de un cinturón distribuidor (figura N° 116) que somete a las grageas al enfriamiento intensivo inicial y vibración, para evitar cualquier deformación de las grageas que aún se encuentran en estado plástico.

Varias máquinas formadoras producen caramelo a velocidades en un rango de 450 a 3000 lb/hr (figura N° 117-120), dependiendo del peso de gragea y en una multitud de formas que dependen de la configuración de las matrices. Se incrementa la presión en las matrices

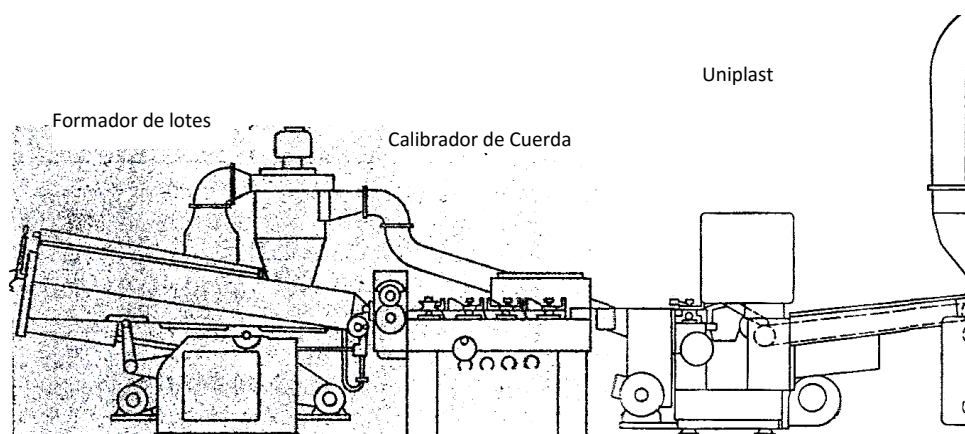


Figura N° 112. Esquema de la operación de formación de lotes, calibración de cordón y formación de grageas. (Robert Bosch GmbH, Div. Hamac-Höller).

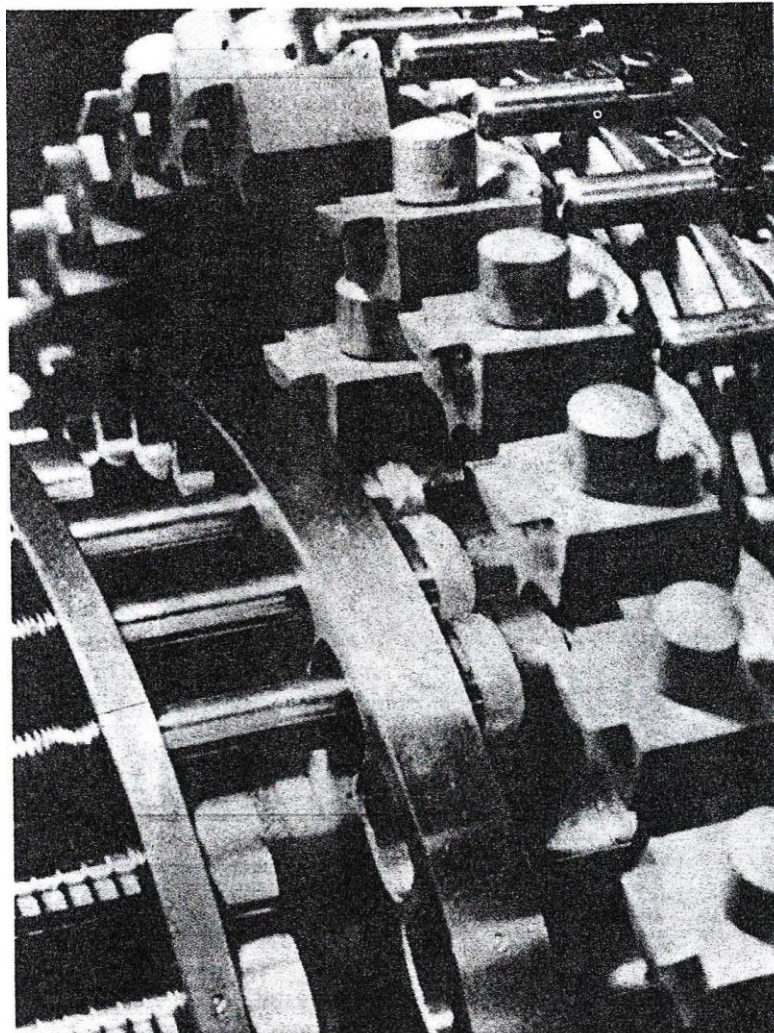


Figura N° 113. Matrices de formación de grageas equipadas con émbolos y levas de guía. (Robert Bosch GmbH, Div. Hamac-Höller).

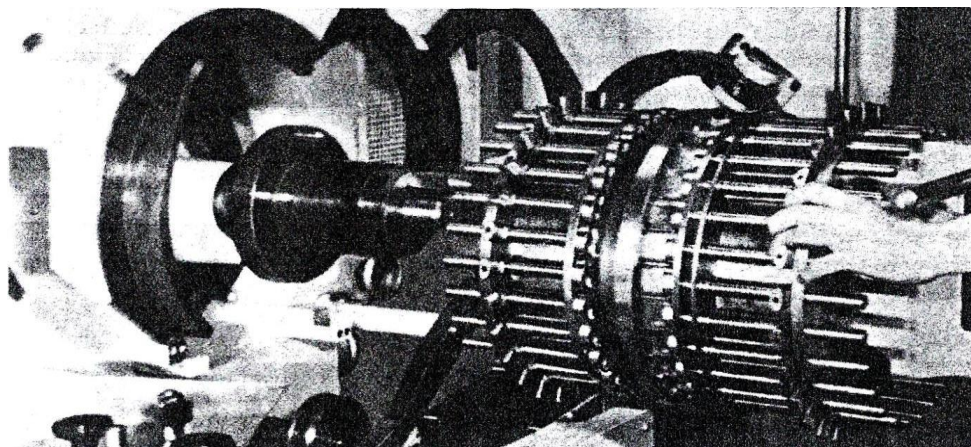


Figura N° 114. Instalación de matrices formadoras de grageas dentro de una máquina formadora de grageas automática Uniplast. (Robert Bosch GmbH, Div. Hamac-Höller).

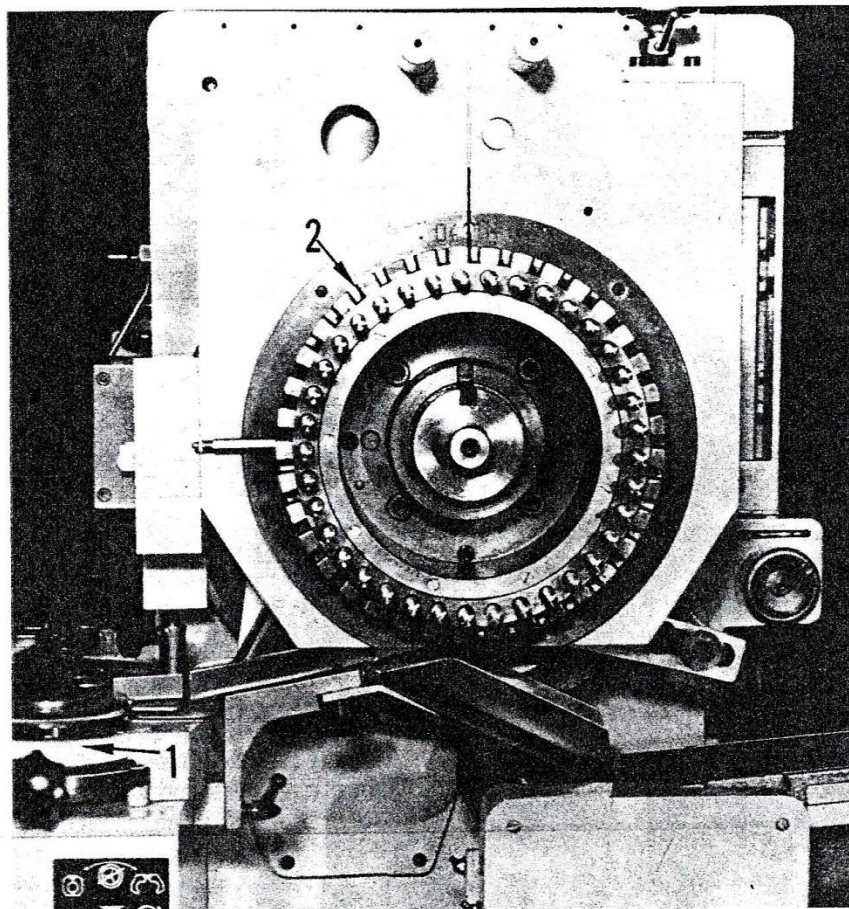


Figura N° 115. Uniplast 160C: máquina formadora de grageas automática, vista abierta. (1) Rodillos calibradores de cordón finales; (2) matrices formadoras de caramelo. (Robert Bosch GmBH, Div. Hamac-Höller).

Gradual y cuidadosamente conforme comienza la operación de formado, hasta que se formen piezas bien definidas del calibre deseado. Debe evitarse una presión extrema debido que esto causará un desgaste prematuro de las matrices y de la unidad formadora. Esta presión excesiva también puede causar la expansión de la pieza moldeada, con una distorsión o agrietamiento resultante. Los intentos para obtener un peso menor por pieza al aumentar la presión sin reducir el diámetro del cordón resultan en fracaso, debido a que el peso de la pieza de caramelo puede reducirse solamente al disminuir el diámetro del cordón. Antes de que inicie el ciclo de moldeado las matrices deben calentarse para evitar que la superficie de la pieza formada se enfriar demasiado rápido y desarrolle grietas (Figura N° 121).

L. Enfriamiento

La pieza de caramelo debe ser enfriada tan rápido como sea posible después de que sea formada para evitar que pierda su forma [4]. La temperatura de enfriamiento no debe caer bajo de 15 °C

Durante esta operación debido a que el aire que está demasiado frío causará que la superficie de la gragea se enfriar más rápido que el interior, una situación que crea tensión y estiramientos en la gragea, resultando en el agrietamiento y formación de bolsillos de aire.

Las grageas, después de su formación, son eyectadas de la máquina formadora sobre una correa de enfriamiento (Figura N° 122). Esta línea de enfriamiento puede ser un transportador individual o múltiple [4]. Se prefieren los transportadores de cordón múltiple debido a que conservan espacio (Figura N° 123). Las correas múltiples están diseñadas de tal forma que la primera cordón más delgada (6 a 8 pulgadas de ancho) corra tan rápido como la máquina de formación. Al final de esta correa existe una quebradora que romperá el caramelo si está adherido entre sí-y al mismo tiempo distribuirá las grageas uniformemente a través de una segunda correa (2 a 3 pies de ancho) que viaja a una velocidad mucho más lenta que la primera. Al final de la segunda correa, el producto es transferido a una tercera correa, que es más ancha que la segunda (3 a 4 pies) y la cual viaja a una velocidad aún menor. El tiempo de viaje para las grageas sobre las correas de enfriamiento se calcula de tal forma que cuando el producto alcance el final, este enfriado debajo de los 35 °C. La duración del tiempo de enfriamiento dada al producto depende del espesor del caramelo, debido a que todo el calor debe ser extraído desde el interior hacia el exterior; entre más grueso sea el producto, más lentamente se libera calor. La temperatura de enfriamiento debe estar controlada y la humedad relativa debe mantenerse a 35%. Cualquier desviación de este valor debe considerarse también cuando se ajustan las velocidades de las correas de enfriamiento. Estos tres aspectos (espesor de la gragea, temperatura del aire de enfriamiento y humedad relativa) deben considerarse para producir grageas con un mínimo de aplanamiento o agrietamiento por estrés.

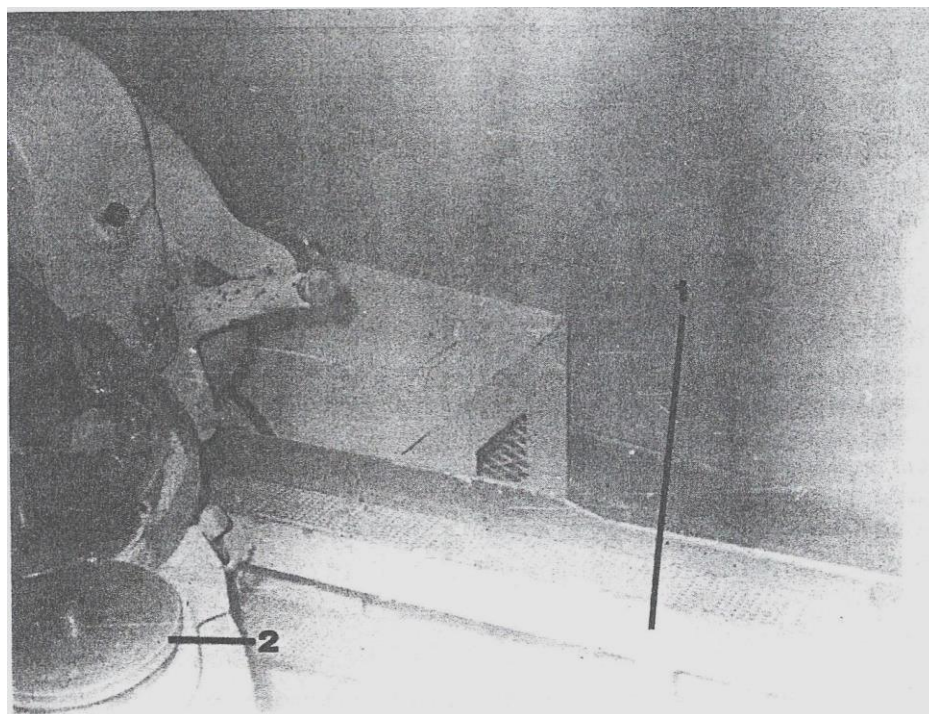


Figura N° 116. Máquina formadora de gragea automática. (1) rampa de dicción que transporta las grageas fuera de la máquina formadora hacia el túnel de enfriamiento; (número) rodillos calibradores finales posicionados antes de que la base de caramelo entre a la máquina formadora. (Warner-Lambert Co.)

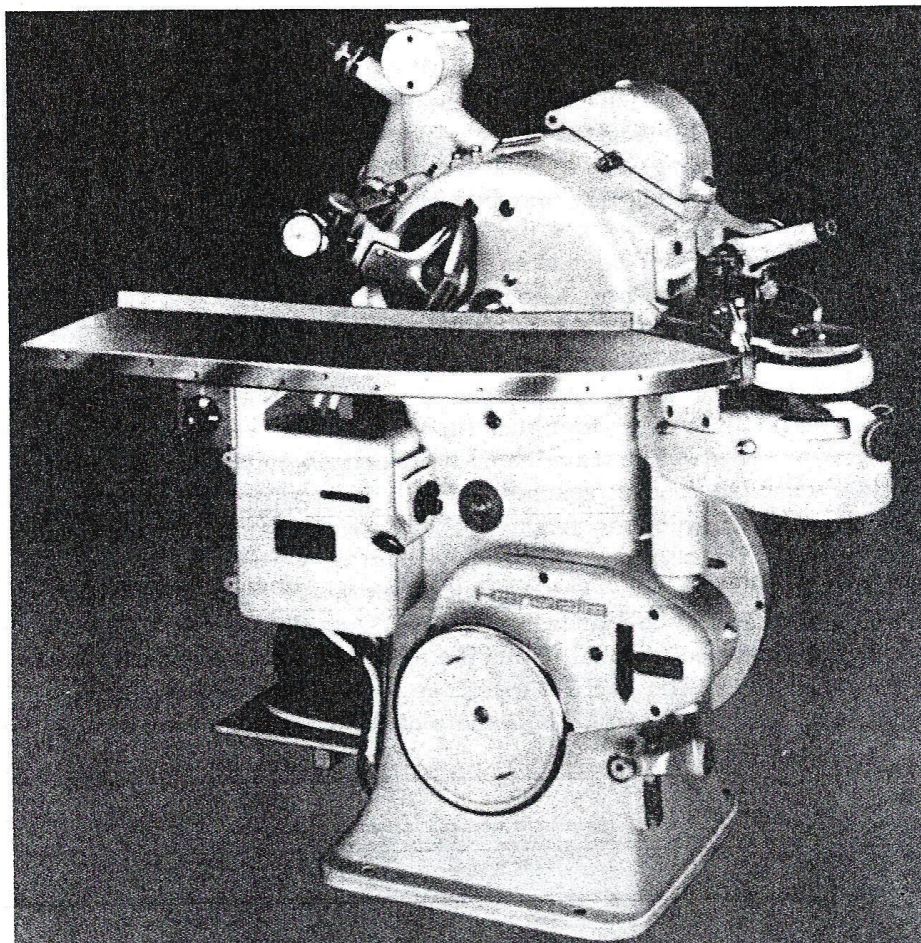


Figura N° 117. Máquina formadora de grageas Super Robust produce grageas de caramelo sólidos de todas las formas y tamaños sin juntas. (Robert Bosch GmbH, Div. Hamac-Höller).

Se sopla aire sobre el producto a una temperatura de 15 a 20 °C, a una velocidad de 1500 a 3500 pies/minuto (velocidad normal 2000 pies/minuto) conforme las grageas pasan a través de las correas de enfriamiento [4]. Un gradiente de temperatura de enfriamiento gradual a través de la correa puede usarse también en vez de los uniformes 15 a 20 °C. Esta reducción gradual en la temperatura reduce el agrietamiento de la gragea por estrés. La humedad relativa en el área de enfriamiento debe mantenerse entre 35 y 40%. Grandes diferencias en la humedad relativa pueden incrementar la incidencia de condensación de humedad sobre la superficie de las grageas.

M. Calibración de Grageas

La calibración de grageas es la operación donde todo el material de mayor o menor tamaño es removido, dejando solamente aquellas grageas del tamaño específico. El procedimiento de calibración (junto con el proceso de mezcla de la base de caramelo que determina la uniformidad

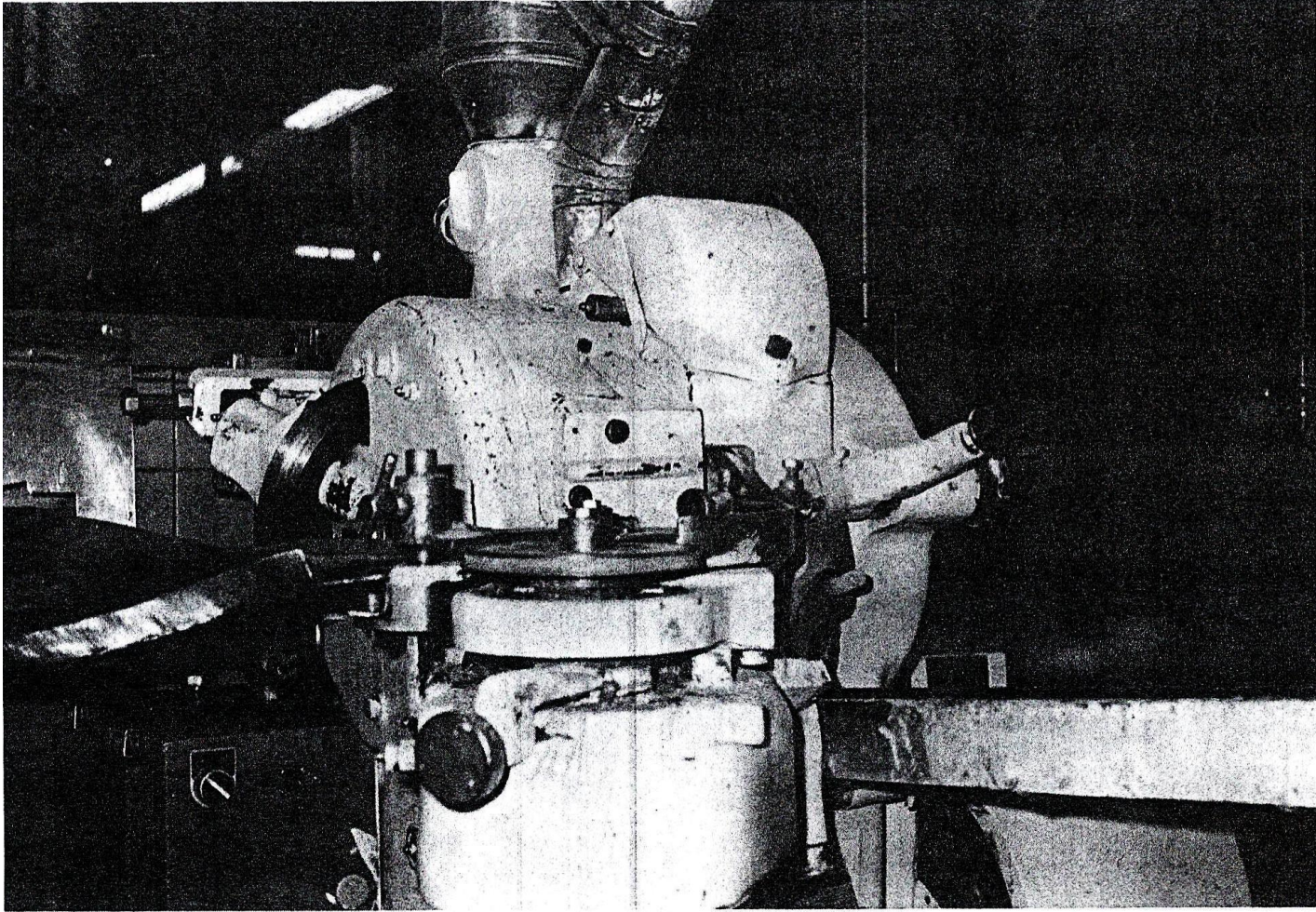


Figura N° 118. Máquina formadora de gragea Super Robust. Pueden formarse de 925 a 1675 lb de grageas por hora. La Super Robust tiene una aceleración de 3 velocidades. (Warner-Lambert Co.)

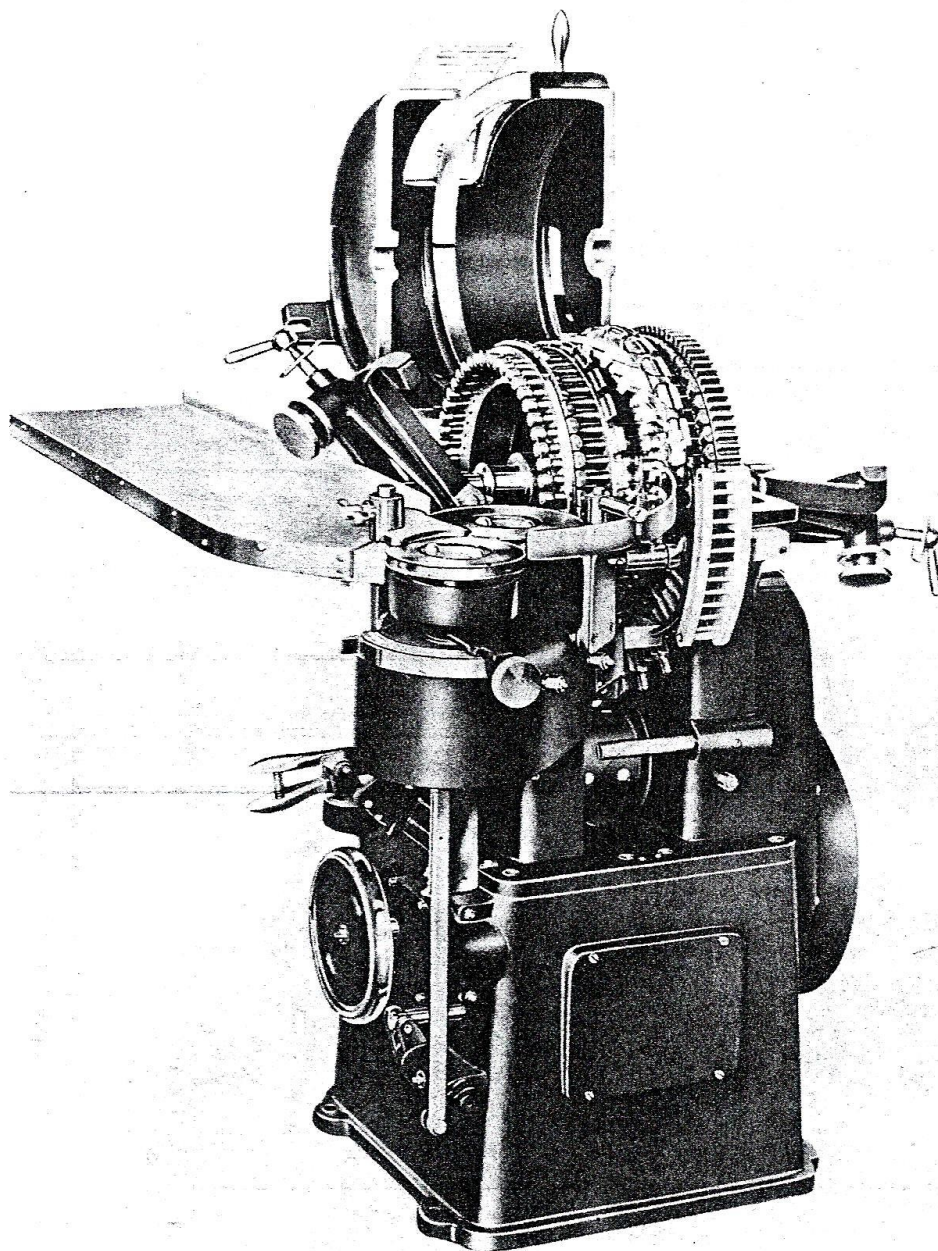


Figura N° 119. Máquina formadora Super Rostoplast produce grageas en un amplio rango de tamaños y formas. Producción: 450 a 707 lb/hr. (Robert Bosch GmbH, Div. Hamac-Höller).

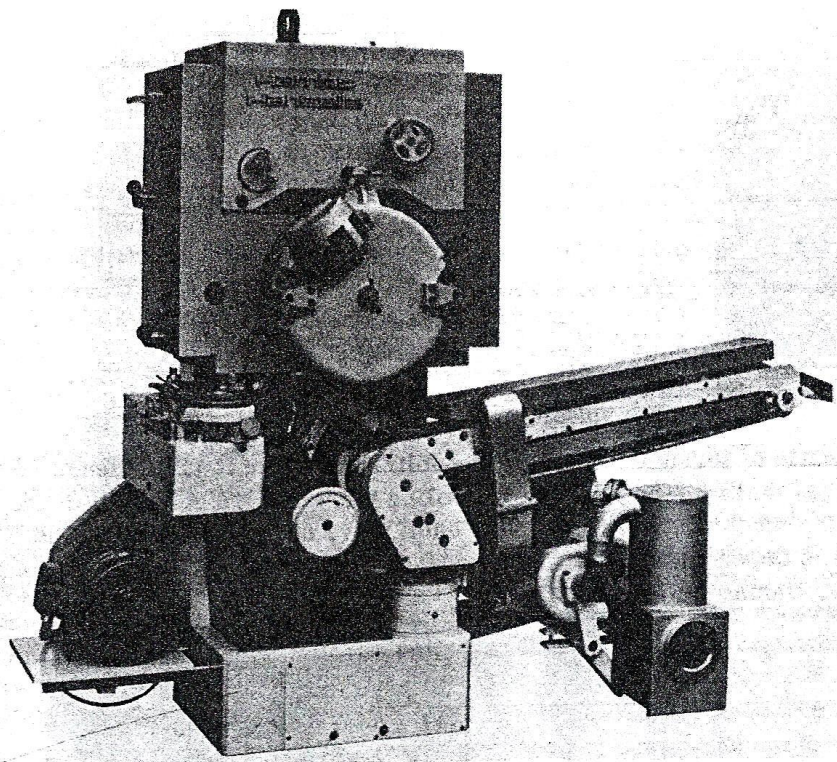


Figura N° 120. Uniplast 160C: máquina formadora de grageas automática, vista cerrada. Producción de grageas: 745 a 2200 lb/hr; motor de 4 velocidades. (Robert Bosch GmbH, Div. Hamac-Höller).

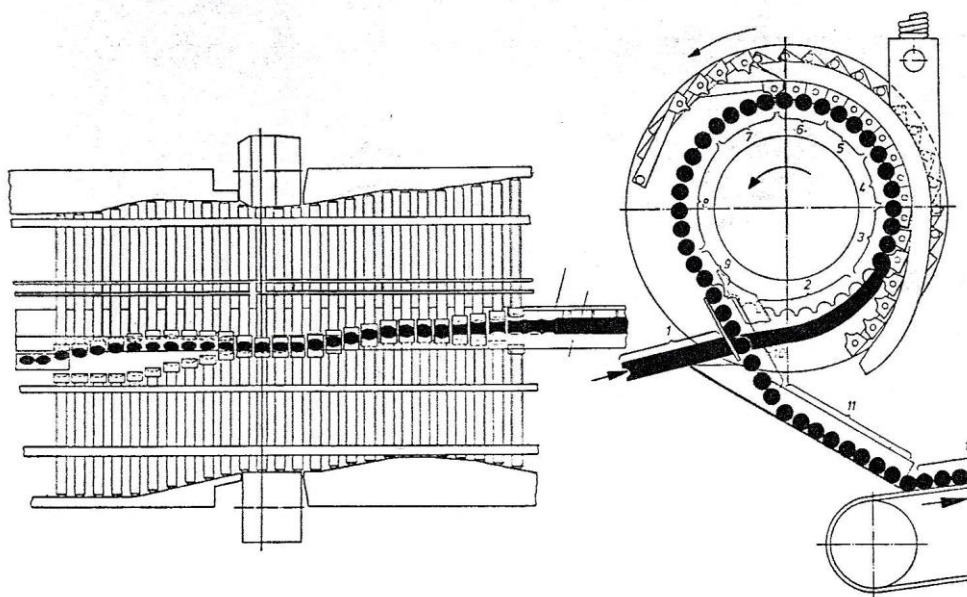


Figura N° 121. Esquema de la operación de formación de grageas. (1) alimentación de cordón, (2) entrada de cordón, (3) fue formado de cordón, (4) separación, (5) pre formado de dulce en lengüeta, (6) inserción dentro del anillo de matriz, (7) estampado en el anillo de matriz, (8) liberación de estrés, (9) eyección, (10) canal, (11) alimentación a través de una correa distribuidora, y (12) correa de distribución. (Robert Bosch GmbH, Div. Hamac-Höller).

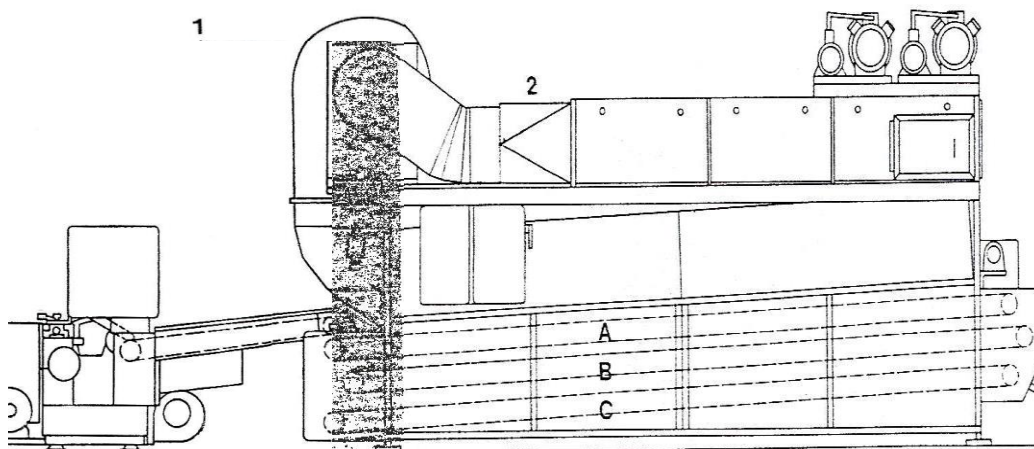


Figura N° 122. Esquema de la operación de formación de grageas y enfriamiento. (1) Máquina formadora de grageas; (2) túnel de enfriamiento transportador de correas múltiples. La correa A se mueve a la velocidad de la máquina formadora. Las correas B y C se mueven cada una a índices menores. La velocidad final de correa depende del tiempo necesario para enfriar el producto. (Robert Bosch GmbH, Div. Hamac-Höller).

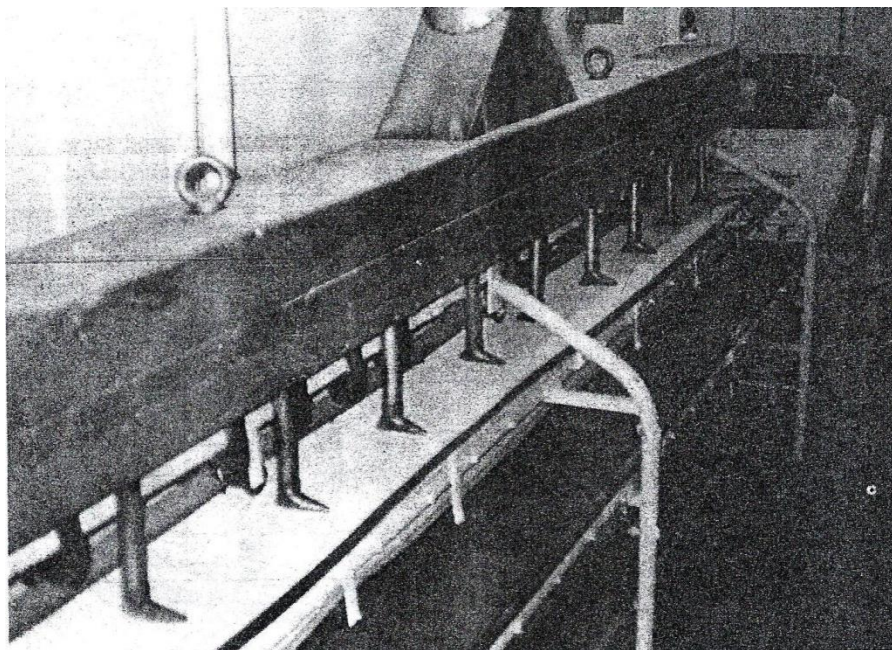


Figura N° 123. Túnel de enfriamiento de correas múltiples. (Warner-Lambert Co.)

De distribución de medicamento a través de la masa) se considera una operación extremadamente importante, debido a que un peso apropiado de gragea indica cuánto medicamento se entrega al paciente por dosis unitaria.

Como se describió en la sección II. K, el diámetro del cordón de caramelo, y no la fuerza de compresión, determina el peso final de la gragea. Ajustes en la fuerza de compresión

Pueden modificar el espesor de la gragea (calibre) dentro de ciertos límites estrechos; pero (a diferencia de la preparación de tabletas) los ajustes para peso y tamaño no pueden hacerse en el formador de grageas durante la operación de formado, debido a que la máquina formadora moldeará el cordón de caramelo en la forma de las matrices conforme pasa a través-sin importar el diámetro. Estirar o comprimir el caramelo durante la operación de calibración de cordón antes de la entrada a la máquina formadora resulta en la producción de grageas ya sea muy livianas o muy pesadas. Debido a que la operación de formado moldea grageas a tamaño, el control del peso de gragea depende del control del tamaño de la pieza. Las grageas formadas en el rango de tamaño deseada también se formarán en un rango de peso específico. Esta relación es la base de la operación de calibración; el peso de la gragea está relacionado a su tamaño.

La operación de calibrado consiste en la recolección del producto conforme abandona la correa de enfriamiento y lo transfiere (figura N° 124) a una serie de rodillos contra rotatorios que están separados a través de un ajuste de calibre (figura N° 125). La primera porción de los rodillos donde son depositadas las grageas está separada solamente de forma ligera, de esta forma permite que solamente las grageas más pequeñas de lo normal puedan expulsarse a través de los, hasta donde son recolectadas en depósitos de recuperado. Trozos de piezas formadas incompletas o quebradas también se recolectan, igualmente lo hacen trozos de cordón de caramelo estirada. La abertura entre los rodillos se amplía gradualmente conforme las grageas continúan su recorrido hacia abajo en toda la longitud del rodillo de tal forma que, en un área que comienza cerca de un tercio de la distancia total del rodillo, la distancia entre los rodillos se abre lo suficiente para permitir que las grageas dentro de la especificación de tamaño deseada pasen a través de ellos-hacia donde son recolectadas en cazuelas, identificadas con una designación de lote y son mantenidas para ensayo y empaque.

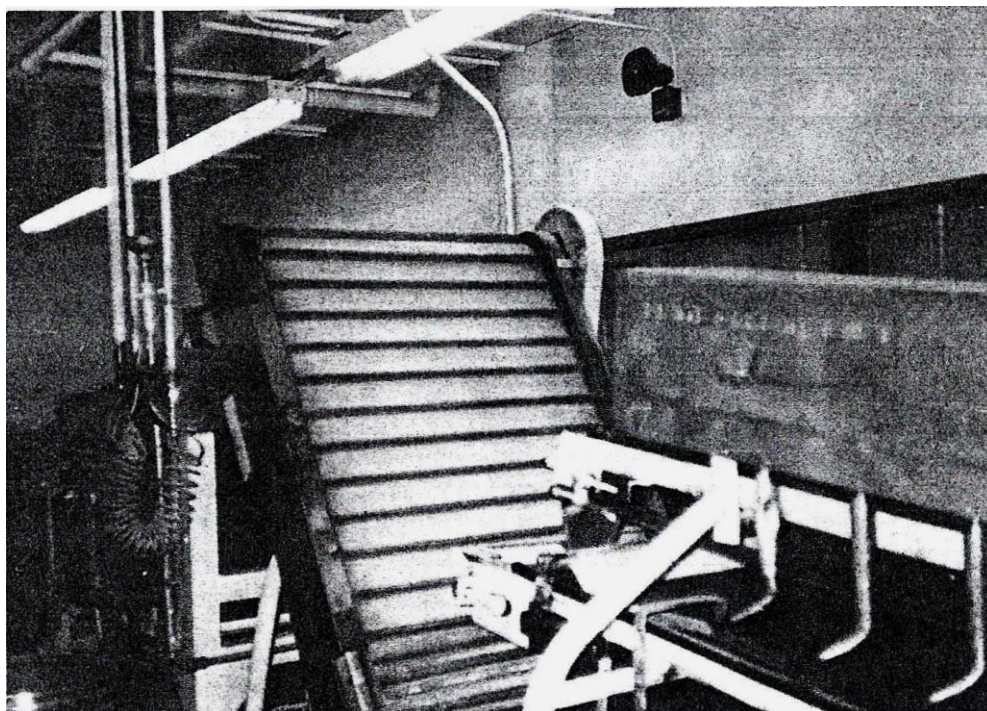


Figura N° 124. Las grageas enfriadas son transferidas a un elevador para que se muevan hacia los rodillos de calibrado. (Warner-Lambert Co.)

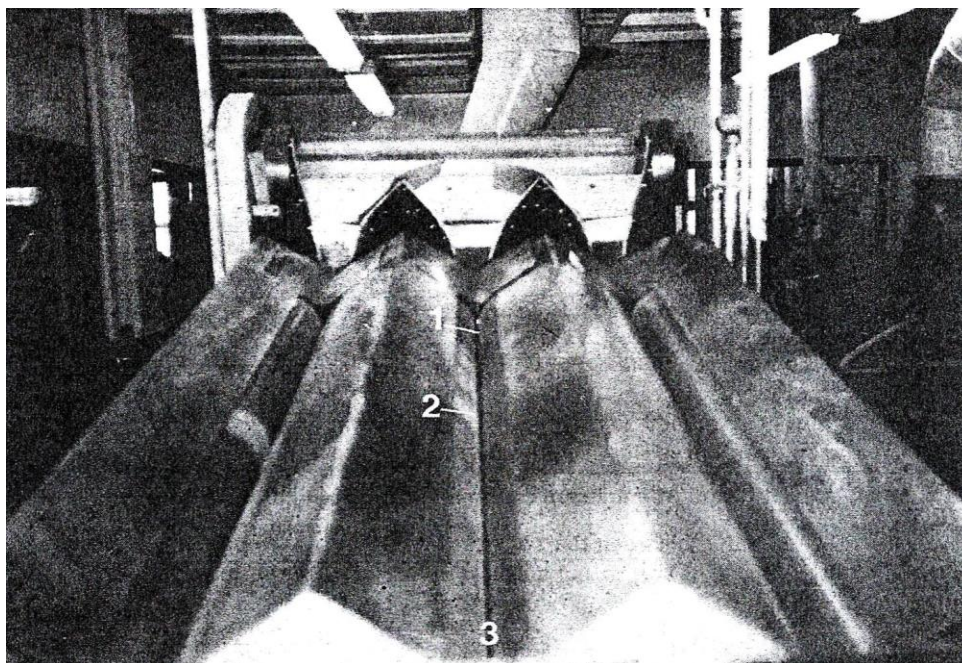


Figura N° 125. Operación que calibrado de grageas. (1) Grageas más pequeñas de lo normal son removidas; (2) grageas dentro de la especificación son recolectadas; (3) grageas más grandes de lo normal removidas. (Warner-Lambert Co.)

Las grageas que son más grandes de lo normal continúan su recorrido hacia abajo del rodillo donde son recolectadas al final en otro tambor de recuperado. Las grageas que están distorsionadas con burbujas de aire superficiales o con gránulos de azúcar adheridos a la superficie, las grageas con burbujas formadas debido a la carbonización, “dobles”, o cualquier pieza deformada o grande también son recolectadas en este tambor. La velocidad a la cual las grageas pasan hacia abajo sobre la longitud de los rodillos calibradores puede ajustarse de tal forma que las piezas más pequeñas de lo normal no sean transportadas al área donde es recolectado el producto de tamaño adecuado y que las grageas de tamaño adecuado no sean transportadas con las piezas más grandes de lo normal.

N. Almacenamiento de Grageas

Las grageas de tamaño adecuado son recolectadas en depósitos individuales etiquetados e identificados con las bases del lote. Se transfieren a un área de acondicionamiento que se mantiene una temperatura de 15 a 20 °C y a una humedad relativa controlada de 25 a 35%, para su almacenamiento hasta que el producto sea aprobado por el departamento de control de calidad para su empaque.

O. Estufa de Proceso Continuo

Una modificación reciente de la estufa de procesamiento del lote continuo involucra la remoción de la marmita de recolección y su reemplazo con una correa de movimiento continuo de acero

Inoxidable calibrada para transportar la base de caramelo lejos de la estufa a una velocidad predeterminada en un caudal firme y sin quebrar (Figura N° 126).

1. Método de Operación

La Figura N° 127 ilustra esquemáticamente la operación de una estufa de proceso continuo.

La preparación de la base de caramelo-desde el engranaje inicial de medición de azúcar y jarabe de maíz, precocción, recolección en la olla central, bombeo a través del bobina de cocción en el compartimiento de vapor, cocción y remoción de vapor en la cámara intermedia, hacia el secado por vacío-es idéntico al proceso descrito para el método del lote continuo de preparación de base de caramelo. A diferencia de la base de caramelo en el proceso de lote

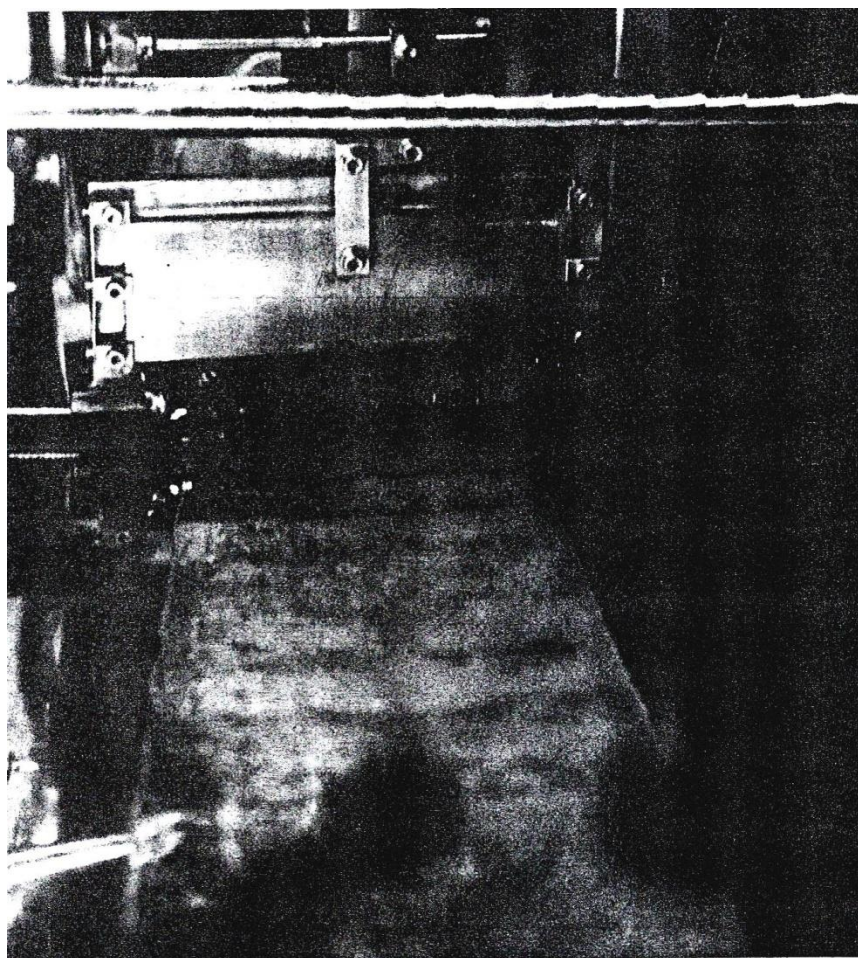


Figura N° 126. Estufa de proceso continuo. Base de caramelo entrando a la correa de enfriamiento y mezclado. (Robert Bosch GmbH, Div. Hamac-Höller).

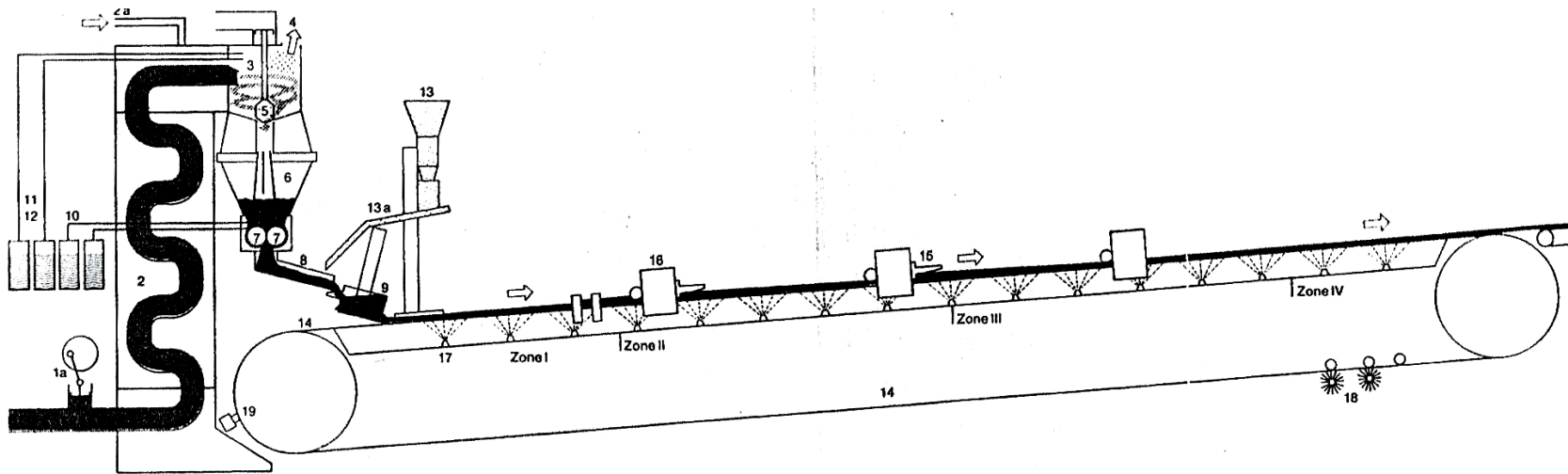


Figura N° 127. Esquema de una estufa de proceso continuo. Estufa: (1) solución precocida azúcar-glucosa, (1^a) bomba, (2) compartimiento de vapor, (2a) alimentación de vapor, (3) cámara intermedia, (4) remoción de vapor, (5), válvula, (6) cámara de vacío, (7) unidad de remoción continua de azúcar, (8) rampa de entrega calentada, (9) depósito de mezclado, (10) bomba dosificadora (unidad de adición, remoción), (11) bomba de dosificación (adición, cámara intermedia), (12) bomba de dosificación (adición, cámara intermedia), (13) unidad de alimentación de polvo, (13a) rampa de adición, entrega. Banda amasadora y transportadora: (14) banda de acero (transportadora), (14a) cornisa de perfil, (14b) montaje, (14c) rueda guía, (15) arado, (16) estación de amasado (volteado y amasado), (17) dispositivo de templado (chorros de agua), (18) estación de lavado y (19) estación de engrasado. (Robert Bosch GmbH, Div. Hamac-Höller).

En lugar de ser recolectada en una marmita de cobre o de acero inoxidable, la base de caramelo se extrae continuamente en una tira delgada (6 a 8 pulgadas de ancho) pasándola a través de los rodillos de remoción contra rotatorios dentro de una rampa de entrega calentada (figura N° 128). La masa actúa como un agente sellador entre la cámara de vacío y la atmósfera conforme la base de caramelo salga de la estufa. Es a través de este diseño que se mantiene un continuo vacío aún cuando el material está siendo liberado de la cámara. Junto con la remoción de la base de caramelo cocida de la cámara de vacío, se inyecta sabor dentro del centro del cordón de base de caramelo conforme abandona la estufa, a través de dos o cuatro bombas medidoras dosificadoras.

Un ajuste preciso en los puertos de inyección es crítico para asegurar una envoltura completa del sabor con la base de caramelo, para minimizar la pérdida de sabor a través de vaporización. La base de caramelo saborizada cae desde la estufa hacia un cabezal rotatorio en forma de cono de velocidad variable, el cual efectúa un mezclado inicial del sabor dentro de la base de caramelo. La velocidad del cabezal cónico se ajusta de acuerdo a la cantidad de sabor agregada y de la eficiencia de la incorporación del sabor dentro de la base de caramelo. El caramelo, después que se ha completado su mezclado inicial, se desliza sobre una rampa de entrega calentada por vapor sobre un cinturón de acero inoxidable de movimiento continuo, donde se mezclan nuevamente y se calibra a través de una serie de tres conjuntos de arados y rodillos (Figura N° 129). El caramelo se temple uniformemente conforme se mueve a través de la correa transportadora, a través de la acción de mezclado así como también por aspersión de agua de temperatura controlada en el lado inferior de la correa. Los gradientes de temperatura pueden controlarse al ajustar la temperatura del agua.

La temperatura de la base es de 130 a 135 °C conforme el caramelo abandona la estufa. El caramelo a esta temperatura se encuentra en un estado fluido, de tal forma que después del mezclado inicial a través de la cabeza cónica, se distribuye uniformemente a lo largo del ancho de la rampa calentada (18 a 24 pulgadas) antes de ser transferido a la correa. Puede depositarse un acidulante (si se desea) dentro del caramelo durante su paso a lo largo de la rampa calentada por vapor (4 a 5 pies) a través de un broca de dosificación vibradora precalibrada [27]. Una vez que la base de caramelo se encuentra sobre la correa de acero inoxidable móvil y lubricada, el acidulante y el sabor son mezclados e introducidos en ella, a través de una serie de tres conjuntos de arados y rodillos estacionados a intervalos uniformemente espaciados a lo largo de la correa. El cordón es de 6 a 10 pulgadas de ancho cuando se haya completado el mezclado y la base de caramelo se encuentra al final de la correa donde depositará continuamente dentro del formador de lotes (Figura N° 130). Todos los pasos desde este punto hasta el final del procedimiento son idénticos a los descritos para el modo de fabricación de procesamiento de lotes. Las grageas son recolectadas en una base rutinaria de tolvas de almacenamiento etiquetadas de acuerdo a la porción del lote del cual las grageas fueron fabricadas. Luego se mantienen en un área de cuarentena hasta que se completen las pruebas analíticas y microbiológicas.

2. Mezclado de arado y rodillo

Las grageas producidas en una estufa de procesamiento continuo son más brillantes en color y más claras en apariencia que las producidas por procesamiento de lote debido a que el mezclado por arado y rodillo es más suave. La masa se mezcla una temperatura más alta, de esta forma atrapando menos aire que se asocia con el mezclado manual o el mezclado mecánico a través de máquinas mezcladoras tipo Berks. También, no se mezcla ningún recuperado sólido molido dentro del lote-un procedimiento que enfría rápidamente la base de caramelo e incrementa la incidencia de atrapamiento de aire y opacidad de la base de caramelo. A la vez, la minuciosidad del mezclado que resulta de la combinación del arado y el rodillo es menor que la obtenida con los procedimientos de procesamiento de lote manuales o mecánicos. Esto no es una desventaja en situaciones donde solamente se agregan a base del caramelo el sabor y un acidulante (si se necesita) después de que se completa la cocción.

Descripción (cocina)

1. bomba de cilindros gemelos
2. cámara de vapor
3. cámara intermedia
4. extractor de vapor
5. rodillo de válvula
6. cámara de vacío
7. unidad de remoción continua de azúcar
8. trampa de entrega calentada
- 10 a de bombas de dosificación para sabores y colores se
- 10a adición de sabor
- 11a adición de color o ácido líquido

Cocina con unidad de remoción de azúcar continua

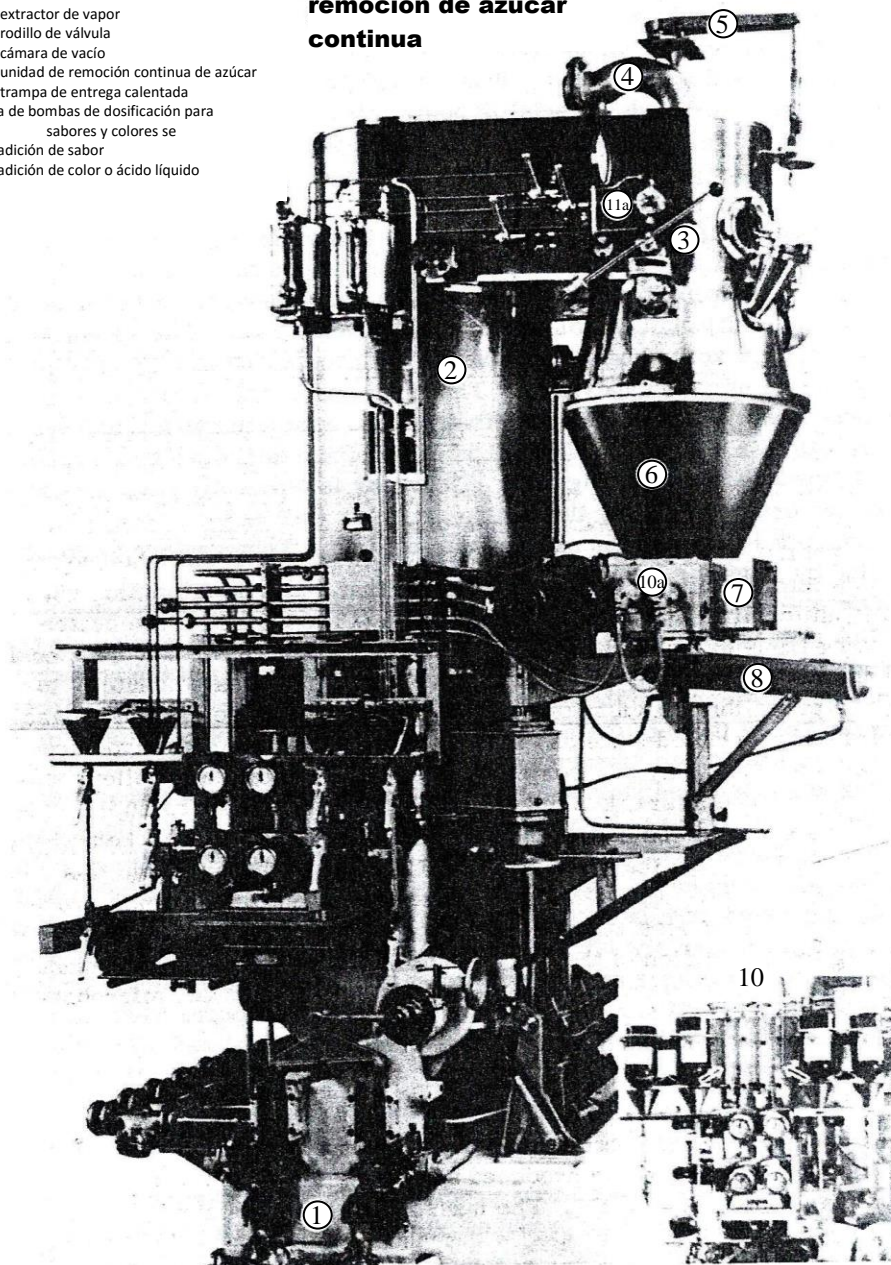


Figura N° 128. Estufa con unidad de remoción continua de azúcar. (Robert Bosch GmbH, Div. Hamac-Höller).

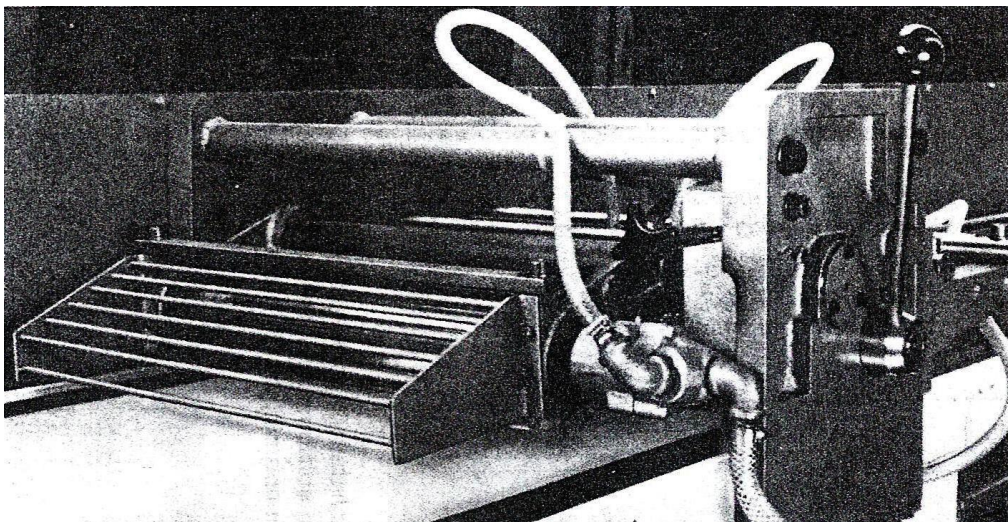


Figura N° 129. Mezclador de arado y rodillo. Esta unidad es enfriada a través de agua circulante.

Los rodillos están ajustados en sus bordes inferiores con tiras intercambiables de teflón para evitar daño a la correa de acero. Los rodillos o ajustables para obtener una masa de azúcar de un espesor predeterminado. (Robert Bosch GmBH, Div. Hamac-Höller).

El tipo de mezclado menos energético encontrado con arado y rodillo limita la cantidad y consistencia del material que se puede mezclar eficientemente dentro de la base de caramelo. (Materiales acuosos o materiales que son pegajosos son difíciles de incorporar). Para ayudar aliviar esta limitación, los medicamentos y colores se agregan con recuperado a través de la estufa o se bombean hacia la cámara intermedia. Sin embargo, se deben investigar métodos alternos de adición si los medicamentos o colores son sensibles a la temperatura o reaccionan con la base de caramelo.

3. Procedimientos de adición de color y medicamentos

Cuando el formulador debe agregar colorantes que muestran una distorsión del color o desvanecimiento debido a sensibilidad a la temperatura o reactividad con los componentes de la base de caramelo, los colorantes pueden disolverse o suspenderse en glicerina y ser agregados a la base de caramelo después de la cocción, a través de una de las bombas dosificadoras medidoras disponibles, para inyectar sabor dentro de la masa conforme abandona la estufa (ver inserto en la Figura N° 128).

La adición de medicamentos de la misma forma que la adición de acidulantes (rociado sobre la superficie de la base de caramelo) no es práctica, debido a la falta de control adecuado o sensibilidad en el mecanismo de broca de dosificación vibratorio. Si la dosis del medicamento es a un nivel bajo (menos de 5.0 mg por dosis) y la solubilidad o dispersabilidad del medicamento se presta para la preparación de una solución o dispersión de alto contenido de sólidos pero de libre flujo (el "índice" de adición o dispersión de la solución de medicamento a la base de caramelo debe ser menor de 2 lb por 100 lb de base de caramelo terminada), el fármaco debe agregarse a través de una de las bombas medidora de dosificación, conforme la base de caramelo abandona la estufa o ligeramente después del punto de la adición de sabor. Esto reduce posibles interacciones medicamento-base de caramelo o medicamento-sabor. La adición de ingredientes activos a través del sistema de bombeo requiere una bomba que posea un

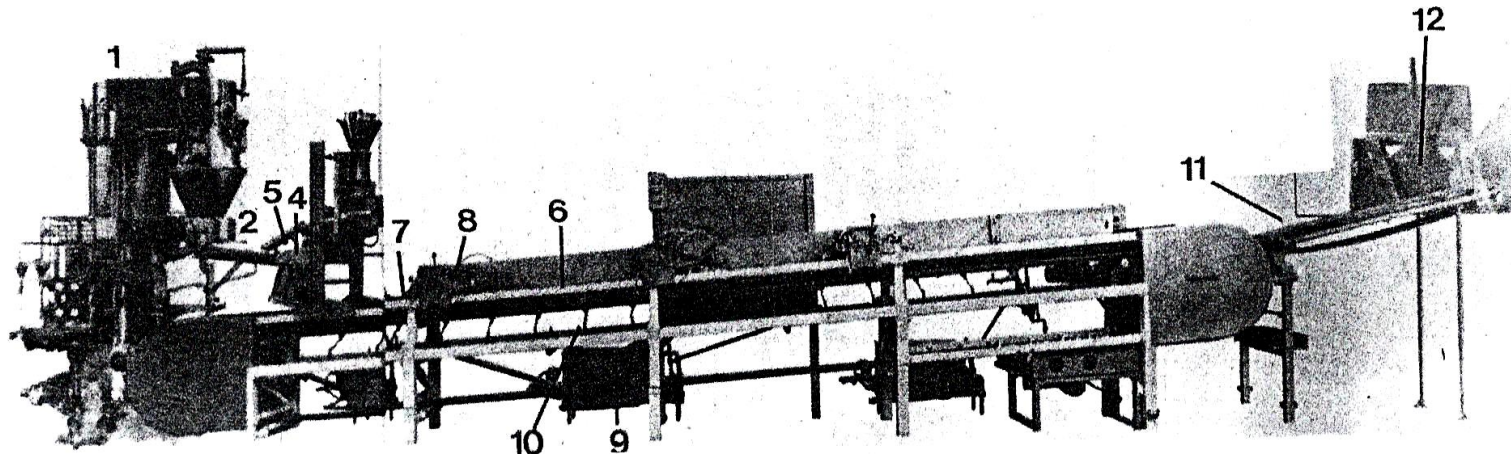


Figura N° 130. Estufa de proceso continuo. (1) estufa continua; (2) rampa de entrega calentada; (3) unidad de alimentación de polvo; (4) depósito de mezclado; (5) rampa de entrega de polvo; (6) banda de acero (transportadora); (7) arado; (8) estación de amasado; (9) dispositivo de templado enfriado con agua; (9) chorros de agua; (11) elevador para transferir la base de caramelo hacia el formador de lote; (12) base de caramelo entrando al formador de lote. (Robert Bosch GmbH, Div. Hamac-Höller).

alto grado de sensibilidad para asegurar una adición homogénea de medicamento dentro de la base de caramelo. Esto garantiza una distribución uniforme del fármaco a través de la operación de fabricación. Se deberá anexar un flujómetro o indicador para las adiciones del líquido a modo de controlar el consumo de la mezcla de fármaco; si las bombas de dosificación provistas con la estufa de proceso continuo son para ser utilizadas en la entrega de medicamentos a la base de caramelo.

La solución o dispersión que contiene el medicamento, así como también cualquier solución o suspensión de color, debe ser calentado de 110 a 120 °C antes de su adición para evitar la formación de costras o endurecimiento localizados de la masa de caramelo en el punto de inflexión. Esta formación de costras puede resultar en una distribución no uniforme del color o medicamento y puede bloquear los puertos de inyección de la bomba. Resultando en un retraso del flujo de la solución de medicamento o color. Los sabores necesitan calentarse solamente de 50 a 60 °C (se ha incorporado a la máquina un sistema de calentamiento de sabor en glicerina) antes de su adición, debido a que las cantidades agregadas son menores y los componentes de sabor son más fáciles de incorporar dentro de la base de caramelo sin problemas de formación de costras.

4. Salida de base de caramelo

La velocidad de la máquina formadora y el tamaño de la pieza de caramelo formada determinan la velocidad a la cual se fijan la estufa y la correa. El índice de producción de base de caramelo y la velocidad de la banda son ajustadas para entregar de 20 a 25 lb de base de caramelo por minuto si se abastece una máquina formadora. Hasta 42 lb de base de caramelo por minuto se pueden fabricar si se alimentan dos líneas de formación. Es posible dividir el cordón de azúcar a través de un dispositivo de corte de tal forma que dos formadores de lote y consecuentemente dos líneas de formación, pueden ser alimentadas con una sola línea de caramelo.

5. Ventajas de la estufa de proceso continuo

La producción de grandes cantidades de base de caramelo (10 t por 8 horas) es factible usando la estufa de proceso continuo debido a que los componentes de la operación de fabricación y formación de caramelo son utilizados de forma cercana a sus capacidades designadas. La cantidad de trabajadores de producción (12 vs. 4), máquinas formadoras (4 vs. 2), estufas de base de caramelo (2 vs. 1) y líneas de enfriamiento (4 vs. 2) necesarios para producir una cantidad dada de producto en un turno de 8 horas usando el sistema de lotes es al menos el doble de lo que se requiera para producir cantidades idénticas en el arreglo de forma continua. La apariencia de la gragea final es elegante toda vez que se produce una pieza casi clara, libre de manchas o burbujas de aire. Los colores son vivos, el atrapamiento de aire y los defectos se reducen debido al templado uniforme del lote y a la eliminación de recuperado sólido (arados y rodillos no pueden incorporar eficientemente recuperado sólido) resulta en la formación de grageas con una mayor resistencia a la granulación. Esto se debe a que la base no es sembrada con polvo de azúcar o cristales de azúcar antes de que se formen las grageas. El resultado es la fabricación de un producto que mantendrá su apariencia original de 2 a 3 veces más tiempo cuando se almacena bajo condiciones idénticas y se empaca en los mismos depósitos que las grageas fabricadas por un proceso de lotes.

6. Desventajas de la Estufa de Proceso Continuo

La fabricación de grageas medicadas en la estufa de proceso continuo no está libre de desventajas. La falla más severa-la que requiere rectificación

Antes de que el producto medicinal pueda ser fabricado usando este proceso-es la falta de controles adecuados durante la producción y las ramificaciones que pueden resultar antes de que se detecten errores humanos o de maquinaria.

A diferencia de los sistemas por lotes, que producen una predeterminada cantidad de base de caramelo que se pesa y revisa antes de la adición de sabores, colores o medicamentos, la estufa de proceso continuo produce un flujo sin quebrar de caramelo. El único método adecuado para determinar la cantidad de base de caramelo producidas durante cualquier período de tiempo específico es quebrar el cordón de caramelo antes que entre al formador de lote y recolectar el producto durante un período de tiempo predeterminado, pesarlo y calcular la salida de base de caramelo por minuto. Se hacen ajustes en la estufa o velocidad de la correa según sea requerido. La revisión normal de cumplimiento del control de calidad se lleva a cabo cada 15 o 20 minutos durante la operación. Un incremento o disminución en la producción de la base de caramelo durante cualquier período de tiempo específico se reflejará en un cambio en la concentración de sabor o acidulante presente en el caramelo (un cambio en la presentación organoléptica), si un medicamento o color se agrega con recuperado durante la cocción. Pero, si se agregan un medicamento o color después de que se forme la base de caramelo, cualquier incremento o decrecimiento significativo en la producción de base de caramelo podría resultar en la producción de grageas con un color indeseable o un producto que está fuera de especificación cuando se ensaya para obtener la concentración de medicamento deseada. La fabricación de 30 a 40 lb de base de caramelo por minuto puede resultar en 450 a 600 lb de grageas de rechazo que se forman antes de que se inicien las acciones de corrección-aún cuando la revisión de rutina de la producción de base de caramelo es obligatoria. El equipo de producción responsable por el mantenimiento del ensamblaje de la estufa debe tomar las precauciones necesarias para mitigar las posibilidades de una producción no uniforme o defectuosa de base de caramelo debido a un mal funcionamiento o falla de la estufa, bomba, válvula, línea de vapor o vacío.

Una segunda desventaja asociada con la producción de grageas a través de una estufa de proceso continuo es el método de adición de sabor. La inyección de sabores líquidos en el punto donde la base de caramelo abandona la estufa, expone el sabor al caramelo a una temperatura que sobrepasa los 130 °C. La situación ideal es inyectar el sabor en el centro del cordón de caramelo conforme abandona la estufa, al posicionar los puertos de inyección de la bomba medidora dosificadora al centro de la masa. Esto podría, en teoría, rodear el sabor con base de caramelo, de esta forma reduciendo las tendencias de vaporización de sabor. Aunque en la práctica, no siempre es posible mantener la posición de los puertos de inyección en el centro de la masa de caramelo cocida, o evitar que porciones del sabor se escapen de la base de caramelo o sean inyectados a través de la masa y se pierdan. (Generalmente tal pérdida es prevalente cuando se inyectan altas concentraciones, mayores de 50 g/min). Existe una tendencia para que el caramelo se separe o se rompa de los puertos de inyección, resultando en un sabor grueso que se añade por aspersión sobre la superficie de la masa. La incidencia de pérdida de sabor debido a este suceso es mayor que 75%. No es práctico agregar sabores más lejos en la correa donde las temperaturas son menores, ya que la acción de mezclado de los arados no es lo suficientemente energética para asegurar una incorporación uniforme del sabor dentro de la base. El mezclado inicial conforme el caramelo se deposita sobre la rampa, tanto como la acción de la cabeza cónica rotatoria, produce un mezclado inicial aceptable que complementa la acción de los arados y rodillos cuando se inyecta el sabor en el punto donde el caramelo abandona la estufa. El sabor tiende a recolectarse sobre la superficie de la base si se adiciona más lejos en la correa y solamente se dobla dentro del centro del cordón, y de esta forma se aumenta la pérdida porcentual y produciendo grageas con bolsillos de sabor líquido atrapados en el centro. La incorporación de sabores como mezcla con recuperado molido y la adición de la masa en la misma forma utilizada para polvos de ácido cítrico (alimentación a través de broca vibratoria) no es práctica debido a que el

Recuperado húmedo no fluirá uniformemente desde el broca. Ocurre aglomeración de la mezcla de sabor-recuperado en la tolva, también, el material que es entregado por la unidad de alimentación de polvo no se mezclará completamente dentro de la base debido a la incapacidad de los arados y rodillos para proporcionar el mezclado vigoroso requerido para incorporar la mezcla de recuperado dentro de la base de caramelo.

La adición de solventes seleccionados (alcohol bencílico, glicerina, propilenglicol) a los sabores para elevar el punto de ebullición de la mezcla ayudará a reducir la vaporización de sabor, pero la concentración de solvente necesaria para lograr esta condición se encuentra en un rango desde la mitad a cuatro veces la cantidad requerida de sabor. La adición de suficiente solvente para disminuir las pérdidas de sabor puede no ser una solución práctica al problema a menos que la cantidad de sabor agregado a la base sea baja (menos de 1.0 g/lb). Esto se debe, a que conforme la cantidad de sabor agregado por minuto se incrementa, también el porcentaje de pérdida de sabor se incrementa debido a la incapacidad del sistema de mezclado para incorporar eficientemente el líquido dentro de la masa. La adición de 0.5 a 1.0 g de sabor por libra de base de caramelo resulta en una pérdida menor al 10%, mientras que la adición de 1.0 a 2.0 g/lb produce una pérdida de sabor del 15 al 20% y más de 3.0 g de sabor agregado por libra puede resultar en pérdidas de sabor en un rango de 40 a 60%.

7. Grageas de Rechazo

Existen dos razones para la formación de niveles más altos de rechazos de grageas cuando productos medicados son fabricados bajo la estufa de proceso continuo que cuando son producidos a través de un proceso de lotes: (1) dificultades de adición de sabor; (2) la posibilidad de la producción de una base de caramelo no uniforme puede producir grageas con niveles de fármaco, sabor o color fuera de especificación. Se pueden producir de 1000 a 1500 lb de grageas antes de que se detecte o se diagnostique un problema potencial y se tomen las acciones correctivas, debido a que la producción de la estufa está usualmente en el rango de 40 a 42 lb de base de caramelo a ser fabricadas por minuto. Si un análisis de las grageas determina que han resultado contenidos de fármaco altos o bajos-que coloca la concentración de fármaco fuera de las tolerancias aceptables, ya sea debido a un pesaje inadecuado de medicamentos, falla de la bomba o descomposición-es posible que 12,000 a 20,000 lb de grageas terminadas puedan producirse antes de que los resultados analíticos determinen que las grageas deben rechazarse por una concentración de fármaco fuera de especificación.

La operación de formación y enfriamiento de grageas probablemente produzca el más alto porcentaje de rechazos en una base continua. El rechazo de productos durante el formado y enfriamiento es una debilidad inherente en todas las producciones de grageas, sin importar el tipo de producción de base de caramelo, pero es proporcional a la salida de producto fabricado por minuto.

Equipo de formación capaz de fabricar hasta 2500 lb de grageas de caramelo por hora se ha desarrollado concurrentemente con equipo de cocción de base de caramelo capaz de producir hasta 2700 lb de base de caramelo por hora. Esta producción de alta velocidad requiere Un abastecimiento ininterrumpido de base de caramelo, debidamente templada y alimentada a través de los rodillos calibradores a un índice uniforme. Cualquier punto caliente o frío que pueda desarrollarse en la masa, o cualquier reducción en la elasticidad de la base de caramelo debido a altas concentraciones de medicamento o solvente o debido a un posicionamiento inapropiado del formador del lote (índice de alimentación a los rodillos calibradores), o cualquier variación de la temperatura en los rodillos o formador del lote colocará este sobre el cordón de caramelo y formará grageas que están fuera del rango de especificado. Pueden hacerse ajustes para resolver esta situación, pero hasta que se hayan hecho, pueden formarse de 200 a 300 lb de grageas más pequeñas o más grandes de lo normal.

Variaciones continuadas en la calidad de la base de caramelo producida resultarán en problemas de formación de gragea, con un incremento en el número de ajustes y rechazos. La maquinaria de formación de alta velocidad también incrementa la incidencia de astillado y pegado de grageas, tanto como el quebrado del producto terminado durante la operación de enfriamiento. La velocidad a la cual las grageas pasan a través de los rodillos calibradores finales también produce una mayor incidencia de grageas rechazadas. La cantidad de grageas que deben calibrarse requieren que los rodillos calibradores estén fijos a una alta velocidad. Esta índice resulta en que 5 a 10% de grageas de tamaño y peso adecuados sean transportadas sobre "el área de depósito" deseada y sean expulsadas con las grageas de tamaño más grande de lo normal. La única forma para recuperar estas grageas es una operación de recalibrado que consume mucho tiempo.

Resumen

La cantidad de recuperado de gragea producido puede exceder la cantidad que puede adicionarse fácilmente de nuevo al proceso (18 a 22%) a menos que pueden instituirse controles ajustados sobre todos los aspectos de la producción de grageas medicadas en una estufa de proceso continuo. Cuando esta situación ocurre, no es práctico-desde un punto de vista de costos de materias primas-fabricar grageas medicadas con este procedimiento. La cantidad de recuperado formado no debe exceder el 10% del producto fabricado si se mantienen controles rígidos en la cantidad de base de caramelo producida por minuto y adición de sabor, color y medicamento, también como las operaciones de formado, enfriado y calibración de grageas.

La estufa de proceso continuo ofrece muchas ventajas en la producción de alta velocidad de grageas medicadas que poseen características organolépticas mejoradas con una vida de anaquel extendida. Este método de fabricación requiere una vigilancia más cercana sobre todo los aspectos asociados con la fabricación de productos que lo que requiere el método por lotes debido a que un error humano o mecánico durante la producción puede volver hasta 15 o 20,000 lb de producto terminado en recuperado de gragea.

III. Formulaciones (grageas de caramelo sólido)

Las siguientes formulaciones representan distintos métodos de fabricación de grageas de caramelo sólido medicadas.

A. Método de Adición Medicamento-Sabor-Recuperado Molido

Cuadro N° 99: Ejemplo 96. Grageas Antihistamínicas (4 mg por gragea de 2.5 g)

Ingrediente	Cantidad
Azúcar líquido (67. 5% p/p sólidos)	88.90 lb
Jarabe de maíz 43° Baumé (80. 5% p/p sólidos)	49.70 lb
Recuperado molido de caramelo (20 a 50 mesh)	3.00 lb
Maleato clorfeniramina	72.75 g
Imitación de sabor de cereza silvestre	75.00 g

Ejemplo 96: (continuación)

Ingrediente	Cantidad
Alcohol bencílico NF	75.00 g
Ácido cítrico (granulado fino)	300.00 g
Cubos de color rojo	10.00 g

El azúcar líquido y jarabe de maíz son medidos por engranajes dentro del disolutor y se precocen a 125 °C. Se realiza la cocción final a 148 °C con un vacío de 710 mmHg para producir 100 lb de base de caramelo con una fracción de 60:40 azúcar/jarabe de maíz. Se disuelve maleato clorfeniramina en una mezcla de cereza silvestre y alcohol bencílico con la ayuda de calor. La mezcla es uniformemente mezclada con el ácido cítrico y el recuperado de caramelo molido. Se agrega color a la base de caramelo cocida en la caldera de recolección; se agrega la mezcla de sabor-fármaco-recuperado sobre la mesa de mezclado. La base de caramelo es mezclada, templada, formada, calibrada en cordón, moldeada, enfriada y calibrada.

B. Adición directa de medicamento

Cuadro N° 100: Ejemplo 97. Grageas Analgésicas (162.5 mg por gragea de 4.0 g)

Ingrediente	Cantidad
Azúcar líquido (67.5% p/p sólidos)	88.90 lb
Jarabe de maíz 43° Baumé (80.5% p/p sólidos)	49.70 lb
Recuperado molido de caramelo (20 a 50 mesh)	2.00 lb
Aspirina (cristales de 100 mesh)	1.850 kg
Imitación de sabor de naranja	35.00 g
Cristales de mentol	50.00 g
Pasta de color naranja	12.00 g

El azúcar líquido y jarabe de maíz son medidos por engranajes dentro del disolutor y se precocen a 120 °C. Se realiza la cocción final a 148 °C con un vacío de 736 mmHg para producir 100 lb de base de caramelo con una la fracción de 60:40 azúcar/jarabe de maíz. Se disuelve el mentol en el sabor de naranja y se mezcla uniformemente dentro del recuperado molido. Se agrega color a la base de caramelo cocida en la caldera de recolección; se agrega la aspirina en la caldera de transferencia y se dobla dentro de la masa; y la mezcla de sabor vio recuperado se agrega sobre la tabla N° de mezclado. La base de caramelo es mezclada, templada, formada, calibrada en cordón, moldeada, enfriada y calibrada.

C. Adición de Medicamento vía Granulación

Cuadro N° 101: Ejemplo 98. Grageas Antitusivas-Descongestionantes (7.5 y 18.5 mg por gragea de 3.5 g)

Ingrediente	Cantidad
Azúcar líquido (67. 5% p/p sólidos)	88.9 lb
Jarabe de maíz 43° Baumé (80. 5% p/p sólidos)	49.7 lb
Recuperado molido de caramelo (20 a 50 mesh)	4.0 lb
Dextrometorfán HBr, 10% adsorbato	1.0 kg
Pseudoefedrina HCl	241.0 g
Aceite de eucalipto NF	150.0 g
Cristales de mentol	170.0 g
Glicerina USP	2.0 lb

El azúcar líquido y jarabe de maíz son medidos por engranajes dentro del disolutor y se precocen a 125 °C. Se realiza la cocción final a 150°C con un vacío de 736 mmHg para producir 100 lb de base de caramelo con una la fracción de 60:40 azúcar/jarabe de maíz. Se disuelve el mentol en el aceite de eucalipto y se mezcla uniformemente dentro de la mezcla de recuperado molido, dextrometorfán Etcheverry, adsorbato y pseudoefedrina HCl Se agrega glicerina y se mezcla hasta que resulte una granulación del libre flujo. Se agrega la granulación a la base de caramelo sobre la mesa de mezclado. La base de caramelo es mezclada, templada, formada, calibrada en cordón, moldeada, enfriada y calibrada.

D. Adición de Granulación Dual para Reducir Incompatibilidades Químicas

Cuadro N° 102: Ejemplo 99. Grageas descongestionantes (15.0 mg por gragea de 4.0 g)

Ingrediente	Cantidad
Azúcar líquido (67. 5% p/p sólidos)	88.9 lb
Jarabe de maíz 43° Baumé (80. 5% p/p sólidos)	49.7 lb
Recuperado molido de caramelo (20 a 50 mesh)	7.0 lb
Fenilpropanolamina HCl	172.0 g
Sabor artificial guinda- menta	150.0 g
Color sombra de guinda (mezcla tipo pasta)	15.0 g
Alcohol bencílico NF	100.0 g

El azúcar líquido y jarabe de maíz son medidos por engranajes dentro del disolutor y se precocen a 125 °C. Se realiza la cocción final a 150°C con un vacío de 736 mmHg para producir 100 lb de base de caramelo con una la fracción de 60:40 azúcar/jarabe de maíz. Se disuelve la fenilpropanolamina HCl en alcohol bencílico con la ayuda de calor

Y se mezcla uniformemente con 4 lb de recuperado molido. El sabor de guinda de aumentar es mezclado uniforme y separadamente con 3 lb de recuperado molido. Se agrega el color a la base de caramelo en la caldera de recolección. La mezcla de fenilpropanolamina HCl-recuperado es agregada a la base de caramelo sobre la mesa de mezclado después que se han completado 60 segundos de mezclado. La base de caramelo es mezclada, templada, formada, calibrada en cordón, moldeada, enfriada y calibrada.

E. Adición de Recuperado Líquido con Color (10% Recuperado)

Cuadro N° 103: Ejemplo100. Grageas Antihistamínicas (10.0 mg por gragea de 2.5 g)

Ingrediente	Cantidad
Azúcar líquido (67. 5% p/p sólidos)	80.00 lb
Jarabe de maíz 43° Baumé (80. 5% p/p sólidos)	44.75 lb
Recuperado líquido (70% p/p sólidos)	14.30 lb
Recuperado de caramelo molido (20 a 50 mesh)	4.40 lb
Difenhidramina HCl	185.00 g
Sabor artificial de cereza silvestre	125.00 g
Ácido cítrico USP, granulado fino	325.00 g
Rojo FD&C No. 40	8.50 g

Se disuelve el rojo FD&C No. 40 en el recuperado líquido. El azúcar líquido, jarabe de maíz y solución de recuperado son medidos por engranajes dentro del disolutor y se precocen a 125 °C. La cocción final le lleva a cabo a 150 °C con un vacío de 736 mmHg para producir 100 libras de base de caramelo con una fracción azúcar/jarabe de maíz de 60:40 y un 10% de mezcla recuperado-color. La difenhidramina HCl se disuelve en el sabor, agregado a una mezcla de ácido cítrico y recuperado molido, y se mezcla hasta que se incorpore uniformemente. La mezcla de sabor-fármaco-recuperado molido se agrega a la mezcla de color-recuperado-base de caramelo en la tabla N° de mezclado. La base de caramelo es mezclada, templada, formada, calibrada en cordón, moldeada, enfriada y calibrada.

F. Adición de Recuperado Líquido con Color y Medicamento

Cuadro N° 104: Ejemplo101. Gragea Anestésica (2.4 mg por gragea de 3.5 g)

Ingrediente	Cantidad
Azúcar líquido (67. 5% p/p sólidos)	71.10 lb
Jarabe de maíz 43° Baumé (80. 5% p/p sólidos)	39.75 lb
Recuperado líquido (70% p/p sólidos)	28.60 lb
Hexilresorcinol	43.75 lb

Ejemplo 101: (continuación)

Ingrediente	Cantidad
Amarillo FD&C No.5	2.50 g
Verde FD&C No.3	2.50 g
Mezcla natural y artificial de yerbabuena	100.00 g
Cristales de mentol	75.00 g
Recuperado de caramelo molido (20 a 50 mesh)	4.00 lb

El amarillo FD&C No.5, verde FD&C No. 3 y el hexilresorcinol se disuelven en el recuperado líquido. El azúcar líquido, jarabe de maíz y la solución de recuperado son medidos por engranajes dentro del disolutor y se precocen a 125 °C. La cocción final realizada a 146 °C con un vacío de 710 mmHg para producir 100 lb de base de caramelo como la fracción de azúcar/jarabe de maíz de 60:40 y un 20% de mezclas recuperado-medicamento-color. Los cristales de mentol son disueltos en el sabor, y agregados a una mezcla de recuperado molido, se mezcla hasta que sean incorporados uniformemente. La mezcla de recuperado molido-sabor es agregada a la mezcla de recuperado-medicamento-color-base de caramelo en la mesa de mezclado. La base de caramelo es mezclada, templada, formada, calibrada en cordón, moldeada, enfriada y calibrada.

IV. Empaque

Los caramelos sólidos son higroscópicos y propensos a absorber humedad de la atmósfera. Los confites, cuando se exponen a condiciones húmedas, son susceptibles a la granulación y al pegado, resultando en un producto con un atractivo reducido para el consumidor. La absorción de humedad en grageas medicadas puede también resultar en una descomposición del fármaco debido a la interacción del medicamento con la base de caramelo, sabor o acidulante.

Los productos de confitería que son comercializados para una atracción masiva y rápido volumen de ventas son producidos con una vida de anaquel esperada de 8 a 12 meses. Las grageas medicadas, por otro lado, deben tener una vida de anaquel esperada de 3 a 5 años. El lugar en el hogar donde el material es almacenado es otro factor que regula la integridad de los productos tanto no medicados como medicados. Los confites son usualmente almacenados en la estufa, mientras que las grageas medicadas son almacenadas en un gabinete de medicinas-una ubicación que expone al producto a ciclos de temperatura y humedad extrema.

La naturaleza higroscópica de la base de caramelo, las condiciones de almacenamiento a las cuales las grageas medicadas están expuestas, el periodo de tiempo a los cuales son almacenados y el potencial para interacciones entre fármacos (debido a la reactividad de los componentes de la base de caramelo) requiere que el empaque ofrezca al producto más que solamente un entorno estético de lo presente al consumidor.

A. Envoltura múltiple individual

La mayoría de grageas medicadas están envueltas individualmente en forma múltiple ya sea con celofán o papel aluminio laminado con papel de seda impregnado con una cera

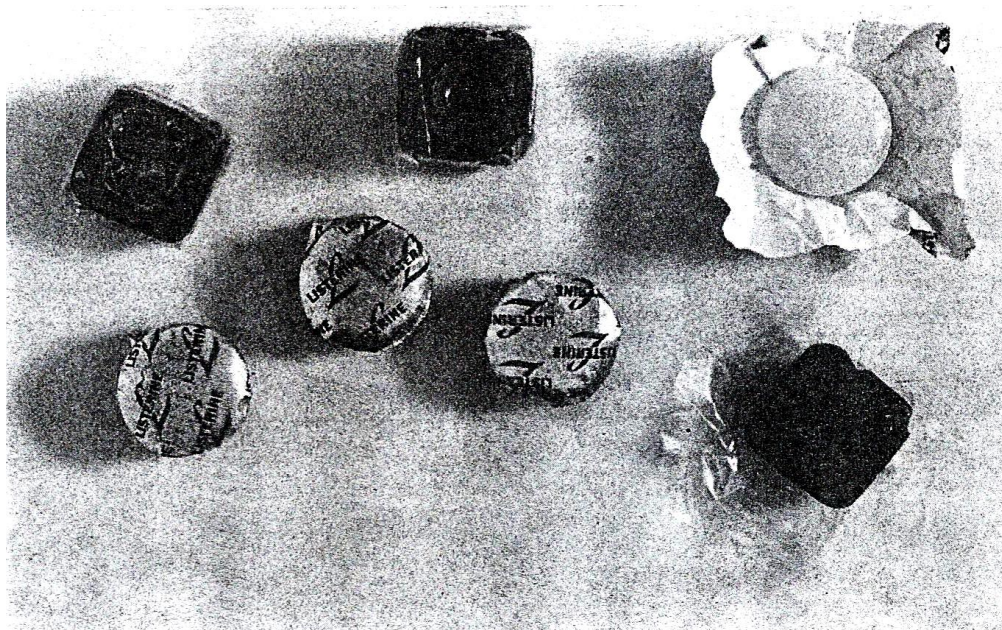


Figura N° 131. Grageas envueltas individualmente en forma múltiple. Las envolturas de papel aluminio laminado o celofán son más comúnmente utilizadas.

Un agente de liberación aprobado para alimentos por la FDA (figura N° 131). Esta cobertura se proporciona más por asuntos estéticos que por ser una barrera protectora contra la humedad, debido a que este tipo de envoltura ofrece solamente una mínima protección a la humedad-en la que resultan espacios abiertos cuando el papel celofán o aluminio se dobla alrededor de las gragea. La producción de una envoltura completamente a prueba de humedad no es práctica desde el punto de vista de costos, velocidad de la maquinaria o eficiencia. La mayor ventaja de este tipo de envoltura es que evita que las grageas se peguen unas con otras y se llenen de polvo o se quiebren durante el embarque, colocación en anaquel o almacenamiento. Este tipo de empaque también ayuda a mantener las grageas en forma higiénica antes de su uso, especialmente si el producto es manipulado o transportado individualmente en el bolsillo o en una cartera [28].

Dos desventajas asociadas con el uso de este envoltorio son: (1) una tendencia de la porción de celofán del laminado en el aluminio a pegarse a la gragea durante un almacenamiento prolongado a una elevada humedad (las grageas que granulan más del 40% se vuelven cada vez más pegajosas y susceptibles a adherirse a la envoltura); (2) el tiempo extra que esta envoltura agrega a la operación de empaque. El proceso de envoltura múltiple es el más lento de todos los procedimientos de empaque debido a que cada gragea debe alinearse mecánicamente y manipularse individualmente (Figura N° 132 y 133). Por el contrario, los beneficios derivados de esta envoltura al aumentar la atracción al consumidor y la confianza en el producto-al profesionalizar el modo de presentación, y eliminar la adhesión de las grageas entre ellas, y reducir la formación de polvo o quebradura de las grageas durante el transporte y almacenaje, y así como también presentar una apariencia uniforme dentro de la caja sin importar el estado físico de las grageas-indica que la envoltura múltiple debe considerarse como una parte integral del empaque de las grageas medicadas.

B. Depósito

El depósito ofrece a las grageas protección del quebrado durante el transporte (figura N° 134) y proporciona un medio conveniente para transporte. Mientras más portátil sea el depósito,

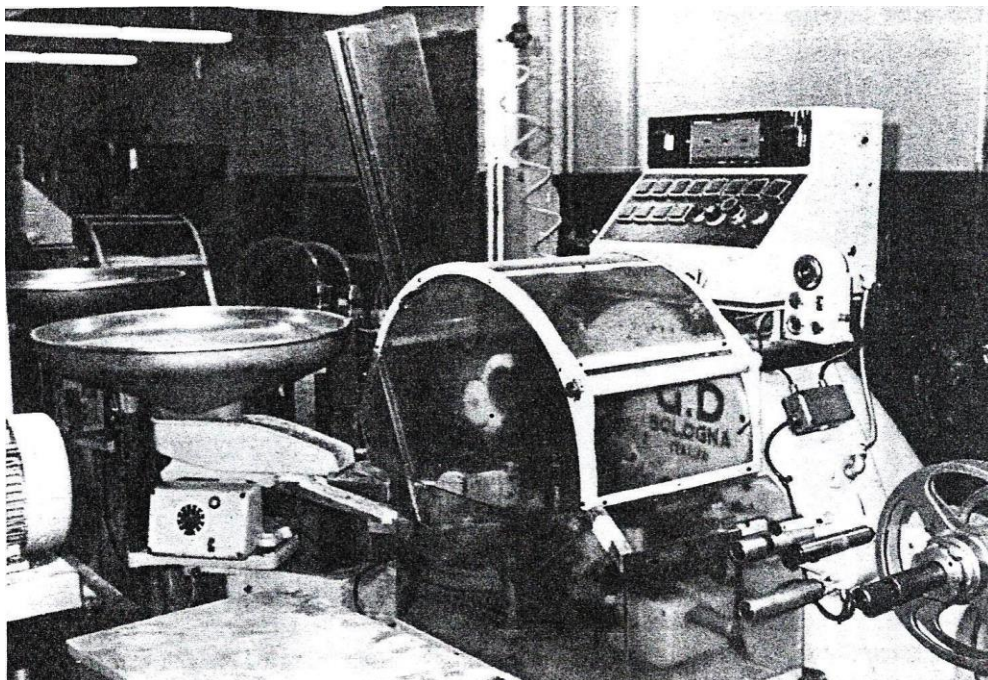


Figura N° 132. G.D. (Bologna, Italia) máquina de envoltura múltiple de grageas. Las grageas sin envolver son almacenadas en la tolva previo al alineado mecánico y pasó dentro de la máquina de envoltura múltiples. (Warner-Lambert Co.)

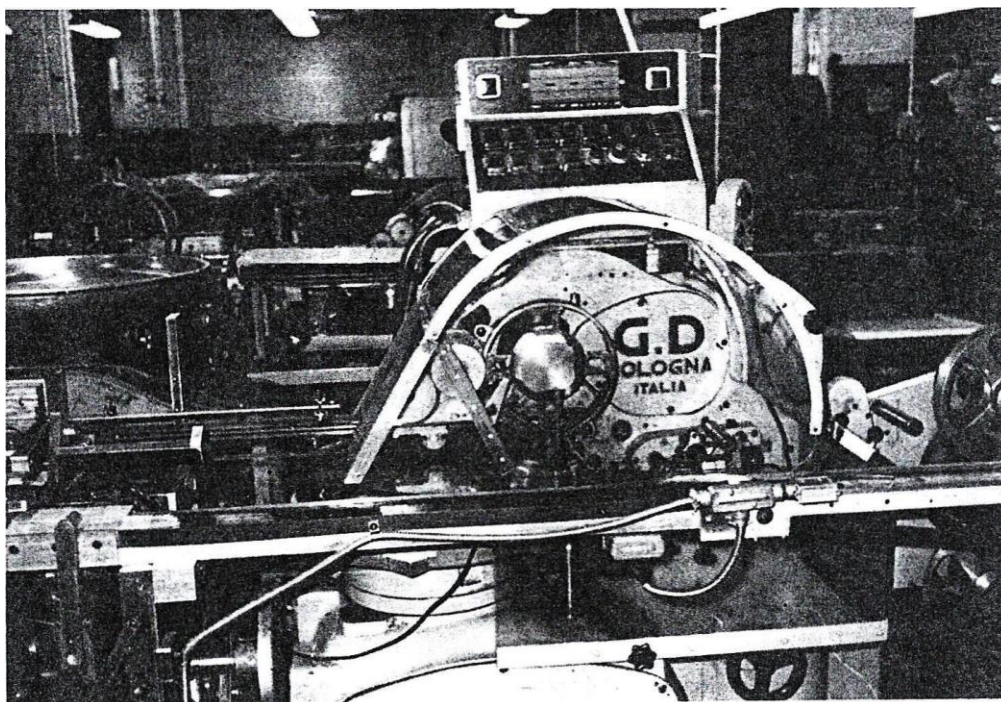


Figura N° 133. G.D. (Bologna, Italia) máquina de envoltura múltiple de grageas. Se grageas envueltas listas para empaque. (Warner-Lambert Co.)



Figura N° 134. Caja de cartón exterior que ofrece protección a los depósitos de comercialización durante la estadía en bodega, almacenamiento y embarque.

Más sencillo será para el usuario mantener una programación uniforme de dosificación (Figura N° 135).

El depósito no ofrece una protección completa contra la humedad debido a que los dobleces finales del empaque no son herméticos. Un recubrimiento de papel sellado encerado incrementará la protección contra la humedad, pero en general, el cartón se utiliza solamente como un medio de protección, exhibición y transporte de las grageas. Un tubo plástico puede ofrecer una mayor protección contra la humedad que el cartón, dependiendo del tipo de resina plástica, espesor y de la integridad del sellado de la tapa con el cuerpo.

C. Recubrimiento de cartón

Recubrir el depósito con celofán, aluminio o papel encerado mejorará la resistencia contra la penetración de humedad del empaque. El cartón recubierto con celofán de nitrocelulosa o envoltura de sarán almacenado a 25 °C con una humedad relativa del 80% mantendrá grageas con una granulación promedio de 40% después de 90 días, conforme que el mismo empaque almacenado sin el recubrimiento de celofán mantendrá grageas que se granularn a un promedio del 90 al 95%. El pegado a la envoltura múltiple se incrementa dramáticamente después de que la gragea se ha granulado un 40% o más. El pegado es tan intenso después de que ocurre una granulación del 80% que el laminado se separará del aluminio y se pegará la superficie de la gragea. Las grageas que han mantenido potencia de fármaco e integridad del sabor se vuelven tampoco atractivas físicamente cuando esta condición ocurre que son inútiles para el paciente (Figura N° 136).



Figura N° 135. Empaques comerciales de producción. Caja de cartón, bolsa de aluminio, tubo de estireno, caja de metal, empaque en tira y rollos son los más comunes en uso.

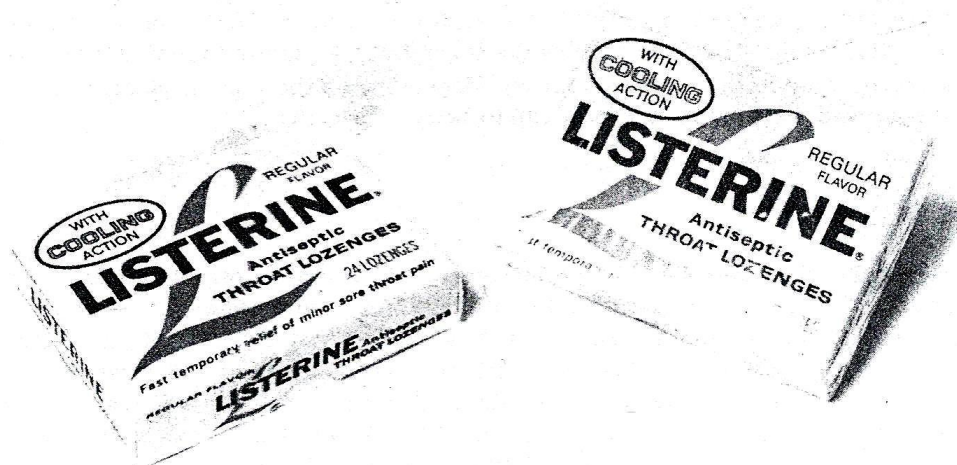


Figura N° 136. Cartón recubierto. La protección contra la humedad provista al contenido depende de la calidad del sello y de los valores de transmisión de humedad de la envoltura.

D. Envoltura combinada

Una porción de la vida de anaquel de cualquier producto toma lugar en una bodega. Una gragea meditada puede, en algunas ocasiones, experimentar de 12 a 24 meses de almacenamiento en una bodega antes de alcanzar al consumidor. La condición de la bodega varían de lugar en lugar, pero en muchas instancias las bodegas no están aclimatadas. Un almacenamiento prolongado en el ambiente puede causar que el producto se granular y se descomponga aún antes de que el producto sea colocado en los anaqueles de la tienda. Un medio de mitigación para esta condición es colocar una envoltura resistente a la humedad cubriendo grupos de cajas. Esta envoltura combinada actúa como una barrera primaria para prevenir un daño prematuro por la humedad debido a la granulación antes de que el producto sea colocado en los anaqueles de los detallistas. El recubrimiento combinado es removido antes de exhibir el producto debido a que su única función es proteger al producto durante el almacenamiento en bodega. Los materiales típicos de recubrimiento combinado e incluyen papel aluminio encerado, envoltura sarán, polipropileno con papel encerado u otros materiales con valores de transmisión de vapor de agua bajo. Una operación revisión rutinaria de la integridad del sello a través de la envoltura combinada se lleva a cabo ya sea por inmersión en agua o procedimientos de prueba al vacío. Un sellado incompleto, dobleces, arrugas o agujeros pueden anular mucha de la protección ofrecida por el recubrimiento combinado. Un recubrimiento combinado eficiente (Figura N° 137) debe ofrecer grageas medicadas con una vida de anaquel adecuada para su almacenamiento a condiciones ambiente, libre de granulación, por un mínimo de 24 hasta 36 meses.

E. Bolsas de Aluminio

Quizás la mejor protección que puede proveerse a una gragea medicada es el empaque en una bolsa de aluminio sellada por calor [29].

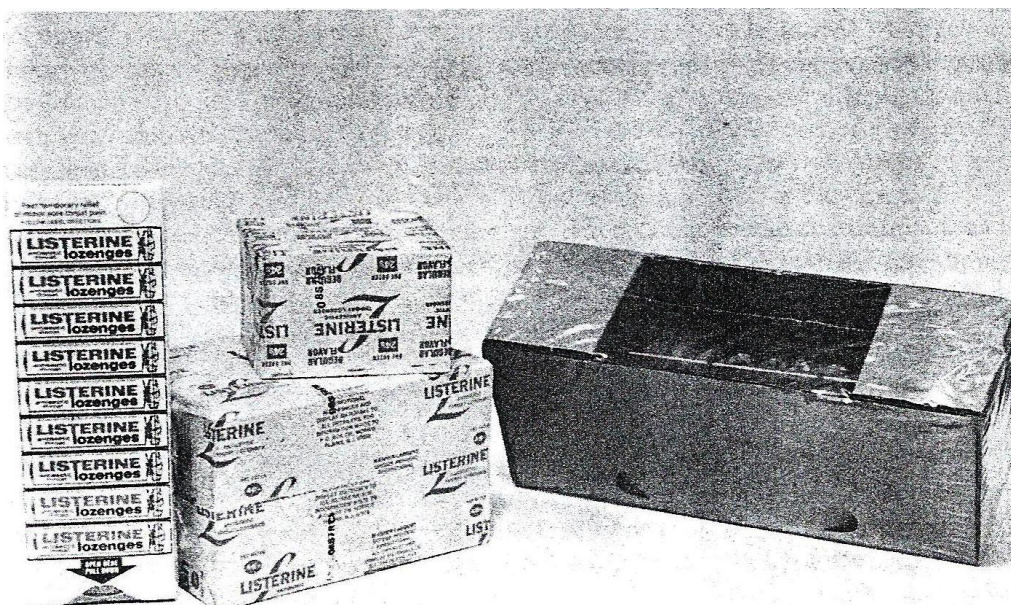


Figura N° 137. Recubrimiento combinado. Es vital para la protección contra la humedad durante el almacenamiento en una bodega.

Este empaque emplea papel aluminio tan delgado como 0.0008 pulgadas laminado con polietileno y papel de seda, impregnado con una cera que ayuda a sellar la bolsa. Pueden empacarse desde una hasta cuatro piezas en una bolsa, dependiendo de los tamaños de bolsa y de grageas. Se garantiza que el producto tiene una vida de anaquel indefinida y libre de las desventajas asociadas con la permeación de humedad, debido a que este tipo de empaque tiene un valor de transmisión de humedad aproximado a cero.

Una revisión de control de calidad de la integridad del sello se realiza en una base rutinaria durante la operación de empaquetado en aluminio. Un método tanto rápido como eficiente para determinar la integridad del sellado es colocar un grupo de cinco bolsas en un depósito (un disecador es adecuado) bajo vacío (380 mmHg) en agua durante 60 a 120 segundos; romper el vacío; abrir las bolsas y observar si la humedad ha entrado en la bolsa. El uso de una solución coloreada de agua resalta la permeación de humedad haciendo de esta forma más visible las imperfecciones debido a agujeros pequeños. La prueba de vacío aunque eficiente es destructiva para las bolsas. La prueba a través de un procedimiento destructivo resulta en el desperdicio de un número significativo de bolsas especialmente cuando están involucradas extensas operaciones de empaque en un intervalo frecuente de prueba.

Una segunda prueba, clasificada como no destructiva, es la prueba de permeación del dióxido de carbono. En esta prueba las bolsas se colocan en una atmósfera de dióxido de carbono durante un tiempo predeterminado, luego, se revisan con un dispositivo sensible al dióxido de carbono mediante la presencia de gas en el paquete. Los empaques que pasan la prueba son adecuados para su inclusión como material vendible. La prueba de la integridad del aluminio se describe con más detalle en el capítulo 5.

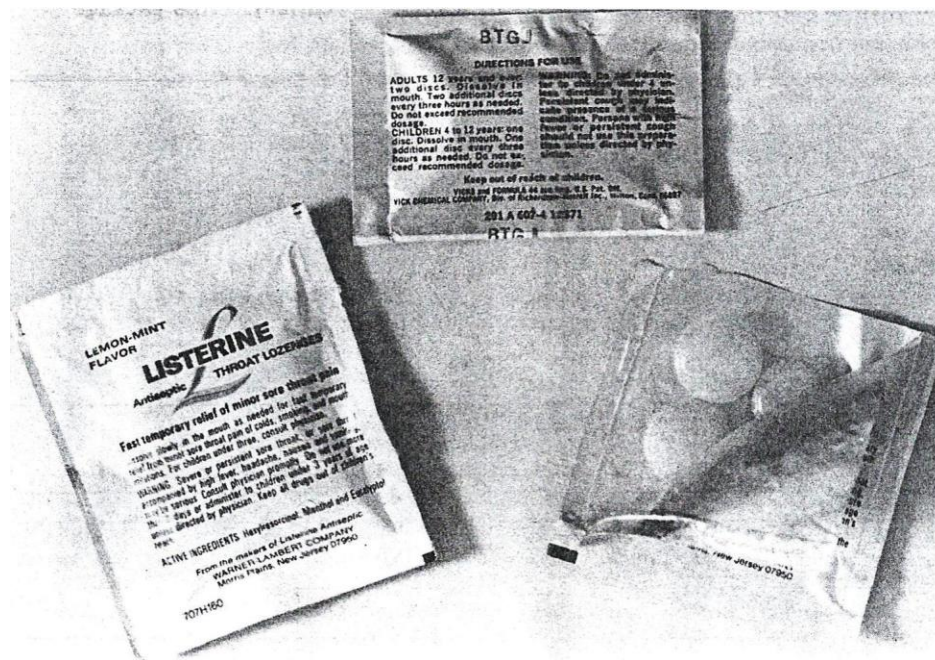


Figura N° 138. Bolsas de aluminio. La mejor protección que puede brindársele a las grageas de caramelo sólido.

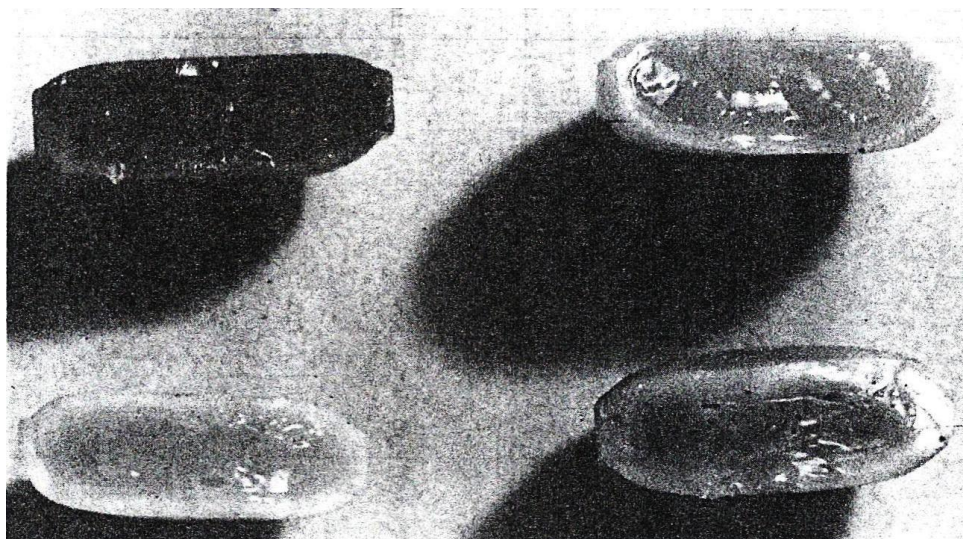


Figura N° 139. Grageas granuladas. Izquierda superior: gragea sin granular; derecha superior: gragea granulada en un 25%; izquierda inferior: gragea granulada en un 50%; derecha inferior: gragea granulada en un 75%.

El empaquetar grageas en bolsas laminadas con aluminio elimina la necesidad de empaquetar individualmente el producto en forma de múltiple. La falta de penetración de humedad a través del laminado de aluminio remueve la tendencia de las grageas a pegarse juntas. Las grageas no se quebrarán o causarán una excesiva producción de polvo en la bolsa durante el tránsito debido a que el movimiento excesivo (con la resultante pulverización) se limita por el ajustado posicionamiento de la gragea en el paquete (Figura N° 138).

Una desventaja de las grageas empaquetadas en bolsas de papel aluminio y no en forma múltiple es la producción de polvo que ocurre durante la operación de empaque. La fricción en la tolva de almacenamiento y las rampas de entrega conforme las grageas son alimentadas dentro de las bolsas resultan en una elevada pulverización de la superficie de la gragea. Esto no afecta la eficacia del producto, estabilidad o textura de la superficie; pero desde el punto de vista estético, se ha reducido la calidad de apariencia del producto. Las grageas en bolsas pueden venderse como unidades individuales de 2 a 4 grageas por bolsa o empaquetadas en grupos de bolsas y vendidas en cartones.

Ejemplos de algunas envolturas de cartón y materiales de recubrimiento combinado con sus características físicas están contenidos en la tabla N° 67 [30]. Ejemplos de las características de granulación de las grageas almacenadas en varios depósitos con diferentes recubrimientos se presentan en la tabla N° 68 y figura N° 139.

V. Grageas de tabletas comprimidas

Esta sección dedicada a describir la preparación de grageas de tabletas comprimidas incluye muchas facetas cubiertas en otros capítulos de este texto. Los lineamientos generales a ser establecidos- para granulaciones húmedas y secas, molturación y secado así como también para la compresión de tabletas-son análogos a aquellos utilizados para las tabletas comprimidas regulares. Las mayores desviaciones ocurren en los tipos específicos de materias primas más aplicables para este tipo de dosificación, los requisitos no rutinarios de desintegración de grageas y las consideraciones de la tableteadora y granulación asociadas con la preparación de una tableta del diámetro y calibre de una gragea comprimida-así como también ciertas peculiaridades organolépticas específicas únicas a esta ruta especializada de administración de fármaco.

Tabla N° 67. Propiedades Físicas de las Películas de Empaque Seleccionadas

Producto/Opacidad	Índice de transmisión de vapor de agua en gramos/m ² /100° F, 95% HR/24 hr	Propiedades de sellado	Desempeño de maquinaria	Impresión	Encogimiento por calor	Resistencia grasa/aceite
Papel glassine encerado/opaco	4	Calor	Excelente	No	No	Excelente
Celofán recubierto de polímero (1 mil)/Transparente	6 a 14	Calor o adhesivo	Excelente	Excelente	No	Excelente
Polipropileno no orientado (1 mil)/Transparente	8 a 10	Calor	Aceptable a bueno	Buena si es tratado	No	Excelente
Vinil (1 mil)/ Transparente a traslúcido	8 y mayores	Calor o adhesivo	Aceptable a bueno	Con tintas especiales	Algunos tipos	Excelente
Propileno de densidad media (0.926-0.940 mil)/Transparente a traslúcido	8 a 15	Calor	Aceptable a bueno	Buena si es tratado	Algunos tipos	Bueno

Sarán (1 mil)/Transparente	1.5 a 5.0	Calor	Aceptable a bueno	Con tintas especiales	Algunos tipos	Excelente
Película encogible regular de polietileno (1-2 mil)/Transparente	12 a 18	Calor	--	--	Si	--
Película encogible de polietileno (0.5-1.0 mil)/Transparente	4	Calor	--	--	Si	--
Película encogible de cloruro de polivinilo de alto rendimiento (1.5-3.0 mil)/Transparente	9	Calor	--	--	Si	--
Papel bolsa #25, adhesivo de caseína #2, Aluminio (0.0008") recubrimiento de sellado por calor/ opaco	Aproximado a 0	Calor	Excelente	Excelente	No	Bueno a excelente
Papel bolsa o Glassine #25, Polietileno (0.5 mil), Aluminio (0.00035"), Polietileno (1 mil)/Opaco	Aproximado a 0	Calor	Excelente	Excelente	No	Bueno

Tabla N° 68. Efecto de la envoltura sobre la granulación de grageas almacenadas

Contenedor	Porcentaje de grageas que exhiben granulación						
	Meses a 25° C/ 80% HR				Meses a 37° C/80% HR		
	1	2	3	6	1	2	3
Grageas sin protección	70	90	100	100 (Licuado)	82	100	100 (Licuado)
Caja de cartón sin recubrimiento	52	78	93	100	72	93	100 (Licuado)
Caja de cartón con recubrimiento de celofán de nitrocelulosa	14	22	36	50	28	47	72
Caja de cartón con recubrimiento de película de polietileno	7	16	29	45	14	38	69
Caja de cartón con recubrimiento combinado de celofán de nitrocelulosa y cobertura de papel aluminio	0	0	0	<5	0	0	<10
Caja de cartón con recubrimiento combinado de celofán de nitrocelulosa y película encogible de polipropileno (1.0 mil)	0	0	5	17	0	<10	25
Bolsa de gragea de aluminio-papel bolsa/polietileno (1 mil)/ Aluminio (0.0008")	0	0	0	0	0	0	0

Nota: La gragea estudiada era de caramelo sólido medicado.

Mientras que la tableta típica está diseñada para características de desintegración y disolución rápidas, las grageas de tabletas comprimidas, con el área de actividad deseada en la membrana mucosa de la boca y faringe usualmente son tabletas de gran diámetro (5/8 a 3/4 de pulgada), comprimidas en un rango de peso de 1.5 a 4.0 g y formuladas con el objetivo de una desintegración o erosión lenta, uniforme y suave durante un período de tiempo extendido (5 a 10 minutos). El formulador que está realizando el desarrollo del producto debe permanecer consciente de cualquier desviación de los perfiles de biodisponibilidad normales del medicamento que puedan resultar por la adición de aglutinantes o excipientes a la formulación.

Como se discutió previamente, el énfasis en la cubierta de la gragea está en la liberación lenta y uniforme de medicamento directamente sobre la membrana mucosa afectada. Este tiempo de espera alargado en la cavidad oral coloca una carga agregada al formulador para desarrollar mezclas de sabores que enmascaren eficientemente los principios desagradables con los que contribuyen los medicamentos mientras al mismo tiempo se mantiene una textura superficial suave en la gragea conforme la tableta se desintegra lentamente. Este atributo mejora la aceptación del paciente y el deseo de mantener la tableta en la boca hasta que se disuelva completamente. La tableta debe erosionarse (no desintegrarse) mientras se encuentra en la cavidad oral, ya que la presencia de materia particulada puede ser extremadamente desconcertante al paciente. Para una máxima eficacia del fármaco, el producto no debe ser masticado; por ello debe comprimirse una tableta con una dureza aproximada a la de una gragea de caramelo hervido (de 30 a 50 kg/plg²).

A. Razonamiento para la preparación de grageas de tabletas comprimidas

Una base de caramelo sólida es el vehículo más ampliamente utilizado para la administración de medicamentos que actúan por contacto directo con la membrana mucosa de la cavidad oral o son ingeridos después de disolverse su dosis lentamente en la boca. Junto con su sabor dulce y apariencia atractiva, la base de caramelo proporciona un efecto demulcente por sí misma, aumentando la eficacia de los anestésicos u otros materiales agregados para aliviar la incomodidad de un tejido inflamado o dañado. Desde un aspecto estético, los adultos y niños encuentran la base de caramelo sólida un vehículo placentero y sabroso para la administración de medicamentos, especialmente cuando están indicadas dosis múltiples o administración prolongada.

Cuatro características primarias asociadas con la preparación y almacenamiento de base de caramelo sólido imposibilitan la incorporación universal de medicamentos dentro de este tipo de vehículo. Estos factores incluyen:

1. La elevada temperatura (135-150 °C) necesaria para eliminar el agua y preparar caramelo sólido.
2. La reactividad de la base de caramelo con medicamentos—desde la base misma así como también de sabores y acidulantes que pueden ser agregados a la formulación. (La íntima combinación de ingredientes puede conducir a problemas de inestabilidad del fármaco debido a que la base de caramelo sólida, con su contenido de humedad de 0.5 a 1.5% y características higroscópicas, sigue más de cerca la cinética de un líquido en lugar de una dosis sólida.
3. La necesaria dosis terapéutica de medicamento o combinaciones de medicamentos pueden estar a un nivel lo suficientemente elevado como para imposibilitar la incorporación de material adecuado dentro de una dosis de gragea individual o doble. (Mientras más grande sea el número de dosis que el paciente deba tomar para lograr una respuesta terapéutica, mayor será la oportunidad de no cumplir con un horario de dosificación adecuado. También, debido a su naturaleza física, el fármaco puede producir una gragea con una textura superficial rugosa cuando se combina con la base de caramelo reduciendo de esta forma la apariencia organoléptica del producto).

4. Puede que no estén disponibles una base de caramelo adecuada y equipo formador de grageas o el volumen de ventas puede no garantizar los gastos de capital requeridos para montar una línea de caramelo. (Una compañía que ya se encuentra fabricando tabletas puede sentir que la producción de una gragea comprimida es una extensión más lógica de su tecnología que ingresar en el área de grageas de caramelo hervido).

Una formulación alterna adecuada puede ser la gragea de tableta comprimida si una o más de las situaciones anteriores aplica y la categoría del medicamento y el modo de administración del fármaco requiere el contacto con la membrana mucosa de la cavidad oral y de esta forma se indique un vehículo tipo gragea. Este tipo de forma de dosificación puede cumplir todos los parámetros de la versión de caramelo sólido aunque puede ser fabricada en el modo convencional de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables.

La incorporación de medicamentos dentro de una gragea de tableta comprimida puede presentar menos problemas que los que se asocian con una base de caramelo sólido. Mientras que el tipo de medicamento, cantidad, reactividad, tamaño de partícula, sensibilidad térmica, sensibilidad a la humedad y punto de fusión son críticos para este éxito final al producir una gragea de caramelo sólido con medicamento muchos de estos mismos aspectos son de menor importancia cuando se prepara la versión de tableta comprimida. Mucho del atractivo que la gragea medicada de caramelo sólido ofrece al paciente viene de la presentación del fármaco en un vehículo atractivo y de alguna manera demulcente. La incorporación del medicamento dentro de una base de tableta no hace al fármaco más o menos eficaz. Desde un aspecto de presentación del vehículo, con la adecuada mezcla de ingredientes puede formularse una base con las mismas características agradables y demulcentes.

La gragea comprimida puede prepararse a través de la técnica histórica de granulación húmeda o por compresión directa. Para una máxima eficacia y un tiempo de espera prolongado en la boca, la tableta debe ser de tamaño (1.5 a 4.0 g) y de una dureza (30 a 50 kg/plg²) suficiente para disolverse lentamente y poseer el atractivo organoléptico de la versión de caramelo sólido.

1. Materias Primas

El uso de técnicas de compresión de tabletas conduce a la consideración de una miríada de materias primas que pueden ser adecuadas para su incorporación dentro de este tipo de base. Discusiones previas se han centrado alrededor de las proporciones adecuadas de azúcar y jarabe de maíz que pueden producir una tasa de cristalización controlada y un producto resultante de máxima claridad, suavidad y resistencia a la granulación o al pegado. La adición de materias primas a grageas comprimidas se determina por los efectos de las materias primas sobre la compresión, desintegración, erosión, sensación al paladar de la tableta y las características del flujo de polvo o granulación.

Los siguientes materiales son esenciales para la preparación de un producto farmacéuticamente elegante cuando se formula una gragea de tableta comprimida [31]: (1) base de tableta o vehículo; (2) aglutinante; (3) sabor; (4) colores; (5) lubricantes; (6) medicamentos.

Un adecuado conocimiento de los principios de compresión y preparación de base de tableta es esencial si el formulador desea producir cualquier producto comprimido como gragea. La preparación de la base de caramelo también requiere un conocimiento de las materias primas y los procedimientos de fabricación. El arte y ciencia de la fabricación de tabletas es complejo y se rodea con muchas desventajas y áreas problemáticas potenciales, principalmente en la selección de materias primas, preparación de la granulación, molturación, mezclado y compresión.

Las posibilidades de preparar un producto aceptable-a menos que el formulador tenga una experiencia previa de tableteado -son tan remotas como las posibilidades de fabricar exitosamente la versión de gragea de caramelo solido no acostumbrada.

2. Vehículo o bases de tableta

Esta es la base para cualquier formulación de tableta. Los materiales seleccionados para su incorporación dentro de la base de tabletas determinarán el método final de la preparación de la tableta (granulación húmeda o compresión directa) tanto como las características fisicoquímicas finales que pueden ser asociadas con el producto.

Azúcar

Quizás la formulación de tableta más simple podría involucrar el uso de azúcar como base. El azúcar, en este caso, se pulveriza por molturación mecánica hasta un polvo fino (40 a 80 mesh), mezclada con el medicamento, granulada ya sea con una solución aglutinante de jarabe de azúcar o jarabe de maíz para preparar gránulos de tamaño mediano a grande (2 a 8 mesh), secada, molida hasta un tamaño de partícula más pequeña y más uniforme (de 20 a 30 mesh), saborizada, lubricada y comprimida en tabletas de las formas y tamaños deseados.

El azúcar es barato y se presta a sí mismo para la formación de tabletas con características de compresión y sensación al paladar aceptables. La sensación al paladar resultante será cremoso en textura con una superficie suave y no abrasiva si el tamaño de partícula final de la granulación del azúcar se encuentra controlada a 20 mesh o más fino.

3. Vehículos modificados de dextrosa y sacarosa

El uso de dextrosa por sí misma, así como también los materiales modificados de dextrosa y sacarosa en combinación con o en lugar de sacarosa, pueden producir tabletas tan aceptables como las preparadas con sacarosa-en términos de características de compresión, sensación al paladar y apariencia y en algunos casos a un costo menor del que es posible con la sacarosa individualmente. Algunos ejemplos de vehículos modificados de tableta que se encuentran actualmente disponibles se incluyen aquí.

La dextrosa se produce por una cantidad de diferentes fabricantes bajo una variedad de nombres comerciales y se provee como un azúcar blanco cristalino (un monosacárido puro), que es 100% fermentable y está disponible ya sea en forma hidratada o anhidra [32]. La dextrosa posee un calor de disolución negativo, lo cual proporciona características de sensación al paladar más refrescantes a las tabletas de lo que puede hacer la sacarosa.

La dextrosa muestra buenas características de flujo y compresión aunque es más adecuada para procedimientos de granulación húmeda en oposición a la compactación directa, especialmente donde están involucradas tabletas de alto peso o tabletas con un alto porcentaje de ingrediente activo. Las tabletas de dextrosa tienden a mostrar una coloración café temperaturas elevadas (37 °C y más) tanto como a la luz diurna directa.

Emdex es un producto de azúcar total altamente refinada, compuesto de esferas porosas de libre flujo de maltosa-dextrosa cristalizada con un 92% de dextrosa, de 2 a 5% de maltosa y una porción de sacáridos de glucosa superiores [33]. El Emdex tiene buenas características de flujo y compresión y mientras contiene de 8 a 10% de humedad, no es microscópico. El Emdex no es tan reactivo como la dextrosa, pero existen algunas evidencias de reactividad con grupos amino primarios.

El Mor-Rex es una maltodextrina blanca, de sabor simple, de baja densidad con una más baja higroscopicidad que la del jarabe de maíz y un contenido de humedad cercano al 5%. La composición del Mor-Rex incluye 82% de hexasacáridos, 4% de disacáridos y 1% de monosacáridos. El contenido total de azúcar reductor es de 10 a 13% [34].

El Mor-Rex, debido a que no es adecuado como un vehículo primario de compresión debido a su sabor simple y propiedades de flujo marginales, posee buen carácter aglutinante, inercia y presenta resistencia a la recepción de humedad, por todo ello se convierte en un diluyente aceptable, especialmente donde deben agregarse al vehículo materiales higroscópicos, delicuescentes o pegajosos. El Mor-Rex, debido a sus cualidades aglutinantes, no puede ser usado en grandes cantidades en formulaciones de granulación húmeda, debido a que la tableta resultante será muy dura o poseerá una consistencia gomosa. El Mor-Rex es un ingrediente valioso para disminuir el tiempo de desintegración y para aglutinar tabletas que tienden a mostrar cualidades inaceptables de compresión.

Dextrosa Royal-T con maltodextrinas es una dextrosa aglomerada compuesta especialmente que contiene maltodextrinas (Mor-Rex) [35]. Este material es suministrado como cristales blancos aglomerados con un contenido de humedad de 8.5% y un equivalente dextrosa de 96. El Royal-T es adecuado tanto para procedimientos de compresión directa como para granulación húmeda. Las tabletas resultantes tienen las ventajas organolépticas asociadas con la dextrosa (sensación al paladar refrescante), pero características de compresión mejoradas debido a la presencia de la maltodextrina.

Nu-Tab es un vehículo de tableta directamente compresible compuesto de sacarosa procesada, azúcar invertido (mezcla equimolecular del levulosa y dextrosa), almidón, y una pequeña cantidad de estearato de magnesio. El Nu-Tab puede suministrarse en un rango de tamaños de partícula controlados [36]. Posee mejores características de flujo, compresión y sensación al paladar que la sacarosa individual. El Nu-Tab es usado principalmente en el tableteado por compresión directa; puede aceptar hasta 30% de medicamento y aún así producir tabletas de calidad aceptable. El Nu-Tab es resistente a la recepción de humedad, lo que lo hace un vehículo aceptable para medicamentos sensibles a la humedad. Este vehículo es resistente al oscurecimiento por elevadas temperaturas.

Di-Pac representa la cocristalización de 3% de dextrinas altamente modificadas con sacarosa, para producir un vehículo de tableta con un flujo mejorado, compresión y sensación al paladar similares a la sacarosa. El Di-Pac contiene menos del 1% de humedad, menos del 1% de azúcares reductores y es resistente a la recepción de humedad [37]. Este vehículo está destinado para tabletas directamente compresibles donde serán incorporadas concentraciones de bajas a medias de ingredientes activos (menos del 20%). El Di-Pac es resistente a la decoloración y su bajo contenido de humedad lo hace ideal para medicamentos reactivos o sensibles a la humedad.

Sugartab es un producto de azúcar aglomerado blanco de libre flujo recomendado para compresión directa de tabletas. El Sugartab contiene aproximadamente 90 a 93% de sacarosa, con el balance siendo de azúcar invertido. El contenido de humedad es menor del 1% [38]. El Sugartab está compuesto casi enteramente de partículas gruesas-que ofrece una distribución típica del 30% retenido en un tamiz de 20 mesh, y 3% pasando a través de un tamiz de 80 mesh. El tamaño de mesh grueso lo hace un buen portador para ciertos materiales que pueden tener problemas de compresión inherentes de un tipo que puede ser aliviado a través de un excipiente que combine un tamaño de partícula controlado que puede ser molido hasta el rango de tamaño óptimo para la formulación.

Debe tenerse cuidado cuando se evalúa este material para averiguar si la distribución de medicamento o problemas de segregación ocurrirán después de la molturación de las partículas más grandes de Sugartab hasta un tamaño de mesh más fino. Ha ocurrido una coloración café durante el almacenamiento a elevadas temperaturas (37 a 45 °C).

Sweetrex es una base de tableta directamente compresible que contiene una mezcla especial de azúcares naturales que poseen un factor de dulzura mayor que el de la sacarosa. El Sweetrex contiene dextrosa, levulosa (fructosa), maltosa Iso-maltosa y otros polisacáridos superiores en una mezcla con una capacidad aglutinante de ingredientes activos arriba del 50% [39]. Este material recogerá humedad hasta una cierta extensión, pero su mayor desventaja es su tendencia al oscurecimiento a una elevada temperatura (37 a 45 °C) y durante la exposición a los del sol cuando se combina con ciertos medicamentos.

4. Vehículos Libres de Azúcar

La fabricación de una gragea de tableta comprimida libre de azúcar se alcanza más fácilmente que su contraparte gragea de caramelo duro. Las grageas de caramelo libre de azúcar de sorbitol o de combinaciones sorbitol-manitol no pueden prepararse en equipo de fabricación de grageas de alta velocidad debido a la longitud del tiempo que toma la cristalización en ocurrir (0.5 a 14 horas). El largo tiempo de cristalización relega la preparación de las grageas libres de azúcar al de una operación de moldeado; de esta forma las plantas de fabricación acostumbradas a una producción de gragea convencionales no pueden adaptarse fácilmente a los procedimientos de moldeado a menos que se instituya un cambio de equipo. Esta es una de las razones por las cuales las grageas medicadas libres de azúcar no han ganado una amplia aceptación en los productos que contienen medicamentos.

Por el contrario, las grageas comprimidas libres de azúcar no requieren ningún manipuleo especial, procedimientos o equipo de fabricación, de esta forma se prestan a sí mismas para este tipo de proceso de fabricación. Los vehículos más comúnmente utilizados de base de de tableta libre de azúcar incluyen los tres descritos a continuación.

Manitol es un alcohol de azúcar de fuente natural, un isómero del sorbitol pero con una configuración química diferente y un conjunto diferente de propiedades físicas [40]. El manitol está disponible como un polvo fino, principalmente para su uso en granulaciones húmedas y en una forma granular para su uso en tabletas de compresión directa donde existe la necesidad de características de flujo y de compresión mejoradas. El manitol contiene menos de 0.3% de humedad y es no higroscópico. Sus características de flujo y compresión son buenas y también lo son su inercia química y resistencia a la decoloración. El manitol es solamente 50% tan dulce como el azúcar, pero es su calor negativo de solución lo que le permite proporcionar una sensación placentera y refrescante en la boca mientras la gragea se disuelve. El manitol no es cariogénico.

Sorbitol es un isómero químico del manitol que es 50% tan dulce como el azúcar, no cariogénico y no reactivo con la mayoría de medicamentos, aunque extremadamente higroscópico [41]. Sus características de flujo, compresión y sensación al paladar son similares a las del manitol y su calor negativo de solución le ayuda a proporcionar una sensación placentera, dulce y refrescante en la boca. El sorbitol es más capaz de portar estas cantidades de ingredientes activos que la mayoría de excipientes, especialmente en una base de tableta de granulación húmeda, debido a que las formulaciones que contienen más del 20% de sorbitol tienden a ser pegajosas y adhesivas, con buenas características de compresión; pero su naturaleza higroscópica la hace indeseable donde se requiere una vida de anaquel extendida o cuando se incorporan dentro de la granulación medicamentos sensibles a la humedad. El empaque resistente a la humedad es esencial con las grageas comprimidas que contienen sorbitol. El sorbitol está disponible como un polvo cristalino o como gránulos del libre flujo. Las tabletas preparadas con sorbitol son menos resistentes a la decoloración debido a la presencia de cantidades más altas de humedad recogida de la atmósfera durante el almacenamiento en depósitos que no son resistentes a la humedad. La incidencia de decoloración de la formulación es mínima cuando las formulaciones de sorbitol se protegen de la humedad.

Polietilenglicol 4000 y 6000 son polímeros del óxido de etileno con la fórmula generalizada $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$, con n representando el número promedio de grupos oxietileno. Los polietilenglicoles están designados por un número que representa de forma rudimentaria su peso molecular promedio. La mayoría de los polietilenglicoles en el rango molecular de 1000 a 6000 son blancos, sólidos cerosos, solubles en agua y en muchos solventes orgánicos y resistentes a la hidrólisis [42]. El polietilenglicol (PEG) 4000 tiene un rango de fusión de 53 a 56 °C, mientras el PEG 6000 tiene un rango de fusión de 60 a 63 °C. Los polietilenglicoles 4000 y 6000 son más adecuados para su uso en las formulaciones de tabletas debido a que los polietilenglicoles con menores pesos moleculares, con sus puntos de fusión reducidos (menores de 50 °C), incrementan la incidencia de aglutinamiento y fraccionamiento de tableta durante la compresión. Las caras de los punzones, paredes de las matrices y mesas se calientan durante la fabricación de tabletas debido a la fricción. Este incremento en la temperatura es suficiente para ablandar una granulación e incrementar su pegajosidad, especialmente si materiales de bajo punto de fusión están presentes en la formulación. Mientras más alto sea el porcentaje de materiales de bajo punto de fusión en el producto, mayor será la propensión al pegado y el fraccionamiento. Por el contrario, los polietilenglicoles de altos pesos moleculares no muestran ninguna ventaja sobre el PEG 4000 o 6000 en el mejoramiento de las características de compresión de la granulaciones a los cuales son agregados, o en la reducción de fraccionamiento o pegado. La adición de materiales de alto peso molecular (PEG 20,000) puede producir tabletas quebradizas o tabletas con características de sensación al paladar desagradables.

Los polietilenglicoles no están destinados a ser incorporados dentro de granulaciones de tabletas como el excipiente primario o vehículo, pero son agregados en cantidades dentro de un rango de 5 a 35% del peso final de la tableta. Los mayores beneficios derivados de la adición de PEG a las granulaciones de tabletas incluyen la prolongación del tiempo de desintegración y mejoramiento de la textura superficial de la tableta, en casos donde la adición de ciertos medicamentos a la formulación podría resultar en una tableta con una superficie rugosa o llena de agujeros. La inclusión de porcentajes variables de PEG 4000 o 6000 a una formulación ayuda a incrementar la dureza alcanzable de muchos vehículos de tableta de compresión directa, también como mejorar la compresibilidad de algunas granulaciones marginalmente aceptables. También, el PEG 4000 o 6000 no tiene ningún sabor discernible o características de sensación al paladar por sí mismo. El polietilenglicol, siendo inerte, es compatible con la mayoría de medicamentos que pueden incorporarse dentro de la formulación de la tableta. Éste material puede agregarse en una mezcla de polvos antes de la granulación húmeda, agregado con los sabores y lubricantes después de que la granulación esté seca o agregado a un vehículo de compresión directa previo al mezclado.

La cantidad de PEG agregado a las bases de tableta de compresión directa está determinada por las características físicas de cada vehículo individual. Algunas formulaciones poseen un perfil de desintegración lenta por sí mismas y se comprimen a una dureza suficiente para dar el tiempo de espera deseado de 5 a 10 minutos en la cavidad oral. Esta deseada desintegración lenta *in vivo*, no es posible con algunas bases debido a las rápidas características de desintegración de los componentes de la tableta. La adición de PEG (de 20 a 30%) podrá, en muchos casos, disminuir la desintegración (erosión) hacia el intervalo de tiempo deseado [43]. La incorporación de PEG dentro de tabletas que contienen medicamento en el rango de porcentaje mayor de 30 puede mejorar las fuerzas de cohesión entre las partículas, las características de compresión y los valores de dureza de la tableta en aquellos casos donde la adición de medicamento resulta en un producto deficiente o marginalmente aceptable.

La adición de polietilenglicol a una base de tableta granulada por vía húmeda también ayudará en la aglutinación y mejorará la cualidades organolépticas del producto, pero su uso en este tipo de granulación es mayormente relegado a la función posterior, debido a que la desintegración de la tableta puede controlarse por la incorporación de diferentes aglutinantes o concentraciones de aglutinantes.

La tableta resultante tendrá una consistencia suave, húmeda y esponjosa, difícil de comprimir, susceptible al fraccionamiento y a la aglutinación y también poseyendo un tiempo de desintegración *in vivo* excepcionalmente largo (de 20 a 30 minutos) si la cantidad de PEG agregado al vehículo granulado por vía húmeda es excesiva. El polietilenglicol es agregado de mejor manera externamente con los sabores y lubricantes cuando se incorporan dentro de una base de tableta de granulación húmeda.

5. Otros Diluyentes

Otros diluyentes adecuados para su inclusión dentro de una base de gragea de tableta comprimida incluye el fosfato dicálcico (Emcompress), sulfato de calcio (Terra alba), carbonato de calcio y lactosa [44]. Estos materiales, cuando se agregan en porcentajes variables, ayudan en la densificación de una granulación para mejorar su flujo y características de llenado de matrices. El fosfato dicálcico y la lactosa puede utilizarse ya sea en granulaciones húmedas o vehículos de compresión directa, mientras que el sulfato de calcio y el carbonato de calcio son más adecuados para bases de tableta granuladas por vía húmeda.

Celulosa microcristalina (Avicel) es otro diluyente adecuado para la incorporación dentro de granulaciones húmedas y de compresión directa, como una ayuda para mejorar las características de compresión marginales de una formulación. El Avicel está disponible en una variedad de tamaños de partículas así como también en forma anhidra y es adecuado para medicamentos sensibles a la humedad o para materiales que son pegajosos o higroscópicos [45]. Algunas desventajas de la celulosa microcristalina en la base de grageas de tableta incluyen: (1) disminución de las características de flujo de la granulación cuando éste material es incorporado en concentraciones arriba del 20%; (2) disminución en el tiempo de desintegración de la gragea, debido a las propiedades de desintegración excepcionales del Avicel; (3) producción de una desintegración particulada en lugar de una erosión suave de la gragea; (4) reducción en el atractivo organoléptico, debido a la sensación al paladar pegajosa, fibrosa y de resecardad proporcionada a la gragea mientras se disuelve en la cavidad oral. El Avicel, cuando es agregado en concentraciones menores del 20%, puede mejorar la compresión de granulaciones de tabletas marginalmente compresibles sin proporcionar al producto muchas de las características negativas anteriormente mencionadas. Un resumen de los componentes de vehículos de tabletas se presenta en la tabla N° 69.

6. Aglutinantes

La función de un aglutinante en una base de tableta granulada por vía húmeda es mantener juntos como gránulos discretos la materia particulada que se forma como resultado del procedimiento de granulación. El aglutinante es también el contribuyente mayoritario a la dureza final de la tableta, debido a que el tipo y concentración del aglutinante presente mejorará las fuerzas intragranulares en cada gránulo individual así como también las fuerzas intergranulares, que son las fuerzas de aglutinación entre gránulos [31].

Cuando se prepara una granulación para tabletas, si la fuerza intragranular es mayor que la fuerza intergranular, la tableta se quebrará, dejando una superficie irregular y áspera en la línea de fractura; pero si la fuerza o fuerzas intergranulares son más grandes, las fractura será lisa.

Cuando se comprimen cantidades de ingredientes activos dentro de vehículos de compresión directa, las fuerzas intergranulares deben mantenerse a un nivel suficiente para producir tabletas con una dureza aceptable y características de compresión por sí mismas. Conforme estos materiales se agregan a una base de tabletas de compresión directa, el nivel y eficiencia de las fuerzas intergranulares de la base de tableta se reducen, resultando en una disminución de la dureza de la tableta, compresión y en algunas casos, características de flujo. A cierta concentración crítica (diferente para cada medicamento en cada vehículo de tableta individual),

Tabla N° 69. Características físicas de los componentes utilizados como diluyentes de base

Material	Composición	Forma	Base de tableta	Aceptación> del 20% de medicamento dentro de la base	Características de flujo de la granulación
Sacarosa	Derivado del azúcar de caña o azúcar que reviste remolacha.	Cristales gruesos a polvo fino	Granulada por vía húmeda	Excelente	Muy buenas
Dextrosa	Hidrólisis completa del almidón de maíz	Cristales gruesos a polvo fino	Granulada por vía húmeda	Excelente	Buenas
Emdex	92% dextrosa 2-5% maltosa	Cristales	Compresión directa	Aceptable	Disminuyen con el peso de la tableta > 3.5 g
Mor-Rex	82% hexasacáridos 4% disacáridos 1% monosacáridos	Polvo fino	Compresión directa: granulación húmeda (no como un componente primario)	---	---
Dextrosa Royal-T	Dextrosa aglomerada con maltodextrinas	Cristales finos	Compresión directa	Muy buena	Buenas
Di-Pac	97% sacarosa 3% dextrinas modificadas	Cristales de finos al gruesos	Compresión directa	Aceptable	Disminuyen con el peso de la tableta > 3.5 g
Sugartab	90-97% sacarosa azúcar invertido	Partículas gruesas	Compresión directa	Muy buena	Muy buenas
Sweetrex	Dextrosa levulosa maltosa	Cristales finos	Compresión directa	Aceptable	Buenas
Manitol	Alcohol y azúcar	Polvo fino a gránulos gruesos	Compresión directa: granulación húmeda	Aceptable; muy buena	Aceptables; muy buenas
Sorbitol	Isómero químico del manitol	Cristales finos	Compresión directa: granulación húmeda	Muy buena; excelente	Buenas muy buenas
Polietilenglicoles	Polímeros de óxidos de etileno	Cristales gruesos a polvo fino	Compresión directa: granulación húmeda (no como un componente primario)	---	---
Fosfato dicálcico	Producido por varios medios químicos	Polvo fino a gránulos gruesos	Compresión directa: granulación húmeda	Buena; buena	Mejora las cualidades de flujo de la granulación
Sulfato de calcio	Forma natural	Polvo fino	Granulación húmeda	Aceptable	Mejora las cualidades de flujo de la granulación
Carbonato de calcio	Varios medios químicos	Polvo fino	Granulación húmeda	Aceptable	Mejora las cualidades de flujo de la granulación
Lactosa	Azúcar de leche	Polvo fino a gránulos gruesos	Compresión directa: granulación húmeda	Buena; excelente	Aceptables
Avicel	Celulosa microcristalina	Polvo fino	Compresión directa: granulación húmeda	Buena; muy buena	Muy buenas

Características de desintegración	Sensación al paladar	Textura de la superficie	Calidad de compresión	Estabilidad bajo condiciones húmedas	Resistencia a la decoloración
Controlada con aglutinantes seleccionados	Buena; tamaño de partículas sino produce sensación cremosa	Suave	Excelente	Aceptable	Buena
Rápida pero puede controlarse con aglutinantes/otros diluyentes	Muy buena; sensación al paladar refrescante	Suave	Muy buena	Aceptable	Pobre
Rápida pero puede controlarse con aglutinantes/otros diluyentes	Muy buena; ligera sensación refrescante en el paladar	Buena	Buena	Excelente	Aceptable
Disminuye la desintegración de medicamentos rápidamente solubles y excipientes	---	---	---	Excelente	Buena
El contenido de maltodextrinas disminuye la desintegración	Muy buena; ligera sensación refrescante en el paladar	Suave	Muy buena	Aceptable	Pobre
Tabletas duras desintegración lenta	Buena	Suave	Muy buena	Excelente	Buena
Tabletas duras desintegración lenta	Buena	Buena	Muy buena	Aceptable	Aceptable
Rápida pero puede controlarse con aglutinantes/otros diluyentes	Muy buena; ligera sensación refrescante al paladar	Buena	Muy buena	Aceptable	Pobre
Rápida pero puede controlarse con aglutinantes/otros diluyentes	Muy buena; ligera sensación refrescante al paladar	Suave	Muy buena	Excelente	Buena
Rápida pero puede controlarse con aglutinantes/otros diluyentes	Muy buena; ligera sensación refrescante al paladar	Suave	Excelente	Pobre	Buena
Disminuye la desintegración de medicamentos rápidamente solubles y excipientes	---	---	---	Muy buena	Buena
Disminuye la desintegración de medicamentos rápidamente solubles y excipientes	Pobre	Calcárea	Buena	Muy buena	Buena
Disminuye la desintegración de medicamentos rápidamente solubles y excipientes	Pobre	Calcárea	Aceptable	Excelente	Buena
Disminuye la desintegración de medicamentos rápidamente solubles y excipientes	Pobre	Calcárea	Aceptable	Excelente	Buena
Tabletas duras con desintegración lenta	Bueno	Buena	Muy buena	Aceptable	Aceptable
Rápida difícil de controlar con aglutinantes/otros diluyentes	Pobre	Calcárea	Muy buena	Muy buena	Buena

La calidad de la compresión o valores de dureza alcanzables caen fuera del rango aceptable. Cuando esta situación ocurre se requiere de aglutinante adicional, para formar partículas que poseen la suficiente fuerza intergranular que produzca una tableta que esté dentro de los parámetros de dureza y compresión requeridos.

Las acciones correctivas requeridas para mejorar las granulaciones de compresión directa pueden incluir: (1) la adición de más base de tableta a para disminuir la concentración de medicamento; (2) la incorporación de materiales adjuntos diseñados para mejorar la calidad de compresión (por ejemplo, PEG 4000 o 6000). Una desventaja mayoritaria de adicionar más vehículos de tableta es el incremento en el tamaño y peso finales de la tableta. La alternativa, si ninguna de los enfoques anteriores prueba ser aceptable, puede ser la conversión de la preparación a una base de tableta granulada por vía húmeda.

Debido a que el peso de una gragea de tableta comprimida se encuentra en el rango de 1.5 a 4.0 g, la concentración de medicamento usualmente no excederá el 20%, un nivel que es adecuado para compresión en la mayoría de granulaciones directamente compresibles. El uso de una granulación húmeda se reserva para la mejora de la calidad organoléptica de la tableta, la prolongación del tiempo de desintegración o la preferencia del formulador por el método de granulación húmeda de preparación de base de tableta.

Los aglutinantes que son más efectivos en la granulación húmeda de grageas de tableta comprimida incluyen la acacia, jarabe de maíz, jarabe de azúcar, gelatina, polivinilpirrolidona, tragacanto y metilcelulosa. Éstos ingredientes son efectivos en el incremento de las fuerzas intergranulares, debido a que el mismo tiempo ayudan a mejorar la las características de textura superficial y demulcentes de la gragea mientras se disuelve en la cavidad oral.

Los efectos de los aglutinantes sobre las tableta resultantes pueden determinarse solamente por una serie de pruebas de compresión. La preparación de tabletas con características organolépticas y de compresión óptimas está grandemente influida por la selección del aglutinante apropiado a una concentración óptima. Por lo tanto, se requiere que el formulador tamizar una cantidad de granulaciones diferentes y combinaciones de aglutinantes a varios niveles para determinar cuál aglutinante es el mejor para cualquier medicamento en particular o una combinación de medicamentos. Otros factores, tales como la distribución y tamaño de partícula, contenido de humedad y condiciones de molturación de la granulación, pueden evaluarse debido a que ellos también juegan un papel integral en la optimización de las cualidades de compresión y sensación al paladar de la tableta final.

7. Sabores

La selección de sabores es un aspecto vital en el desarrollo de grageas de tabletas comprimidas. Cuando se formulan tabletas masticables, al contrario de las grageas, el formulador debe considerar el aspecto crítico de la sensación al paladar después de que una tableta haya sido masticada. En contraste, el largo tiempo de espera de las grageas en la cavidad oral requiere que el formulador desarrolle no solamente un producto de sabor placentero, sino que también un producto cuyo sabor enmascare los principios amargos que pueden estar presentes en la formulación. La química de los sabores incorporados dentro de una base de tabletas para una gragea medicada debe ser evaluada por el formulador para minimizar la posibilidad de que puedan ocurrir interacciones entre los componentes de sabor y los medicamentos presentes en la gragea.

A diferencia de los problemas encontrados en la base de caramelo sólido para grageas, donde la aspereza de la superficie y una posible distribución no un informe resulta si los sabores no son agregados en estado líquido, los sabores se agregan de mejor manera a las grageas de tabletas comprimidas casi exclusivamente en formas secadas por aspersión o líquidas adsorbidas sobre un diluyente adecuado (Cab-O-Sil o Microcel). Los sabores secados por aspersión causan menos problemas de los causados por los sabores líquidos, debido a que la adición de sabores líquidos a una granulación húmeda junto con

solución granulante resulta en pérdidas de sabor potencialmente altas y no uniformes que ocurren durante la operación de secado.

Si se agregan sabores líquidos subsecuentemente a la molturación de una granulación, o si son agregados a una granulación de compresión directa, el resultado es la formación de polvos pegajosos y húmedos con una tendencia a una distribución no uniforme del sabor a lo largo del producto. Un resultado secundario de la adición de sabores líquidos a la granulación completa de tableta es la reducción en las características de cohesión de los gránulos debido a la presencia del sabor oleoso adsorbido sobre la superficie de los gránulos. El resultado neto es una disminución de la dureza de la tableta y una reducción en las características de calidad de compresión.

La probabilidad de interacciones medicamento-sabor se disminuye con la adición de sabores secados por aspersion a la granulación medicada. Esto permite el uso de una mayor variedad de sabores que pueden ser incorporados dentro de la versión de gragea de caramelo sólido.

8. Colores

Los colorantes solubles en agua y Lakolene¹ pueden ser usadas para colorear grageas de tabletas comprimidas. Los colorantes solubles en agua pueden agregarse a la mezcla de polvos durante la preparación de los vehículos granulados por vía húmeda previo a la granulación en combinación con los excipientes y medicamentos o pueden disolverse en la solución granulante y agregarse con el aglutinante. Ya sea un colorantes soluble o Lakolene puede utilizarse si el colorante es agregado a la mezcla de polvo previo a la granulación, aunque la apariencia de la tableta final (moteada en lugar de una distribución uniforme del color) determinará cuál tipo de colorante es más adecuado para una granulación particular. Se indica un reemplazo con colorante tipo soluble si la incorporación de un colorantes Lakolene causa que la tableta final parezca moteada. Si ocurre una situación donde un colorante (soluble o Lakolene) se agregar internamente (con excipientes y medicamentos) a la granulación antes de agregar el aglutinante y las tableta resultantes tienen una apariencia moteada después de la compresión, la adición de pequeñas cantidades (0.01 a 0.05%) de colorante Lakolene con la porción externa de la granulación (lubricante, sabor o deslizantes) puede aliviar el problema.

La incorporación de colorantes Lakolene está indicada en la fabricación de granulaciones de compresión directa debido a que no existe un paso lógico en el proceso donde los colorantes solubles en agua puedan adicionarse [31]. Antes de su adición a la mezcla de polvos, y colorante Lakolene se mezcla con una porción igual de uno de los componentes de la granulación para evitar una aglomeración de las partículas del colorante-una situación que ocurre si el colorante es agregado a la mezcla de polvo como una porción individual. Al mezclarlo con otro polvo se separan las partículas del colorante y se evita la aglomeración. La mezcla de polvo-colorante puede pasarse a través de un tamiz de 60, 80 o 100 mesh para una distribución posterior del colorante.

Un método que puede utilizarse para agregar colorantes solubles en agua a una granulación de compresión directa en situaciones donde el uso de colorantes Lakolene está contraindicado (incompatibilidad química con el sustrato) involucra la preparación de una granulación húmeda del colorante soluble en almidón de maíz. Se seca la mezcla (contenido de humedad menor que 0.5%), se muele y se incorpora dentro de la granulación de compresión directa en la misma manera que los colorantes Lakolene.

¹ Un colorante Lakolene FD&C es cualquier laca fabricada por extender sobre un sustrato de alúmina, una sal preparada de un color sólido soluble en agua FD&C certificado combinando este color certificado con iones básicos de aluminio o de calcio.

9. Lubricantes

La función de un lubricante como un componente de una granulación de tableta está dividida en tres áreas específicas: (1) lubricación de las partículas individuales para ayudar en la liberación de la tableta de la pared de la matriz; (2) propiedades anti adhesivas que faciliten la liberación del material de tableta de las caras de los punzones superior e inferior; (3) propiedades deslizantes para mejorar el flujo del material desde la tolva de polvos hasta la mesa de la máquina y dentro de las matrices. [31].

Debido a que muchos ingredientes empleados como lubricantes cumplen con una, dos o (en pocas casos) a tres de las funciones requeridas de un lubricante de tableta, algunos materiales funcionan específicamente para aliviar problemas sólo en ciertas áreas. La adición de estearato de magnesio, estearato de zinc, estearato de calcio, ácido esteárico, Sterotex (una mezcla de triglicéridos seleccionados), PEG o una combinación de estos materiales aliviará usualmente la mayoría de las deficiencias de granulación asociadas con pegado en la cara de la matriz y en las paredes o problemas de liberación. Cuando ocurre la situación del pegado en la pared de la matriz o una liberación incompleta de las caras de los punzones y la adición de cantidades excesivas de lubricante (concentraciones mayores al 5%) no mejora las condiciones, debe iniciarse un examen de la concentración de aglutinante de la granulación, distribución del tamaño de partícula o contenido de humedad (niveles mayores que el 2.5% aumentan la pegajosidad de la granulación).

Una adición de materiales especializados (deslizantes) que mejorarán las características de flujo del polvo o del gránulo está indicada cuando se alcanza un nivel de lubricante que proporciona características de lubricación efectivas a la granulación, pero aún persisten problemas de flujo inaceptable o llenado no uniforme de la matriz. Los ingredientes tales como la sílica ahumada secada al fuego (Cab-O-Sil o talco, cuando se agregan a niveles mayores del 0.25%), deben mejorar el flujo de la granulación y la eficacia de llenado de matriz. La densificación de la granulación debe evaluarse si la adición de deslizantes no alivia esta situación. El formulador, cuando selecciona los tipos de lubricante más adecuados para su inclusión dentro de la formulación, debe estar consciente del problema de lubricación específico involucrado y escoger los materiales más adecuados para remediar la situación. Una adición de Cab-O-Sil o talco no aliviará el problema si la dificultad de lubricación es la adhesión a las paredes laterales, mientras que un ligero incremento (o adición) tan pequeño como en 0.01% de estearato alcalino (por ejemplo, estearato de magnesio) puede mejorar la condición.

Un aspecto asociado con los ingredientes agregados para mejorar las dificultades de lubricación de una granulación es que más, no siempre es mejor. La adición de lubricantes arriba de ciertas concentraciones críticas (concentraciones diferentes para cada granulación individual) reduce las fuerzas de cohesión entre gránulos disminuyendo de esta forma las características de compresión de la granulación y en algunos casos, la biodisponibilidad del medicamento. La incorporación de un deslizante a niveles superiores de 0.25 al 0.3% puede formar una granulación con propiedades reducidas de densidad real y de llenado de matriz. Cuando se necesite concentraciones de lubricante a ser agregadas a niveles que comiencen a afectar adversamente la eficacia de la granulación, el formulador debe examinar la granulación base para averiguar las razones por las cuales la base no posee características lubricantes o de flujo aceptables.

10. Medicamentos

La granulación de gragea de tableta comprimida, debido a sus características totales y de compresión, aceptará de 20 a 60% de ingrediente activo como parte del vehículo. La incorporación de casi cualquier dosis de medicamento o combinaciones de medicamentos dentro de una tableta individual no presenta las dificultades

encontradas con la versión de gragea de caramelo sólido. Para beneficios máximos de sabor y para las mejores características organolépticas y de sensación al paladar, no más del 25 al 30% del peso final de tableta (1.5 a 4.0 g) debe ser medicamento (0.45 a 1.2 g). Pueden comprimirse cantidades más altas de fármacos dentro de la base pero puede afectar adversamente las características de sabor, regusto y desintegración (erosión) de la gragea.

Los anestésicos tales como la benzocaína (5 a 10 mg) y el hexilresorcinol (2.4 mg); descongestionantes tales como la fenilpropanolamina HCl (15 a 25 mg) y la pseudoefedrina HCl (15 a 30 mg); antihistamínicos tales como el maleato de clorfeniramina (1 a 4 mg) y el citrato de feniltoloxamina (18 a 22 mg); antitusivos tales como el dextrometorfán HBr, 10% de adsorbato (50 a 150 mg) y la difenhidramina HCl (10 a 25 mg); y analgésicos tales como la aspirina y el acetaminofén (130.0 a 325.0 mg) son bien tolerados en una base de gragea comprimida.

Muchas de las incompatibilidades de los ingredientes activos, tanto con una base medicamentosa (por ejemplo, aspirina-antihistamínico, benzocaína-descongestionantes) así como también con componentes de sabor o de la base de gragea, se reducen o eliminan al controlar el contenido de humedad de la base de gragea a niveles bajos (menos del 0.5%), al diluir los reactantes en un vehículo no reactivo, y, en situaciones extremadamente reactivas, al fabricar una tableta de dos capas para efectuar una separación máxima de los componentes reactivos. Otros métodos utilizados por el formulador para minimizar las interacciones entre fármacos a modo de presentar al paciente combinaciones de fármacos con sabores que de otro modo no serían factibles en una base de caramelo o de gragea incluyen: alterar el método de preparación de la granulación (método húmedo en lugar de la base de compresión directa), uso de sabores secados por aspersión y una adecuada dilución de los medicamentos.

VII. Fabricación: Secuencia de compresión

La fabricación de una gragea de tableta comprimida sigue todos lineamientos básicos de la compresión de tabletas en una prensa tableteadora rotatoria [46]. Cuando se comprime una granulación de cualquier tipo, el formulador debe familiarizarse con las áreas de problemas potenciales y reales y debe ser capaz de tomar acciones correctivas en cualquier punto de la secuencia de fabricación de la forma de dosificación. Los pasos básicos de la compresión de tabletas incluyen los siguientes (figura N° 140).

A. Llenado de matriz

El llenado de matriz es el paso de la operación de compresión donde la granulación abandona la tolva de almacenamiento y se transfiere por gravedad o por alimentación de flujo forzado hacia el marco de alimentación. En este punto, la granulación se vuelve disponible para llenar las cavidades de la matriz conforme esta pasa debajo del marco de alimentación. A excepción del paso de compresión final, esta es probablemente la operación más crítica en el ciclo de compresión, debido a que un llenado de matriz incompleto o no uniforme afecta la dureza, friabilidad, peso, liberación de fármaco y uniformidad de la tableta.

A diferencia de la fabricación de una tableta comprimida regular (0.2 a 0.75g) o una tableta masticable (0.5 a 1.5 g), el peso mayor requerido (1.5 a 4.0 g) de la gragea de tableta comprimida requiere más material que llene una cavidad de matriz que tenga el mismo tiempo de espera debajo de la granulación en el marco de alimentación. El formulador debe tomar las medidas apropiadas para controlar la densidad y la distribución de tamaño de partícula, a modo de garantizar que la granulación posea características de llenado de cavidad de matriz uniformes y completas.

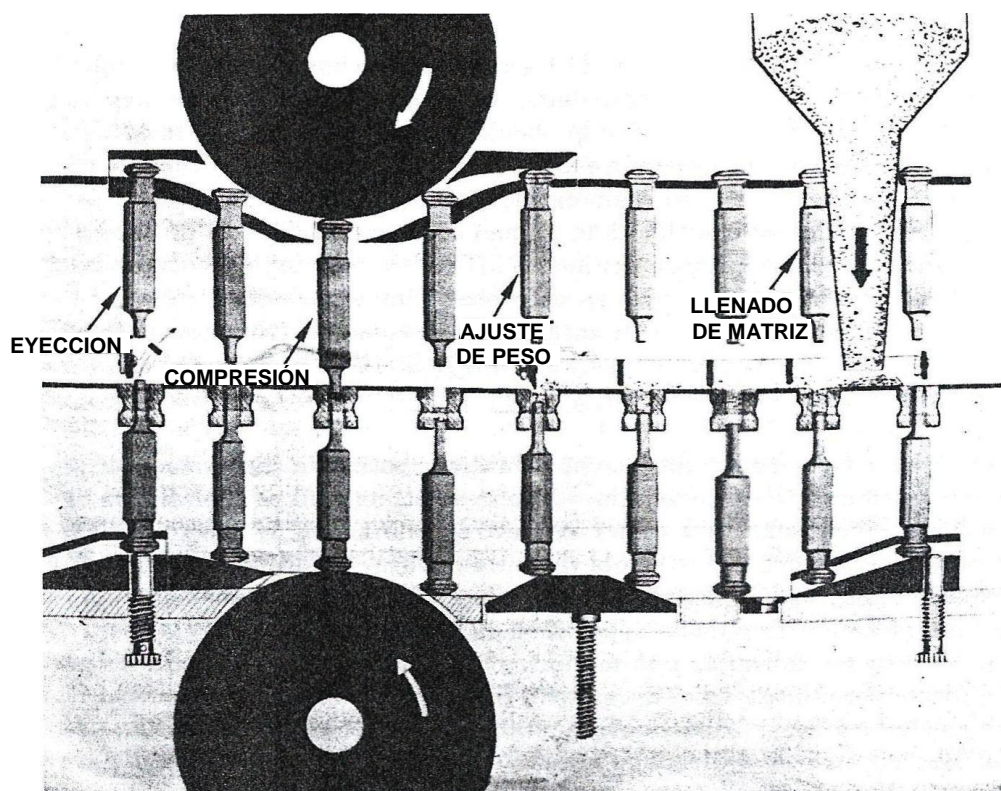


Figura N° 140. Pasos básicos para la compresión de tabletas. (Sharples-Stokes Div., Pennwalt Corp.)

Cada formulación individual requerirá de ajustes diferentes para optimizar las condiciones de llenado de matriz, algunas de las cuales incluyen:

1. Adición de lactosa, fosfato dicálcico, sulfato de calcio o sacarosa a una granulación de compresión directa; adición de aglutinante extra o uso de un ciclo de molturación más gruesa en el caso de una granulación húmeda-para mejorar la calidad de llenado de la matriz en casos donde los problemas antes mencionados de ajustes de peso, dureza de tableta no uniforme o friabilidad estén relacionados al llenado de matriz.
2. La densidad real de los diferentes ingredientes agregados a la granulación debe mantenerse tan cercana como sea posible, especialmente cuando se formule productos de compresión directa. Esto evita la segregación de polvos durante la operación de mezclado o durante el tiempo de espera en la tolva o en el marco de alimentación. La segregación de polvo resulta en una distribución no uniforme del fármaco, deterioro del flujo y las características de llenado de matriz, y así como también la no uniformidad de la lubricación de la tableta o la biodisponibilidad del medicamento.
3. La cantidad de polvo fino presente en una granulación (los polvos finos son aquellas partículas de la granulación que pasan a través de un tamiz de 80 mesh) debe controlarse (menor del 15%) para minimizar la segregación o el tamizaje de polvo excesivo alrededor del punzón inferior y dentro del barril. Esta acumulación de polvo puede causar la una adhesión del punzón inferior a en la guía del punzón. El resultado es que el punzón no caerá hasta su profundidad máxima para recibir suficiente granulación para un llenado de matriz completo. El peso requerido de granulación no entrará la matriz, y sin un completo llenado de matriz, no se podrá alcanzar el peso deseado de tableta.

Una granulación que muestre características de llenado de matriz, densidad y flujo aceptables se prestará a sí misma a la compresión en tableteadoras de alta velocidad.

B. Ajuste de Peso

La profundidad a la cual el punzón inferior se fija para producir un volumen específico en la cavidad de la matriz es el ajuste del peso de la tableteadora. El punzón inferior se coloca a una profundidad máxima mientras pasa debajo de la granulación en el marco de alimentación para permitir el llenado de matriz más grande. El punzón inferior, justo antes de abandonar el área del marco de alimentación se mueve a lo largo de un carril ajustable de ajuste de peso. La altura a la cual este riel se ajusta determina el volumen de la cavidad de la matriz y el peso de la granulación contenida en la cavidad de la matriz. El exceso de granulación que se depositó dentro de la cavidad de la matriz antes del ajuste del peso se raspa y se deja en el marco de alimentación.

El ajuste de peso de la tableteadora se determina por el peso deseado del producto, la calidad del flujo de la granulación y la densidad de la formulación. Se necesita un menor volumen para contener el peso deseado de granulación si la granulación es densa o el flujo es bueno. Los parámetros discutidos bajo llenado de matriz pertenecen al ajuste de peso, toda vez que entre mejor sea el flujo de la granulación y el llenado de matriz, menor será el volumen necesario para lograr un peso deseado. Adicionalmente, mientras menor sea el volumen requerido de llenado, más uniforme será el llenado de matriz y más baja será la variación de peso de la tableta. Este aspecto es especialmente crítico donde tabletas de gran diámetro y alto peso se comprimen en una tableteadora de alta velocidad. Entre menor sea el volumen de la cavidad de la matriz que debe llenarse, menor será la variación resultante en el peso de tableta.

C. Dureza de compresión

El prerrequisito para cualquier granulación de tableta, ya sea preparada por granulación húmeda o por el método de compresión directa, es que la granulación debe mantenerse junta bajo presión [47]. La granulación ideal es aquella que se adherirá como un mínimo de presión aplicada durante el tiempo más corto. Mientras mayores sean las fuerzas de enlace de las partículas, más cerca estará del óptimo la dureza alcanzada. Las granulaciones de tabletas que poseen fuerzas de enlace que producen tabletas duras con un mínimo de presión aplicada por un corto período de tiempo son las más adecuados para su producción en una tableteadora de alta velocidad (figuras 73-75) [48-51]. Las bajas fuerzas de compresión reducen el desgaste en el equipo de tableteado y en la tableteadora (figura N° 144).

El fenómeno llamado decapado o laminación resulta cuando las partículas fallan en adherirse bajo compresión. El decapado, una condición menos severa que el laminado, se refiere a la tableta cuando su parte superior está rajada en los bordes o está floja como una tapa. El laminado está asociado con él decapado pero se refiere a las tabletas que están partidas o rajadas en los lados por la expansión cuando se libera la presión [52]. Las tres razones mayoritarias por las que ocurre el decapado o laminado incluyen las siguientes:

1. Fuerzas de cohesión, humedad o aglutinante insuficientes entre gránulos

Aglutinante

Cuando se preparan formulaciones granuladas por vía húmeda, la adición de cantidades insuficientes de aglutinante resultará en la producción de gránulos que carecen de adecuadas

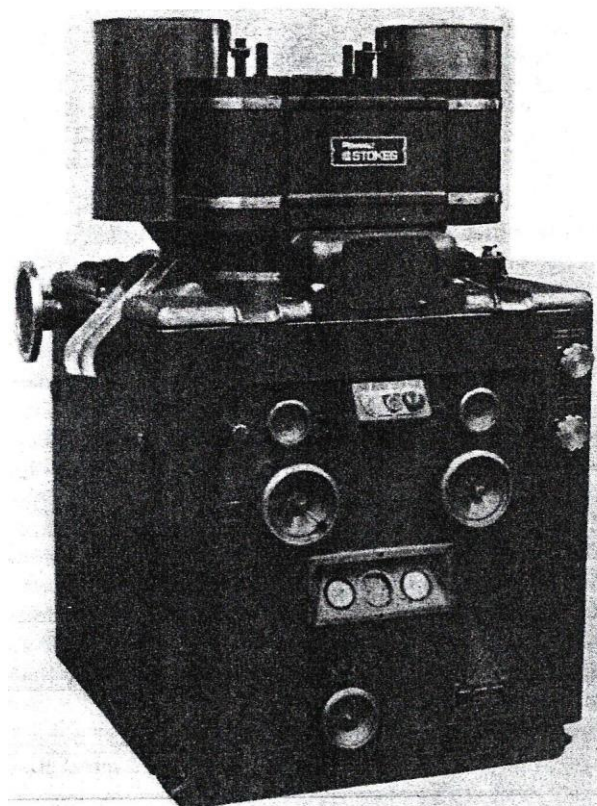


Figura N° 141. Prensa rotatoria de tableteado modelo de Stokes 551. (Sharples-Stokes Div., Pennwalt Corp.)

Cuadro N° 105. Especificaciones de Prensa rotatoria de tableteado modelo de Stokes 551

Especificación	Modelo 541	Modelo 551
Rango de velocidad (tabletas por minuto)	1500 a 4100	1800 5100
Número de conjuntos de herramientas	41	51
Diámetro máximo de tableta (plg)	5/8	7/16
Diámetro de matriz (plg)	1.187	0.945
Profundidad de llenado (plg)	1/8 a 11/16	1/8 a 11/16
Fuerza máxima de operación (toneladas)	4	4
Rango de liberación de carga (toneladas)	0 a 4	0 a 4
Ajuste de entrada del punzón superior (plg)	1/4	1/4
Longitud del Standard de punzón (plg)		
	Superior	5 1/4
	Inferior	5 1/4

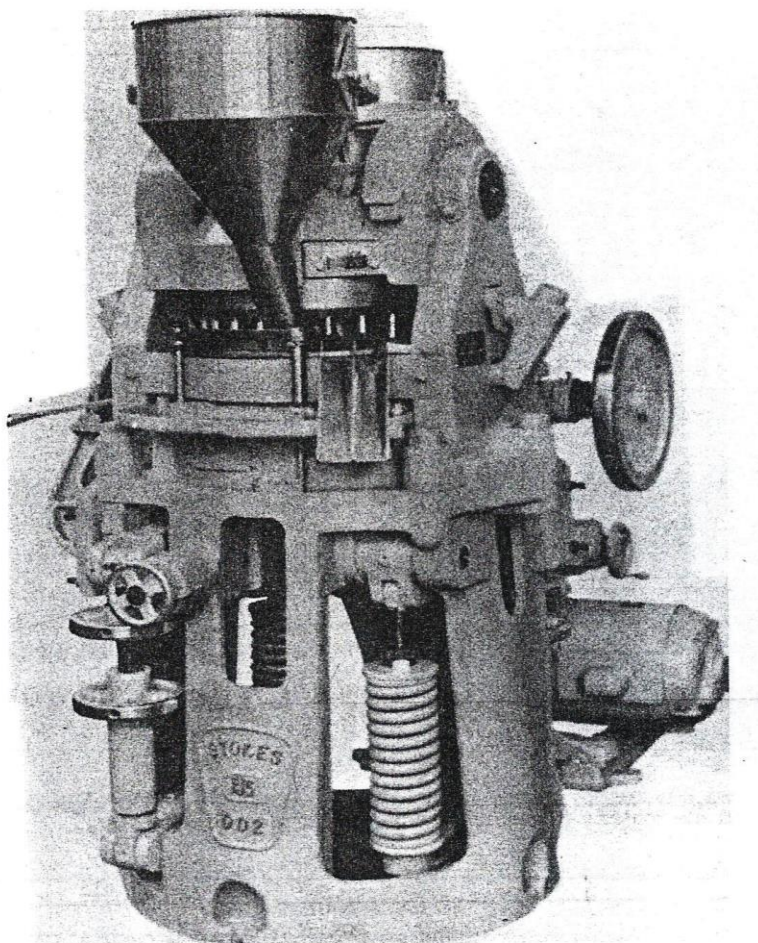


Figura N° 142. Prensa rotatoria de tableta de doble lado Stokes modelo DD-2. (Sharples-Stokes Div., Pennwalt Corp.)

Cuadro N° 106: Especificaciones Prensa rotatoria de tableta de doble lado Stokes modelo DD-2

Especificación	Modelo DD-2
Rango de velocidad (tabletas por minuto)	720
Número de conjuntos de herramientas	23
Diámetro máximo de tableta (plg)	1 3/16
Profundidad de llenado (plg)	1/8 a 1 3/8
Fuerza máxima de operación (toneladas)	15 a 20
Diámetro de punzón (plg)	1 1/4
Ajuste de entrada del punzón superior (plg)	3/16 a 7/16
Longitud del Standard de punzón (plg)	Superior
	Inferior
	6 13/16
	8 13/16

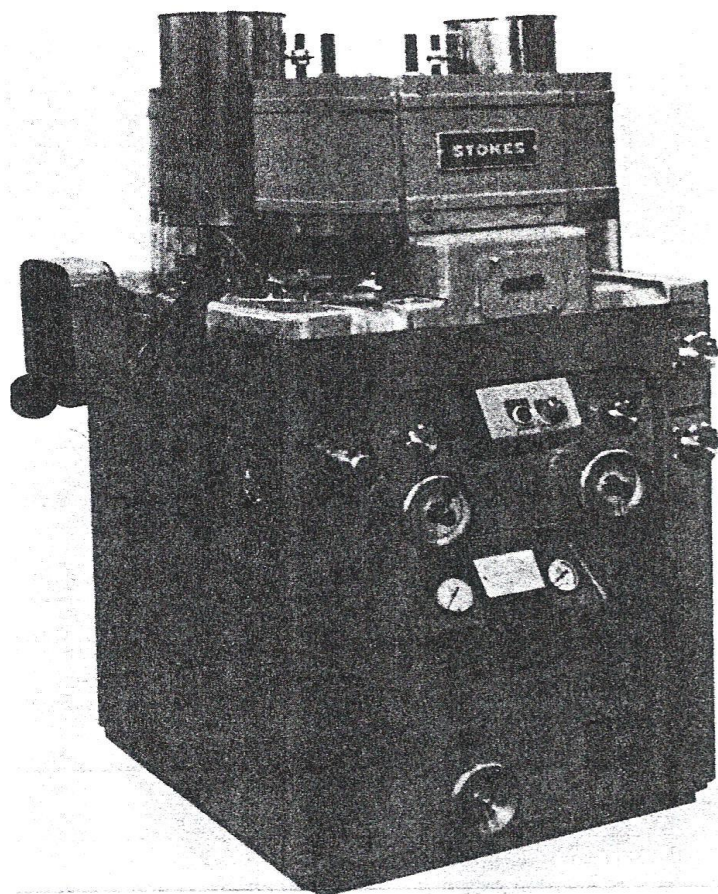


Figura N° 143. Prensa rotatoria de tabletas Stokes modelo 328. (Sharples-Stokes Div., Pennwalt Corp.)

Cuadro N°107: Especificaciones Prensa rotatoria de tabletas Stokes modelo 328

Especificación	Modelo de 28		
	Estación-27	Estación-33	Estación-45
Rango de velocidad (tabletas por minuto)	1000 a 2700	1200 a 3300	1600 a 4500
Número de conjuntos de herramientas	27	33	45
Diámetro máximo de tableta (plg)	1 3/16	1 1/16	3/4
Profundidad de llenado (plg)	11/16 a 1 3/8	11/16 a 1 3/8	11/16 a 1 3/8
Fuerza máxima de operación (toneladas)	10	10	10
Ajuste de liberación de carga	0 a 10	0 a 10	0 a 10
Entrada de punzón superior (plg)	3/16 a 7/16	3/16 a 7/16	3/16 a 7/16
Longitud del Standard de punzón (plg)	Superior	6 1/16	6 1/16
	Inferior	6 1/4	6 1/4

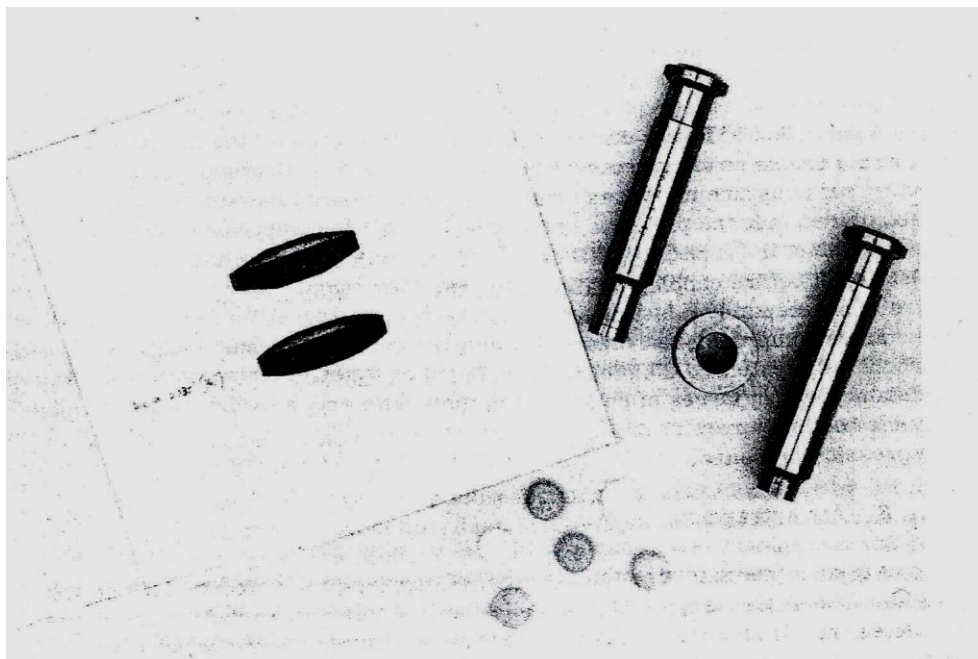


Figura N° 144. Grageas de tabletas comprimidas. Izquierda: esquema de las formas de punzón de gragea; derecha: punzones y matrices de gragea; centro: grageas de tabletas comprimidas.

Fuerzas intra o intergranulares, las cuales, bajo compresión, producen tabletas con gránulos que no se enlazan en áreas de elevada tensión.

Humedad

Cada granulación de tableta individual posee un cierto rango de contenido de humedad crítico que ayuda a producir gránulos con fuerzas de cohesión óptimas. La mayoría de granulaciones se ejecutan bien cuando el contenido de humedad cae entre el rango de 0.75 a 2.0%, aunque el rango exacto (tanto de límites superior e inferior) deben ser determinados e incluidos como una parte de las especificaciones de fabricación. Los contenidos de humedad debajo de los rangos críticos causan que las partículas pierdan rápidamente su cohesividad y que las tabletas pierdan su forma. Sin embargo, los contenidos de humedad por arriba del rango crítico causa que las granulaciones se vuelvan pegajosas y que las tabletas se endurezcan con la edad. La incidencia de reactividad de los medicamentos con los sabores o con los ingredientes de la base de tableta se incrementa con la adición de humedad excesiva las granulaciones medicadas.

Fuerzas de cohesión

La adición de cantidades de medicamentos o diluyentes que posean un mínimo de fuerzas de cohesión por sí mismos dentro de granulaciones de compresión directa puede reducir las fuerzas de cohesión totales de la granulación hasta un punto en el cual la calidad de la compresión de tableta ya no es aceptable. La molturación de una granulación de tal forma que se produzca una cantidad

excesiva de partículas finas o gruesas puede afectar la calidad de compresión de una granulación hasta el punto de que puede resultar en decapado o laminación.

2. Presión excesiva durante la compresión

La aplicación de fuerza durante la compresión de la granulación en exceso con de la presión de enlace de la partícula óptima da como resultados una destrucción del enlace intergranular. Este efecto de la presión, como una causa del decapado y la laminación, puede determinarse al reducir la presión de compresión en incrementos graduales hasta que se forme una tableta aceptable o hasta que se comprimir una demasiado suave. En caso de que se produzca una tableta suave antes de que se alivie el decapado, el formulador puede eliminar esto como una causa de características inaceptables de compresión de tableta.

Debido a la que la compresión de gragea requiere altas fuerzas de compresión para producir un producto con un tiempo de desintegración extendido, la granulación debe ser capaz de soportar las altas fuerzas de compresión (de 30 a 50 kg/plg²) o poseer suficientes fuerzas de adhesión entre partículas para producir una tableta dura con solamente un grado moderado de presión de compresión.

3. Aire atrapado

El aire atrapado es una fuente común de problemas de decapado con tabletas de pesos altos. En el caso de que la naturaleza de la granulación (floculenta o que contenga muchas partículas gruesas) resulta en atrapamiento entre los gránulos de un exceso de aire el cual es incapaz de escapar durante compresión, este se agrupará en capas y causará su separación. Esta causa de laminación de tabletas se remedia usualmente al densificar la granulación-la cual es llevada a través de la adición de más aglutinante en un producto granulado por vía húmeda o la incorporación de diluyentes tales como la lactosa, carbonato de calcio o fosfato dicálcico (donde sea aplicable) en una tableta de compresión directa.

D. Eyección de tableta

La presión se ejerce hacia afuera en las paredes de la matriz mientras la granulación está bajo compresión, haciendo necesario el uso de un lubricante para reducir la fricción entre la tabletas y la pared de la matriz y que permita una liberación efectiva de la tableta de las caras de los punzones superior e inferior y de las paredes de la matriz. Luego la tableta debe removerse por la fuerza de la cavidad de la matriz después de la terminación de la operación de compresión.

Muchos de los problemas asociados con la eyección de las tabletas están relacionados con el lubricante y caen dentro dos dos categorías principales: (1) falla de lubricante debido a la incorporación de un tipo inadecuado o de insuficiente lubricante; (2) pegado.

1. Falla de lubricante

Las dificultades de eyección de tabletas resultantes de una falla en el lubricante son evidenciadas usualmente por la presencia de líneas irregulares en una banda lateral de la tableta. La compresión continuada bajo condiciones de falla de lubricante resulta en un sonido de chillido o pequeña explosión durante la eyección de las tabletas, conforme la matriz se calienta por la fricción provocada por la presión contra las paredes laterales de la matriz. La presión de las paredes laterales se incrementará si se continúa con la compresión y esto resulta en una condición donde la tableta no

será eyectada completamente de la pared de la matriz hasta el punto que la tableta se desprenda. Esto causa tabletas quebradas y en condiciones extremas, el apareamiento de estrías en las paredes laterales de la matriz o hasta una liberación de la matriz del seguro de matrices (una condición que resultara en el daño de la tableteadora o de los marcos de alimentación). Por el contrario, la presencia de líneas regulares en tabletas sucesivas a partir del conjunto de punzón y matriz puede indicar una matriz desgastada. La liberación incompleta de una tableta de un punzón individual (especialmente asociado con los punzones elipsoidales) puede indicar un punzón inferior dañado o doblado.

2. Pegado

El pegado resulta de la falla de la función anti-adhesiva de lubricante y usualmente resulta de una granulación lubricada o secada inadecuadamente. Este fenómeno se refiere a las caras de los punzones y ocurre cuando las tabletas no dejan limpias las caras de los punzones. Las caras de la tableta se vuelven romas y llenas de agujeros (quizás ambas) durante la compresión y la condición empeora progresivamente hasta el punto donde las tabletas se astillan y se quiebran y son difíciles de removerlas del punzón inferior o apartarlas del superior. El análisis de humedad de la granulación debe reevaluarse y debe incrementarse el contenido de estearato alcalino (0.05 a 0.1%).

Dos formas adicionales de pegado incluyen:

1. Formación de película, una forma de pegado que es de formación lenta y es utilizada mayormente por la pérdida del acabado altamente pulido de las caras de los punzones-de la humedad asociada con la elevada humedad (mayor del 50%) en el área de compresión. Las caras de los punzones se recubren por una película que se puede volver tan gruesa que las tabletas de punzones cóncavos y biselados pueden eventualmente llenarse y parecer planas. El control del contenido de humedad atmosférica puede aliviar esta condición.
2. Desprendimiento, una forma de pegado a las caras de los punzones cuando pequeñas manchas parecen ser levantadas o "recogidas" de las caras de las tabletas. Esta condición usualmente es utilizada por gránulos húmedos en la granulación o una elevada pegajosidad debido a la presencia de excesivo aglutinante. El desprendimiento también puede ser utilizado por la incorporación de excesivas cantidades de lubricante o componentes de tableta con bajos puntos de fusión. Los punzones se calientan durante extensas operaciones de compresión, causando que los componentes con bajos puntos de fusión se ablanden y adhieran a las caras de los punzones. Una modificación del sistema lubricante o un ligero incremento (0.01 a 0.1%) en la concentración de lubricante puede eliminar esta situación.

VII. Formulaciones Típicas (Grageas de Tabletás Comprimidas)

Las siguientes formulaciones representan varios métodos de fabricación de grageas de tabletas comprimidas.

A. Técnicas de Granulación Húmeda

Cuadro N° 108: Ejemplo102. Grageas Antitusivas-Anestésicas (Tableta de 2. 5 g)

Ingrediente	Cantidad
Medicamento	
Dextrometorfán HBr, adsorbato al 10%	4.0%
Benzocaína	2.0%

Ejemplo102: (continuación)

Ingrediente	Cantidad
Diluyente	
Azúcar de confitero 6 x (3% de almidón de maíz)	58.0%
Polietilenglicol 6000 (en polvo)	15.0%
Almidón de maíz USP	12.0%
Aglutinante	
Gelatina USP	3.0%
Saborizante	
Polvo secado por aspersión	Como se desee
Color	
Color Lakolene	Como se desee
Lubricante	
Polietilenglicol 6000 (en polvo)	1.0%
Ácido esteárico en polvo	0.5%

Se prepara una solución granulante de 15 a 20% de gelatina y se enfría 25 °C. Se mezclan los medicamentos y diluyentes. Cualquier material grumoso se muele para preparar los polvos como un tamaño de partícula uniforme. La mezcla medicamento-diluyente se granula como una solución aglutinante y se mezcla hasta que se formen gránulos uniformes. La granulación se seca a un horno aun contenido de humedad del 1.0 al 1.5%. El lubricante, color y saborizante se mezclan dentro de la granulación seca, la cual es molturar mecánicamente a un tamaño de mesh de 40 a 80. La granulación se mezcla hasta que se combinarn uniformemente todo los componentes. Se comprime en tabletas de 2.5 g cada una en una prensa rotatoria adecuada.

B. Técnicas de compresión directa

Cuadro N° 109: Ejemplo103. Primera Capa (1.0 g) de una Gragea Analgésica-Antihistamínicas de Dos Capas (30 g)

Ingrediente	Cantidad
Medicamento	
Aspirina (cristales de 100 mesh)	16.25%
Diluyente	
Polietilenglicol 6000 (en polvo)	16.25%

Ejemplo103: (continuación)

Ingrediente	Cantidad
Celulosa microcristalina	15.00%
Manitol (granulado)	50.00%
Saborizante	
Polvo secado por aspersion	Como se desee
Color	
Color Lakolene	Como se desee
Lubricante	
Polietilenglicol 6000 (en polvo)	1.5%
Ácido esteárico en polvo	0.5%

Cuadro N° 110: Ejemplo104. Segunda Capa (2.0 g) de Gragea Analgésica-Antihistamínicas de dos Capas (3.0 g)

Ingrediente	Cantidad
Medicamento	
Maleato de clorfeniramina	0.25%
Fenilpropanolamina HCl	0.925%
Diluyente	
Azúcar de confitero 6 X. (3% almidón de maíz)	15.0%
Polietilenglicol 6000 (en polvo)	20.0%
Manitol (granulado)	45.0%
Celulosa microcristalina	10.0%
Saborizante	
Polvo secado por aspersion	Como se desee
Color	
Color Lakolene	Como se desee
Lubricante	
Estearato de magnesio USP	0.5%
Polietilenglicol 6000 (en polvo)	3.0%
Ácido esteárico en polvo	0.25%
Cab-O-Sil M-5	0.1%

El medicamento, diluyente, sabor, color y lubricante se mezclan y se molturar hasta un tamaño de mesh uniforme. La mezcla de polvos es mezclada comprimida en una prensa de tabletas de dos capas.

VIII. Procedimientos de Control de Calidad

Debido a que la base de la forma de dosificación grageas es el azúcar y el jarabe de maíz, la prueba de control de calidad inicia con el análisis de las materias primas de la base de caramelo y continúa a lo largo de la operación de empaque final [53].

A. Revisiones Generales: Fabricación de la Base de Caramelo

Conforme se inicie la fabricación de base de caramelo, se hace una revisión final de la maquinaria de entrega del jarabe de maíz y azúcar, así como también cualquier maquinaria de entrega de terceros ingredientes para garantizar que se entreguen las proporciones adecuadas de ingredientes de base de caramelo a la pre-estufa. También se hacen revisiones continuas a la temperatura, presión de vapor y velocidad de cocción de la pre-estufa así como también a la presión de vapor, temperatura, vacío y velocidad de cocción de la estufa de base de caramelo. La velocidad de la estufa se ajusta de acuerdo a la velocidad de la máquina formadora de grageas.

1. Análisis de Humedad

La determinación del contenido de humedad de la base de caramelo, sin importar el método utilizado, es un procedimiento crítico en la prueba de control de calidad para verificar que los dispositivos de medición y ajustes de vacío en las estufas de caramelo están funcionando correctamente. La producción de base de caramelo con un contenido de humedad que exceda el 1.0 al 1.5% aumenta las dificultades de fabricación del caramelo-gragea, la incidencia e índice de granulación así como también las interacciones medicamento-sabor y medicamento-base de caramelo, todo lo cual tiende a acortar la vida de anaquel del producto. Para una óptima vida de anaquel, el contenido de humedad debe encontrarse en un rango de 0.5 a 1.0%, siendo 0.75 a 1.0% generalmente el parámetro normal de fabricación. Una cantidad de diferentes procedimientos de prueba están disponibles para determinar el porcentaje de humedad en la base de caramelo [54].

Método Gravimétrico (Horno de Vacío)

La muestra (usualmente casi 1.0 g) se pesa con exactitud dentro de un depósito de pesado tarado y se coloca dentro de un horno de vacío a una temperatura entre 60 a 70 °C durante 12 a 16 horas. Se retira la muestra del horno, se pesa y se calcula la diferencia en humedad.

Método Titrimétrico

La determinación titrimétrica del agua depende del hecho de que una solución de dióxido de azufre y yodo en piridina y alcohol (reactivo de Karl Fischer) reacciona de forma estequiométrica con el agua. La operación entera requiere la exclusión rígida de la humedad atmosférica. Este método permite la determinación de contenido de humedad en la base de caramelo en un muy corto período de tiempo (menos de 5 minutos). Con este procedimiento, una muestra que se calcula contiene de 10 a 250 mg de agua se agrega al frasco de titulación y se titula con el reactivo de Karl Fisher. El punto final se puede determinar visualmente en soluciones incoloras; en soluciones coloreadas se utiliza un método electrónico.

Método de destilación azeotrópica (tolueno o xileno)

Una cantidad medida de caramelo pulverizado (10 a 12 g) se coloca dentro de un frasco de vidrio de 500 ml. Se agregan entre 150 a 200 ml de tolueno dentro del frasco, el cual se conecta a una trampa con un tubo conector y un condensador de reflujo ensamblado con un tubo receptor graduado de 5 ml de capacidad. El frasco se calienta de 1 a 2 horas, refluendo hasta que toda el agua haya entrado en el tubo receptor-donde puede calcularse el porcentaje que estaba presente en el caramelo a partir del volumen de agua presente en el tubo receptor (figura N° 145). Durante el procedimiento de destilación, debe tenerse cuidado de no permitir que el solvente y el caramelo residual se decoloren (café o inclusive amarillo) debido a que esta es una indicación certera de que ha ocurrido una caramelización. La caramelización del azúcar, con la pérdida de agua del azúcar, podría dar una alta lectura.

2. Determinación de proporciones de azúcar y jarabe de maíz

A manera de garantizar si los ajustes de la bomba son correctos para entregar las proporciones deseadas de azúcar y jarabe de maíz a la formulación o si la cocción del caramelo y los sistemas de entrega están funcionando adecuadamente, se lleva a cabo una determinación del porcentaje de azúcar, jarabe de maíz y otros ingredientes en una base rutinaria.

Método de equivalente dextrosa: método de titulación Lane Eynon

El uso de métodos de análisis de equivalente dextrosa antes y después de la inversión determinará el porcentaje de azúcar y jarabe de maíz así como también el porcentaje de inversión debido a la cocción o debido a los tipos de materiales utilizados en la fabricación de caramelo sólido. Un equivalente dextrosa se deriva del caramelo, mientras que otra porción de caramelo se invierte de tal forma que todo los azúcares se leerán como equivalentes dextrosa.

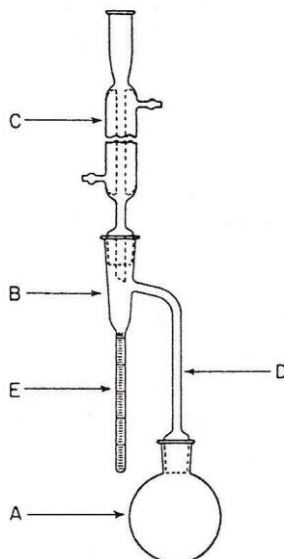


Figura N° 145. Aparato de humedad de tolueno. (A) Frasco de vidrio de 500 ml; (B) trampa; (C) condensador de reflujo; (D) tubo conector; (E) tubo receptor de 5 ml de capacidad. (Farmacopea de los Estados Unidos XIX)

La diferencia será los azúcares no invertidos o el azúcar regular. También se utiliza un factor de corrección. El primer equivalente dextrosa será la porción de azúcar invertido al cocinar junto con el equivalente dextrosa del jarabe de maíz [4].

El cálculo de la base de caramelo, del equivalente dextrosa del jarabe de maíz, sobre una base seca antes de la cocción, el contenido de humedad de la base de caramelo cocida y el equivalente dextrosa antes y después de la inversión determinará el porcentaje de azúcar invertido formado durante la cocción así como también la composición de la base de caramelo original. Un invertido de cocción (inversión durante la cocción) arriba del 2.5% aumentará las tendencias de recepción de humedad de la base de caramelo, mientras que un invertido de cocción debajo del 2.0% aumentará la cristalización de azúcar.

3. Porcentaje de Azúcares Reductores

Estándar

Se disuelve una porción de 3 g de dextrosa anhidra en 500 ml de agua. Se titula un volumen de 25 ml de solución de tartrato cúprico alcalino (solución de Fehling) se titula con la solución de dextrosa hasta 1 a 2 ml del punto final esperado. Se hierve la solución durante 2 minutos y luego se agregan 2 gotas de indicador azul de metileno y se titula hasta un punto final amarillento-rojo. El control de los tiempos de ebullición y titulación es importante para resultados reproducibles.

Cálculo:

¡Error! No se pueden crear objetos modificando códigos de campo.

Muestra

Se disuelve una mezcla de 10 g de base de caramelo en 250 ml de agua. Se titula con un volumen de 25 ml de solución de tartrato cúprico alcalino (solución de Fehling) de la misma manera que el estándar.

Cálculo:

¡Error! No se pueden crear objetos modificando códigos de campo.

El análisis de azúcares reductores debe llevarse a cabo en una base rutinaria como una revisión de los tiempos de cocción apropiados, temperaturas, integridad de los componentes y contenido de jarabe de maíz, y para chequear si las soluciones de recuperado han sido ajustadas al pH adecuado.

4. Soluciones de Recuperado

Las soluciones de recuperado fabricadas con y sin medicamentos deben someterse a una serie de procedimientos de control de calidad antes de su incorporación dentro del ciclo de cocción de la base de caramelo. Inmediatamente después de la disolución de recuperado de gragea, se ajusta el pH de la solución dentro del rango de 4.5 a 7.5 por la adición ya sea de ácido cítrico o de carbonato de sodio monohidratado para evitar una inversión excesiva de azúcar cuando la solución

se cocine con los otros componentes de la base de caramelo. Cuando la solución de recuperado haya sido ajustada dentro del rango de pH deseado, se determina el contenido de sólidos. El contenido óptimo de sólidos para soluciones de recuperado se encuentra en el rango de 65 a 74%, con $70 \pm 2\%$ de la concentración más adecuada. Las soluciones de recuperado que excedan el límite superior del rango de contenido de sólidos varían entre progresivamente más gruesas y más difíciles de bombear. Esto resultará en una entrega no uniforme de producto dentro de la estufa. Las soluciones que se preparan debajo del límite inferior deseado del contenido de sólidos contienen cantidades de agua que alargarán los tiempos de cocción, dando como resultado la formación de niveles más altos de azúcar invertido y una elevada coloración amarilla del caramelo.

El contenido de sólidos de una solución de recuperado se determina al utilizar un refractómetro calibrado en Brix (una escala de medición de sacarosa utilizada para designar la concentración de azúcar en una solución de agua, el peso de los sólidos se expresa como porcentaje del peso total). Un refractómetro manual (figura N° 146) puede utilizarse para determinar el contenido aproximado de sólidos, aunque para propósitos de control de calidad, se deberá utilizar un refractómetro Abbé (figura N° 147) con un baño María a temperatura controlada (20 o 25 °C).

Una vez el pH de la solución de recuperado y el contenido de sólidos han sido determinados y ajustado dentro del rango requerido se agregan mezclas y ensayan colores y medicamentos (si se desea) para niveles de concentración en el recuperado. (Se lleva a cabo un ensayo en este punto para garantizar que se entregue la cantidad apropiada de color y medicamento a la base de caramelo. Un contenido de fármaco o de color inapropiado en la solución de recuperado producirá grageas terminadas fuera de especificación para el medicamento

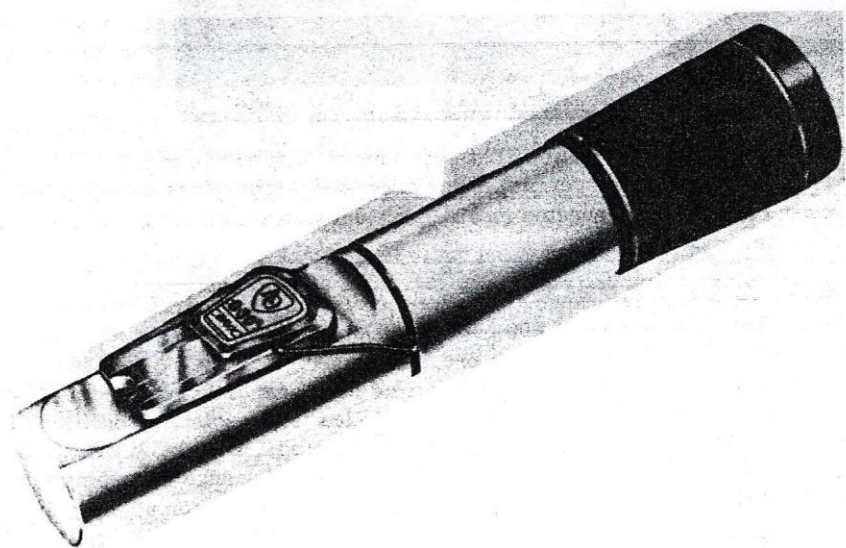


Figura N° 146. Refractómetro manual. Diseñado para una determinación de campo rápida del contenido de azúcar disuelto. El instrumento compensa automáticamente las temperaturas de 16 a 38 °C. (American Optical Div., Warner-Lambert Co.)

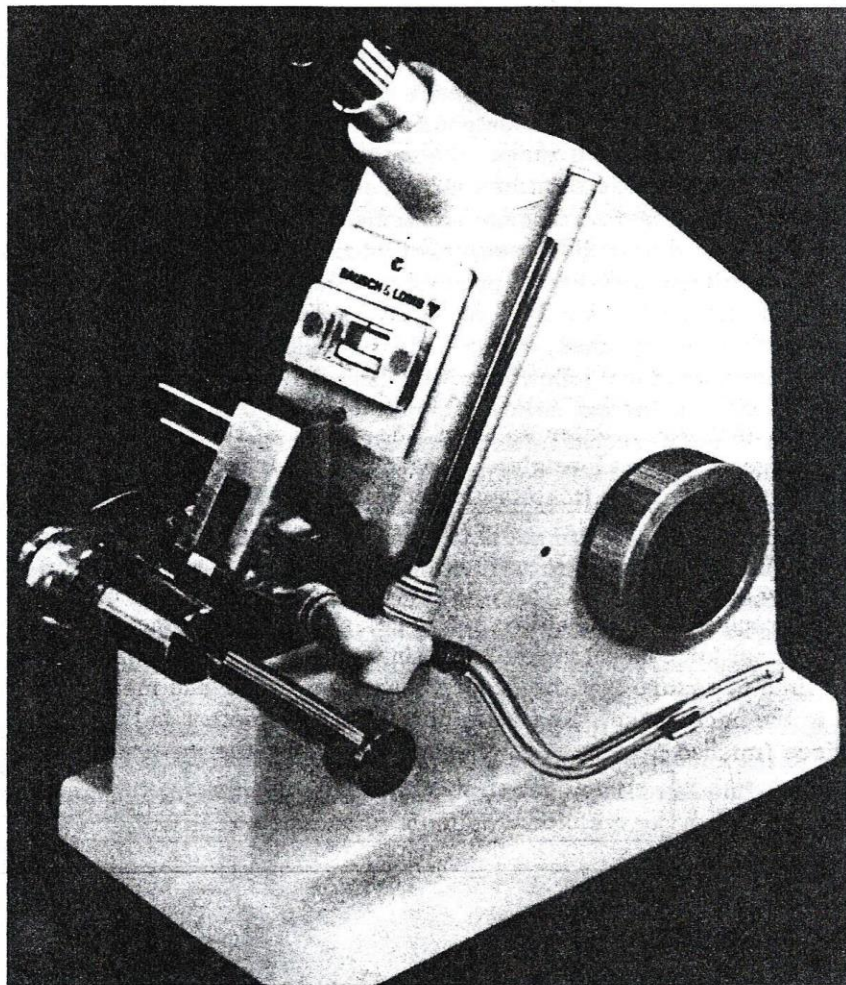


Figura N° 147. Refractómetro Abbé-3L. Este instrumento es exacto hasta $\pm 0.05\%$ para medidas de Brix (cero a 85% de sacarosas). Para un control de temperatura preciso, puede conectarse un baño de agua externo dentro de la cámara del refractómetro. (Bausch and Lomb, Analytical Systems Div.)

o fuera del rango de color aceptable. Una falla en determinar el contenido de fármaco o color en el recuperado puede resultar en que sean rechazados de 60 a 200 lotes de grageas).

En casos donde el fármaco o colores presentes en el recuperado no pueden pasar a través de la estufa después de que se haya ajustado el pH de la solución y el contenido de sólidos (sección I. A. 8), carbón activado o tierra de diatomeas se suspende en la solución y se filtra a modo de remover el color y/o medicamento, según se requiera. Cuando no se necesita agregar o eliminar medicamento o color a la solución de recuperado debido a incompatibilidad, el material está listo para uso, después de que el pH y el contenido de sólidos haya sido ajustado dentro de los rangos deseados.

5. Revisiones de formado

Mientras las grageas están siendo formadas, se lleva a cabo una revisión continua de peso para asegurarse que la cuerda de caramelo es del diámetro apropiado. Se hacen ajustes al diámetro de la cuerda al ajustar la apertura entre los rodillos de calibración. El operador revisa los pesos de grupos de 10 a 20 grageas así como también el peso de grageas individuales. Al mismo tiempo, el operador revisa el calibre (grosor) de las grageas que están siendo formadas utilizando un micrómetro. Pueden realizarse ajustes a la presión de moldeo de la máquina formadora para aumentar o disminuir el calibre de gragea según se requiera.

La revisión de peso de las grageas terminadas reduce la cantidad de rechazos formados como más pequeños o más grandes de lo normal así como también detectar cualquier inconsistencia en el peso de la gragea (diámetro de la cuerda) resultado de una fabricación inadecuada de base de caramelo, mezclado incompleto de materias primas dentro de la base, no templado o sobre-enfriado, ajuste inadecuado de la altura del formador de lotes o dificultades de moldeo en la máquina formadora de grageas. Las revisiones de peso de gragea deben estar conformes a la prueba de variación de peso de tableta de la USP XIX:

Pesar individualmente 20 tabletas enteras y calcule el peso promedio: los pesos de no más de 2 de las tabletas difieren del peso promedio por más del porcentaje declarado y ninguna tableta difiere por más del doble de ese porcentaje.

El peso promedio de gragea usualmente excede 1.0 g. En este rango de peso, si dos tabletas caen fuera del rango de peso, se toma una re-muestra de 80 grageas. Si la re-muestra tiene cinco o menos grageas fuera de los límites aceptables, el lote se considera satisfactorio.

6. Revisiones de Enfriado

Se examinan visualmente las grageas durante y después de la operación de enfriado [55] para determinar si: (1) ha ocurrido cualquier agrietado por estrés debido a un enfriamiento demasiado rápido; (2) ha resultado una excesiva formación de burbujas de aire debido a un mezclado prolongado; (3) ha ocurrido un agrietamiento superficial debido al excesivo enfriamiento de la base de caramelo antes del formado o debido a bajas temperaturas de los rodillos formadores, mesa de templado o caras de las matrices; (4) las grageas están rotas, astilladas o quebradizas debido al bajo contenido de azúcar reductor o a una granulación prematura de la base de gragea; (5) han resultado puntos negros y burbujas de aire debido a contaminación oleosa, resultante de aceites de sabor que contienen terpenos; (6) el color es correcto; (7) la presentación organoléptica es satisfactoria.

Se rechazan las grageas que fallan la prueba visual y se inician acciones correctivas para solventar la situación. Se toman al azar 20 muestras de grageas de varias porciones de cada lote. Si se encuentra más de un defecto, se toma una segunda muestra de 125 grageas. La re-muestra se considera satisfactoria si se encuentran 7 o menos defectos mayores.

7. Revisiones de Calibración

Las grageas con tamaños más o menos grandes de lo normal se revisan rutinariamente por contaminación oleosa, excesiva formación de polvo de azúcar o quebrado. En una base regular, el

recuperado más o menos grande de lo normal se re-calibra para determinar si la velocidad de operación de calibración es correcta. Si la operación está procediendo demasiado rápido, aparecerán grageas más pequeñas de lo normal en el material de producción y grageas de tamaño adecuado aparecerán en el recuperado con tamaño más grande de lo normal.

8. Muestreo

Se muestrean grageas a partir de diferentes secciones de cada lote. Se toma al menos una muestra por cada 30 a 35 libras de grageas que ya están calibradas. Después que se fabrican las grageas, se almacenan en base a lote en áreas de temperatura y humedad controladas (15 a 20 °C a 25 a 30% de humedad relativa) hasta que se complete la prueba de control de calidad de los parámetros físicos y químicos (sabor y medicamento). Tal prueba incluiría:

Descripción. Examen físico.

Gusto. Comparación organoléptica con la muestra tipo.

Color. Comparación con la muestra tipo.

Variación de peso. Descrita anteriormente.

Concentración de fármaco y uniformidad de contenido.

1. Se ensayan grupos de 10 grageas para contenido de fármaco. Los procedimientos analíticos utilizados deben ser indicadores de estabilidad por naturaleza (cromatografía gas-líquido o cromatografía líquida) [56, 57].
2. Las pruebas de uniformidad de contenido se llevan a cabo de acuerdo a los procedimientos descritos en las especificaciones de la USP XIX.

... el contenido de cada una de 10 tabletas está dentro de los límites del 85.0 por ciento y 115.0 por ciento del promedio de los límites especificados en la definición de potencia. Si no más de un resultado cae fuera de los límites de 85.0-115.0 por ciento y si ninguna de las tabletas cae fuera de los límites de 75.0 por ciento a 125.0 por ciento de ese promedio, ensaye cada una de las tabletas restantes. Los requerimientos se cumplen si el contenido de cada una de las 20 tabletas adicionales cae dentro de los límites del 85.0 por ciento y 115.0 por ciento del promedio de los límites especificados....

B. Prueba microbiológica

Mientras se lleva a cabo una revisión continua de las propiedades físicas y químicas de las grageas de caramelo sólido, tanto durante como después del procesamiento, otra área problemática que debe considerarse es la contaminación microbiológica [58, 59]. Durante el ciclo de cocción de la base de caramelo, las temperaturas son lo suficientemente elevadas para esterilizar las materias primas, aunque la adición de materias primas contaminadas sobre la mesa de mezclado, aire de enfriamiento contaminado, utensilios contaminados o higiene inadecuada por parte de los trabajadores de producción puede causar contaminación bacteriana, fungal o esporas en el caramelo. El alto contenido de sólidos no apoyará por sí mismo el crecimiento bacteriano, pero a medida que la gragea recoja humedad, las condiciones pueden ser adecuadas para un aumento en los conteos bacterianos o fungales. Una cepa de *Salmonella typhosa* puede perdurar en el caramelo sólido bajo las condiciones adecuadas durante más de 12 meses. La presencia de cualquier contaminación bacteriana, fungal o esporas es indicativa de la falta de adecuado aseo de las instalaciones o higiene entre los trabajadores de producción. Si la contaminación microbiológica se vuelve evidente, debe llevarse a cabo una evaluación completa de todas las posibles áreas problemáticas hasta que se localice y se elimine la fuente.

La prueba microbiológica rutinaria es tan crítica como la evaluación analítica rutinaria. El departamento de control de calidad debe desarrollar un plan de muestreo microbiológico para determinar efectivamente las posibles áreas de contaminación. Las materias primas, los productos terminados, la maquinaria, los túneles de enfriamiento, las condiciones ambientales y los bidones de almacenamiento son fuentes de contaminación microbiológica. Los trabajadores de producción deben educarse con respecto a una higiene apropiada y deben proporcionarse suficientes instalaciones de lavado.

La prueba microbiológica de laboratorio deben incluir los siguientes conteos: (1) placa total; (2) coliformes totales; (3) levaduras y hongos; (4) *Escherichia coli*; (5) estafilococos; (6) salmonella.

C. Liberación del Producto

Una vez que se ha determinado que la gragea terminada está dentro de las especificaciones físicas, químicas y microbiológicas establecidas para el producto, ésta se aprueba para empaque y distribución.

D. Prueba de estabilidad

La sección previa describió las pruebas rutinarias de control de calidad necesarias para determinar si el producto está siendo fabricado de acuerdo a una serie de lineamientos predeterminados de formulación. Si se siguen estos lineamientos y el producto está dentro de las especificaciones entonces resultará un producto aceptable. La prueba de estabilidad no es una prueba rutinaria de control de calidad sino más bien una herramienta analítica que determina la efectiva vida de anaquel del producto.

La determinación de la vida de anaquel o prueba de estabilidad de almacenamiento del producto se inicia después de la terminación de los primeros prototipos de laboratorio, cuando comienza la producción y a intervalos periódicos durante la producción rutinaria y continúa por un mínimo de 5 años. El propósito de esta serie de pruebas es determinar las estabilidades físicas y químicas del medicamento, sabor, base de caramelo y color-tanto bajo condiciones de temperatura y humedad aceleradas como condiciones de almacenamiento ambiental. Esta prueba permitirá al formulador predecir la vida de anaquel aceptable del producto en un período de tiempo relativamente corto y hacer los cambios requeridos para eliminar cualquier incompatibilidad que pueda influir en la estabilidad del producto.

E. Relación de Arrhenius

La cinética química del medicamento, sabor y color en la base de caramelo sólido se aplica directamente a la relación de Arrhenius [24]. Esta relación es válida solamente mientras sea posible linealizar una propiedad de la degradación (concentración de fármaco, contenido de sabor o pérdida de color) con el tiempo. Al graficar la propiedad versus tiempo en papel aritmético o semi logarítmico, es posible determinar si la degradación está procediendo de acuerdo a una reacción de orden cero, primer orden, o pseudo primer orden. La mayoría de los materiales en la base de caramelo se degradan por reacciones de tipo primer orden o pseudo primer orden, permitiendo una medida del índice de degradación desde un trazo del logaritmo o concentración residual del fármaco versus tiempo. La pendiente de la línea recta resultante representa el índice de degradación. Los trazos que no resultan en una línea recta indican que el fármaco se está degradando a través de una reacción más compleja.

Una vez que se han determinado los índices de degradación para el medicamento en la base de caramelo a tres o más condiciones de almacenamiento a temperatura elevada, es posible estimar el índice de degradación a temperatura ambiente mediante el uso de la relación de Arrhenius.

Si al graficar el logaritmo de los índices de degradación versus el recíproco de la temperatura absoluta resulta una relación lineal es posible determinar la degradación a temperatura ambiente. Esto hace posible calcular la vida de anaquel de un producto que para productos medicinales es generalmente el tiempo que le toma a la forma dosificada retener el 90% de su contenido etiquetado de fármaco [24].

F. Prueba de humedad elevada y temperatura elevada

La prueba de temperatura elevada y humedad elevada se inicia tan pronto se fabrica el producto. Mientras que la elección de las condiciones de tiempo y temperatura de almacenamiento se deja a criterio del formulador, un efectivo programa de estabilidad debería incluir un almacenamiento del producto durante 1 a 2 meses a 60 °C, de 3 a 6 meses a 45 °C, de 9 a 12 meses a 37 °C y de 36 a 60 meses a 25 °C y 4 °C. Estas condiciones son adecuadas para determinar la gráfica inicial de la relación de Arrhenius y los valores de estabilidad confirmatorios para el medicamento.

Tan pronto como sea posible, el producto debe ser evaluado en el empaque comercial propuesto tanto a condiciones de temperatura elevada como humedad elevada. Las condiciones de pruebas generalmente utilizadas por el laboratorio de desarrollo del producto incluyen 25 °C a 80% de humedad relativa durante 6 a 12 meses, 37 °C a 80% de humedad relativa durante 1 a 2 meses y 25 °C a 70% de humedad relativa durante 6 a 12 meses. Los estudios de humedad elevada son llevados a cabo tanto a una humedad constante como en gabinetes de humedad con un ciclo diurno y nocturno. Las pruebas de humedad elevada son vitales para garantizar la estabilidad del medicamento, la pegajosidad del caramelo, las características de granulación de la superficie, empañamiento y desarrollo de un flujo frío. Al mismo tiempo se evalúan las características de protección contra la humedad que ofrecen a las grageas los diferentes materiales de empaque. Se evalúan la envoltura en racimo, cartones, cartones recubiertos, cajas de embarque y envoltura a granel. Se eligen materiales que ofrezcan la máxima protección contra la humedad para que pueda ofrecérselo al producto la protección óptima de bodega, almacenamiento y en casa contra la penetración de humedad.

G. Estabilidad del sabor

Los aceites volátiles en caramelos medicados no son solamente responsables por el sabor sino también contribuyen a la acción antiséptica de la gragea. La cantidad de aceites volátiles en la medicación se puede determinar cuantitativamente o por respuesta subjetiva de sabor. El método de elección para determinar la pérdida de aceites de sabor con el tiempo es la cromatografía gas-líquida [57]. El utilizar los datos de acuerdo a la relación de Arrhenius permitirá una estimación del índice de pérdida de los aceites bajo condiciones normales de almacenamiento en anaquel [24].

H. Estabilidad física

Junto con la evaluación de estabilidad química, debe llevarse a cabo un estudio de estabilidad física sobre el producto para determinar qué factores disminuirán el atractivo organoléptico del producto y cuánto tardarán estos cambios en ocurrir. Una evaluación de estabilidad física rutinaria incluye:

Color. Las grageas se colocan en luz diurna directa, en un fadeómetro y a temperatura elevada para determinar si los colores se desvanecen. Las grageas también se examinan por cambios de color que ocurren debido a la presencia de medicamentos, sabores o acidulantes en la formulación.

Olor. Se evalúan los cambios en el olor de los sabores almacenados en condiciones de elevada temperatura al sellar las grageas en botellas de vidrio y determinar si resultan olores residuales.

Gusto. Se degusta y compara el producto con los controles de producción para determinar si ha ocurrido cualquier cambio de sabor. Muchos pequeños cambios de sabor que no pueden ser detectados mediante cromatografía gas-líquida pueden ser descubiertos cuando la gragea se saborea. Cualesquier cambios en la textura superficial también se evalúan durante la evaluación de gusto.

Grano. Se nota el pegado de la gragea. Cuando la granulación ocurre, se registra el grado. Se parte la gragea a la mitad y el grano se mide con un lente ajustado a un micrómetro. El grado de granulación de la gragea usualmente se declara como porcentaje granulado de la gragea.

Apariencia de la envoltura. Se evalúan los cambios de color que pueden ocurrir en la superficie del papel debido a una reacción del medicamento o del color con el material de envoltura, pegado de la envoltura a la superficie de la gragea o partido del laminado del papel aluminio.

5.2 COMPENDIO ANALITICO

PREFACIO

El presente compendio analítico resume y ordena el contenido de la traducción al castellano de la obra: “Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets” Tomo 1.

La obra completa está dividida en tres tomos, cada uno de ellos tratando temáticas relacionadas y correlativas. El tomo 1, que es el objeto de estudio del presente trabajo, está dividido en 8 capítulos que se enumeran a continuación:

1. Pruebas de Preformulación
2. Diseño y formulación de tabletas
3. Tabletas comprimidas
4. Tabletas recubiertas
5. Tabletas efervescentes
6. Tabletas especiales
7. Tabletas masticables
8. Grageas medicadas

Dentro de cada capítulo se encontrarán subtemas y tópicos de interés inherente a cada una de las variables de las formas farmacéuticas conocidas como tabletas. El compendio está diseñado de tal forma que permita al lector obtener un pequeño bosquejo de la escritura y contenido de cada capítulo facilitando el estudio de la traducción completa; los temas de interés se encuentran referidos al respectivo número de página de la traducción donde puede ampliarse el concepto desarrollado.

5.2.1. PRUEBA DE PREFORMULACION

El capítulo uno presenta la prueba de preformulación como el primer paso en el desarrollo racional de las formas de dosificación de un fármaco. Le define como una investigación de las propiedades físicas y químicas de un fármaco individual y cuando se encuentre combinado con excipientes. El objetivo general de la prueba de preformulación es el de generar información útil al formulador en el desarrollo de formas de dosificación estables y biodisponibles que puedan ser producidas en masa.

Se encuentra una descripción de un programa de preformulación necesario para apoyar el desarrollo de tabletas y de granulaciones como formas de dosificación.

La primera recolección de datos puede incluir información tal como tamaño de la partícula en bruto, punto de fusión, análisis infrarrojo, la pureza cromatográfica de capa fina y otras características de diferentes lotes a escala de laboratorio. Estos datos se convierten en parte del cuerpo principal del trabajo de preformulación.

Consideraciones para la Preformulación

- La información fisicoquímica disponible (que incluya la estructura química, diferentes sales disponibles).
- La clase terapéutica del compuesto y dosis anticipada
- La situación de los suministros y el programa de desarrollo

-La disponibilidad de un análisis indicador de estabilidad

-La naturaleza de la información que el formulador debe tener o que quisiera tener

Parámetros de Preformulación (página 32)

I. Propiedades organolépticas (ver Capítulo 5.1 página 32)

Descripción breve de las propiedades organolépticas que deben registrarse en la materia prima y en especial con el fármaco o fármacos. Trata de una manera general las técnicas básicas para enmascarar sabores, olores y apariencias desagradables que pueden afectar la apariencia y aceptabilidad de la tableta terminada.

II. Pureza (ver Capítulo 5.1 página 33)

Mención de la importancia de conocer la pureza de las sustancias utilizadas en la fabricación de la forma farmacéutica. Algunos ejemplos de contaminación es que pueden interferir en la calidad de la tableta final. Se incluyen algunos ejemplos de técnicas utilizadas para determinar la pureza de las sustancias y su utilidad en la preformulación de una tableta.

Se muestran algunas utilidades del análisis térmico gravimétrico y diferencial para determinar la homogeneidad o pureza de una sustancia. Algunos métodos generales para interpretar los resultados de estas técnicas, son mencionados en este apartado.

III. Tamaño de partícula, forma y área superficial

Señala los efectos que pueden tener el tamaño, forma y área superficial de las partículas de sólidos que se incluyen en la formulación de la tableta. Incluye una mención de los rangos de tamaño más significativos y utilizados en el área farmacéutica.

Trata de forma general: problemas, ventajas y desventajas de incluir un proceso de trituración en la fabricación de la tableta.

A. Técnicas generales para determinar el tamaño de partícula

Esta es una descripción de algunas herramientas y técnicas que generalmente se emplean para monitorear y cualificar el tamaño de partícula. Menciona algunos métodos que se fundamentan en la dispersión u obstrucción de la luz o resistencia a la conductividad eléctrica. Dentro de este apartado también se hace mención a algunos métodos basados en la sedimentación y sus desventajas por ser un proceso monótono. También se ejemplifican algunos modelos matemáticos que permiten usar promedios y un enfoque logarítmico de la distribución del tamaño de partículas. Se anexa un ejemplo de este cálculo con el fármaco llamado acetona de triamcinolona. (Ver capítulo 5.1 página 35). Se introduce un modelo basado en fórmulas para poder graficar estas relaciones.

B. Determinación del área superficial

Trata de manera más detallada algunas técnicas para determinar el área superficial de los polvos farmacéuticos y así como su utilidad para determinar el tamaño de partícula a través de la relación inversa que existe entre el área superficial y el tamaño de la partícula. Se dedica especial interés a la teoría de adsorción de Brunauer, Emmett y Teller (BET) y las expresiones que se desprenden de esta ecuación general (Ver capítulo 5.1 página 39).

Se habla del enfoque clásico basado en técnicas volumétricas para determinar el área superficial; toca brevemente la existencia de métodos gravimétricos y dinámicos así como la utilidad de la cromatografía de gases. Se presenta un ejemplo del método dinámico para una muestra de Epicilina sódica, así también, los requerimientos de materiales y equipos para realizarlo. (Ver capítulo 5.1 página 41).

Se incluyen comentarios y precauciones finales en el apartado acerca de la forma en que el diámetro puede o no afectar el área superficial de un polvo farmacéutico; así como ciertas precauciones a tomar en cuenta cuando se determine este parámetro. (Ver capítulo 5.1 página 42)

IV. Solubilidad

Un apartado que en general trata de la importancia y el papel que juega la solubilidad en la formulación de una tableta y las maneras en que puede expresarse la solubilidad Se incluyen algunos principios prácticos que deben

tomarse en cuenta en el momento de diseñar una forma farmacéutica por vía oral.

Se recalca la importancia del pH en la solubilidad de los polvos dejando también la inquietud de la importancia de elegir la sal adecuada del fármaco para que éste cumpla con la acción terapéutica deseada.

A. Producto de Solubilidad

Trata de manera breve y ejemplificada los cálculos necesarios para obtener el producto de solubilidad (K_{sp}). La constante K_{sp} determina la solubilidad de una sal. Partiendo de que K_{sp} debe permanecer constante, la presencia en la solución de iones de cloruro contribuidos por otras sales se introduce el concepto del efecto de ion común. También se presentan tablas y ejemplos que refuerzan los conceptos vertidos en esta sección.

En el literal se mencionan algunas soluciones para el problema de una sal que carezca de estabilidad, tales como: El uso de un polimorfo meta estable más soluble para mejorar la biodisponibilidad, enfoques que mejoran la solubilidad incluyen el uso de coprecipitados de alta energía y complejidad los cuales son mezclas de soluciones sólidas y dispersiones.

El conocimiento de la solubilidad de una sustancia del fármaco no sólo ayuda en hacer algún juicio con respecto a su biodisponibilidad, sino que también es útil en el desarrollo de medios apropiados para la prueba de disolución. En la investigación de disolución de fármacos insolubles en un medio puramente acuoso, un cosolvente puede utilizarse para proveer condiciones de

permeabilidad. La información sobre solubilidad es también útil para el formulador al escoger el solvente apropiado para los propósitos de granulación y recubrimiento. El uso de un solvente de granulación con una capacidad muy alta para disolver el ingrediente activo puede conducir a un fenómeno conocido como endurecimiento superficial. (Ver Capítulo 5.1 página 45)

B. Determinación de la solubilidad

Se presentan algunos métodos para determinar la solubilidad de las sustancias que serán incorporadas en la formulación de una tableta. Se habla acerca del método cinético de Ohnishi y Tanabe para compuestos que tienen a degradarse por solución (Ver Capítulo 5.1 página 45).

V. Disolución

Se representa un diagrama breve del proceso de absorción de los fármacos administrados oralmente (ver capítulo 5.1 página 45) se introduce el término de índice de disolución limitado. Además se recalca que es esencial investigar la conducta de disolución de los fármacos, especialmente aquellas con solubilidad moderada y deficiente.

Disolución intrínseca

Se menciona la ecuación de Noyes-Nernst, a partir de la cual se hace una deducción para obtener el llamado el índice de disolución intrínseca que es característico de cada compuesto sólido en un determinado solvente bajo condiciones hidrodinámicas fijas. Propone que la determinación del índice de disolución intrínseca puede lograrse de mejor manera si se utiliza el método de

disco giratorio de Wood *et al.* (Ver capítulo 5.1 página 45) y algunos principios en los que se fundamenta el aparato para esta prueba.

B. Disolución particulada

La disolución particulada se usa para estudiar la influencia en disolución del tamaño de la partícula, área superficial y la mezcla con excipientes. Se mencionan los ejemplos de los experimentos de Finholt. (Ver capítulo 5.1 página 47). Cuando la disolución es considerada lenta, puede buscarse un medio para mejorarla: la reducción del tamaño de la partícula, la disolución a través de materiales adsorbentes.

C. Predicción de los índices de disolución

Desde que la disolución de los sólidos es descrita adecuadamente por la ecuación de Noyes-Nernst, el conocimiento de los diferentes parámetros en la ecuación puede permitir el cálculo de índices teóricos. Se menciona el enfoque de Hussain para predecir los índices de disolución de muchos fármacos ligeramente solubles.

VI. Parámetros que afectan la absorción

Describe los dos procesos consecutivos que afectan la absorción:

- El proceso de disolución
- El transporte del material disuelto a través de las membranas gastrointestinales dentro de la circulación sistémica.

Propiedades fisicoquímicas relacionadas con el proceso de absorción

A. Coeficiente de partición

Al igual que las membranas biológicas en general, las membranas gastrointestinales son de carácter altamente lípidas. Por lo tanto, la solubilidad lípida de un fármaco es un factor importante en la valoración de su potencial de absorción. Este punto es bien ilustrado por información reportada por Kausch (ver capítulo 5.1 página 50). Se introduce el concepto de coeficiente de partición o coeficiente de distribución y sus implicaciones son discutidas al detalle y se presentan algunos ejemplos por ejemplo los estudios de Schanker (ver capítulo 5.1 página 50).

B. Constante de ionización

Muchos fármacos que actúan como ácidos débiles o compuestos básicos y que en solución dependen del valor de pH, existen como especies ionizadas o no ionizadas para ello se describen el método y sus limitaciones para determinar concentraciones de ellos. Se presenta la ampliamente aceptada teoría de la partición por pH (ver capítulo 5.1 página 51).

La dependencia de la absorción de fármacos básicos y ligeramente ácidos en el pH de la solución intestinal está ilustrada por información de Hogben y compañeros (ver capítulo 5.1 página 54).

C. Permeación a través de membranas biológicas

En la valoración de la absorción potencial de fármacos, los experimentos *in vitro* utilizando membranas biológicas están ganando aceptación creciente entre

los científicos de preformulación. Muchas de estas técnicas están adecuadamente reseñadas por Bates y Gibaldi. Se presentan también las modificaciones realizadas por Kaplan y Cotler al método descrito por Crane y Wilson (ver capítulo 5.1 página 56).

Se introduce también el concepto de transferencia pasiva explicándola a través de un modelo biológico. Se presenta un ejemplo de estos últimos conceptos (ver capítulo 5.1 página 57).

El autor hace ciertas advertencias en cuanto a las limitaciones del uso de este método.

VII. Propiedades cristalinas y polimorfismo

Este apartado trata acerca del polimorfismo, de las formas cristalinas y sus diversas variaciones, la formación de solvato o un pseudopolimorfo. También se mencionan algunos métodos para la creación de polimorfos. Se hace especial énfasis a la importancia de estas propiedades en el área de preformulación para sortear un problema de estabilidad, biodisponibilidad o procesamiento.

A. Características cristalinas y biodisponibilidad

En este apartado se hace referencia a la relación que existe entre las características cristalinas de una sustancia y su biodisponibilidad al ser incorporado en una forma farmacéutica (ver capítulo 5.1 página 59). También se presenta un ejemplo de cómo puede afectar la forma cristalina las características de solubilidad de una sustancia.

B. Características cristalinas y estabilidad química

Para los fármacos propensos a la degradación en el estado sólido, la forma física del fármaco influye en la degradación. Este literal habla de esta relación usando el ejemplo de los experimentos de Munshi y Simonelli (ver capítulo 5.1 página 60). Las gráficas presentadas en este literal sirven para documentar la relación encontrada entre las estabilidades químicas y las formas cristalinas de los fármacos.

C. Características cristalinas y conducta de tableteado

En una operación típica de tableteado, las conductas de flujo y compactación de la masa de polvo a ser tableteada son consideraciones importantes. Estas propiedades, entre otras, están relacionadas con la morfología, la fuerza de tensión y la densidad del lecho del polvo. En este apartado se trata con especial interés la importancia de conocer las características cristalinas de las sustancias para poder predecir de alguna manera su conducta durante el tableteado, especialmente cuando se espera que el ingrediente activo constituya la mayor parte de la masa de la tableta. (Ver capítulo 5.1 página 61).

D. Características cristalinas y estabilidad física

Aunque un fármaco puede existir en dos o más formas polimórficas, sólo una forma es termodinámicamente estable a una temperatura y presión dada. Éste literal trata acerca de la relación que existe entre las características cristalinas que una sustancia y su estabilidad física. Se menciona cuáles son las causas

que ocasionan las transformaciones polimórficas y en qué momento pueden ocurrir (ver capítulo 5.1 página 62).

E. Técnicas para estudiar las propiedades cristalinas

Varias técnicas están disponibles para la investigación del estado sólido. Entre las cuales se destacan en esta sección: microscopia (incluyendo microscopia de fase caliente), espectrofotometría infrarroja, difracción de rayos X en un solo cristal y en polvo, análisis termal, dilatometría. Se mencionan también las ventajas que posee la Difracción de rayos X en polvo; asimismo se mencionan los alcances y limitaciones de esta técnica (ver capítulo 5.1 página 64). Se mencionan otras técnicas para determinar si un material es un solvato o un polimorfo, tales como espectroscopia IR, análisis termal, análisis elemental y microscopia de fase caliente (Ver Capítulo 5.1 página 65). El análisis termal diferencial y calorimetría diferencial son particularmente útiles en la investigación de polimorfismo y en la obtención de datos termodinámicos pertinentes. En este literal se presenta un ejemplo de interpretación de termogramas de una sustancia dada para determinar polimorfismo en los cristales de la misma. (Ver Capítulo 5.1 página 65).

VIII. Estabilidad

En el diseño de una forma de dosificación es necesario conocer la estabilidad inherente de un fármaco; para tener una idea de que excipiente usar y conocer que no se forman sustancias tóxicas. En este apartado se tratan algunos medios para determinar la estabilidad de una sustancia sin tener que recurrir a

los costosos estudios de estabilidad en tiempo real, estos métodos, adecuadamente empleados e interpretados pueden proveer datos importantes para identificar y ayudar a evitar o controlar aquellas situaciones donde la estabilidad del ingrediente activo pueda estar comprometida.

Se menciona que para la mayor parte de preformulaciones, el científico de preformulación no tendrá un método analítico confiable disponible para una nueva fármaco. En estos casos es recomendable usar procedimientos cromatográficos de capa fina, se recomienda que se use más de un sistema de solventes en desarrollo para incrementar la probabilidad de detección de degradación. (Ver Capítulo 5.1 página 65).

A. Estabilidad del estado sólido

En esta sección se estudia la estabilidad química.

Se tratan los mecanismos varios que pueden llevar a la degradación de una sustancia en estado sólido; cómo evitarlos ó prevenirlos. Se mencionan los factores influyentes en la estabilidad de los fármacos y cómo determinar o predecir la estabilidad de la sustancia. (Ver Capítulo 5.1 página 66).

Seguidamente se hacen referencias a varias situaciones ambientales y químicas que pueden afectar la estabilizada de los fármacos de una tableta:

- Estabilidad bajo condiciones de alta humedad. (Ver Capítulo 5.1 página 68)
- Estabilidad fotolítica. (Ver Capítulo 5.1 página 68)
- Estabilidad a la oxidación. (Ver Capítulo 5.1 página 69)

B. Estudios de Compatibilidad: estabilidad en la presencia de excipientes

La forma de dosificación de tableta está en contacto íntimo con uno o más excipientes, esto último puede afectar la estabilidad del fármaco. En este literal se tratan las interacciones fármaco-excipiente.

Se presenta una tabla N° con las proporciones sugeridas Excipiente/Fármaco en estudios de compatibilidad (Ver Capítulo 5.1 página 70)

Las tres técnicas comúnmente utilizadas en compatibilidad fármaco-excipiente son: Cromatografía de capa fina, análisis termal diferencial, y espectroscopia de reflectancia difusa. Posteriormente en el mismo literal se trata de manera concisa las características de cada técnica y las precauciones que deben tomarse en cuenta al realizar las mediciones u obtenciones de datos (Ver Capítulo 5.1 página 71)

C. Estabilidad en fase solución

Trata de los estudios necesarios para asegurar que el fármaco no se degrada intolerablemente. Se proporcionan ejemplos de los mismos y algunos consejos a tomar en cuenta al realizarlos

Se recalca la utilidad de los datos del perfil de la índice de pH, como obtenerlo y de qué manera interpretarlo. (Ver Capítulo 5.1 página 73).

IX. Propiedades misceláneas

En adición a los parámetros físico químicos descritos hasta aquí, información pertinente a otras ciertas propiedades, como densidad, higroscopicidad,

características de flujo, y compresibilidad, es útil para el formulador. Estas propiedades se describen de manera breve en éste apartado. (Ver Capítulo 5.1 página 75).

-Densidad. (Ver Capítulo 5.1 página 75)

-Higroscopicidad (Ver Capítulo 5.1 página 75)

-Características de flujo (Ver Capítulo 5.1 página 76)

-Compresibilidad (Ver Capítulo 5.1 página 77)

X. Ejemplos de Estudios de Preformulación

Se presentan unos ejemplos de estudios de preformulación donde ciertos parámetros no fueron estudiados e ilustran un formato para organizar y presentar los datos. (Ver Capítulo 5.1 página 77-87)

5.2.2. DISEÑO Y FORMULACION DE TABLETAS

El presente capítulo detalla las consideraciones generales del diseño de tabletas; incluyendo el uso práctico de datos de preformulación; los excipientes de tableta usados comúnmente con particular énfasis en sus ventajas y limitaciones o desventajas y algunas aproximaciones generales en formulación de tabletas.

La compresión es parte del proceso de fabricación las tabletas por lo que es necesario determinar la desintegración y disolución para que exista una actividad farmacológica. Se presenta como un ejemplo en este punto, los estudios de Meyer (Ver capítulo 5.1 página 88)

Se explican de manera breve algunos de los factores incidentes en la efectividad terapéutica de una tableta, entre las cuales podemos contar: La cantidad de un fármaco que es suficiente para provocar la respuesta terapéutica requerida o deseada, el tamaño de partícula de tales fármacos, la forma en la cual las fármacos adsorbida, contribución e influencia de los componentes activos y no activos, el tiempo de administración, etc. (ver capítulo 5.1 página 89).

El presente capítulo detalla las consideraciones generales del diseño de tabletas; describirán un enfoque sistemática al diseño de tabletas, incluyendo el uso práctico de datos de preformulación; describirá los excipientes de tableta usados comúnmente con particular énfasis en sus ventajas y limitaciones o

desventajas; y presentará algunas aproximaciones generales en formulación de tabletas.

I. Estudios de preformulación

Se recalca la importancia de que el formulador tenga un perfil fisicoquímico completo de los ingredientes activos disponibles, antes de iniciar una actividad de desarrollo de formulación. La compilación de esta información es conocida como preformulación. Y sus componentes se describen en este literal:

6. estabilidad (estado sólido): luz, temperatura, humedad
7. estabilidad (solución): estabilidad excipiente-fármaco (análisis termal diferencial u otros métodos acelerados)
8. propiedades físico mecánicas: tamaño de partícula será total y polvo, forma cristalina, compresibilidad, fotolitografía es, punto de fusión, sabor, color, apariencia, olor
9. propiedades físico químicas: perfil de solubilidad y pH de solución/dispersión (agua, otros solventes)
10. disolución in vitro: fármaco puro, el ex de fármaco puro, diálisis de fármaco puro, absorbabilidad, efecto de excipientes y surfactantes

El formulador puede preparar una declaración resumen general acerca del fármaco y sus propiedades relativas a la formulación de tabletas. Se muestra un ejemplo de una declaración resumen (ver capítulo 5.1 página 90).

II. Un enfoque sistemático al diseño de tabletas

Se sugiere un enfoque sistemática o programática al diseño de tabletas basada en los siguientes pasos:

1. Identificación del sitio óptimo para la liberación del fármaco a lo largo del tracto gastrointestinal para el fármaco en particular (asumiendo una ruta de administración oral)
2. Identificación del método de fabricación (por ejemplo, compresión directa, granulación húmeda, doble y compresión)
3. Selección de ingredientes candidatos de fórmula compatible que garanticen una forma farmacéutica estable y efectiva (Ver capítulo 5.1 página 91).
4. Preparación de formulación en prueba para evaluaciones *in vitro* e *in vivo*. Se adjuntan indicaciones para preparar las formulaciones piloto que serán evaluadas *in vitro* previo el establecimiento de una fórmula maestra. (Ver capítulo 5.1 página 91).
5. Pruebas *in vitro*
6. Pruebas *in vivo* en animales y humanos, o humanos directamente
7. Desarrollo de estabilidad, biodisponibilidad, validación, y otros datos requeridos para nuevas fármacos bajo un NDA(aplicación de nueva fármaco por sus siglas en inglés)

III. Componentes de Tabletas y Aditivos

A. Ingredientes Activos

Se desarrollan de manera amplia algunas de las observaciones que deben hacerse con respecto al ingrediente activo de cada formulación, desde la cantidad de fármacos que se adicionarán a la forma farmacéutica, pasando por el efecto terapéutico deseado y algunas consideraciones de fisiología y farmacología, hasta algunos consejos prácticos y ejemplos de problemas de fabricación ocasionados por un mal análisis de las combinaciones de fármacos o de los ingredientes activos con los excipientes. (Ver capítulo 5.1 página 95).

B. Ingredientes no activos

En este literal se enfatiza la importancia que tiene para el formulador escoger los excipientes adecuados y compatibles con el principio activo de la forma farmacéutica, de tal forma que le permita prevenir problemas de fabricación antes de que éstos ocurran.

Se presenta el dato que el número total de excipientes significativos actualmente en uso es probablemente menor que 25. Estos 25 materiales cumplen las necesidades de las seis categorías mayores de excipientes: diluyentes, aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, colores, y edulcorantes (saborizantes excluidos). También se menciona que en 1974 las compañías farmacéuticas suizas, Ciba-Geigy, Hoffman-LaRoche, y Sandoz, se unieron para publicar juntas en lenguaje alemán un Catálogo de Excipientes cubriendo cerca de 100 excipientes oficiales y no oficiales. El libro contiene forma General,

distribuidores, pruebas, y especificaciones, obtenidas de la literatura o medidas (ver capítulo 5.1 página 98).

Se hace una mención de la importancia de no menospreciar los excipientes que ya han sido probados y cuya efectividad y compatibilidad ya ha sido evaluada.

Se presenta una clasificación de aditivos de acuerdo a alguna función primaria que realicen en la tableta. Bavitz y Schwartz mostraron que los "ingredientes inertes" pueden afectar profundamente las propiedades de la forma de dosificación final.

Dos clasificaciones mayores de aditivos por su función incluyen aquellas que afectan las características de compresión de la tableta:

-Diluyentes:

-Aglutinantes y adhesivos

-Lubricantes, anti adherentes y deslizantes

Y todos aquellos que afectan la estabilidad química, física y biofarmacéutica, y consideraciones de mercadeo de la tableta:

-Desintegrantes

-Colores

-Sabores y edulcorantes

-Componentes misceláneos (por ejemplo buffer y adsorbentes)

2. Diluyentes

Se remarca la importancia que la humedad tiene para la estabilidad de una forma farmacéutica terminada:

1. La sorción o desorción de agua por los fármacos y excipientes no es siempre reversible.
2. La humedad puede afectar la forma en la cual un sistema hace soluciones de granulación acuosa.
3. El contenido de humedad y la índice de cantidad aceptada de humedad son funciones de temperatura y humedad y deben ser consideradas.
4. El contenido de humedad en una granulación afecta las características de tableteado en la granulación.
5. Los datos de higroscopicidad pueden ayudar en el diseño de áreas de fabricación de tabletas.
6. Los fármacos sensibles a la humedad no deben ser combinados con excipientes higroscópicos.

7. Los materiales de empaque deben ser elegidos a conveniencia del producto. Se presenta una tabla N^o que resume la cantidad de humedad que absorben determinados excipientes (ver capítulo 5.1 página 101). Se definen dos tipos de humedad: ligada y no ligada; se establece una diferencia entre ambas y se provee un ejemplo para comprender mejor la importancia del tipo de humedad de que presente el excipiente. (Ver capítulo 5.1 página 101).

Un factor importante en la elección del diluyente es el grado de cohesividad que la sustancia imparte a varios fármacos cuando se compacta en tabletas. Se presenta un ejemplo práctico de esta aplicación (ver capítulo 5.1 página 102).

En tabletas especiales, tales como tabletas masticables, sabor y sensación en la boca se vuelven primordiales en selección de diluyentes.

La sensibilidad de diluyentes a los cambios fisicoquímicos causados por el procesamiento o fabricación, ambos de los cuales influyen la calidad final de la tableta, deben ser considerados en la selección de diluyentes. Se presentan dos figuras que ejemplifican cambios en las desintegraciones de las tarjetas relacionadas con la presión ejercida sobre los diluyentes. (Ver capítulo 5.1 página 103).

Se presentan algunas monografías resumidas de las principales propiedades de los diluyentes más comunes.

2. Aglutinantes y adhesivos

Aglutinantes o adhesivos son agregados a las formulaciones de tabletas para añadir cohesividad a los polvos, que bajo compactación forman una masa cohesiva o compacta llamado tableta. La formación de granulados ayuda en la conversión polvos de tamaños de partículas ampliamente variables, a gránulos, que pueden fluir más uniformemente de la tolva al sistema de alimentación, y llenar uniformemente la cavidad de la matriz. El aglutinante es usualmente seleccionado en base a experiencia previa, necesidades particulares del producto, literatura o datos del vendedor, y desafortunadamente (o afortunadamente) la preferencia con las capacidades de la unidad de fabricación en tabletas. Se presenta un resumen de algunos de sistemas de granulados comunes (ver capítulo 5.1 página 111).

Presenta monografías resumidas de los principales aglutinantes.

(Ver capítulo 5.1 página 112).

3. Desintegrantes

El propósito de un desintegrante es facilitar el rompimiento de la tableta después de su administración. Los agentes integrantes deben ser añadidos antes de la granulación o durante el paso de lubricación antes de la compresión o en ambos pasos del proceso. Seis categorías básicas desintegrantes han sido descritas: almidones, arcillas, celulosas, alginatos, gomas y misceláneos debe notarse que muchos desintegrantes han mostrado también que poseen propiedades aglutinantes o adhesivas.

Se presentan algunos estudios con datos importantes para complementar la importancia de un aglutinante en una formulación (ver capítulo 5.1 página 110).

4. Lubricantes, antiadherentes, y deslizantes

La función primaria de los lubricantes de tabletas y reducir la fricción que se lleva a cabo en la interfase de la tableta y las paredes de la matriz durante la compresión y eyección. Los lubricantes pueden también poseer propiedades antiadherentes o deslizantes. Strickland ha descrito:

Lubricantes.

Se presenta una clasificación de acuerdo a su solubilidad e insolubilidad en agua y los principios para la elección de lubricante (ver capítulo 5.1 página 115).

Describe los dos mecanismos de lubricación:

- lubricación fluida (ver capítulo 5.1 página 115).

- lubricación límite (ver capítulo 5.1 página 116).

Algunos problemas relacionados con los lubricantes:

- La adhesión (ver capítulo 5.1 página 118).
- El capeado (ver capítulo 5.1 página 118).
- Laminado (ver capítulo 5.1 página 118)

Antiadherentes: previene la adhesión al punzón y, en menor forma, a la pared de la matriz

Deslizantes: mejoran las características de flujo de la granulación. Se presentan ejemplos y consejos prácticos útiles en fórmulas que tienen una tendencia al fraccionamiento. (Ver capítulo 5.1 página 119).

Deslizantes

En general, los materiales que son buenos deslizantes son lubricantes pobres. Se presentan ejemplos y tablas que demuestran este principio (ver capítulo 5.1 página 119).

Los mecanismos de acción de los deslizantes han sido hipotetizados por varios investigadores e incluyen:

1. La dispersión de las cargas electrostáticas de la superficie de granulaciones
2. La distribución de deslizante en la granulación
3. La absorción preferencial de gases dentro del deslizante versus la granulación

4. La minimización de las fuerzas de van der Waals por separación de los gránulos
5. La reducción de la fricción entre partículas y la aspereza de superficie por el deslizante adherido a la superficie de la granulación

El polvo corriente. Introducción al concepto (ver capítulo 5.1 página 120).

5. Colorantes

Se presenta un pequeño resumen de los colorantes prohibidos y aprobados por la FDA; tablas con sus usos recomendados (ver capítulo 5.1 página 121) y métodos de incorporación de colorantes (ver capítulo 5.1 página 124).

Los colores son incorporados en las tabletas generalmente por uno o hasta tres propósitos. Primero, los colores deben ser usados para identificar productos de similar apariencia dentro de una línea de productos, o en casos donde los productos de similar apariencia existen en las líneas de diferentes fabricantes.

Segundo, los colores pueden ayudar a minimizar la posibilidad de mezclas de fármacos durante la fabricación.

Tercero, y quizás menos importante, la adición de colorantes a las tabletas por su valor estético o su valor en el mercado.

Se enfatiza la importancia de la fotosensibilidad en la elección de colorantes (ver capítulo 5.1 página 124).

6. Saborizantes y edulcorantes

Los sabores y edulcorantes son usados comúnmente para mejorar el sabor de las tabletas masticables.

Sabores

Los sabores son incorporados como sólidos en la forma de perlititas secadas por aspersión y aceites, usualmente en el paso de lubricación, debido a la sensibilidad de estos materiales a la humedad es su tendencia a volatilizar se cuando son calentados (por ejemplo, durante el secado de la granulación). Los sabores acuosos (solubles en agua) han encontrado pequeña aceptación debido a su menor estabilidad al añejamiento.

Cuidados que deben tenerse al seleccionar sabores (ver capítulo 5.1 página 124).

Edulcorantes

Los edulcorantes se agregan primordialmente a las tabletas masticables cuando los transportadores comúnmente usados tales como el manitol, lactosa, sacarosa y dextrosa no enmascaran suficiente el sabor de los componentes. Repaso breve de la actualidad de los edulcorantes (ver capítulo 5.1 página 124).

Los formuladores farmacéuticos están incrementando sus intentos para diseñar sus tabletas sin tales agentes.

Ejemplo de formulación para una tableta que incorpora saborizantes (ver capítulo 5.1 página 125).

7. Adsorbentes

Los adsorbentes son capaces de retener grandes cantidades de líquidos sin volverse húmedos. Esto permite que muchos aceites, extractos fluidos, y

mezclas eutécticas sean incorporados en tabletas. Algunos ejemplos de estos materiales (ver capítulo 5.1 página 125).

IV. Requisitos regulatorios para excipientes en los Estados Unidos

(Ver capítulo 5.1 página 125).

A. Métodos Físicoquímicos de Prueba para Excipientes

Resumen breve de la importancia de contar con métodos estandarizados; y los esfuerzos que se han hecho para lograr esta estandarización (ver capítulo 5.1 página 126).

Una tarea mayoritaria del Comité trabajando en el Códex de excipientes farmacéuticos es el desarrollo de métodos estándares de prueba para propiedades importantes de clientes. Los métodos estándar para evaluar arriba de 30 propiedades físicas están siendo desarrollados.

Métodos de prueba en para la caracterización de los excipientes:

Adhesión	Densidad aparente	Reflectancia difusa
Cohesión	Densidad verdadera	Dispersabilidad
Compresibilidad	Constante dieléctrica	Dureza de película
Índice de flujo	Dureza de partícula	Índice de corte
Fuerza de Gel (aglutinante)	Distribución del tamaño de partícula	Fuerza de tensión
Lubricidad (friccional)	(1) Análisis de tamizaje	Volumen total
Estatus microbiológico	(2) permeabilidad al aire	Absorción de agua
Isoterma de absorción de	Porosidad	Adsorción de agua

humedad

B. Formulaciones de tabletas para mercados internos

Este literal establece una diferencia marcada entre requisitos regulatorios de algunos países comparados con los de Estados Unidos, remarca algunas de las diferencias principales y muestra ejemplos de cada uno de estos criterios. Se incluyen tablas y gráficas que muestran algunas sustancias y su estatus legal en países asiáticos, europeos, suramericanos. (Ver capítulo 5.1 página 127).

Se hace mención de las entidades regulatorias principales en el mundo; algunas de las metodologías empleadas para determinar los parámetros de evaluación, en comparación con las regulaciones estadounidenses (ver capítulo 5.1 página 128). También se presentan tablas de prioridades de uso de excipientes y sus respectivas justificaciones (ver capítulo 5.1 página 129).

Se hace cierta mención a la diferencia en los grados comerciales de ciertos excipientes en algunos países (ver capítulo 5.1 página 131).

5.2.3. Tabletas Comprimidas

Presenta un breve resumen acerca de algunos tipos de tabletas con aplicaciones especiales entre las cuales se mencionan las vocales, sublinguales, masticables, efervescentes, de etapas múltiples, recubiertas de azúcar, recubiertas de película y de liberación sostenida. (Ver capítulo 5.1 página 134).

I. Métodos de Fabricación

En este literal explica las bases de los métodos de fabricación de tabletas. Las partes de una tableteadora se muestran de forma breve y resumida. Habla acerca de las clasificaciones de las diferentes tableteadoras y que se basa esta diferencia. (Ver capítulo 5.1 página 134).

En el siguiente párrafo se explican los principios en los que se fundamenta la granulación; qué tipos de granulación existen y en qué momento se utilizan. (Ver capítulo 5.1 página 135).

Explica las ventajas y desventajas que poseen los diversos métodos de fabricación de tabletas, y hace una clara explicación de que no habrá un mejor o peor método; que todo dependerá de la situación (ver capítulo 5.1 página 135).

A. Propiedades de las Tabletetas

Este literal nos presenta cuáles deberían ser las propiedades ideales de una tableta:

La tableta debe ser:

- suficientemente fuerte y resistente (ver capítulo 5.1 página 135)
- uniformes (ver capítulo 5.1 página 135)
- elegantes en apariencia (ver capítulo 5.1 página 135)
- retener todos sus atributos funcionales

En la siguiente sección, se presenta una tabla N° de los diferentes pasos a seguir por los tres distintos métodos de fabricación de tabletas (ver capítulo 5.1 página 136).

B. Procesos Unitarios

Estos son importantes porque intervienen directamente con las propiedades físico químicas del producto final; esto es, debido a su interrelación con la conversión de materias primas en producto terminado. (Ver capítulo 5.1 página 137).

II. Granulación Húmeda

La preparación de granulados para tableteado por granulación húmeda es el método más antiguo y aún el usado más ampliamente. En este apartado se incluye una pequeña reseña histórica de este método; las razones de por qué aún en la actualidad es el método más utilizado y algunas ventajas y desventajas del mismo. (Ver capítulo 5.1 página 137).

A. Ventajas de la Granulación Húmeda

Se presenta un pequeño resumen de las ventajas que posee la granulación húmeda por sobre otros métodos:

Mejorar cohesividad y compresibilidad de polvos (ver capítulo 5.11 página 138).
Fármacos de altas dosis que tienen pobres propiedades de flujo o de compresibilidad deben ser preparados por granulación húmeda (ver capítulo 5.11 página 138).

Se obtiene buena distribución y contenido uniforme para fármacos solubles de baja dosis y aditivos de color (ver capítulo 5.11 página 138).

La granulación húmeda previene la segregación de componentes de una mezcla de polvos homogéneos durante el procesamiento, transferencia y manipulación. (Ver capítulo 5.11 página 138).

La índice de disolución de un fármaco hidrofóbico puede mejorarse por granulación húmeda (ver capítulo 5.11 página 139).

B. Limitaciones de la Granulación Húmeda

La mayor desventaja de la granulación húmeda es su costo. Se mencionan algunos esfuerzos que se han realizado últimamente para reducir este costo (ver capítulo 5.1 página 139):

Se mencionan algunas soluciones para los inconvenientes; y también otras observaciones importantes en cuanto a las limitaciones inherentes de este tipo de granulación. (Ver capítulo 5.1 página 139).

C. Parámetros de Procesos en Granulación Húmeda

Se presentan los pasos que se necesita para preparar una granulación húmeda y se hacen valiosas observaciones referentes a su importancia (ver capítulo 5.1 página 139).

Preparación de la mezcla de polvos con tamizaje y mezclado

Adición de la solución aglutinante y la mezcla con el polvo para la humedad adecuada

Secado de la mezcla sólido –líquido

Tamizaje de la granulación seca hasta el tamaño

Adición de lubricante, deslizante, y/u otros excipientes previo a la compresión

Se enumeran los diversos pasos a seguir durante esta granulación. Y se dan algunos consejos prácticos para llevarlos a cabo (ver capítulo 5.1 página 139).

III. Excipientes de tabletas

En este apartado se presenta un resumen detallado de cada uno de los diferentes tipos de excipientes que pueden utilizarse durante la fabricación de una tableta (ver capítulo 5.1 página 140).

A. Diluyentes

Los diluyentes son usados para incrementar la masa de la tableta para volver la formulación adecuada para la compresión. Se habla de las principales características que deben poseer y se da un listado de los principales diluyentes utilizados en la fabricación de tabletas (ver capítulo 5.1 página 140).

B. Aglutinantes

La apariencia, elegancia, y facilidad de compresión de las tabletas está directamente relacionado con el aglutinante utilizado (ver capítulo 5.1 página 146).

La compresión directa, es un método más racional y económico de fabricación de tabletas que la enfoque de granulación húmeda. Sin embargo, la compresión directa no puede reemplazar completamente la granulación húmeda en el futuro inmediato. Se presenta una tabla N° con los aglutinante para granulación húmeda más empleados (ver capítulo 5.1 página 146).

C. Lubricantes

Los lubricantes se usan en formulaciones de tabletas para facilitar la eyección de la tableta de la matriz, para prevenir el pecado de las tabletas a los punzones y para prevenir el desgaste excesivo en matrices y punzones. Se mencionan algunos principios para la selección de lubricante (ver capítulo 5.1 página 153). Los lubricantes se usan para recubrir los gránulos de la tableta. Así los lubricantes deben adicionarse a la granulación de la tableta con agitación ligera.

Se hace mención a la forma adecuada en que debe ser incorporado de lubricante en una formulación de tabletas.

Los lubricantes pueden ser divididos en dos categorías:

- (1) los lubricantes de tipo hidrofóbicos
- (2) los lubricantes solubles

Se hace una breve comparación entre ambos tipos y se mencionan algunas de las ventajas y desventajas de cada uno (ver capítulo 5.1 páginas 154).

Posteriormente se inicia la lista de las descripciones individuales de los lubricantes más ampliamente usados (ver capítulo 5.1 página 154).

D. Desintegrantes

Desintegrante es un término aplicado a una sustancia agregada a una granulación de tableta con el propósito de causar que la tableta comprimida colapse cuando se coloca en un ambiente acuoso. El desintegrante en una fórmula de tableta debe ser considerado como un agente dispersante para la masa de la tableta seca y compactada en el medio gástrico. (Ver capítulo 5.1 página 159).

Se presenta una tabla N° con las cantidades de desintegrante que se usan típicamente durante la formulación de una tableta (ver capítulo 5.1 página 159)

Existen dos métodos usados para incorporar agentes desintegrantes en tabletas:

Adición externa y adición interna. En los párrafos subsiguientes se explican las diferencias y las principales características de cada uno de estos métodos. Los desintegrantes comprenden un grupo de materiales que, en contacto con el agua: se hinchan, se hidratan, cambian en volumen o posición o reaccionan químicamente para producir cambios disruptivos dentro de la tableta. Este grupo de materiales incluyen varias formas de almidones, celulosas, ciertas alginas, gomas vegetales, arcillas, resinas de intercambio iónico y combinaciones ácido base. Una lista de los desintegrantes de tableta usados comúnmente se da en la Tabla N° 33 (ver capítulo 5.1 páginas 160).

El almidón es el desintegrante más ampliamente usado y el mejor establecido. Se presenta un resumen con dos ejemplos de los usos que se le dan al almidón como desintegrante (ver capítulo 5.1 página 160).

Se habla del uso de una mezcla ácido base como desintegrante y se muestra un ejemplo de esta situación (ver capítulo 5.1 página 163).

Propiedades desintegrantes de nueva generación y la búsqueda que se está llevando a cabo para obtener la aprobación de las entidades oficiales y regulatorias. (Ver capítulo 5.1 página 163).

El polímero CLD es una carboximetilcelulosa sódica de enlace cruzado. (Ver capítulo 5.1 página 164).

Resina de intercambio catiónico (ver capítulo 5.1 página 164).

Poliplasdon es una polivinilpirrolidona de enlace cruzado. (Ver capítulo 5.1 página 165).

E. Deslizantes

Los deslizantes son sustancias agregadas a polvos cohesivos y granulaciones para mejorar sus propiedades de flujo reduciendo la fricción interparticular. Cuando se aplica específicamente a operaciones de tableado, los deslizantes se agregan a granulaciones o mezclas de polvos para mejorar su flujo en la tolva y dentro de las cavidades de la matriz de la prensa de tableta. Aquellos que se usan en tableado incluyen el almidón, talco, dióxido de silicón coloidal, silicatos varios, estearatos metálicos, y fosfato de calcio.

Los efectos producidos por diferentes deslizantes dependen de:

(1) su naturaleza química en relación a la del polvo o gránulo (ver capítulo 5.1 página 165).

(2) factores físicos que incluyen el tamaño y distribución de forma de las partículas del deslizante y otros componentes de la formulación, contenido de humedad y temperatura. Se presenta una tabla N° con los deslizantes más comunes (ver capítulo 5.1 página 165).

Se presenta un breve resumen de los diferentes tipos de deslizantes y sus ventajas. Con sus características, se hace una breve explicación de la incapacidad de determinar una cantidad fija que deslizante para una formulación; basándose simplemente las necesidades individuales de cada combinación de ingredientes (ver capítulo 5.1 página 165).

Un método es la determinación del ángulo de reposo. (Ver capítulo 5.1 página 166).

Otro método de determinar el efecto de los deslizantes sobre las propiedades de flujo de una granulación (ver capítulo 5.1 página 166).

Se presentan tablas que tratan sobre el tamaño de partícula de los deslizantes de silicón y el efecto del Aerogel de Silicón sobre el flujo de lactosa granulada con pasta de almidón

Debido a que muchos materiales usados como deslizantes son también lubricantes eficientes, puede estar involucrada una reducción de la fricción interparticular. (Ver capítulo 5.1 página 167).

Muchos polvos adquieren una carga estética durante la manipulación, en el mezclado o en la alimentación de matriz inducida. La adición de 1% o más de estearato de magnesio o PEG 3920, o 2% o más de talco, disminuyen efectivamente la acumulación de cargas estáticas.

El óxido de magnesio debe considerarse como un deslizante auxiliar en combinación con los deslizantes de tipo silicón, (ver capítulo 5.1 página 167).

F. Aditivos de Color

El coloreado de tabletas, en adición a su valor estético, sirve para distinguir un producto de otro durante la fabricación como un atributo de control. Sirve también para identificar la medicación particular para el paciente. Posteriormente se mencionan algunas generalidades de las lacas y los colorantes (ver capítulo 5.1 página 167).

Debido a que la Administración de Alimentos y Fármacos determina que colores deben usarse, y también recomienda límites para algunos de ellos, el formulador debe estar siempre alerta de las regulaciones aplicables actuales. También en breve resumen sobre las autoridades pertinentes en lo que respecta al control de los aditivos de color. Se muestra una tabla N° de los aditivos de color certificados por la FDA (ver capítulo 5.1 página 168).

La granulación húmeda ofrece un conveniente método de incorporación de colorantes en la granulación por disolución o dispersión del colorante o laca en el líquido aglutinante. En esta sección se trata de manera breve el mecanismo de adición de los aditivos de color en una granulación húmeda (ver capítulo 5.1

página 168). Un nuevo concepto de colorantes que está actualmente en el horizonte de investigación son los colores poliméricos para alimentos no absorbibles. Se mencionan algunas generalidades (ver capítulo 5.1 página 168). Las lacas formadas de un policolorantes son inusuales desde un número de puntos de vista. En la fabricación de lacas, los policolorantes son virtualmente instantáneamente y cuantitativamente adsorbidos en la alúmina. Se incluye un breve resumen de este concepto (ver capítulo 5.1 página 169). Se presenta una tabla N° de colorantes naturalmente obtenidos que están disponibles al presente en cantidades comerciales y semi-comerciales (ver capítulo 5.1 página 170).

G. Saborizantes y Modificadores del Sabor

El farmacéutico de investigación, al saborizar un nuevo producto, debe tener algún conocimiento básico de los sabores para enmascarar gustos objetables de fármacos amargos, ácidos, salinos, etc. en formas de dosificación líquidas o sólidas tales como las tabletas masticables. En esta sección se incluyen algunos listados de las sustancias más usadas como enmascarantes del sabor, y sus usos recomendados, entre ellos: Los jarabes de azúcar, mentol, las oleoresinas picantes, los aldehídos, los fenoles, las sales, el chocolate, los sabores frutales (ver capítulo 5.1 página 170).

IV. Tableteado de Compresión Directa

Antecedentes históricos (ver capítulo 5.1 página 171).

El término compresión directa ha sido usado desde hace tiempo para identificar la compresión de un compuesto cristalino individual (usualmente una sal inorgánica tal como el cloruro de sodio, bromuro de sodio, o bromuro de potasio) en un compacto sin la adición de ninguna otra sustancia. Pocos químicos poseen las propiedades de flujo, cohesión y lubricación bajo presión para hacer posibles tales compactos. Si se forma un compacto y cuando se forme, la desintegración usualmente debe tomar lugar por medio de disolución que puede tomar una considerable extensión de tiempo, retardando la liberación del fármaco y posiblemente causando problemas fisiológicos tales como ha ocurrido en las tabletas de cloruro de potasio. Además, la dosis efectiva de la mayoría de los fármacos están pequeña se que este tipo de compresión directa no es práctico. Algunos usos antiguos de la técnica (ver capítulo 5.1 página 171). Se presenta un breve resumen de los avances que ha traído esta técnica a la tecnología farmacéutica en general (ver capítulo 5.1 página 172).

Se remite a la tabla N° 28 donde se presenta la comparación de los pasos involucrados en los tres métodos generales para preparar tabletas (ver capítulo 5.1 página 136 d). Se mencionan algunos de los problemas que se han tenido en el cambio de excipientes tradicionales por los de compresión directa (ver capítulo 5.1 página 172).

A. Ventajas de la Compresión Directa

Se mencionan las ventajas de la compresión directa: (1) economía; (2) eliminación del calentamiento y humedad; (3) disociación primaria de partícula; (4) estabilidad; (5) uniformidad de tamaño de partícula. (Ver capítulo 5.1 página 172).

La ventaja más obvia de la compresión directa es la economía. (Ver capítulo 5.1 página 172). Dos procesos unitarios son comunes al tableteado por granulación húmeda y por compresión directa. Estos son mezclado y compresión. Micronización previa del fármaco puede ser necesaria en ambos procesos. Se mencionan algunas de las ventajas en cuanto a la calidad y estabilidad de la compresión directa (ver capítulo 5.1 página 173). También se habla de una optimización de la desintegración de la tableta cuando es tableteada por compresión directa (ver capítulo 5.1 página 173). Otra de las ventajas mencionadas es la mayor efectividad de los desintegrantes y aglutinantes en las formulaciones de compresión directa (ver capítulo 5.1 página 173). Los menores problemas de estabilidad en estas formulaciones son también ventajas del método (per capítulo 5.1 página 173).

B. Limitaciones de la Compresión Directa

Este literal gira en torno a las limitaciones tecnológicas, de distribución uniforme, y aquellas relacionadas con las propiedades físico químicas de los activos. Se presentan resúmenes breves y ejemplos de las dificultades que

pueden presentarse con ciertas configuraciones cristalinas, cantidades de excipientes, dificultades regulatorias, etc. (ver capítulo 5.1 página 173).

C. Diluyentes – Aglutinantes de Compresión Directa

Se menciona la importancia crucial de los diluyentes-aglutinantes dentro de la formulación de compresión directa. (Ver capítulo 5.1 página 176). Se presenta un listado 14 propiedades que debe poseer un excipiente de compresión directa:

- alta fluidez o flujo
- alta compresibilidad
- incoloro e insípido
- ser relativamente barato
- ser fisiológicamente inerte
- ser compatible con todos los tipos de ingredientes activos
- no mostrar ningún cambio físico o químico en el añejamiento
- ser estable al aire, humedad y calor,
- tener una alta capacidad, que se define como la cantidad de ingrediente activo que el diluyente puede portar exitosamente en la técnica de

compresión directa. La capacidad de generalmente expresada en términos de porcentaje de material no compresible o como proporción óptima de fármaco a diluyente.

- sensación adecuada en la boca, que es definida como el tacto o la sensación en la boca, producida cuando el material se usa en tabletas masticables.
- no interferir con la disponibilidad biológica de los ingredientes activos.
- tener un rango de tamaño de partícula que sea equivalente a la mayoría de ingredientes activos.
- ser capaz de reprocesarse, sin pérdida de flujo o compresibilidad.
- tener un buen perfil de presión-dureza.

La compilación de algunas propiedades de los excipientes de compresión directa más ampliamente usados puede encontrarse en la tabla N° 39 (ver capítulo 5.1 página 177). Una comparación de la compresibilidad relativa de diluyentes se muestra en la figura N° 30 y 31. (Ver capítulo 5.1 página 178).

Una discusión de los excipientes de compresión directa individuales se presenta a continuación. (Ver capítulo 5.1 página 179).

D. Factores en Desarrollo de Formulaciones

Las formulaciones exitosas de compresión directa pretenden de la cuidadosa consideración de las propiedades de los excipientes y optimización de la

compresibilidad, fluidez y lubricación de las mezclas que polvo. (Ver capítulo 5.1 página 185).

1. Compresibilidad (Ver capítulo 5.1 página 185).

2. Fluidez (Ver capítulo 5.1 página 186).

3. Lubricación (Ver capítulo 5.1 página 188).

4. Resumen (Ver capítulo 5.1 página 188).

E. Formulaciones para Compresión Directa

Como se indicó previamente, el desarrollo de formulaciones para compresión directa es tanto un arte como una ciencia. La siguiente es una colección de formulaciones típicas (Ver capítulo 5.1 página 189).

Ejemplo 26: Tabletas de Acetaminofén USP (Ver capítulo 5.1 página 189).

Ejemplo 27: Tabletas Analgésicas (Ver capítulo 5.1 página 189).

Ejemplo 28: Tabletas AFC (Aspirina, Fenacetina y Cafeína) (Ver capítulo 5.1 página 190).

Ejemplo 29: tabletas masticables de ácido ascórbico (100 mg) (Ver capítulo 5.1 página 190).

Ejemplo 30. Se tabletas masticables de ácido ascórbicos (247 mg) (Ver capítulo 5.1 página 191).

Ejemplo 31: tabletas de ácido ascórbicos USP (247 mg) (Ver capítulo 5.1 página 191).

Ejemplo 32: Tabletas de Aspirina USP (5granos) (Ver capítulo 5.1 página 192).

Ejemplo 33: Tabletas de Aspirina-Cafeína (Ver capítulo 5.1 página 192).

Ejemplo 34: tabletas de vitamina B1 (100 mg; Hidrocloruro de Tiamina USP) (Ver capítulo 5.1 página 193).

Ejemplo 35: Tabletas Multivitamínicas "de mantenimiento" (Ver capítulo 5.1 página 193).

Ejemplo 36: Tabletas de Vitamina E (200 UI) (Ver capítulo 5.1 página 194).

Ejemplo 37: Tabletas de Penicilina V Potásica USP (247 mg; 392 UI) (Ver capítulo 5.1 página 195).

Ejemplo 38: Tabletas de Sulfato de Quinidina USP (200 mg) (Ver capítulo 5.1 página 195).

Ejemplo 39: Tabletas de Fenobarbital (30 mg) (Ver capítulo 5.1 página 195).

Ejemplo 40: Tabletas de Clorpromacina USP (100 mg) (Ver capítulo 5.1 página 196).

Ejemplo 41: Tabletas de Dinitrato de Isosorbida (10 mg, oral) (Ver capítulo 5.1 página 196).

V. Granulación Seca

(Ver capítulo 5.1 página 197).

La precompresión puede usarse como ventaja en las siguientes situaciones:

Para materiales sensibles a la humedad (Ejemplo 42)

Para materiales sensibles al calor (Ejemplo 43)

Para mejorar la desintegración (Ejemplo 44)

Para solubilidad mejorada (Ejemplo 45)

Para un mezclador mejorado (Ejemplos 46 y 47)

Algunas de las desventajas de la precompresión son las siguientes:

Requiere una tableteadora especializada de alto rendimiento para formar el precomprimido.

No permite una distribución de color uniforme cómo puede lograrse con la granulación húmeda, donde el colorante puede ser incorporado en el líquido aglutinante.

Una prensa de rodillos de presión tal como la Chilsonator no puede usarse con fármacos insolubles debido a que esto puede retardar la índice de disolución.

El proceso tiende a crear más polvo que la granulación húmeda, incrementando el potencial de contaminación cruzada.

Ejemplo 42: Tabletas de Aspirina (5 granos) (Ver capítulo 5.1 página 198).

Ejemplo 43: Tabletas de Aspirina Efervescente (5 granos) (Ver capítulo 5.1 página 198).

Ejemplo 44: Tabletas de Antiácido (Ver capítulo 5.1 página 198).

Ejemplo 45: Tabletas de Gluconato Ferroso (Ver capítulo 5.1 página 199).

Ejemplo 46: Tabletas Multivitamínicas (Ver capítulo 5.1 página 200).

Ejemplo 47: Tabletas de Prednisona (5 mg) (Ver capítulo 5.1 página 200).

A. El Proceso de Precompresión

La granulación por precompresión es la compresión de polvos secos de una formulación de tabletas con una tableteadora que tiene cabida de matriz lo suficientemente grandes en diámetro para llenarse rápidamente y sin mucha

dificultad. Los diámetro usuales están entre $3/4$ a $1\ 1/4$ de pulgada, con el grosor más grande que mantendrá las tabletas o precomprimidos consistentemente compactados. Algunos problemas de la precompresión (Ver capítulo 5.1 página 201).

El tipo de máquina rotatoria es más adecuado para la precompresión por tres razones.

Las cavidades de la matriz se sobrecargan y el exceso de polvo se limpia.

El principio de alimentación es continuo comparado con una máquina monopunzón.

La compresión es más gradual y tiene un tiempo de espera definido.

Existen muchos factores que determinan cuán bien un material puede precomprimirse y un cambio en cualquiera de ellas puede hacer una gran diferencia en la operación de precompresión y las propiedades de los precomprimido resultantes. Estos factores son:

- Compresibilidad o cohesividad del material
- Proporción de compresión del polvo
- Densidad del polvo
- Tipo de máquina: rotatoria o monopunzón
- Tamaño de la máquina o capacidad
- Tamaño de punzón y matriz
- Grosor del precomprimido
- Velocidad de compresión

-Presión usada para producir el precomprimido

Se presenta una pequeña enumeración de consejos que deben tomarse en cuenta en el momento de diseñar una operación de precompresión (ver capítulo 5.1 página 202).

Se muestra una carta de presión máxima en la Tabla N° 40 (ver capítulo 5.1 página 203).

B. El Proceso de Rodillos de Presión

Generalidades y consejos para tomar en cuenta durante el proceso (ver capítulo 5.1 página 203).

C. Formulaciones para Granulaciones Secas

Los excipientes usados en granulación seca son básicamente los mismos aquellos usados en granulaciones húmedas o compresión directa. Sin embargo, las propiedades de flujo del polvo no tienen que ser tan buenas como se requieren para compresión directa. (Ver capítulo 5.1 página 204).

IV. Problemas en la Fabricación de Tabletas

La producción de tabletas imperfectas que tienen ciertos defectos notables que causan que sean rechazadas es molesta y costosa. Las imperfecciones resultantes de alguna de las situaciones arriba descritas se designan a continuación: ligado, adherencia, capeado, decapado, laminado, descascarado y agrietado.

A. Ligado (ver capítulo 5.1 página 204).

-Acciones correctivas para ligado:

- Aumentar la lubricación.
- Uso de lubricación más eficiente.
- Mejorar el método de admisión de lubricante.
- Aumentar la humedad o regranular
- Modificar la granulación: reducir el tamaño de granulo.
- Aumentar el aclaramiento punzón-matriz.
- Afinar las matrices.
- Comprimir a una menor temperatura y/o humedad.

B. Adherencia (ver capítulo 5.1 página 205).

En resumen, los remedios para la adherencia y capeado son:

- Disminuir el contenido de humedad de la granulación.
- Cambiar disminuir el lubricante.
- Aumentar la proporción de aglutinante en la granulación.
- Adicionar un adsorbente.
- Limpiar las caras de los punzones con 15% de aceite mineral ligero en isopropanol o 5% de dimetilpolisiloxano de baja viscosidad en tricloroetileno.
- Pulir las caras de los punzones

C. Decapado y Laminado

Decapado (ver capítulo 5.1 página 206).

Laminado (ver capítulo 5.1 página 206).

Deben emplearse los siguientes métodos para superar los efectos de decapado y laminado:

- Remover algunas o todas las partículas finas a través de un tamiz de 100 a 200 mesh.
- Aumentar o cambiar de lubricante.
- Disminuir o cambiar de lubricante
- Secar o humedecer la granulación.
- Aumentar el aglutinante o humedecer la granulación.
- Afinar las matrices de 0.0005 a 0.002 pulgadas, dependiendo del diámetro.
- Adicionar aglutinante seco.
- Reducir el punzón superior de 0.0005 a 0.002 pulgadas en diámetro.

D. Descascarado y Agrietado

Descascarado (ver capítulo 5.1 página 207).

Agrietado (ver capítulo 5.1 página 207).

Los remedios para el descascarado y agrietado son:

- Reemplazar o pulir punzones rayados o descascarados.
- Volver a establecer el inicio de la prensa.
- Mejorar la granulación incrementando el aglutinante y/o humedeciendo la granulación.
- Agregar aglutinante seco o plastificante
- Pulir las puntas de los punzones.
- Remover algunas o todas partículas finas.

-Reducir el tamaño de gránulo.

-Reformular para intentar eliminar la expansión de las tabletas.

E. Expansión de las Tabletetas

La expansión de la tableta inmediatamente después de la compresión es un factor contribuyente a muchos defectos de tableta, y a menudo se vuelve irreconocible como tal. Algunos consejos para identificar y remediar este problema (ver capítulo 5.1 página 207).

5.2.4. TABLETAS RECUBIERTAS POR COMPRESION Y MULTICAPAS

I. Recubrimiento por Compresión

Pequeña reseña del surgimiento del recubrimiento por compresión (ver capítulo 5.1 página 185). La ventaja principal fue-y aún es-la eliminación de agua u otro solvente en el proceso de recubrimiento. Principales ventajas que se derivan del recubrimiento por compresión (ver capítulo 5.1 página 209).

Otra aplicación de la forma de dosificación recubierta por compresión está en preparaciones de liberación sostenida. (Ver capítulo 5.1 página 209).

A. Historia del Recubrimiento por Compresión

Reseña histórica del desarrollo de la tecnología necesaria para realizar un recubrimiento por compresión (ver capítulo 5.1 página 210).

B. Equipo Disponible

Hay tres diseños principales en máquinas de recubrimiento por compresión. Dos de ellas facilitan la compresión del núcleo y son llevados de la máquina con una transferencia casi instantánea hacia el otro lado de la máquina para la aplicación del recubrimiento. Un ejemplo (Ver capítulo 5.1 página 211) del primer tipo es la Colton Modelo 229 (Fig. 32). (Ver capítulo 5.1 página 212).

Existe un número de problemas en la operación de esta máquina. (Ver capítulo 5.1 página 212).

El modelo de Stokes 538 es una máquina rotatoria doble de 27 estaciones BB2 (ver capítulo 5.1 página 213). Se presenta un esquema de la misma máquina (ver capítulo 5.1 página 214).

Sin embargo, ocurren dificultades con esta máquina de Stokes también. (Ver capítulo 5.1 página 215).

La Manestry DryCota está ilustrada en la Figura N° 36. (Ver capítulo 5.1 página 216).

Se presentan esquemas diversos (ver capítulo 5.1 página 217).

La DryCota más grande es una máquina de 23 estaciones capaz de producir 900 tabletas por minuto con un diámetro máximo de 5/8 de pulgada. Esta máquina puede ajustarse también como una unidad llamada CenterCota (Figura N° 39) (ver capítulo 5.1 página 219).

Aparte de su baja producción, la DryCota tiene algunas desventajas (ver capítulo 5.1 página 220).

Otra máquina disponible es la Prescoter de Kilian, la cual operan como la máquina de Stokes excepto que la rueda de vacío está ausente. La Prescoter moderna es una máquina rotativa individual y no se parece a la máquina descrita en la patente británica de 1937 mencionada previamente.

C. Comparación de las máquinas de recubrimiento por compresión

Este literal se centra específicamente en las ventajas y desventajas relativas de cada una de las máquinas anteriormente estudiadas (ver capítulo 5.1 página

220). También se presenta una tabla N° con las especificaciones para cada una de las máquinas (ver capítulo 5.1 página 221).

II. Formulaciones (Recubrimiento por Compresión)

No es una tarea fácil obtener calidad óptima en una tableta (ver capítulo 5.1 página 222).

A. Núcleos de Tableta

Se mencionan algunos ejemplos de formulaciones típicas de este tipo de núcleos (ver capítulo 5.1 página 222).

Ejemplo 48, 49, 50 y 51: Granulación del Núcleo Típica (ver capítulo 5.1 página 223).

Se hace una breve mención del método de preparación de los núcleos (ver capítulo 5.1 página 224).

Se presenta un ejemplo de un ingrediente activo que puede ser formulado para compresión directa, junto con algunas recomendaciones se toma en cuenta (ver capítulo 5.1 página 224).

Ejemplo 52: Tabletas de Cloruro de Clorosondamina (ver capítulo 5.1 página 224).

Pero el tipo más común de fórmula es de dos fases, en las cuales el fármaco y los diluyentes se forman en gránulos humedeciéndolos en la presencia de un adhesivo, secando la masa húmeda resultante y pasándolo a través de un molino para obtener un tamaño de partícula conveniente.

A continuación se dan ejemplos de granulaciones del núcleo preparadas por el sistema de dos fases (ver capítulo 5.1 página 201).

Ejemplo 53, 54, 55 y 56: Granulación de Núcleo (Dos Fases) (ver capítulo 5.1 página 225-227).

Ejemplo 57: Granulación de Núcleo (Una Fase) (ver capítulo 5.1 página 228).

Los patrones de mesh típicos para las fórmulas que requieren granulaciones húmedas están en una tabla N^o (ver capítulo 5.1 página 228). Nomenclatura de tamiz y tamaño de orificio comparativo (ver capítulo 5.1 página 229).

B. Granulaciones de Recubrimiento

Las granulaciones de recubrimiento también tienen algunos requerimientos especiales para poder formar una tableta físicamente estable. (Ver capítulo 5.1 página 229).

Ejemplos de fórmulas posibles se muestran a continuación. (Ver capítulo 5.1 página 230).

Ejemplo 58: Granulación de Recubrimiento Típica (ver capítulo 5.1 página 230).

Ejemplo 59: Granulación de Recubrimiento Típica (ver capítulo 5.1 página 231).

Ejemplo 60: Granulación de Recubrimiento Típica (resistente a la humedad) (ver capítulo 5.1 página 231).

Ejemplo 61: Recubrimiento Entérico (ver capítulo 5.1 página 232).

En Ejemplos 59, 60 y 61 se pueden sustituir un ingrediente activo por parte del excipiente mayoritario. Tabla N^o que presenta Los patrones típicos de malla para las formulaciones en estos ejemplos (ver capítulo 5.1 página 233).

C. Resolución de Problemas

Se presentan problemas relacionados a las deficiencias, friabilidad, decapado, extrusión de las matrices y desintegración pueden ser resueltos antes que recurrir a las máquinas recubrimiento por compresión. Pero es de otra forma con las formulaciones de recubrimiento. Se proporciona una lista extensa de los problemas que pueden presentarse durante la fabricación de tabletas de recubrimiento por compresión (ver capítulo 5.1 página 233). Se complementa con algunas figuras que sirven como ejemplo para las intersecciones que pueden presentarse durante el proceso:

Figura N° 40. Ejemplos de descentrado. (Ver capítulo 5.1 página 234).

Algunas causas de este problema (ver capítulo 5.1 página 234).

El decapado: causas y consejos prácticos para solucionar este inconveniente (ver capítulo 5.1 página 234).

III. Tabletillas incrustadas

Una variación de las tabletas recubierta por compresión es la tableta incrustada, punteada o diana. Resumen de las características de este proceso (ver capítulo 5.1 página 235).

Ventajas sobre las tabletas recubiertas por compresión. (Ver capítulo 5.1 página 235).

Utilidad (ver capítulo 5.1 página 235).

Tableta incrustada Figura N° 41: (a) sección lateral; (b) vista desde arriba. (Ver capítulo 5.1 página 235).

IV. Tabletas Multicapas

Las tabletas multicapas están compuestas de dos a tres capas de granulación comprimida junta. Tienen la apariencia de un emparedado debido a que los bordes de cada capa están expuestos. Principales ventajas (ver capítulo 5.1 página 236). Desventajas (Ver capítulo 5.1 página 236).

A. Historia de las Tableteadoras Multicapas

Breve reseña histórica del origen de la maquinaria necesaria para fabricar tabletas Multicapas (ver capítulo 5.1 página 236).

B. Tableteadoras Multicapas

En las máquinas modernas, hay dos tipos que difieren principalmente en la forma en que se remueven las capas para revisar el peso y la dureza. (Ver capítulo 5.1 página 237).

La figura N° 42 ilustra la operación de una prensa de tres capas con alimentadores de fuerza (ver capítulo 5.1 página 238). Se presenta un pequeño resumen del uso de esta máquina (ver capítulo 5.1 página 239).

El segundo tipo de máquina es similar a la que se ha descrito arriba, excepto por la manera en la cual se manipula la revisión de peso. (Ver capítulo 5.1 página 239).

V. Formulaciones (Capas)

Resumen de la técnica de formulación y algunos consejos prácticos para tomar en cuenta (ver capítulo 5.1 página 239). Especificaciones para Algunas Prensas de Capas (ver capítulo 5.1 página 240).

Figura N° 43. Secciones laterales de tabletas Multicapas. (Ver capítulo 5.1 página 241).

Una fórmula ilustrativa es la del descongestionante analgésico-antipirético que contiene aspirina y fenilpropanolamina. (Ver capítulo 5.1 página 241).

Ejemplo 62: Primera Capa de Descongestionante Analgésico-Antipirético (ver capítulo 5.1 página 241).

Ejemplo 63: Segunda Capa de Descongestionante Analgésico-Antipirético (ver capítulo 5.1 página 242).

Ejemplo 64: Primera Capa de Descongestionante Analgésico-Antipirético (ver capítulo 5.1 página 242).

Las prensas de capas encuentran un uso en la fabricación de tabletas antiácidos masticables. (Ver capítulo 5.1 página 242).

Ejemplo 65: Primera Capa de Tableta Antiácida Masticable (ver capítulo 5.1 página 243).

Ejemplo 66: Segunda Capa de Tableta Antiácida Masticable (ver capítulo 5.1 página 243).

De la literatura patentada [11] existe un ejemplo de una tableta de tres capas. (Ver capítulo 5.1 página 244).

Ejemplo 67: Capa Inferior de la Tableta de Tres Capas (ver capítulo 5.1 página 244).

Ejemplo 68: Capa Media de la Tableta de Tres Capas (ver capítulo 5.1 página 244).

Ejemplo 69: Capa superior de la Tableta de Tres Capas (ver capítulo 5.1 página 245).

Aunque las tabletas recubiertas por compresión y las tabletas multicapas son una modesta fracción de las formas sólidas de dosificación oral, ellas proveen dos alternativas adicionales para resolver problemas de formulación. Éstas tienden a ser más costosas de fabricar que otras tabletas (excepto las tabletas moldeadas) debido a las múltiples granulaciones necesarias y a la lentitud de las prensas especiales usadas.

5.2.5. TABLETAS EFERVESCENTES

Pequeña reseña histórica de la evolución hacia las tabletas efervescentes (ver capítulo 5.1 página 246).

Éstos tipos son ilustrados por las formulaciones varias en la sección VII de este capítulo; sin embargo todas pueden ser categorizada generalmente en dos distintas clases dependiendo del uso esperado de sus soluciones; es decir, ¿es la solución resultante indigerible o no adecuada para ingestión? Las tabletas efervescentes no están formuladas para ser ingeridas o usadas sin disolución previa, usualmente en agua. El uso posterior de la solución de la tableta juega papel mayoritario en la formulación del producto, específicamente en la elección de las materias primas a usarse.

I. Materias Primas

En este primer apartado, se tratan de manera breve la características principales que se persiguen cuando se eligen las materias primas a utilizar en una formulación de tableta efervescente; menciona los aspectos principales que deben buscarse en una buena materia prima con este cometido (ver capítulo 5.1 página 247).

B. Fuentes de Ácido

La acidez necesaria para la reacción efervescente puede derivarse de tres fuentes principales. Ácidos alimenticios, ácidos anhídridos y sales ácidas. Los

ácidos alimenticios son los que se usan más comúnmente. (Ver capítulo 5.1 página 247).

C. Fuentes de Carbonato

Las sales de carbonato sólidas y secas proveen la efervescencia en la mayoría de tabletas efervescentes-dióxido de carbono gaseoso. (Ver capítulo 5.1 página 249).

D. Otras Fuentes Efervescentes

El gas producido durante la efervescencia no necesariamente debe ser dióxido de carbono, aunque éste es el más frecuentemente usado. La evolución de gas oxígeno puede usarse como una fuente de efervescencia en ciertos productos, particularmente limpiadores de la dentadura. (Ver capítulo 5.1 página 250).

Otro método de generar gas oxígeno para servir como un desintegrante de tableta efervescente, es la reacción entre un compuesto peroxigenado que retiene oxígeno activo al mezclarse con el agua y un compuesto clorado que libere hipoclorito en contacto con el agua (ver capítulo 5.1 página 250).

E. Aglutinantes y Agentes Granulantes

Los aglutinantes son materiales que ayudan a mantener juntos otros materiales. La mayoría de materiales requieren algún aglutinante para asistir en la formulación de una granulación adecuada para compresión de tableta. Comparado a su uso en tabletas convencionales, el uso de aglutinantes en formulaciones de tabletas efervescentes es limitado, no debido a que los

aglutinantes sean innecesarios, sino debido a la acción de dos vías de los aglutinantes por sí mismos. (Ver capítulo 5.1 página 250).

F. Diluyentes

Debido a la naturaleza de los ingredientes en una tableta efervescente, normalmente hay una pequeña necesidad de diluyentes agregados. (Ver capítulo 5.1 página 251).

G. Lubricantes

El lubricante es uno de los componentes más importantes; debido a que sin este material, la producción de tabletas efervescentes en equipo de alta velocidad no sería posible. Las granulaciones efervescentes son inherentemente difíciles de lubricar, parcialmente debido a la naturaleza de las materias primas usadas y parcialmente debido a la desintegración rápida de la tableta que usualmente se requiere. (Ver capítulo 5.1 página 251).

Se mencionan algunos ejemplos en la literatura acerca de estudios que tratan exclusivamente de la evaluación de lubricantes y su efecto sobre las tabletas efervescentes (ver capítulo 5.1 página 252).

La lubricación intrínseca es provista por aquellos materiales que están compuestos directamente dentro de la tableta mientras se prepara la granulación. (Ver capítulo 5.1 página 252).

Se mencionan algunos ejemplos de lubricantes efectivos para su uso en fabricación de tabletas efervescentes. Los surfactantes están contenidos en algunas formulaciones para proveer una solución limpiadora o detergente,

también actúan como lubricantes. (Ver capítulo 5.1 página 252). Los cristales de ácido acetilsalicílico proveen propiedades de lubricación (ver capítulo 5.1 página 252).

Lubricación extrínseca es provista por un mecanismo que aplica una sustancia lubricante a la superficie del equipo de tableteo durante el proceso. (Ver capítulo 5.1 página 252).

El papel de las sustancias lubricantes puede facilitarse de alguna manera si se emplean ciertos medios mecánicos. (Ver capítulo 5.1 página 253).

H. Otros Ingredientes

Las tabletas efervescentes pueden contener ingredientes diferentes a los que se mencionaron previamente. Estos ingredientes incluyen: fármacos tales como analgésicos, descongestionantes, antihistamínicos, suplementos de potasio y antiácidos; agentes oxidantes, agentes saborizantes, colorantes y edulcorantes (ver capítulo 5.1 página 253).

II. Procesamiento

A. Condiciones Especiales

El procesamiento de tabletas efervescentes, aunque es similar en muchas formas al procesamiento de tabletas convencionales, presenta ciertos problemas y emplea métodos que no son a menudo encontrados en esta última. (Ver capítulo 5.1 página 253).

Se presenta una serie de recomendaciones en cuanto al almacenamiento y las materias primas; especialmente en lo relativo a la humedad ambiente y a la temperatura del almacén (ver capítulo 5.1 página 253).

B. Equipo

El equipo de procesamiento usado para producir tabletas convencionales es adaptable a la producción de tabletas efervescentes, las operaciones previstas conducidas con las diferentes mezcladoras, agitadores, molinos, granuladores, tableteadoras y hornos se hacen en una atmósfera de humedad baja.

C. Granulación Húmeda

En principio para preparar una granulación para tabletas efervescentes es básicamente el mismo que para tabletas convencionales. (Ver capítulo 5.1 página 254).

Se pueden preparar granulaciones húmedas de tres diferentes maneras-con el uso de calor, con líquidos no reactivos y con líquidos reactivos.

-Con Calor (ver capítulo 5.1 página 254).

-Con Líquidos No Reactivos (ver capítulo 5.1 página 254).

-Con Líquidos Reactivos (ver capítulo 5.1 página 255).

-Otros Métodos de Granulación Húmeda (ver capítulo 5.1 página 256).

D. Granulación en Seco

La granulación seca puede lograrse con el uso de equipo de procesamiento especial conocido como un compactador de rodillos o Chilsonator. (Ver capítulo

5.1 página 256). Otro procedimiento de granulación seca es la precompresión, (ver capítulo 5.1 página 256).

Una mezcla simple de materias primas, las cuales después de mezclarse son adecuadas para compresión directa en tabletas, puede también ser considerada una forma de granulación en seco.

E. Operación de Pretableado

Se presentan los motivos principales para optar por una operación de pretableado durante la fabricación de tabletas efervescentes (ver capítulo 5.1 página 256). La operación ideal de granulación y tableado desde un punto de vista del costo y eficiencia es la compresión directa sin granulación previa. Este proceso, que puede ser simple para algunas tabletas efervescentes, es difícil de llevar a cabo en general. (Ver capítulo 5.1 página 257). La adición de pequeñas cantidades de sustancias finamente pulverizadas puede usualmente acomodarse si la masa de la formulación es granular y de libre flujo (ver capítulo 5.1 página 257). Se

F. Tableado

Las granulaciones efervescentes son tableadas de la misma forma que las formulaciones de tabletas convencionales (discutido en detalle en otros capítulos de este volumen). Los controles comunes del proceso son: pesado de tableta, grosor y dureza. Se hace un pequeño resumen de las características de calidad que debe cumplir una tableta efervescente; y en qué punto del proceso pueden presentarse inconvenientes. (Ver capítulo 5.1 página 257).

Se proponen soluciones simples para la resolución de problemas de adherencia y otros inconvenientes comunes durante el proceso de fabricación (ver capítulo 5.1 página 258).

La preparación de tabletas efervescentes de dos capas es posible, pero requiere un equipo especial de tableteado. Esta técnica se usa para separar ingredientes activos para propósitos de estabilidad y para crear una diferencia visual entre las capas, con el uso de colores. Se dan consideraciones importantes si se desea preparar este tipo de tableta efervescente (ver capítulo 5.1 página 258).

III. Operaciones de Fabricación

La fabricación a gran escala de tabletas efervescentes se hace mejor usando un procedimiento de tipo lote continuo. Se presentan figuras que ilustran dos diferentes procesos con sus respectivas explicaciones (ver capítulo 5.1 página 259). Al final de cada explicación se brindan consejos útiles para prever y resolver problemas de producción (ver capítulo 5.1 página 260).

IV. Evaluación de Tableta

Los parámetros importantes en la evaluación de tabletas efervescentes pueden dividirse en propiedades físicas y químicas. (Ver capítulo 5.1 página 260).

A. Propiedades Físicas

El tiempo de desintegración de tableta. (Ver capítulo 5.1 página 260). Los factores que pueden retardar la desintegración de la tableta previamente discutidos, son concentraciones excesivas de materiales insolubles en agua o

sistemas aglutinantes demasiado eficientes. La dureza excesiva de la tableta puede también reducir la rapidez de desintegración esperada. Como con las tabletas convencionales, la desintegración es diferente de la disolución, debido a que una tableta efervescente se puede desintegrar rápidamente en fragmentos o partículas lentamente solubles. Una tableta adecuadamente formulada se desintegrará y disolverá rápidamente, usualmente en 1 o 2 minutos. (Ver capítulo 5.1 página 261).

Las pruebas de tiempo de desintegración involucran colocación de la tableta en un volumen estándar de agua a una temperatura inicial del agua específica y un registro del tiempo en el cual la tableta se desintegra. Algunos consejos para llevar a cabo esta prueba (ver capítulo 5.1 página 261).

Otras dos propiedades físicas importantes de la tableta efervescente son la dureza y la friabilidad.

Importancia y datos relevantes (ver capítulo 5.1 página 261).

La dureza de la tableta se mide usando los probadores estándar de dureza disponibles para la industria farmacéutica. Un Friabilator de Roche es útil para medir la friabilidad de la tableta.

Otra propiedad física importante es el peso de la tableta. Esta es una función los ajustes de la formulación y equipo de compresión, como en el caso de las tabletas convencionales. Se presenta una tabla N° con el volumen y temperatura de agua para realizar la prueba de solubilidad en tabletas

efervescentes (ver capítulo 5.1 página 261) y algunos equipos para llevar a cabo en la prueba de dureza (ver capítulo 5.1 página 262).

B. Propiedades Químicas

Una propiedad química interesante es el pH de solución generado cuando la tableta se disuelve. Breve resumen que se centra en la importancia del pH como una propiedad química relevante para que la tableta efervescente sea efectiva (ver capítulo 5.1 página 262). Técnicas y consejos prácticos para la medición del pH de una solución que proviene de una tableta efervescente (ver capítulo 5.1 página 262).

Otra propiedad química importante para las tabletas que contengan ingredientes activos ensayables, es el ensayo de uniformidad de contenido. (Se Ver capítulo 5.1 página 262).

V. Estabilidad Efervescente

La estabilidad de tabletas efervescentes puede discutirse en dos partes diferentes. Una trata con la degradación de fármacos u otros ingredientes activos funcionales, y la otra con la estabilidad del sistema efervescente por sí mismo. (Ver capítulo 5.1 página 262).

A. Métodos para Lograr Estabilidad

Aparte de la fabricación de tabletas efervescentes en atmósferas de baja un mercado controlada, la eliminación o inactivación de agua libre dentro del sistema efervescente es la clave de la estabilidad. En este literal se resumen

algunas técnicas que persiguen eliminar o inactivar esta agua libre (ver capítulo 5.1 página 263).

B. Pruebas de Estabilidad y Vida de Anaquel

Las pruebas de estabilidad y predicción de la vida de anaquel para las tabletas efervescentes no son complicadas; los principios cinéticos usuales de la ecuación de Arrhenius pueden aplicarse a los datos obtenidos de las siguientes pruebas. Breve descripción del método tradicional (ver capítulo 5.1 página 264).

Un método alternativo de medir la estabilidad del sistema efervescente con el tiempo, es ensayar las tabletas mismas para contenido total de dióxido de carbono. Breve descripción del método alternativo (ver capítulo 5.1 página 264).

C. Medidas de Estabilidad en Proceso

Obviamente no es una técnica aceptable colocar muestras de cada lote de tabletas a temperaturas elevadas y esperar que ocurra hinchamiento para determinar si las tabletas son inestables. Un método, pero aún no ideal, es el secado en vacío hasta un peso constante de tableta sobre ácido sulfúrico concentrado. (Ver capítulo 5.1 página 264).

Una técnica es estable usando un calorímetro de Parr modificado del cual se muestra una ilustración y se describe brevemente la forma de uso del aparato (ver capítulo 5.1 página 265).

Se dan algunos consejos para evitar resultados con bajos niveles de confianza (ver capítulo 5.1 página 266).

VI. Empaque

A. Control de la Humedad

Breve resumen que se dedica la importancia de un control de la humedad adecuado (ver capítulo 5.1 página 266).

B. Configuraciones de Empaque y Materiales

Se presenta una comparación de los diferentes materiales de empaque para tabletas efervescentes; sus ventajas y para qué tipo de tabletas son recomendables; entre ellos: El vidrio, tubo de plástico, tubos metálicos, bolsas individuales en tamaños una caja de cartón, blíster de plástico termoformado, película transparente conocida como Aclar y laminados de aluminio sellados por calor (ver capítulo 5.1 página 267). Posteriormente se muestra una estría de laminado típico (ver capítulo 5.1 página 267). Auxiliados de estas figuras; se presenta un breve resumen del proceso de empacado por esta técnica. También se muestran algunas figuras que representan los inconvenientes que pueden presentarse durante la operación de sellado; sus causas y algunas posibles soluciones (ver capítulo 5.1 página 269).

-Temperatura de los Rodillos de Sellado muy baja (ver capítulo 5.1 página 245).

-Materia Extraña en el Área del Sello (ver capítulo 5.1 página 270).

-Arrugamiento en el Laminado (ver capítulo 5.1 página 270).

-Fractura del Papel Aluminio (ver capítulo 5.1 página 270).

-Estrés en el Papel Aluminio (ver capítulo 5.1 página 270).

Para complementar estos conceptos se presenta una tabla N° que relaciona las dimensiones de la tableta y el tamaño recomendado de la Bolsa laminada de aluminio (ver capítulo 5.1 página 271).

D. Pruebas de la Integridad del Empaque

En este literal se tratan algunas de las pruebas más comunes para evaluar la integridad del empaque de una tableta efervescente; también se prescriben algunos lineamientos para elegir la prueba más conveniente dependiendo de los usos y de las instalaciones con que se cuente (ver capítulo 5.1 página 272).

Método de Vacío Subacuático (ver capítulo 5.1 página 272).

Detección de Material Rastreador Sellado Dentro de la Bolsa (ver capítulo 5.1 página 272).

Depuración con un Gas Detectable (ver capítulo 5.1 página 272).

Inspección del Sello Infrarrojo (ver capítulo 5.1 página 273).

VII. Formulaciones (Efervescentes)

Las siguientes formulaciones y procesos de fabricación sugeridos ilustran los principios discutidos en el texto de este capítulo.

Ejemplo 70: Tabletas Antiácidas (efervescentes) (ver capítulo 5.1 página 273).

Ejemplo 71: Tabletas Antiácidas-analgésicas (efervescentes) (ver capítulo 5.1 página 273).

Ejemplo 72: Tabletas de suplemento de Potasio (efervescentes) (ver capítulo 5.1 página 274).

Ejemplo 73: Bebida Saborizada (efervescentes) (ver capítulo 5.1 página 274).

Ejemplo 74: Tabletas de enjuague bucal (efervescentes) (ver capítulo 5.1 página 275).

Ejemplo 75: Tabletas descongestionantes para niños (efervescentes) (ver capítulo 5.1 página 275).

Ejemplo 76: Tabletas limpiadoras de dentadura (efervescentes) (ver capítulo 5.1 página 276).

Ejemplo 77: Tabletas de sales de baño (efervescentes) (ver capítulo 5.1 página 277).

Ejemplo 78: Tabletas de higiene femenina (efervescentes) (ver capítulo 5.1 página 277).

Ejemplo 79: Limpiador de taza de inodoro (efervescentes) (ver capítulo 5.1 página 278).

5.2.6 TABLETAS ESPECIALES

Tabletas Sublinguales y Bucales

La mayoría de las tabletas discutidas en este capítulo están diseñadas para absorción grave es de la mucosa de la boca, ya sea sublingualmente (es decir, del área debajo de la lengua) o bucalmente (es decir, del área entre la mejilla y la encía) [1].

I. Absorción del Fármaco a Través de la Mucosa Oral

A. Efecto del Sitio de Absorción

Los fármacos pueden ser absorbidos en el torrente sanguíneo desde muchas de las superficies del cuerpo (por ejemplo, gastrointestinal, nasal, rectal, dérmica) sobre las cuales el fármaco puede ser aplicada y mantenida en su posición durante suficiente tiempo para que la absorción pueda tomar lugar. Un compuesto debe ser formulado de tal forma que pueda ser administrado adecuadamente para la superficie particular a través de la cual será absorbido. (Ver capítulo 5.1 página 279)

La absorción de fármacos a través de la mucosa altamente vascular de la boca, mueve el fármaco a través de las capilaridades sublinguales o bucales y las venas hacia la vena yugular y vena cava superior-directamente hacia el corazón y la circulación arterial sin pasar primero a través del hígado. (Ver capítulo 5.1 página 279)

B. Efecto del Fármaco en la Absorción

La absorción de fármacos a través de la membrana mucosa de la boca ha sido descrito como la difusión pasiva de la forma no ionizada del fármaco desde la fase acuosa (en la saliva) hacia la fase lipídica (en la membrana). (Ver capítulo 5.1 página 280)

La Tabla N° 48 muestra la relación inversa entre el coeficiente de partición aceite/agua y la fracción de dosis sublingual a subcutánea para algunos fármacos (Ver capítulo 5.1 página 280)

La relación del pKa con la absorción de la membrana de la boca es similar a los resultados observados en el tracto gastrointestinal (Ver capítulo 5.1 página 281)

Se han propuesto modelos físicos teóricos para describir exactamente los mecanismos de absorción de la membrana de la boca (Ver capítulo 5.1 página 281)

C. Fármacos Bucales y Sublinguales Actualmente Comercializados

(Ver capítulo 5.1 página 281)

Figura N° 50. Absorción bucal del ácido n-alcaloico en humanos. (Ver capítulo 5.1 página 282)

Tabla N° 49 Fármacos Comercializados como Tabletas Sublinguales o Bucales (Ver capítulo 5.1 página 282)

II. Tabletas Sublinguales Moldeadas

Las tabletas moldeadas fueron introducidas originalmente por Fuller en 1878, (Ver capítulo 5.1 página 283)

Las tabletas moldeadas también pueden usarse para absorción bucal, pueden ser tragadas, pueden ser usadas para preparar soluciones para aplicación tópica o (como en el pasado) pueden usarse para inyección. (Ver capítulo 5.1 página 283)

Las tabletas moldeadas diseñadas para disolverse en pequeñas cantidades de agua para formar una solución acuosa que puede ser administrada parenteralmente son conocidas como tabletas hipodérmicas. Los estándares actuales de esterilidad no pueden cumplirse por el método usual de manipuleo de tabletas hipodérmicas en contenedores de múltiples dosis. (Ver capítulo 5.1 página 283)

A. Formulaciones para Tabletado Moldeado

Las tabletas moldeadas usualmente son preparadas de ingredientes solubles por lo que las tabletas son rápida y completamente solubles. (Ver capítulo 5.1 página 284)

Las formulaciones para tabletado moldeado son usualmente muy simples y no contienen ingredientes insolubles. Pueden prepararse tabletas placebo que solamente contengan lactosa. Fórmulas típicas para algunas tabletas moldeadas son enlistadas aquí:

-Ejemplo 80: Tabletado de Fosfato de Codeína (30 mg) (Ver capítulo 5.1 página 284)

-Ejemplo 81: Tabletado de Hidrobromuro de Escopolamina (0.4 mg) (Ver capítulo 5.1 página 284)

-Ejemplo 82: Tabletas de Nitroglicerina (0.4 mg) (Ver capítulo 5.1 página 285)

B. Moldeado Manual de Tabletas

El método y equipo usado para moldeado manual de tabletas ha cambiado muy poco (Ver capítulo 5.1 página 285)

Método de fabricación y algunos consejos a tomar en cuenta (Ver capítulo 5.1 página 285)

Figura N° 51. Moldeado manual de tabletas de dispensación. (Ver capítulo 5.1 página 286)

Figura N° 52. Moldeado de tabletas de dispensación listas para removerse de la placa molde. (Ver capítulo 5.1 página 287)

C. Moldeado de Tabletas por Máquinas

Existe equipo disponible para producción a gran escala de tabletas moldeadas. (Ver capítulo 5.1 página 287)

Figura N° 53. Máquina Colton para preparar tabletas moldeadas. (Ver capítulo 5.1 página 288)

Método de utilización de diversas máquinas, precauciones de uso (Ver capítulo 5.1 página 288)

D. Evaluación de las Tabletas Moldeadas

Parámetros normalizados en literatura oficial para las tabletas moldeadas

Descripción de pruebas para medir parámetros normalizados (Ver capítulo 5.1 página 289)

Descripción de Estudios de estabilidad (Ver capítulo 5.1 página 290)

III. Problemas Especiales con Tabletas Moldeadas de Nitroglicerina

A. Mecanismos de Pérdida de Potencia

Descripción breve de algunos mecanismos por los cuales los ingredientes activos de las tabletas pierden su potencia (Ver capítulo 5.1 página 290)

5. Evaporación

(Ver capítulo 5.1 página 290)

Figura N° 54. Presión de vapor de nitroglicerina pura en función de la temperatura. (Ver capítulo 5.1 página 291)

Figura N° 55. Pérdida de potencia de la nitroglicerina de tabletas convencionales expuestas a corrientes de aire ambiente (-25 °C). (Ver capítulo 5.1 página 291)

Precauciones para evitar que los mecanismos de pérdida de potencia entren en acción (Ver capítulo 5.1 página 292)

Pérdida de potencia tabletas Figura N° 56 (Ver capítulo 5.1 página 292)

Pérdida de uniformidad de contenido durante el añejamiento Figura N° 57. (Ver capítulo 5.1 página 293)

6. Migración Intertableta

Durante el añejamiento por varios meses, las tabletas convencionales de nitroglicerina normalmente desarrollan muy pobre uniformidad de contenido con solamente pérdidas menores en potencia. (Ver capítulo 5.1 página 293). Éste fenómeno se ilustra en la Figura N° 57 Pérdida de uniformidad de contenido durante el añejamiento (Ver capítulo 5.1 página 293). La mayoría de las

pérdidas en uniformidad de contenido ocurren durante los primeros 2 meses después de la fabricación (Figura N° 58). El parámetro σ de la uniformidad de contenido como función de la edad de la tableta (Ver capítulo 5.1 página 294). Debido a que una tableta dada no es un sistema aislado, toma lugar tanto la transferencia intertableta como la intratableta (Ver capítulo 5.1 página 295)

7. Absorción por el Empaque

Debido a que la nitroglicerina es volátil y tiene una gran afinidad por mucho los materiales de empaque comunes, las tabletas de nitroglicerina podrían sufrir una pérdida significativa de potencia vía absorción del empaque (Ver capítulo 5.1 página 295). Figura N° 59. Mecanismos del efecto de migración (Ver capítulo 5.1 página 295)

Tabla N° 50: Absorción de Nitroglicerina por Películas de Polímero (Ver capítulo 5.1 página 296)

Se presentan a su vez, algunas observaciones importantes en cuanto al empaque más recomendable para algunos tipos de tabletas y sus componentes activos (Ver capítulo 5.1 página 296)

8. Descomposición Química

Se muestra a través de ejemplos seleccionados que es una función dependiente en gran parte de la temperatura, es decir, que existe una relación directamente proporcional a ella (Ver capítulo 5.1 página 297).

B. Estabilización de la Uniformidad de Contenido

Se mencionan métodos desarrollados en base a observaciones empíricas que sugieren la incorporación de diversos aditivos en las formulaciones para asegurar uniformidad en el contenido de ingrediente activo en cada tableta. (Ver capítulo 5.1 página 297)

Tabla N° 51: Hidrólisis de la Nitroglicerina en Sistemas Nitroglicerina-Polivinilpirrolidona (Ver capítulo 5.1 página 298)

Tabla N° 52: Pérdida de Potencia de Tabletas de 0.3 mg a Alta Temperatura (Ver capítulo 5.1 página 299)

Tabla N° 53: Presión de Vapor y Uniformidad de Contenido de Formulaciones de Nitroglicerina Envejecidas (Ver capítulo 5.1 página 299)

Figura N° 60. Reducción de la presión de vapor de nitroglicerina a 25 °C por los aditivos seleccionados (Ver capítulo 5.1 página 300).

Se mencionan otros métodos alternos al uso de aditivos para garantizar la uniformidad de contenido de cada tableta de una formulación dada (Ver capítulo 5.1 página 301).

C. Procedimientos de Prueba

6. Presión de Vapor

Descripción del método y el equipo utilizado para determinar la presión de vapor en una tableta de formulación específica (Ver capítulo 5.1 página 301)

Figura N° 61. Prueba de evaporación de flujo controlado: diagrama esquemático. (Ver capítulo 5.1 página 302)

7. Absorción por el Empaque. (Ver capítulo 5.1 página 302)

8. Estabilidad de la Uniformidad de Contenido (Ver capítulo 5.1 página 303)

9. Estabilidad Química (Ver capítulo 5.1 página 303)

Figura N° 62. Pérdida de potencia de tabletas (Ver capítulo 5.1 página 303)

El efecto de la humedad (contenido de humedad) en la estabilidad (Ver capítulo 5.1 página 304)

10. Pruebas de Uso Simulado en Pacientes

Se han usado pruebas diseñadas para simular las condiciones generadas cuando un paciente abre repetidamente la botella y sustrae una tableta. (Ver capítulo 5.1 página 304)

IV. Tabletillas Sublinguales Comprimidas

Los requerimientos para tabletas sublinguales son: velocidad de absorción y respuesta fisiológica correspondientemente rápida (Ver capítulo 5.1 página 304)

Se hace una breve mención de éstos requerimientos y se entra en la parte de ejemplos de los conceptos anteriores (Ver capítulo 5.1 página 304)

Ejemplo 83: Tabletillas de Nitroglicerina (0.3 mg, Compresión Directa) (Ver capítulo 5.1 página 304)

Ejemplo 84: Tabletillas de Nitroglicerina (0.3mg, granulación) (Ver capítulo 5.1 página 304)

Diferencias entre tabletas comprimidas y moldeadas (Ver capítulo 5.1 página 305)

V. Tabletillas Bucles

El propósito de las tabletas bucales es el mismo que el de las tabletas sublinguales, es decir, la absorción del fármaco a través de la membrana de la boca. (Ver capítulo 5.1 página 305)

Ejemplo 85: Tabletado Bucal de Metiltestosterona (10 mg) (Ver capítulo 5.1 página 306)

Breve descripción del proceso de fabricación y estándares de calidad aplicables a éste tipo de tabletas (Ver capítulo 5.1 página 306)

VI. Tabletado de Dispensado

Las tabletas que serán agregadas a agua u otros solventes para hacer una solución que contenga una concentración fija del ingrediente activo son conocidas como tabletas de dispensado. Usos de las tabletas de dispensado (Ver capítulo 5.1 página 307)

Ejemplo 86: Tabletado de Dispensado de Cloruro de Mercurio (Ver capítulo 5.1 página 307). Otros tipos de tabletas de dispensado que han sido usadas, incluyen anestésicos tópicos locales, tales como la cocaína, y antibióticos, tales como la bacitracina, que es usada para aplicación tópica o irrigación.

5.2.7 TABLETAS MASTICABLES

Dos ventajas especiales de esta clase de tabletas son:

-Conveniencia y aceptación por el paciente

-Rápido inicio de la bioactividad

El formulador debe impartir buen sabor y sensación en el paladar a la preparación sin sacrificar los otros atributos normales, tales como la estabilidad y la eficacia de una formulación bien diseñada.

Hay varios aspectos involucrados en la formulación de una tableta masticable y pueden ser representados esquemáticamente como se muestra en el diagrama de flujo del capítulo 5.1 página 308.

I. Factores de la Formulación

Un formulador debe hacer una o más aproximaciones para llegar a la combinación de fórmula y proceso que resultará en un producto con buenas propiedades organolépticas. Tal producto debe tener características de flujo aceptable, compresibilidad y estabilidad. Otras observaciones (ver capítulo 5.1 página 308).

Gusto y Sabor

Cuatro tipos básicos de gustos: salado, ácido, dulce y amargo, menciona algunas sustancias que causan estos tipos distintos de gustos (ver capítulo 5.1 página 310).

Definición de sabor (ver capítulo 5.1 página 310).

Aroma

Se presenta una definición breve del concepto de aroma, junto con un ejemplo (ver capítulo 5.1 página 310).

Sensación al Paladar

Se resume el concepto de la sensación, lo que la produce y la importancia que poseen en la formulación de tabletas masticables específicamente (ver capítulo 5.1 página 310).

Efectos Tardíos

El efecto tardío más común de muchos compuestos es el regusto. (Ver capítulo 5.1 página 310). Otro efecto tardío es una sensación de adormecimiento en una porción o en la superficie entera de la lengua y boca. (Ver capítulo 5.1 página 310).

Asesoría del Problema de Formulación

El primer paso en la formulación de una tableta masticable es degustar el fármaco activo en su forma pura. (Ver capítulo 5.1 página 310).

Algunos otros factores que deben tenerse en mente previo a comenzar una formulación son el valor calórico y el costo de los excipientes (Ver capítulo 5.1 página 310).

II. Técnicas de Formulación

Casi invariablemente, el problema de formulación involucra al menos uno de los siguientes: sabor indeseable, mala sensación al paladar o regusto. (Ver capítulo 5.1 página 311).

A. Microencapsulación

Conceptos y descripción del proceso:

-Formación de tres fases inmiscibles (Ver capítulo 5.1 página 311)

-Depósito del polímero líquido de recubrimiento por absorción alrededor del material núcleo bajo mezclado físico controlado de las tres fases

-Rigidización del recubrimiento (Ver capítulo 5.1 página 311)

Se mencionan las ventajas que puede tener la técnica de la microencapsulación para ciertos tipos de fármaco (ver capítulo 5.1 página 311). Una aplicación típica de enmascarado de sabor por microencapsulación ha sido descrita por Bakan y Sloan [2] para tableta de acetaminofén (Ejemplo 311).

Algunas consideraciones importantes (Ver capítulo 5.1 página 311)

Ejemplo 87: Tabletas de Acetaminofén (Microencapsulada, Masticable) (Ver capítulo 5.1 página 312).

Algunos ejemplos típicos de técnicas de recubrimiento (ver capítulo 5.1 página 312).

Se presenta unas figuras acerca de la eliminación de incompatibilidad entre ciertos fármacos (ver capítulo 5.1 página 313).

Sin embargo, debe señalarse que comparado al proceso convencional de granulación húmeda, la microencapsulación es más costosa y requiere equipo especializado y personal calificado. (Ver capítulo 5.1 página 313)

B. Absorción

Puede prevenirse que los fármacos de mal sabor estimulen las proteínas gustativas por adsorción dentro de sustratos capaces de mantener los fármacos adsorbidos mientras se encuentra en la boca pero que los liberen eventualmente en el estómago o en el tracto gastrointestinal. Se presenta un ejemplo de esta técnica (Ver capítulo 5.1 página 313). Se adjunta también la tabla N° de ingredientes para algunas formulaciones:

Ejemplo 110: Preparación para la Tos (Masticable) (Ver capítulo 5.1 página 314).

Se mencionan algunas consideraciones con respecto al ejemplo anterior (Ver capítulo 5.1 página 314)

C. Intercambio Iónico

Este enfoque es análogo de alguna forma a la absorción. La resina sustrato iónica por naturaleza (aniónica o catiónica) y por lo tanto posee una afinidad por los millones de la molécula de fármaco de carga opuesta. Se mencionan las bases teóricas para este tipo de métodos de fabricación de tabletas masticables (Ver capítulo 5.1 página 314)

Un formulador debe investigar ampliamente los diferentes tipos de resinas de grado farmacéutico disponibles para aplicaciones específicas. (Ver capítulo 5.1 página 315).

D. Recubrimiento de Congelado por Aspersión y por Aspersión

En un sentido amplio, el proceso de congelado por aspersión involucra enfriamiento de sustancias fundidas en la forma de partículas finas durante su viaje desde un atomizador hacia una distancia definida en una cámara de aspersión mantenida a una temperatura de bajo del punto de fusión. Consejos para el formulador que utilizará este método (Ver capítulo 5.1 página 315). Tabla N° con algunos materiales de recubrimiento dependiendo la vitamina utilizada en la tableta (Ver capítulo 5.1 página 315)

Consideraciones importantes (Ver capítulo 5.1 página 316).

Contrario al congelamiento por aspersión, el proceso de recubrimiento por aspersión involucra la incorporación de un solvente de una solución del material de recubrimiento, (Ver capítulo 5.1 página 316).

E. Formación de Diferentes Sales o Derivados

Se hace un intento de modificar la composición química del fármaco en sí misma-de tal forma que se vuelva menos soluble en la saliva y por lo tanto menos estimulante para las propinas gustativas. Consideraciones a tener en cuenta para éste método (Ver capítulo 5.1 página 316).

F. Recubrimiento por Granulación Convencional

Esta es la enfoque más simple donde un fármaco con mal sabor es granulado de forma húmeda con o sin excipientes. Pequeño resumen de sustancias que se usa en este tipo de recubrimiento (Ver capítulo 5.1 página 317). Debe agregarse también un desintegrante en la parte de granulación húmeda de la

fórmula en lugar de la adición normal en seco de lubricantes al final del proceso. Este enfoque podría ayudar a la desintegración de los gránulos en el estómago subsecuentemente a la masticación. Algunos usos (Ver capítulo 5.1 página 317).

G. Uso de Aminoácidos e Hidrolizados de Proteína

Combinando aminoácidos, sus sales o una mezcla de los dos es posible reducir sustancialmente el sabor amargo de ciertos fármacos (ver capítulo 5.1 página 317).

III. Excipientes de Compresión Directa

En adición a las calidades deseadas de un excipiente de compresión directa para tabletas regulares (tabletas tragadas) (por ejemplo, flujo, potencial de carga, compresibilidad y compatibilidad), un excipiente de compresión directa (transportador) para tabletas masticables debe poseer también un sabor dulce placentero y una buena sensación en el paladar. Algunas formas de lograrlo (ver capítulo 5.1 página 317). La mayoría de los excipientes de compresión directa están comercialmente disponibles como gránulos de libre flujo de tamaños en particular (Ver capítulo 5.1 página 317). Por ejemplo, recubrimiento, microencapsulación, adsorción.

Propiedades del excipiente y costo. En la Tabla N° 54 se encuentra una descripción de las propiedades de los excipientes más comunes y ejemplos de sus aplicaciones. (Ver capítulo 5.1 página 319).

A. Características de Recepción de Humedad

La recepción de humedad de un vehículo dado depende en la naturaleza del químico y también depende de los procesos físicos y de la composición usada en la preparación del excipiente por el proveedor. Algunas adiciones al concepto (Ver capítulo 5.1 página 318).

Contenido de Humedad de Equilibrio

Afinidad a la recepción de humedad (Ver capítulo 5.1 página 318):

Figura N° 64. Contenido de humedad equilibrio de diferentes vehículos a distintas humedades relativas (Ver capítulo 5.1 página 321).

Figura N° 65. Efecto de la humedad relativa sobre las características de recepción de humedad de dos vehículos de dextrosa. (Ver capítulo 5.1 página 322).

B. Dureza de las Tabletas Fabricadas con Dextrosa, Manitol, Sorbitol y Sacarosa (Ver capítulo 5.1 página 322).

Figura N° 66. Efecto de la humedad relativa sobre el peso tabletas placebo que contienen 79.5% p/p de diferentes excipientes. (Ver capítulo 5.1 página 323).

Tabla N° 65. Efecto de la Humedad Variable sobre la Dureza de las Tabletas Fabricadas con Diferentes excipientes (Ver capítulo 5.1 página 324).

Aclaraciones del ejemplo (Ver capítulo 5.1 página 324).

El comportamiento de la dureza de la tableta es también una función de la formulación. (Ver capítulo 5.1 página 325).

C. Potencial de Carga

El término se usa para describir la capacidad de un excipiente de compresión directa de aceptar otros materiales en la formulación-incluyendo fármacos activos, aglutinantes, lubricantes, desintegrantes y colores-y aún así retener un flujo y compresibilidad aceptable. El potencial de carga a menudo es expresado como el peso de "carga" por unidad de peso del excipiente. Notas importantes con respecto al potencial de carga (ver capítulo 5.1 página 325).

D. Requerimientos de Lubricación y Deslizante

En general, todos los vehículos bajo discusión requieren de lubricación para comprimirse. Se detalla una breve lista de los deslizantes más utilizados (Ver capítulo 5.1 página 325).

E. Dulzura Relativa de los Vehículos y Edulcorantes Auxiliares

La razón más importante para aceptar los siguientes excipientes como los materiales de elección en formulaciones de tabletas masticables es su habilidad de enmascarar o retardar el mal sabor de los fármacos a través de su sabor dulce. La Tabla N° 56 presenta la dulzura aproximada relativa de varios materiales (Ver capítulo 5.1 página 326).

Algunas otras consideraciones (ver capítulo 5.1 página 326).

IV. Sabor de Tablet Masticables

El sabor es uno de los aspectos más importantes de la formulación de una tableta masticable. (Ver capítulo 5.1 página 327). Algunas descripciones de las

aproximaciones históricas a ese término y los nuevos cambios en la terminología moderna (ver capítulo 5.1 página 327).

A. Establecimiento del Criterio de Saborizado y Aproximaciones

El fármaco puro por sí mismo debe evaluarse primero por el formulador en lo relativo a: sabor básico, sabor o aroma inherente (si hay), intensidad de cada uno de estos tres factores, sensación en el paladar, efectos tardíos e impresión en conjunto. El segundo paso es un intento de enmascarar su sabor a través de varias técnicas fisicoquímicas tales como microencapsulación, adsorción, intercambio iónico, congelamiento por aspersión, formación de diferentes sales o derivados y recubrimiento por granulación.

Como tercero está la elección de un excipiente masticable y otros adyuvantes (por ejemplo, aglutinantes, lubricantes, colores) y sus cantidades para obtener un óptimo flujo y compresibilidad.

En esta etapa intermedia el farmacéutico de formulación debe estar listo para preparar tableta sin sabor, con al menos una o dos formulaciones alternativas incorporando al menos dos métodos de enmascaramiento y utilizando dos diferentes excipientes masticables. Estas tabletas sin sabor se vuelven la línea base para establecer el criterio de sabor deseado.

Si por alguna razón, ya sea por la naturaleza de la propiedad de la información o de investigación del fármaco, no es posible enmascarar el mal sabor, entonces debe comunicarse al químico especializado en sabor la mejor posible descripción de los datos subjetivos, la información debe proveerse bajo las

siguientes categorías, la extensión de los detalles depende de cada caso individual.

Clasificación terapéutica: (ver capítulo 5.1 página 328).

Fármaco activo: (ver capítulo 5.1 página 328).

Formulación: (ver capítulo 5.1 página 329). Se incluyen ejemplos.

Dosis por tableta y frecuencia de administración (ver capítulo 5.1 página 329).

Tabla N° 67. Guía para selección del sabor recomendado.

Población de pacientes esperada: (ver capítulo 5.1 página 330).

Preferencia de comercialización; prescripción vs. Libre venta: (ver capítulo 5.1 página 330).

La selección de sabores adecuados depende de la evaluación completada de los criterios arriba mencionados. Cada factor influenciará independientemente de la elección del tipo de sabor.

B. Propiedades Físicas y Formas de Sabores para Tabletas Masticables

Más recientemente, los sabores están disponibles como polvos adsorbidos (ver capítulo 5.1 página 330). Los sabores secados por aspersion liberan el componente de sabor en la boca a través de disolución o dispersión de la gente en dulcifican en la saliva, mientras que los sabores adsorbidos liberan los componentes por desorción de los aceites en la saliva. Diferencia de impactos (ver capítulo 5.1 página 331). Durante los últimos días o 15 años los sabores microencapsulados también han encontrado usos ilimitados. (Ver capítulo 5.1 página 331). Con la excepción de los aceites de sabores naturales,

prácticamente todos los sabores para aplicaciones en tabletas masticables están disponibles en forma de polvo fino. (Ver capítulo 5.1 página 331).

C. Selección Final del Sabor

Se presenta una serie de recomendaciones para la elección del sabor final y el establecimiento de una fórmula definitiva (ver capítulo 5.1 página 331).

D. Almacenamiento y Control de Calidad de Sabores

Se incluye en esta sección una serie de recomendaciones prácticas y guías para tomar en cuenta en el momento del almacenamiento de los saborizantes a emplear durante la formulación y fabricación de tabletas masticables. Así también se muestran algunos de los métodos más utilizados para el aseguramiento de la calidad de estas sustancias (ver capítulo 5.1 página 332).

V. Coloreado de Tablet Masticables

Los mismos factores que gobiernan los aspectos de procesamiento y estabilidad del coloreado en tabletas regulares se aplican para escoger los colores para las tabletas masticables. El color o las combinaciones de color deben ser congruentes con el sabor elegido con las preferencias de la población de pacientes esperada. Se incluyen algunas recomendaciones para realizar esta actividad satisfactoriamente (ver capítulo 5.1 página 333). Se presenta la Tabla N° 58 es una Guía para correspondencia de sabor y colores (ver capítulo 5.1 página 333).

Se incluyen varias aproximaciones y aplicaciones que pueden emplearse para un correcto coloreado de la tableta masticable que está siendo formulada (ver capítulo 5.1 página 334).

VI. Aplicaciones de Fabricación y Ejemplos

A. Vitaminas

Las formulaciones de vitaminas masticables están destinadas para niños entre las edades de 2 a 12 años, incluyen tabletas multivitamínicas masticables o multivitaminas masticables con suplementos de minerales y flúor para los requerimientos mínimos diarios establecidos para este grupo de edad. Adicionalmente, los productos masticables de una sola vitamina tal como la vitamina K, boro y la vitamina E son también muy populares, las primeras están siendo usadas por prácticamente todos los grupos de edad y la última generalmente por adultos.

Se incluye una tabla N° de sabores por vitaminas.

Algunos consejos prácticos para la formulación de tabletas multivitamínicas que incluyen algunos o todos los compuestos antes mencionados (ver capítulo 5.1 página 335).

Ejemplo 89: Guía para Formulación de Tablet Masticables Multivitamínicas (ver capítulo 5.1 página 336).

Se presenta un breve resumen de los aspectos más pertinentes relacionados a las tabletas masticables. (Ver capítulo 5.1 página 337).

Las vitaminas C y E están formuladas también como componentes activos individuales en las tabletas masticables. Un ejemplo de una tableta masticable de vitamina C es dado en el Ejemplo 90: Tabletas Masticables de Vitamina C (Compresión Directa) (Ver capítulo 5.1 página 338).

Comentarios. (Ver capítulo 5.1 página 339).

Una formulación para tabletas masticables de vitamina E se muestra en el Ejemplo 91. Tabletas masticables vitamina E (Ver capítulo 5.1 página 339).

Comentarios. (Ver capítulo 5.1 página 340).

B. Antiácidos

Las formulaciones masticables de tabletas antiácidas proveen una forma muy conveniente popular de terapia antiácida. (Ver capítulo 5.1 página 340). Se Presenta una lista que contiene los ingredientes activos y auxiliares que pueden ser formulados en forma de una preparación antiácida. Los ingredientes comercializados (*) son los más comúnmente usados.

De la Tabla N° 69 puede observarse que las dosis de los ingredientes son tan altas comparadas, por ejemplo, a las vitaminas discutidas previamente (Ver capítulo 5.1 página 341). Recomendaciones concernientes al tamaño de tableta (Ver capítulo 5.1 página 341).

Se presenta la Tabla N° 69 Cantidades de Ingredientes Activos Comúnmente Usadas en Formulaciones Antiácida Masticables (Ver capítulo 5.1 página 341).

Ejemplo 92: Tableta Antiácida Masticables (Granulación Húmeda) (Ver capítulo 5.1 página 342).

Comentarios. (Ver capítulo 5.1 página 342).

Ejemplo 93: Tabletas Antiácida Masticables (Compresión Directa) (Ver capítulo 5.1 página 343).

C. Tabletas Analgésicas y para Gripe y Tos Masticables

Las preparaciones en esta categoría de clasificación terapéutica son adecuadas primariamente para niños entre las edades de 2 a 10 años que no pueden tragar una tableta confortablemente. (Ver capítulo 5.1 página 343).

Aspirina (Ver capítulo 5.1 página 343).

Comentarios. (Ver capítulo 5.1 página 343).

Ejemplo 94: Tabletas Masticables de Aspirina (Compresión Directa) (Ver capítulo 5.1 página 344).

Acetaminofén (Ver capítulo 5.1 página 344).

Ejemplo 95: Tabletas Masticables de Acetaminofén (Granulación Húmeda) (Ver capítulo 5.1 página 344).

Comentarios. (Ver capítulo 5.1 página 345).

Aspirina con Hidrocloruro de Fenilpropanolamina en Tabletas Masticables (Ver capítulo 5.1 página 345).

VII. Evaluación de las Tabletas Masticables

A. Evaluación Organoléptica (Ver capítulo 5.1 página 346).

Tabla N° 60: Etapas Varias de la Evaluación Organoléptica (Ver capítulo 5.1 página 346).

Breve resumen de los estudios realizados en cuanto a la evaluación organoléptica; y una breve explicación de la instalación de los paneles de evaluación para realizar esta actividad (ver capítulo 5.1 página 347).

Tabla N° 61: Evaluación de la Amargura de Dextrometorfán HBr en Varias Etapas del Desarrollo del Producto (Ver capítulo 5.1 página 347).

Se presentan todas las consideraciones necesarias para cubrir las etapas de la evaluación organoléptica de ciertas sustancias. (Ver capítulo 5.1 página 348).

Se presentan varios lineamientos generales referentes a los paneles gustativos: Las condiciones de prueba deben ser optimizadas. (Ver capítulo 5.1 página 348).

A menudo se recomienda cierto tratamiento de "enjuague" (Ver capítulo 5.1 página 348).

Debe registrarse cualquier comentario no solicitado (Ver capítulo 5.1 página 348).

Los panelistas no deben estar agrupados (Ver capítulo 5.1 página 348).

Siempre que sea posible, la dosis debe ser realista y cercana a la dosis deseada verdadera.

Es imperativo que un estadístico esté involucrado en el diseño del protocolo de prueba.

Para formulaciones masticables de vitaminas, no deben ofrecerse más de dos muestras para comparación, (Ver capítulo 5.1 página 348).

Es mejor tener panelistas que no hayan tenido una experiencia previa con los productos en prueba.

Deben reservarse las preguntas acerca de la aceptación, rechazo, preferencia y otros artículos similares, hasta después que los panelistas hayan realizado su selección.

B. Evaluación de la Estabilidad

Existen 3 áreas de mayor preocupación en la evaluación de estabilidad de tableta masticables. Estas son: estabilidad física, estabilidad química y estabilidad organoléptica.

Es fundamental para todos los tipos de evaluaciones de estabilidad el hecho de que el sabor es una mezcla compleja que a menudo consiste de hasta 50 o más ingredientes. (Ver capítulo 5.1 página 249).

Efecto de la temperatura sobre la estabilidad de los componentes de las tabletas masticables. (Ver capítulo 5.1 página 349). Diferencias en la evaluación de la estabilidad física y química entre las tabletas masticables y las tabletas convencionales.

Las tabletas multivitamínicas masticables merecen especial atención con respecto a la estabilidad química. (Ver capítulo 5.1 página 349).

Generalmente el formulador es responsable de la evaluación organoléptica durante un estudio de estabilidad dado. El estudio de estabilidad debe ser conducido después de la evaluación de una línea base de formulación

saborizada, y antes de la selección final y las pruebas de aceptación. (Ver capítulo 5.1 página 349).

Un estudio de estabilidad involucra la comparación de un valor inicial con lecturas subsecuentes tomadas a varios intervalos de tiempo bajo varias condiciones de almacenamiento. Algunas ampliaciones a esta definición (Ver capítulo 5.1 página 350).

C. Evaluación In Vitro e In Vivo (Tabletas No Antiácidas)

Se presenta un ejemplo concreto acerca de la evaluación in Vitro de algunas tabletas masticables (Ver capítulo 5.1 página 350). Figura N° 67. Liberación de dextrometorfán de adsorbatos recubiertos en HCl 0.08 N (Ver capítulo 5.1 página 351).

Ampliaciones en cuanto a la evaluación in vivo el ejemplo anterior (Ver capítulo 5.1 página 352).

Tabla N° 62 Valores de LD50 en Ratones: Hidrocloruro de Pseudoefedrina Vs. Adsorbatos (Ver capítulo 5.1 página 352).

Figura N° 68. Estudio de excreción urinaria para dosis de pseudoefedrina administradas a humanos (Ver capítulo 5.1 página 353).

D. Evaluación In Vivo E In Vitro (Tabletas Antiácidas)

Las tabletas Antiácidas están indicadas para ejercer su efecto en el estómago, y por lo tanto la bioactividad gástrica es de importancia primaria.

En esta sección se incluye un ejemplo de evaluación in vivo e in Vitro de las tabletas masticables Antiácidas junto con algunos consejos prácticos para tener

en cuenta durante la formulación y evaluación de la calidad de estos productos (Ver capítulo 5.1 página 354). Tabla N° 73 Evaluación In Vitro de Antiácidos por el Método de Beekman Modificado (Ver capítulo 5.1 página 355).

Algunas observaciones importantes en cuanto al aseguramiento de la calidad de tabletas Antiácidas masticables (Ver capítulo 5.1 página 355).

5.2.8 GRAGEAS MEDICADAS

Las grageas son formas de dosificación medicadas y saborizadas destinadas a ser chupadas y sostenidas en la boca o faringe [1]. Pueden contener vitaminas, antibióticos, antisépticos, anestésicos locales, antihistamínicos, descongestionantes, corticosteroides, astringentes, analgésicos, aromáticos, demulcentes o combinaciones de estos ingredientes [2]. Los síntomas orofaríngeos que las grageas están destinados a aliviar son causados comúnmente por infecciones locales y ocasionalmente por alergia o secado de la mucosa por respirar a través de la boca.

Las grageas pueden tener varias formas, las formas más comunes son la plana, circular, octagonal y biconvexa las grageas de otro tipo, llamadas bacilos, tienen la forma de pequeños rodillos o cilindros. Una variedad suave de grageas, llamada pastilla, consiste en medicamento en una fase de gelatina o glicerogelatina o una base de acacia, sacarosa y agua. Las confituras (ahora obsoletas) son masas blandas altamente azucaradas conteniendo agentes medicinales. Dos tipos de bases de gragea han ganado amplia utilización debido a su adaptación fácil a los métodos modernos de alta velocidad de fabricación de producto. Estas dos formas de gragea, que se discutirán en detalle, incluyen las grageas de caramelo sólido (o hervido) y las grageas de tabletas comprimidas.

I. Grageas de Caramelo Sólido

Resumen sobre la preparación de grageas de caramelo sólido (ver capítulo 5.1 página 356)

A. Materias Primas

Azúcar (Sacarosa) (ver capítulo 5.1 página 357).

Figura N° 69. Mezclado de sabores y medicinas a mano. (Ver capítulo 5.1 página 358)

Figura N° 70. Molde motorizado de grageas. (Ver capítulo 5.1 página 358)

Tabla N° 64: Constantes Físicas de las Soluciones de Sacarosa (ver capítulo 5.1 página 359)

Jarabe de Maíz (ver capítulo 5.1 página 359)

Fabricación (ver capítulo 5.1 página 359)

Equivalente Dextrosa (ver capítulo 5.1 página 360)

Figura N° 71. Proceso de refinamiento del maíz (ver capítulo 5.1 página 361)

El capítulo incluye Las clases de jarabe de maíz categorizar de acuerdo a su grado de conversión.

Características Físicas (ver capítulo 5.1 página 361)

Tabla N° 65 Análisis Típico de Varios Grados de Jarabe de Maíz (ver capítulo 5.1 página 362)

Reacción de coloración café. (Ver capítulo 5.1 página 363).

Fermentabilidad. (Ver capítulo 5.1 página 363).

Estabilizador de Espuma. (Ver capítulo 5.1 página 363).

Depresión del Punto de Congelamiento y Presión Osmótica. (Ver capítulo 5.1 página 363).

Higroscopicidad. (Ver capítulo 5.1 página 363).

Sólidos Nutritivos. (Ver capítulo 5.1 página 363).

Control de la Cristalización de Azúcar. (Ver capítulo 5.1 página 364).

Dulzura. (Ver capítulo 5.1 página 364).

Viscosidad. (Ver capítulo 5.1 página 364).

Misceláneos. (Ver capítulo 5.1 página 364).

Grados Baumé (ver capítulo 5.1 página 364).

Aplicaciones (ver capítulo 5.1 página 364).

Figura N° 72. Propiedades y usos funcionales del jarabe de maíz. (Ver capítulo 5.1 página 365).

Se mencionan algunos posibles problemas de fabricación que pueden presentarse con los jarabes de maíz y se sugieren algunas formas de solventarlos (ver capítulo 5.1 página 366).

Azúcar Invertido (ver capítulo 5.1 página 366).

Azucares Reductores (ver capítulo 5.1 página 366).

Problemas de fabricación (ver capítulo 5.1 página 367).

Cuando se selecciona un grado de jarabe de maíz adecuado para la fabricación de grageas, el formulador debe considerar un jarabe de maíz preparado a un nivel de conversión regular (ver capítulo 5.1 página 367).

Consejos útiles durante la formulación de jarabe (ver capítulo 5.1 página 367).

Acidulantes (ver capítulo 5.1 página 367).

Usos y métodos de adición a la fórmula (ver capítulo 5.1 página 368).

Método de adición (ver capítulo 5.1 página 368).

Ventajas y desventajas de la adición de acidulantes a la Fórmula de la gragea (ver capítulo 5.1 página 368).

Colores

Breve resumen que trata de la importancia de los colores en una formulación de gragea medicada, algunos métodos de adición.

Figura N° 73. Colores que pueden agregarse a la base de caramelo como pastas, soluciones acuosas o cubos de color comercialmente preparados. (Ver capítulo 5.1 página 369).

Factores que el formulador debe tomar en cuenta al momento de la adición de colorantes a las grageas en proceso (ver capítulo 5.1 página 370).

Sabores

La adición de saborizantes a base de caramelo puede mostrar una variedad de problemas al formulador. Éstos incluyen pérdida de sabor durante el procesamiento, dificultades de incorporación del sabor, interacciones entre sabor y base de caramelo, e interacciones saborizantes-medicamento debe determinarse la dificultad específica relacionada con el sabor, y tomarse acciones correctivas, si se desea que resulte un producto estable y reproducible.

La adición de saborizantes a la base de caramelo usualmente toma lugar a temperaturas de 720 a 135 °C. A estas temperaturas, la vaporización es el problema primario. La adición de saborizantes a la base también resulta en problemas de distribución debido a la alta viscosidad de la base de caramelo y el hecho de que la base de caramelo cocida no absorbe fácilmente líquidos sin una agitación rápida y continúa. (Ver capítulo 5.1 página 370).

Un método diseñado para reducir la cantidad de sabor vaporizado y de separación de saborizante en la superficie de la base de caramelo (ver capítulo 5.1 página 371).

El tamaño de partícula del recuperado usado como un transportador de sabor y extensión, debe estar dentro de un rango de 20 a 50 mesh. (Ver capítulo 5.1 página 371).

Precauciones y principales preocupaciones del método de adición de sabores por recuperados (ver capítulo 5.1 página 371).

Diferencias entre la industria confitera y farmacéutica en la fabricación de grageas (ver capítulo 5.1 página 371).

Otro método para reducir la pérdida del sabor es la adición de solventes seleccionados que sean compatibles con los saborizantes. (Ver capítulo 5.1 página 371).

El uso de saborizantes artificiales o naturales [19] se deja la discreción del formulador, pero debe evaluarse la compatibilidad del sabor en presencia de

temperatura y presión. Otras precauciones a considerar en cuanto a las sustancias saborizantes que pueden adicionarse (ver capítulo 5.1 página 347).

Una tercera consideración al determinar cuál sabor o perfiles de sabor deben usarse, en la compatibilidad de los sabores con los medicamentos en el producto. (Ver capítulo 5.1 página 372).

Figura N° 74. Grageas dieselizadas. (Ver capítulo 5.1 página 372).

Ejemplo clásico de interacción saborizante-fármaco que ocurre en una fase de caramelo (Ver capítulo 5.1 página 373).

Recuperados Sólidos y Líquidos

(Ver capítulo 5.1 página 373).

Razones por las que se rechazan las grageas (ver capítulo 5.1 página 373).

El recuperado, si es tratado adecuadamente, puede reusarse en el producto terminado sin alterar el color, textura, composición de la base de caramelo o concentración del fármaco. Antes de que cualquier recuperado pueda ser incorporado como parte de una fase de gragea medicada: (1) el recuperado de gragea debe ajustarse a un pH de 4.5 a 7.5 para prevenir una inversión excesiva y descontrolada del azúcar durante el ciclo de cocción; (2) debe determinarse la estabilidad de los ingredientes activos en la base de caramelo durante el ciclo de cocción; (3) deben removerse colores sensibles al calor o medicamentos reactivos antes del uso del recuperado. (Ver capítulo 5.1 página 373).

El recuperado debe segregarse del producto e incorporarse solamente al mismo producto. (Ver capítulo 5.1 página 373).

Las grageas rechazadas pueden ser molidas y usadas como transportadoras para sabores. (Ver capítulo 5.1 página 374).

Medicamentos

El tipo de medicamento que puede agregarse a una base de caramelo y ser administrado al paciente vía gragea, está restringido solamente por el sabor, limitaciones de dosis o incompatibilidad química. (Ver capítulo 5.1 página 374).

Métodos especializados tales como dispersión o disolución de fármacos en polietilenglicol aumenta la cantidad de medicamento que puede incluirse en una base de caramelo (ver capítulo 5.1 página 374).

B. Anestésicos Locales

Ejemplos de los anestésicos locales más usados en grageas de caramelo sólido (Ver capítulo 5.1 página 374).

C. Antihistamínicos

Ejemplos de antihistamínicos más utilizados en grageas (ver capítulo 5.1 página 376)

D. Antitusivos

Ejemplos de antitusivos utilizados en grageas (Ver capítulo 5.1 página 377).

Figura N° 75. Preparación de una granulación de libre flujo de medicamentos insolubles o de alto punto de fusión con un solvente adecuado y recuperado

molido facilita la incorporación dentro de la base de caramelo. (Ver capítulo 5.1 página 378).

E. Analgésicos

Analgésicos más empleados para formularse en forma de gragea (Ver traducción página 379)

F. Descongestionantes

Descongestionantes que se incluyen en ésta forma farmacéutica (Ver capítulo 5.1 página 380)

II. Procesamiento

A. Cocción

(Ver capítulo 5.1 página 381).

Estufas a Fuego

(Ver capítulo 5.1 página 381).

Figura N° 76. Cálculo de la temperatura, vacío y contenido de humedad en la cocción de caramelo (ver capítulo 5.1 página 382).

Figura N° 77. Esquema del método de cocción a fuego abierto para fabricación de base de caramelo sólida. (Ver capítulo 5.1 página 382).

Figura N° 78. Esquema de una mezcladora a fuego atmosférica. (Ver capítulo 5.1 página 383).

Instrucciones de uso de la Maquinaria (ver capítulo 5.1 página 383).

Figura N° 79. Incinerador atmosférico a gas. (Ver capítulo 5.1 página 384).

Estufas Atmosféricas de Alta Velocidad

(Ver capítulo 5.1 página 384).

Figura N° 80. Incinerador de aire forzado. (Ver capítulo 5.1 página 385).

Figura N° 81. Esquema de una estufa atmosférica de alta velocidad con mezclador. (Ver capítulo 5.1 página 385).

Estufas al Vacío

(Ver capítulo 5.1 página 386).

B. Estufas por Lotes

(Ver capítulo 5.1 página 386).

Figura N° 82. Esquema de una estufa por lotes al vacío con mezclador y caldera de recepción. (Ver capítulo 5.1 página 385).

C. Estufas de Azúcar Puro

(Ver capítulo 5.1 página 387).

D. Estufas de Vacío Estándar

(Ver capítulo 5.1 página 387).

Figura N° 83. Esquema de una estufa de vacío del lote universal. (Ver capítulo 5.1 página 387).

Figura N° 84. Estufas de lote universal de vacío. (Ver capítulo 5.1 página 388).

Estufa de procesamiento de lote continuo

(Ver capítulo 5.1 página 388).

Preestufas. (Ver capítulo 5.1 página 388).

Figura N° 85. Preestufas para producción de 650 a 2710 libras de azúcar más glucosa por hora. (Ver capítulo 5.1 página 389).

Figura N° 86. Dibujo esquemático de la preestufa Hansella Solvomat. (Ver capítulo 5.1 página 389).

Figura N° 87. Vista interna de una preestufa Hansella. (Ver capítulo 5.1 página 391).

E. Máquinas de Cocción

(Ver capítulo 5.1 página 391).

Figura N° 88. Preestufa Hansella. (Ver capítulo 5.1 página 392).

Figura N° 89. Estructura completa de cocción de base de caramelo. (Ver capítulo 5.1 página 393).

Figura N° 90. Diagrama de flujo de proceso simplificado para un sistema de cocción continua (Ver capítulo 5.1 página 394).

F. Principio de Fabricación de Base de Caramelo

(Ver capítulo 5.1 página 395).

Figura N° 91. Máquina de cocción al vacío. (Ver capítulo 5.1 página 395).

Tabla N° 66 Especificaciones Técnicas para Tres Estufas de Base de Caramelo al Vacío Hamac- Hansella (Ver capítulo 5.1 página 396).

Figura N° 92. Esquema de la secuencia de la cocción al vacío de base de caramelo. (Ver capítulo 5.1 página 397).

Algunas técnicas comunes al uso de estufas en fabricación de grageas (Ver capítulo 5.1 página 397).

Las ventajas de la cocción continua al vacío son: (1) un bajo contenido de humedad final con una pequeña inversión-menor del 2%) la inversión se mantiene aún a través de la producción debido a que él la cocción es rápida); (2) se evita la caramelización; (3) la consistencia de todos los lotes es más flexible para el procesamiento subsecuente.

G. Mezclado

(Ver capítulo 5.1 página 398).

Figura N° 93. Diagrama de flujo del proceso completo para un sistema de cocción usado en estufas continuas y automáticas. (Ver capítulo 5.1 página 398).

Figura N° 94. Estufa de base de caramelo al vacío. La balanza está disponible para revisar el peso de cada lote de base de caramelo. (Ver capítulo 5.1 página 399).

Figura N° 95. Base de caramelo completa siendo transferida a un contenedor de pesado. (Ver capítulo 5.1 página 400).

Figura N° 96. Operador transfiriendo la base de caramelo cocida al mezclador. (Ver capítulo 5.1 página 400).

Figura N° 97. Máquina mezcladora tipo arado. (Ver capítulo 5.1 página 401).

Figura N° 98. Mezclador de de tipo arado. (Ver capítulo 5.1 página 402).

Figura N° 99. Mezclado asistido por el operador utilizando una barra de mezclado de acero inoxidable. (Ver capítulo 5.1 página 402).

Figura N° 100. Base de caramelo después que los arados laterales han comprimido la masa. (Ver capítulo 5.1 página 403).

Figura N° 101. Preparación de la mezcla de sabor, medicamento y recuperado molido en base a un lote individual. (Ver capítulo 5.1 página 404).

Figura N° 102. Preparación de la mezcla de sabor, medicamento, acidulante y recuperado molido como una premezcla maestra que puede ser subdividida en cantidades adecuadas para su incorporación dentro de porciones individuales de 10 lb de base de caramelo cocida. (Ver capítulo 5.1 página 405).

Figura N° 103. Mezcla de sabor, recuperado molido, acidulante y medicamento siendo subdividida en cantidades adecuadas para su incorporación dentro de base de caramelo cocida individual. (Ver capítulo 5.1 página 406).

Figura N° 104. Grageas rechazadas debido a dificultades de fabricación son molidas a un rango de tamaño de partícula de 20 a 50 mesh. (Ver capítulo 5.1 página 407).

H. Formación de Lote

(Ver capítulo 5.1 página 407).

Figura N° 105. Base de caramelo mezclada sobre la mesa de templado previo a la formación de lote. (Ver capítulo 5.1 página 408).

Figura N° 106. Esquema de la operación de formación de lote. Y su respectiva explicación (Ver capítulo 5.1 página 408).

Figura N° 107. Base de caramelo que después de ser formada es alimentada dentro de los rodillos de calibrado de un formador de lote. (Ver capítulo 5.1 página 409).

Figura N° 108. Formador de lote de base de caramelo Hansella. Y sus características (Ver capítulo 5.1 página 409).

I. Calibración de Cordón

(Ver capítulo 5.1 página 409).

Figura N° 109. Formador de lotes y unidad de calibración de cordón. (Ver capítulo 5.1 página 410).

Explicación extensa del funcionamiento del calibrador de cordón (Ver capítulo 5.1 página 410).

Figura N° 110. El cordón de caramelo es alimentado a través de los rodillos de calibración. (Ver capítulo 5.1 página 411).

Figura N° 111. Calibrador de cordón Hansella. (Ver capítulo 5.1 página 412).

Finalización del proceso de calibración de cordón de base de caramelo (Ver capítulo 5.1 página 412).

J. Papel del Operador de Plasticidad

Esta función es la preocupación del operador de plasticidad, llamado así debido a que en el momento en que la base de caramelo deja el formador de lotes, se encuentra en un estado pastoso y similar al plástico. Descripción de funciones (Ver capítulo 5.1 página 412).

K. Formación de Grageas

La cordón de caramelo es alimentada dentro de un juego final de rodillos de calibración después de que sea descargada del formador del lote y el calibrador de cordón (Figura N° 112), y desde ahí hacia la cabeza rotatoria de matrices equipada con émbolos y cámaras guía (Figura N° 114 y 115). Las grageas formadas luego son alimentadas dentro de un cinturón distribuidor (Figura N° 116) que somete a las grageas al enfriamiento intensivo inicial y vibración, para prevenir cualquier deformación de las grageas que aún se encuentran en estado plástico.

Figura N° 112. Esquema de la operación de formación de lotes, calibración de cordón y formación de grageas (Ver capítulo 5.1 página 413).

Figura N° 113. Matrices de formación de grageas equipadas con émbolos y cámaras guía. (Ver capítulo 5.1 página 414).

Figura N° 114. Instalación de matrices formadoras de grageas dentro de una máquina formadora de grageas automática Uniplast. (Ver capítulo 5.1 página 414).

Figura N° 115. Uniplast 160C: máquina formadora de grageas automática, vista abierta. (Ver capítulo 5.1 página 415).

Precauciones que deben tenerse en cuenta al formar las grageas (Ver capítulo 5.1 página 415).

L. Enfriamiento

(Ver capítulo 5.1 página 415).

Figura N° 116. Máquina formadora de gragea automática. (Ver capítulo 5.1 página 416).

Figura N° 117. Máquina formadora de grageas Super Robust produce grageas de caramelo sólidos de todas las formas y tamaños sin juntas. (Ver capítulo 5.1 página 417).

Finalización del proceso de formación de grageas; algunos consejos prácticos (Ver capítulo 5.1 página 417).

M. Calibración de Grageas

La calibración de grageas es la operación donde todo el material de mayor o menor tamaño es removido, dejando solamente aquellas grageas del tamaño especificado. (Ver capítulo 5.1 página 417).

Figura N° 118. Máquina formadora de gragea Super Robust. Pueden formarse de 925 a 1675 lb de grageas por hora. (Ver capítulo 5.1 página 418).

Figura N° 119. Máquina formadora Super Rostoplast produce grageas en un amplio rango de tamaños y formas. (Ver capítulo 5.1 página 419).

Figura N° 120. Uniplast 160C: máquina formadora de grageas automática, vista cerrada. (Ver capítulo 5.1 página 420).

Figura N° 121. Esquema de la operación de formación de grageas. (Ver capítulo 5.1 página 420).

Figura N° 122. Esquema de la operación de formación de grageas y enfriamiento. (Ver capítulo 5.1 página 421).

Figura N° 123. Túnel de enfriamiento de correas múltiples. (Ver capítulo 5.1 página 421).

Factores determinantes que deben atenderse durante la formación y la calibración de grageas (Ver capítulo 5.1 página 422).

Figura N° 124. Las grageas enfriadas son transferidas a un elevador para que se muevan hacia los rodillos de calibrado. (Ver capítulo 5.1 página 422).

Figura N° 125. Operación de calibrado de grageas. (Ver capítulo 5.1 página 423).

Manejo de rechazos durante la operación de calibración (Ver capítulo 5.1 página 423).

N. Almacenamiento de Grageas

(Ver capítulo 5.1 página 423).

O. Estufa de Proceso Continuo

(Ver capítulo 5.1 página 423).

Método de Operación

Se presenta esquemáticamente la operación de una estufa de proceso continuo. (Ver capítulo 5.1 página 424).

Figura N° 126. Estufa de proceso continuo. (Ver capítulo 5.1 página 424).

Figura N° 127. Esquema de una estufa de proceso continuo. (Ver capítulo 5.1 página 425).

Resolución de problemas de producción (Ver capítulo 5.1 página 426).

Mezclado de Arado y Rodillo

(Ver capítulo 5.1 página 426).

Figura N° 128. Estufa con unidad de remoción continua de azúcar. (Ver capítulo 5.1 página 427).

Figura N° 129. Mezclador de arado y rodillo. (Ver capítulo 5.1 página 428).

El tipo de mezclado menos energético se encuentra con problemas de de arado y rodillos limita la cantidad y consistencia del material que puedes mezclado eficientemente dentro de la base de caramelo. Otros conflictos acompañados de sugerencias de resolución (Ver capítulo 5.1 página 428).

Procedimientos de Adición de Color y Medicamentos

(Ver capítulo 5.1 página 428).

Figura N° 130. Estufa de proceso continuo. (Ver capítulo 5.1 página 429).

Producción de Base de Caramelo

(Ver capítulo 5.1 página 429).

Ventajas de la Estufa de Proceso Continuo

(Ver capítulo 5.1 página 430).

Desventajas de la Estufa de Proceso Continuo

(Ver capítulo 5.1 página 430).

Resumen extenso de inconvenientes de la técnica, algunos criterios de elección de método a emplear y algunas sugerencias de resolución para los problemas específicos de producción (Ver capítulo 5.1 página 431).

Grageas de Rechazo

Existen dos razones para la formación de niveles más altos de grageas de rechazo cuando son fabricados productos medicados en la estufa de proceso continuo que cuando son producidos a través de un proceso de lotes: (1) dificultades de adición de sabor; (2) la posibilidad de la producción de una base de caramelo no uniforme puede producir grageas con niveles de fármaco, sabor o color fuera de especificación. (Ver capítulo 5.1 página 432).

Resumen

La cantidad de recuperado de gragea producido puede exceder la cantidad que puede adicionarse fácilmente de nuevo al proceso (18 a 22%) a menos que pueden instituirse controles ajustados sobre todo los aspectos de la producción de grageas medicadas en una estufa de proceso continuo. Cuando esta situación ocurre, no es práctico-desde un punto de vista de costos de materias primas-fabricar grageas medicadas con este procedimiento. La cantidad de recuperado formado no debe exceder el 10% del producto fabricado si se mantienen controles rígidos en la cantidad de base de caramelo producida por minuto y adición de sabor, color y medicamento, también como las operaciones de formado, enfriado y calibración de grageas.

La estufa de proceso continuo ofrece muchas ventajas en la producción de alta velocidad de grageas medicadas que poseen características organolépticas mejoradas con una vida de anaquel extendida. Este método de fabricación requiere una vigilancia más cercana sobre todo los aspectos asociados con la fabricación de productos de lo que es necesario con el método por lotes debido

a que un error humano o mecánico durante la producción puede volver hasta 15 o 20,000 lb de producto terminado en recuperado de gragea.

III. Formulaciones (Grageas de Caramelo Sólido)

Las siguientes formulaciones representan varios métodos de fabricación de grageas de caramelo sólido medicadas.

A. Método de Adición Medicamento-Saborizante-Recuperado Molido

Ejemplo 96: Grageas Antihistamínicas (4 mg por gragea de 2.5 g) (Ver capítulo 5.1 página 433).

B. Adición Directa de Medicamento

Ejemplo 97: Grageas Analgésicas (162.5 mg por gragea de 4.0 g) (Ver capítulo 5.1 página 434).

C. Adición de Medicamento vía Granulación

Ejemplo 98: Grageas Antitusivas-Descongestionantes (7.5 y 18.5 mg por gragea de 3.5 g) (Ver capítulo 5.1 página 435).

D. Adición de Granulación Dual para Reducir Incompatibilidades Químicas

Ejemplo 99: grageas descongestionantes (15.0 mg por gragea de 4.0 g) (Ver capítulo 5.1 página 435).

E. Adición de Recuperado Líquido con Color (10% Recuperado)

Ejemplo 100: Grageas Antihistamínicas (10.0 mg por gragea de 2.5 g) (Ver capítulo 5.1 página 436).

F. Adición de Recuperado Líquido con Color y Medicamento

Ejemplo 101: Gragea Anestésica (2.4 mg por gragea de 3.5 g) (Ver capítulo 5.1 página 436).

IV. Empaque

Los caramelos sólidos son higroscópicos y propensos a absorber humedad de la atmósfera. Los confites, cuando se expone a condiciones húmedas, son susceptibles a la granulación y a la adherencia, resultando en un producto con un atractivo reducido para el consumidor. La absorción de humedad en grageas medicadas puede también resultar en una descomposición del fármaco debido a la interacción del medicamento con la base de caramelo, sabor o acidulante. (Ver capítulo 5.1 página 437).

A. Envoltura de Racimo Individual

(Ver capítulo 5.1 página 437).

Figura N° 131. Grageas envueltas individualmente en forma de racimo. (Ver capítulo 5.1 página 438).

Dos desventajas asociadas con el uso de envoltura en racimo son: (1) una tendencia de la porción de celofán del laminado en el aluminio a pegarse a la gragea durante un almacenamiento prolongado a una elevada humedad); (2) el tiempo extra que he la envoltura en forma de racimo agrega a la operación de empaque. (Ver capítulo 5.1 página 438).

B. Contenedor

El contenedor ofrece a las grageas protección del quebrado durante el tránsito (figura N° 131) y provee un vehículo conveniente para su transporte. (Ver capítulo 5.1 página 438).

Figura N° 132. Máquina de envoltura en racimo de grageas. (Ver capítulo 5.1 página 439).

Figura N° 133. Máquina de envoltura en racimo de grageas. (Ver capítulo 5.1 página 439).

Figura N° 134. Caja de cartón exterior que protección a los ofrece los contenedores de comercialización durante la estadía en bodega, almacenamiento y embarque. (Ver capítulo 5.1 página 440).

Desventajas (Ver capítulo 5.1 página 440).

C. Recubrimiento de Cartón

(Ver capítulo 5.1 página 440).

Figura N° 135. Empaques comerciales de producción. (Ver capítulo 5.1 página 441).

Figura N° 136. Cartón recubierto. (Ver capítulo 5.1 página 441).

D. Envoltura combinada (Ver capítulo 5.1 página 442).

E. Bolsas de Aluminio

Quizás la mejor protección que puede proveerse a una gragea medicada es el empaque en una bolsa de aluminio sellada por calor (Ver capítulo 5.1 página 442).

Figura N° 137. Recubrimiento combinado. (Ver capítulo 5.1 página 442).

Métodos de control de calidad para éste tipo de empaque (Ver capítulo 5.1 página 443).

Figura N° 138. Bolsas de aluminio. (Ver capítulo 5.1 página 443).

Figura N° 139. Grageas granuladas. (Ver capítulo 5.1 página 444).

Desventajas de las grageas empacadas en bolsas de papel aluminio (Ver capítulo 5.1 página 444). Ejemplos de algunas envolturas de cartón y materiales de recubrimiento combinado con sus características físicas están contenidos en la Tabla N° 67. Ejemplos de las características de granulación de las grageas almacenadas en varios contenedores con diferentes recubrimientos son presentados en la Tabla N° 68 y Figura N° 71. (Ver capítulo 5.1 página 444).

V. Grageas de Tabletas Comprimidas

Esta sección, dedicada a describir la preparación de grageas de tabletas comprimidas, incluye muchas facetas cubiertas en otros capítulos de este texto. (Ver capítulo 5.1 página 444).

Tabla N° 67: Propiedades Físicas de las Películas de Empaque Seleccionadas (Ver capítulo 5.1 página 445).

Tabla N° 68: Efecto de la envoltura sobre la granulación de grageas almacenadas (Ver capítulo 5.1 página 447).

Información de aseguramiento de la calidad y bioequivalencia de los fármacos incorporados en grageas (Ver capítulo 5.1 página 448).

A. Razonamiento para Preparación de Gragea de Tabletas Comprimidas

(Ver capítulo 5.1 página 448).

Factores que influyen en la preparación:

-Las altas temperaturas (Ver capítulo 5.1 página 448).

-La reactividad de la base de caramelo con medicamentos (Ver capítulo 5.1 página 448).

-La dosis terapéutica de medicamento requerida (Ver capítulo 5.1 página 448).

Puede que no estén disponibles una base de caramelo y equipo de formación de grageas adecuadas (Ver capítulo 5.1 página 448).

Una formulación alternativa adecuada puede ser la gragea de tableta comprimida (Ver capítulo 5.1 página 449).

La incorporación de medicamentos dentro de una gragea de tableta comprimida puede mostrar algunos problemas que están asociados con la base de caramelo sólido. (Ver capítulo 5.1 página 449).

La gragea comprimida puede prepararse a través de la técnica histórica de granulación húmeda o por compresión directa. (Ver capítulo 5.1 página 449).

Materias Primas

La adición de materias primas a las grageas comprimidas está determinada por los efectos de las materias primas en la compresión de la tableta, desintegración, erosión, sensorial paladar y características del flujo de polvo o granulación.

Los siguientes materiales son esenciales para la preparación de un producto farmacéuticamente elegante cuando se formula una gragea de tableta

comprimida [31]: (1) base de tableta o vehículo; (2) aglutinante; (3) sabor; (4) colores; (5) lubricantes; (6) medicamentos.

La preparación de la base de caramelo también requiere un conocimiento de las materias primas y los procedimientos de fabricación.

Bases de Tableta o Vehículo

Esta es la base para cualquier formulación de tableta. Los materiales elegidos para su incorporación dentro de la base de tabletas determinarán el método final de la preparación de la tableta (granulación humedad o compresión directa) tanto como las características fisicoquímicas finales que pueden ser asociadas con el producto.

Azúcar

Formas de uso (ver capítulo 5.1 página 450).

Ventajas del uso de azúcar (ver capítulo 5.1 página 450).

Vehículos Modificados de Dextrosa y Sacarosa

(Ver capítulo 5.1 página 450)

Algunos ejemplos de vehículos modificados de tableta que se encuentran actualmente disponibles se incluyen aquí.

Vehículos Libres de Azúcar

Desventajas del uso de azúcares (ver capítulo 5.1 página 452)

Los vehículos de base de de tableta libre de azúcar más comúnmente usados incluyen los tres que se describen a continuación.

Manitol, Sorbitol (ver capítulo 5.1 página 452)

Polietilenglicol 3920 y 6000 (ver capítulo 5.1 página 453)

Otros Diluyentes

Otros diluyentes adecuados para su inclusión dentro de una base de gragea de tableta comprimida incluye el fosfato dicálcico (Emcompress), sulfato de calcio (Terra alba), carbonato de calcio y lactosa, Celulosa microcristalina (Avicel) (ver capítulo 5.1 página 454)

Aglutinantes

Describe la función y generalidades del aglutinante.

Algunos consejos para la inclusión de aglutinantes en la formulación de los núcleos. (Ver capítulo 5.1 página 454)

Tabla N° 69 Características Físicas de los Componentes Utilizados como Diluyentes de Base (ver capítulo 5.1 página 454).

Las acciones correctivas requeridas para mejorar las granulaciones de compresión directa pueden incluir: (1) la adición de más base de tableta a una concentración de medicamento menor; (2) la incorporación de materiales adjuntos diseñados para mejorar la calidad de compresión. Una desventaja mayoritaria de adicionar más vehículos de tableta es el incremento en el tamaño y peso finales de la tableta. La alternativa, si ninguna de las aproximaciones anteriores prueba ser aceptable, puede ser la conversión de la preparación a una base de tableta granulada por vía húmeda.

Aclaraciones importantes en cuanto al uso correcto de los aglutinantes (ver capítulo 5.1 página 454).

Sabores

Describe la importancia de obtener un producto de sabor agradable, la química de los sabores incorporados para minimizar interacciones con el medicamento.

Factores que deben considerarse al escoger un saborizante para una formulación de una gragea de tableta (ver capítulo 5.1 página 457)

La probabilidad de interacciones medicamento-saborizante es disminuida con la adición de saborizantes secados por aspersion a la granulacion medicada.

Colores

Indicaciones de usos de colorantes solubles o Lakolene (ver capítulo 5.1 página 458). Indicaciones para la incorporacion de un colorante Lakolene (ver capítulo 5.1 página 458)

Un método que puede usarse para agregar colorantes solubles en agua a una granulacion de compresion directa en situaciones donde el uso de colorantes Lakolene está contraindicado (ver capítulo 5.1 página 458)

Lubricantes

La función de un lubricante como un componente de una granulacion de tableta está dividida en tres áreas específicas: (1) lubricación de las partículas individuales para ayudar en la liberación de la tableta de la pared de la matriz; (2) propiedades anti adhesivas que faciliten la liberación del material de tableta

de las caras de los punzones superior e inferior; (3) propiedades deslizantes para mejorar el flujo del material desde la tolva de polvos hasta la mesa de la máquina y dentro de las matrices.

Una adición de materiales especializados (deslizantes) que mejorarán las características de flujo del polvo o del gránulo está indicada cuando se alcanza un nivel de lubricante que imparte características de lubricación efectivas a la granulación, pero aún persisten problemas de flujo inaceptable o llenado no uniforme de la matriz. Ejemplos de estos materiales. (Ver capítulo 5.1 página 459)

Inconvenientes del uso de lubricantes y/o deslizantes (ver capítulo 5.1 página 459)

Medicamentos

La granulación de gragea de tableta comprimida, debido a sus características totales y de compresión, aceptará de 20 a 60% de ingrediente activo como parte del vehículo. (Ver capítulo 5.1 página 459)

Tipos de medicamentos bien tolerados en una gragea comprimida (ver capítulo 5.1 página 460)

Métodos para evitar incompatibilidades de los ingredientes activos, tanto con una base medicamentosa y también con componentes de sabor o de la base de gragea (ver capítulo 5.1 página 460)

VII. Fabricación: Secuencia de Compresión

La fabricación de una gragea de tableta comprimida sigue todas las líneas guía básicas de la compresión de tabletas en una prensa rotatoria de tabletas (ver capítulo 5.1 página 460).

A. Llenado de Matriz

El llenado de matriz es el paso de la operación de compresión donde la granulación abandona la tolva de almacenamiento y es transferida por gravedad o por flujo forzado de alimentación hacia el marco de alimentación. (Ver capítulo 5.1 página 460)

Figura N° 140. Pasos básicos para la compresión de tabletas. (Ver capítulo 5.1 página 461)

La Reformulación individual requerirá de ajustes diferentes para optimizar las condiciones de llenado de matriz, algunas de las cuales incluyen:

Mejorar la calidad de llenado de la matriz en casos donde los problemas antes mencionados de dureza de tableta no uniforme, friabilidad o ajustes de peso están relacionados al llenado de matriz. (Ver capítulo 5.1 página 461)

La densidad total de varios ingredientes adicionados a la granulación debe mantenerse tan cercana como sea posible. (Ver capítulo 5.1 página 461)

La cantidad de polvo fino presente en una granulación debe controlarse. (Ver capítulo 5.1 página 461)

B. Ajuste de Peso

Se realiza por medio del punzón inferior (Ver capítulo 5.1 página 462)

El ajuste de peso de la máquina es determinado por el peso del producto deseado, la calidad del flujo de la granulación y la densidad de la formulación. (Ver capítulo 5.1 página 462)

C. Dureza de Compresión

Describe la relación entre la granulación y la dureza de la tableta. Las granulaciones de tabletas poseen fuerzas de enlace que producen tabletas duras con un mínimo de presión aplicada por un corto período de tiempo son las más adecuados para su producción en una prensa de tableta de alta velocidad (figuras 141-143). Las fuerzas de compresión menores se reducen el desgaste en el equipo de tableteado y en la tableteadora (figura N° 144).

El fenómeno llamado decapado o laminación resulta cuando las partículas fallan en adherirse bajo compresión. . (Ver capítulo 5.1 página 462)

Las tres razones mayoritarias por las que ocurre el decapado o laminado incluyen las siguientes:

Aglutinante insuficiente, humedad o fuerzas cohesivas entre gránulos

Aglutinante (ver capítulo 5.1 página 462)

Figura N° 141. Modelo de Stokes 551 prensa rotatoria de tableteado. (Ver capítulo 5.1 página 463)

Tabla N° de especificaciones.

Figura N° 142. Prensa rotatoria de tableta de doble lado Stokes modelo DD-2. (Ver capítulo 5.1 página 464) Tabla N° de especificaciones.

Figura N° 143. Prensa rotatoria de tabletas Stokes modelo 323. (Ver capítulo 5.1 página 465) Tabla N° de especificaciones.

Figura N° 144. Grageas de tabletas comprimidas. (Ver capítulo 5.1 página 466) Tabla N° de especificaciones.

Humedad (Ver capítulo 5.1 página 466)

Fuerzas Cohesivas (Ver capítulo 5.1 página 466)

Presión Excesiva durante la Compresión

(Ver capítulo 5.1 página 467)

Aire Atrapado

(Ver capítulo 5.1 página 467)

D. Eyección de Tableta

(Ver capítulo 5.1 página 467)

Muchos de los problemas asociados con la eyección de las tabletas están relacionados con el lubricante y caen dentro de dos categorías mayoritarias: (1) falla de lubricante (Ver capítulo 5.1 página 442) debido a la incorporación de un tipo inadecuado o de insuficiente lubricante; (2) adherencia (Ver capítulo 5.1 página 468)

Dos formas adicionales de adherencia incluyen:

Formación de película, Desprendimiento, (Ver capítulo 5.1 página 468)

VII. Formulaciones Típicas (Grageas de Tablet Comprimidas)

Las siguientes formulaciones representan varios métodos de fabricación de grageas de tabletas comprimidas.

A. Técnicas de Granulación Húmeda

Ejemplo 102: Grageas Antitusivas-Anestésicas (Tableta de 2. 5 g) (Ver capítulo 5.1 página 468)

B. Técnicas de Compresión Directa

Ejemplo 103: Primera Capa (1.0 g) de una Gragea Analgésica-Antihistamínicas de Dos Capas (30 g) (Ver capítulo 5.1 página 469)

Ejemplo 104: Segunda Capa (2.0 g) de Gragea Analgésica-Antihistamínicas de dos Capas (3.0 g) (Ver capítulo 5.1 página 470)

VIII. Procedimientos de Control de Calidad

Las pruebas de control de calidad inician con el análisis de las materias primas de la base de caramelo y continúa hasta la operación de empaque final (Ver capítulo 5.1 página 471)

A. Revisiones Generales: Fabricación de la Base de Caramelo

(Ver capítulo 5.1 página 471)

Análisis de Humedad

(Ver capítulo 5.1 página 471)

Método Gravimétrico (Horno de Vacío)

(Ver capítulo 5.1 página 471)

Método Titrimétrico

(Ver capítulo 5.1 página 471)

Método Destilación Azeotrópica (Tolueno o Xileno)

(Ver capítulo 5.1 página 472)

Determinación de Fracciones de Azúcar y Jarabe de Maíz

(Ver capítulo 5.1 página 472)

Método de Equivalente Dextrosa: Método de Titulación Lane Eynon

(Ver capítulo 5.1 página 472)

Figura N° 145. Aparato de humedad de tolueno. (Ver capítulo 5.1 página 472)

Porcentaje de Azúcares Reductores

Estándar

(Ver capítulo 5.1 página 473)

Muestra

(Ver capítulo 5.1 página 473)

Soluciones de Recuperado

Las soluciones de recuperado fabricadas con y sin medicamentos deben someterse a una serie de procedimientos de control de calidad antes de su incorporación dentro del ciclo de cocción de la base de caramelo. (Ver capítulo 5.1 página 473)

Figura N° 146. Refractómetro manual. (Ver capítulo 5.1 página 474)

Figura N° 147. Refractómetro Abbé-3L. (Ver capítulo 5.1 página 475)

Resolución de problemas (Ver capítulo 5.1 página 475)

Revisión de Formado

Mientras las grageas están siendo formadas, se lleva a cabo una revisión continua de peso para asegurarse que el cordón de caramelo es del diámetro apropiado. (Ver capítulo 5.1 página 476)

Revisiones de Enfriado

(Ver capítulo 5.1 página 476)

Revisiones de Calibración

(Ver capítulo 5.1 página 476)

Muestreo

(Ver capítulo 5.1 página 477)

B. Pruebas Microbiológicas

Resumen extenso sobre indicaciones, pruebas y métodos microbiológicos (Ver capítulo 5.1 página 477)

C. Liberación del Producto

Control de calidad libera el producto es aprobado para empaque y distribución.

D. Pruebas de Estabilidad

(Ver capítulo 5.1 página 477). Las pruebas de estabilidad no son una prueba rutinaria de control de calidad, en lugar de eso son herramientas analíticas para determinar la vida de anaquel y efectiva del producto.

E. Relación de Arrhenius

(Ver capítulo 5.1 página 478)

F. Pruebas de Temperatura Elevada y Humedad Elevada

(Ver capítulo 5.1 página 479)

G. Estabilidad del Sabor

(Ver capítulo 5.1 página 479)

H. Estabilidad Física

(Ver capítulo 5.1 página 479)

Color. (Ver capítulo 5.1 página 480)

Olor. (Ver capítulo 5.1 página 480)

Gusto. (Ver capítulo 5.1 página 480)

Granulación. (Ver capítulo 5.1 página 480)

Apariencia de la envoltura en racimo. (Ver capítulo 5.1 página 480)

5.3 DIAGRAMA DE FLUJO

5.3.1 CONSIDERACIONES

Se ha elegido el proceso de granulación húmeda para el desarrollo de la presente técnica y diagrama de flujo debido a que es el método más conveniente para las condiciones existentes del laboratorio de Tecnología Farmacéutica, tomando en cuenta la finalidad pedagógica de la misma.

5.3.1.2 FORMULA, TECNICA Y CALCULOS

Tabletas de Fenobarbital

Ingredientes	Cantidad por tableta	Cantidad por 10,000 tabletas
Fenobarbital	65 mg	650 g
Lactosa (Polvo fino)	40 mg	400 g
Pasta de almidón al 10%	4 mg	40 g
Almidón (seco)	10 mg	100 g
Talco	10 mg	100 g
Estearato de magnesio	4 mg	40 g

Mezclar el fenobarbital, la lactosa y la pasta de almidón al 10%. Granular pasando a través de un tamiz # 81 cm^2 y secar a 60 °C. Una vez seco, pasar nuevamente a través de un tamiz # 81 cm^2 ; agregar el almidón seco y talco; mezclar bien utilizando un mezclador en V durante 30 minutos y finalmente, agregar el estearato de magnesio, mezclar por 15 minutos y comprimir usando punzones estándar #8.

5.3.1.3 CALCULOS

TABLETAS DE FENOBARBITAL DE 65 mg

$$\text{Número de tabletas: } \frac{\text{Cantidad de P.A}}{\text{Cantidad Rotulada}} = \frac{650\text{g}}{0.065\text{g}} = \mathbf{10,000 \text{ tabletas}}$$

$$\text{Peso de Tableta: } \frac{\text{Cantidad de mezcla}}{\text{Número de tabletas}} = \frac{1330\text{g}}{10,000} = \mathbf{0.133 \text{ g}}$$

De acuerdo al peso de tableta, se utilizará un punzón de 8 mm para la operación de tableteado.

Variación de peso: $\pm 7.5\%$

$$0.133\text{g} \pm 7.5\% (0.009975 \text{ g} \sim 0.001\text{g})$$

Límites de peso: Límite Superior: **0.134g**

Medio: 0.133g


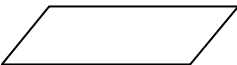


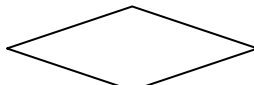
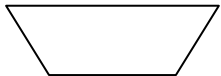
Límite Inferior: **0.132g**

De acuerdo al peso, las tabletas deben tener una dureza de 1.4 KgF. Además, basado en el peso de tableta, éstas deberán granularse a través de un tamiz # 81 cm^2 .

RESUMEN DE RESULTADOS POR TABLAS

Dureza	1.4 \pm 0.05 KgF
No. De Punzón	8
No. De malla	81 cm^3

5.3.1.4 SIMBOLOGIA UTILIZADA

Símbolo	Significado
	Inicio, Final
	Recolección de datos
	Proceso
	Generación de un documento
	Punto de decisión
	Operación Manual

5.3.2 DIAGRAMA DE FLUJO GENERAL DE PROCESO DE FABRICACION DE TABLETAS MEDIANTE GRANULACION HUMEDA

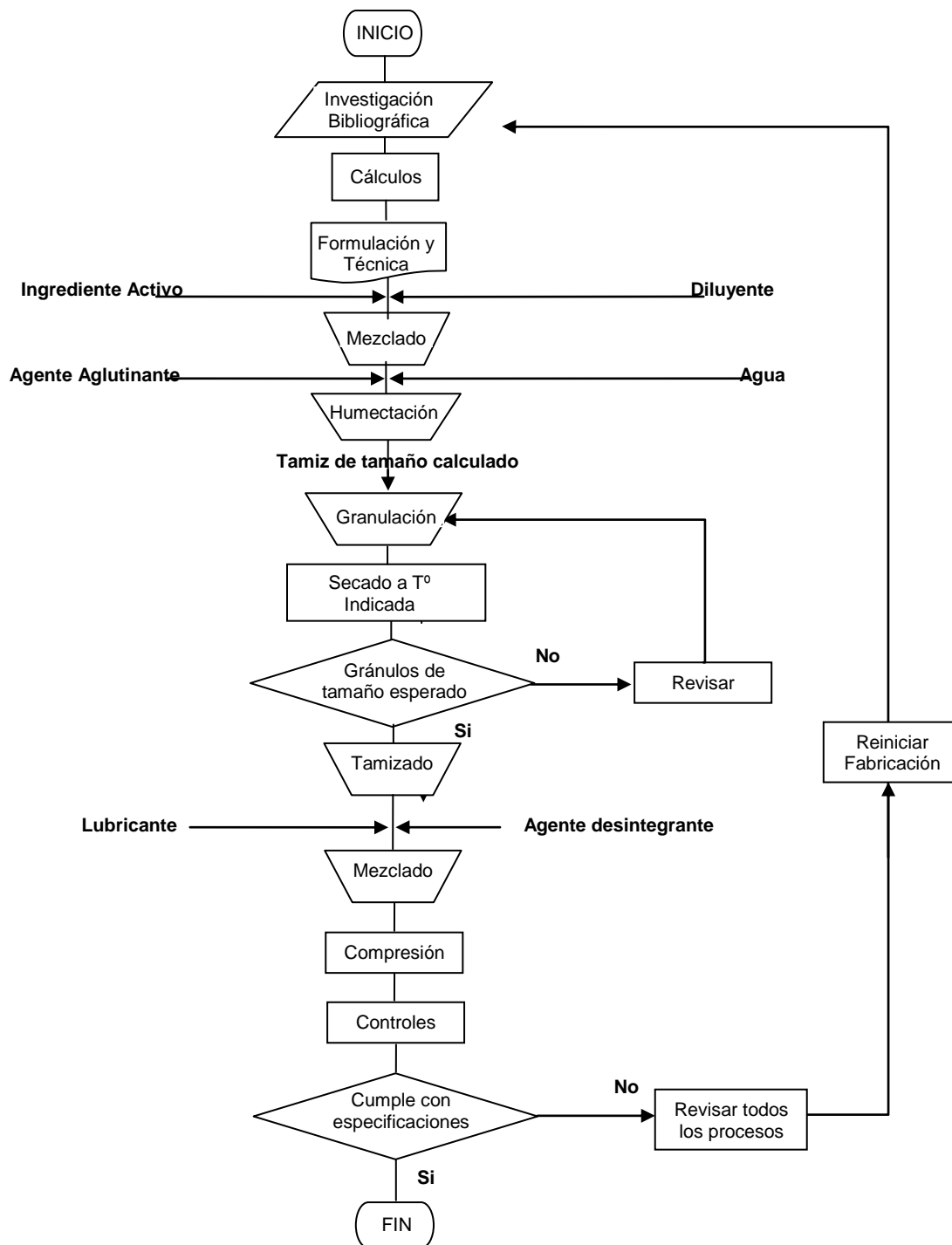


Figura N° 148. Diagrama de flujo general de proceso de fabricación de tabletas mediante granulación húmeda

5.3.3 DIAGRAMA DE FLUJO ESPECIFICO DE PROCESO DE FABRICACION DE TABLETAS DE FENOBARBITAL

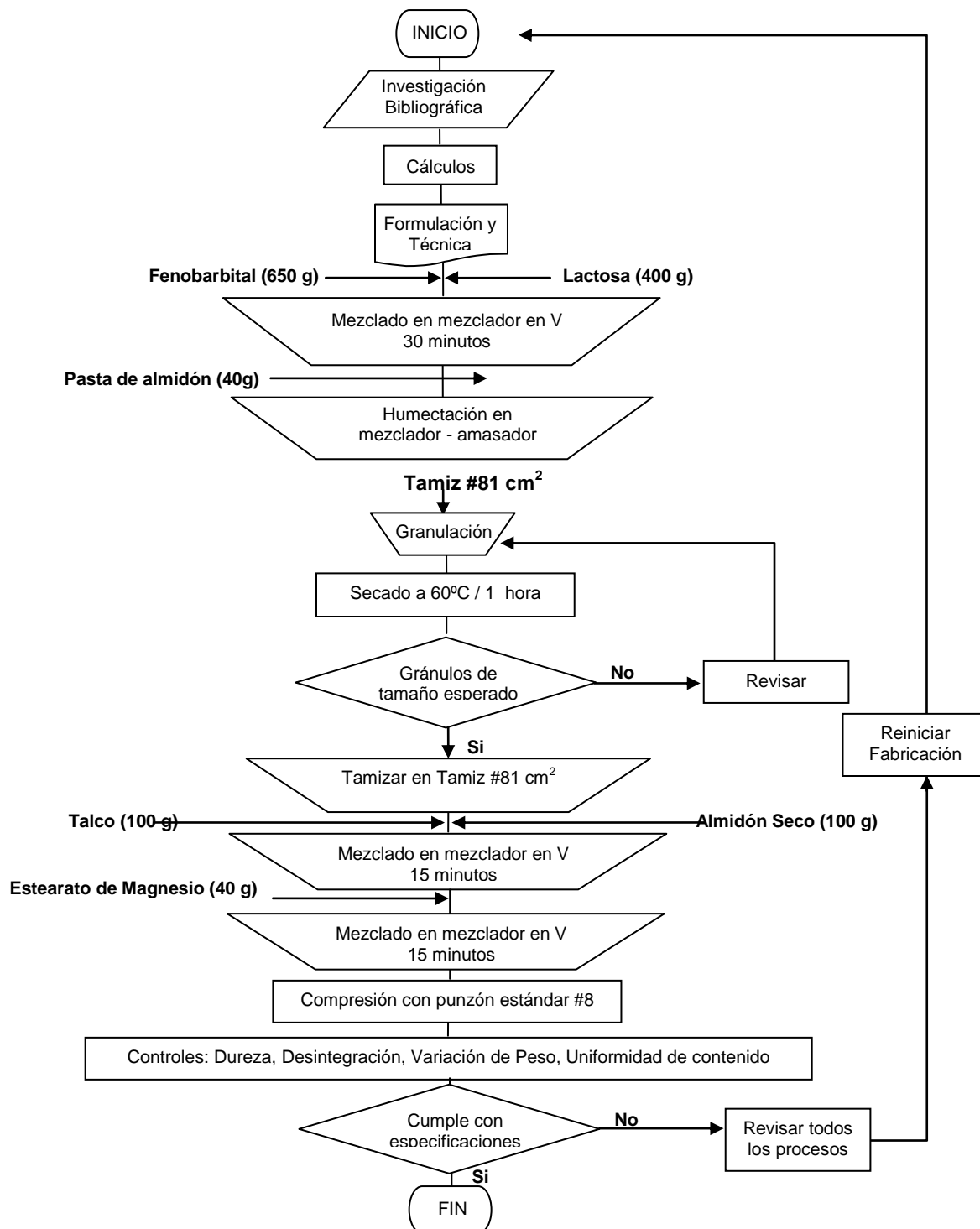


Figura N° 149. Diagrama de flujo específico de proceso de fabricación de tabletas de fenobarbital

VI. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

6. INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

- 6.1 La redacción del compendio analítico aplicado al laboratorio de Tecnología Farmacéutica a partir de la traducción del libro: “Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets” Tomo I arroja resultados que podrán ser retomados en futuras investigaciones de la misma naturaleza; se introducen términos técnicos poco conocidos, pero que pueden resultar de gran utilidad en la práctica de la Tecnología Farmacéutica en la Universidad de El Salvador.

- 6.2 El formato del compendio permite una lectura ágil del mismo para establecer líneas guías de estudio específicas para que el lector pueda centrarse en temáticas de interés individual o relacionadas a un problema práctico definido, para, posteriormente referirse a la obra traducida ampliando de esta manera la temática resumida en el compendio.

- 6.3 La traducción de la obra “Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets” Tomo I, que es un resultado indirecto del presente trabajo, es una fuente bibliográfica muy útil para consulta y referencia; representando la parte más teórica y conceptual de la presente investigación; en ella se tratan a profundidad algunos temas importantes que por cuestiones curriculares no pueden incluirse en los programas de la cátedras de Tecnología

Farmacéutica; pero que también pueden contribuir significativamente al aprendizaje más completo de ésta área de la farmacia.

- 6.4 Las temáticas desarrolladas en toda la obra son de suma importancia en el campo curricular de la asignatura de Tecnología Farmacéutica; cada uno de los capítulos trata de forma particular y bien estructurada las diversas variantes que existen en el área de sólidos, específicamente de las tabletas; aunque los equipos descritos en la obra no son actuales, los principios básicos de cada uno siguen siendo vigentes y pueden ser aplicados a la práctica en la Industria Farmacéutica moderna.
- 6.5 El diagrama de flujo del proceso de fabricación de tabletas en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica es un insumo muy útil para ejemplificar la aplicación de los principios teóricos a la práctica cotidiana de la producción en farmacia. Este podrá ser utilizado como un lineamiento general acerca de las operaciones unitarias que comprende el proceso de fabricación de tabletas en el área de sólidos y con la maquinaria específica con que cuenta el laboratorio. El diagrama puede ayudar al estudiante en la resolución de problemas de adaptación de técnicas teóricas en bibliografía enfocado específicamente al laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Universidad de El Salvador.

6.6 El glosario de términos del presente documento tiene una utilidad bastante amplia debido que al acuñar algunos de los términos ingleses más difíciles de traducir o adaptar al castellano; permite que éstas traducciones y/o adaptaciones puedan emplearse para comprender el contexto técnico de documentos similares en idioma inglés, esto, con fines puramente académicos o en el desarrollo de trabajos de investigación de la misma naturaleza.

VII. CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

- 7.1 La traducción y compendio de obras académicas o científico-técnicas de idiomas extranjeros al castellano, requiere de un trabajo conjunto de un equipo multidisciplinario que esté integrado por profesionales de las áreas tratadas en las obras y también por profesionales en traducción de los idiomas originales de los documentos. De esta forma se garantiza la calidad de la traducción, la exactitud y utilidad de la obra traducida en las áreas de estudio específicas de cada una.
- 7.2 El desarrollo de proyectos de traducción y compendio no solamente es una herramienta para maximizar los recursos académicos de La Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador; sino que también, con un enfoque bien dirigido puede contribuir al fortalecimiento de los programas de enseñanza y fuentes de información disponibles para el desarrollo del profesional en farmacia.
- 7.3 Por el contenido teórico y la estructuración de la información de la traducción obra “Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets” Tomo 1

puede aseverarse que se agrega un recurso aprovechable a las fuentes de información bibliográficas con las que cuenta la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador; recurso que de otra manera, sería subutilizado tomando en cuenta el potencial y la cantidad de conocimientos en el área de sólidos que presenta la obra.

- 7.4 El ejercicio de diseño de diagramas de flujo como adaptación de las fuentes teóricas de información a la realidad práctica de un laboratorio de enseñanza o de producción, puede convertirse en un instrumento de desarrollo profesional, permitiendo al estudiante ganar experiencia en la aplicación de la teoría en la investigación y desarrollo de técnicas aplicables en la industria farmacéutica nacional o internacional.

VIII. RECOMENDACIONES

8. RECOMENDACIONES

- 8.1 Promover los trabajos de traducción, compendio y/o análisis de obras en idiomas extranjeros para un mayor aprovechamiento de los recursos con que cuentan actualmente las diversas facultades de la Universidad de El Salvador.
- 8.2 Desarrollar trabajos de investigación similares al presente, para lo cual deberá idealmente formarse un equipo de trabajo conformado por profesionales directores en las áreas de estudio y en la traducción del idioma extranjero, de tal forma que se garantice un resultado útil y a la vez de buena calidad de traducción.
- 8.3 Evaluar la posibilidad de llevar a cabo trabajos de graduación teórico-prácticos que involucren traducciones, conformando equipos conjuntos de traducción con estudiantes pertenecientes a diversas carreras referentes a la temática técnica y al idioma de la obra a traducir.
- 8.4 Promover la lectura del compendio como complemento al estudio en la asignatura de Tecnología Farmacéutica, ampliando conocimientos en

temas de fabricación de sólidos que no pueden tratarse debido al tiempo establecido para el desarrollo curricular.

- 8.5 Iniciar un programa de ejercicios de diseño de diagramas de flujo para la adaptación de técnicas teóricas al proceso de fabricación en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica.

BIBLIOGRAFIA

1. Calkin R. y otros. 1994. La perfumería práctica y principios. 1ª Edición. New York, N.J. Ed. John Wiley & sons. Trad. M.L. Ferrándiz. 317 p.
2. Draelos Z. 1995. Cosméticos en dermatología. 1ª Edición. Inglaterra. Ed. Limusa. Trad. L. Gómez. 228 p.
3. Harry R. G. 1989. Cosmetología moderna. 2ª Edición. Londres. Ed. Reverté S.A. 389 p.
4. Faulí T. 1993. Tratado de Farmacia Galénica. Luzán. Madrid, 321 p.
5. Gennaro A.R. (ed.). 2000. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 20.ª ed. Mack Publishing Company. Easton, USA, 1456 p.
6. Le Hir A. 1995. Farmacia galénica. Masson; Barcelona, España.
7. Vila Jato JL. 1997. Tecnología Farmacéutica. v.2: Formas Farmacéuticas. Síntesis; Madrid, España. p.267
8. Remington. 2000. Farmacia. 20ª Edición. Montevideo Uruguay. Ed. Médica Panamericana. Trad. Editorial Médica Panamericana. V.1, p. 257
9. West T.F. y otros 1996. Perfumes sintéticos, su química y preparación. 2ª Edición. Londres. Ed. Edward Arnold & Co. Trad. H. García. 452 p.
10. http://es.wikipedia.org/wiki/Diagrama_de_flujo (abril 2008)
11. <http://es.wikipedia.org/wiki/Compendio> (abril 2008)

GLOSARIO

TRADUCCION DE LA OBRA: "PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS: TABLETS" TOMO 1

- **Adherencia (*sticking*)** La adherencia también llamada formación de películas o recolección de sobrantes, usualmente se debe a granulaciones lubricadas inadecuadamente o incompletamente secas. Cualquiera de estas permitirá que una porción de la granulación se adhiera a las caras de los punzones.
- **Adherencias (*picking*)** pequeñas abolladuras en la superficie de la tableta producidas por la adherencia de la granulación al equipo de tableteado.
- **Aglutinantes (*binders*)** En farmacia, se puede utilizar el término para la o las sustancias que permiten "aglutinar" todos los excipientes de una mezcla de polvos para fabricar tabletas sólidas a partir de ellos. Estas sustancias unen las partículas entre sí (acción cohesiva), cuando la mera presión no basta para mantenerlas agrupadas en gránulos. Además, aumentan la resistencia a la rotura de los comprimidos, pero reducen su velocidad de disolución.
- **Birrefringencia (*birrefrignency*)** La birrefringencia o doble refracción es una propiedad de ciertos cuerpos de desdoblar un rayo de luz incidente

en dos rayos linealmente polarizados de manera perpendicular entre sí como si el material tuviera dos índices de refracción distintos.

- **Calibrador de cordón (*rope sizer*)** máquina que calibra el cordón de base de caramelo a través de rodillos calibradores colocados a distancias determinadas para expulsarlo del formador de lotes por medio de dos rodillos de remoción.
- **Capeado (*capping*)** es el defecto en el cual la superficie o segmento superior de la tableta se agrieta alrededor del borde o se separa como una capa
- **Catetómetro (*catetometer*)** aparato medidor de ángulo de elevación, que permite la triangulación de la altura de un objeto a través de ángulos de inclinación.
- **Corte (*shear*)** deformación de una sustancia en la cual superficies internas paralelas se deslizan una sobre la otra.
- **Descascarado (*chipping*)** defecto en el cual las piezas se quiebran o descascaran desprendiéndose de la tableta.
- **Desintegrantes (*disintegrants*)** Los disgregantes se utilizan para acelerar la disgregación (*desintegración*) del principio activo en el agua y los jugos digestivos, facilitando así su disolución y absorción.
- **Dieselización (*dieseling*)** Carbonización de componentes de sabor de bajo punto de ebullición que resulta en la formación de puntos negros, áreas quemadas, bolsillos de aire e irregularidades de superficie.

- **Difracción de rayos X (*X-ray diffraction*)** fenómeno característico de las ondas que consiste en la dispersión y curvado aparente de las ondas cuando encuentran un obstáculo. Tiene lugar si existe una disposición ordenada de átomos y si se cumplen las condiciones que vienen dadas por la Ley de Bragg que relaciona la longitud de onda de los rayos-X y la distancia interatómica con el ángulo de incidencia del haz difractado.
- **Diluyentes (*diluents*)** son sustancias con función de relleno, sin actividad farmacológica, utilizadas para alcanzar el tamaño deseado de los comprimidos. Se seleccionan en función de las propiedades de compresión, la solubilidad, la capacidad absorbente, la alcalinidad o acidez, etc.
- **Envoltura múltiple (*bunch wrap*)** envoltura individual con materiales en base a celofán o papel aluminio laminado con papel de seda impregnado con una cera
- **Laminación (*lamination*)** defecto en el cual las tabletas se separan o se agrietan a los lados por expansión del aire cuando se libera la presión- causando que la tableta, cuando sea eyectada, se separe en capas.
- **Ligado (*binding*)** resistencia de la tableta a eyección debida a la adherencia a la pared de la matriz, también se le llama ligamiento en la matriz.
- **Monocapa (*monolayer*)** término que significa: formado por una sola capa o película

- **Pre-compresión (*slugging*)** técnica de granulación seca donde el polvo es precomprimido en una prensa de tabletas de alto rendimiento y las tabletas resultantes o precomprimidos son triturados para mantener la granulación.
- **Pre-comprimido (*slug*)** tableta gruesa resultante del proceso de precompresión que luego será triturada para obtener la granulación de la cual se fabricarán las tabletas finales.
- **Punzón (*punch*)** Instrumento de acero durísimo, de forma cilíndrica o prismática, que en el extremo o boca tiene una figura N° en relieve la cual, hincada por presión o percusión, comprime los polvos farmacéuticos para formar tabletas o comprimidos
- **Sugar Doctor** Sustancia que previene la cristalización del azúcar utilizado para la fabricación de confites y dulces. Puede ser un ácido débil que invierte parte del azúcar de caña durante la ebullición del jarabe.
- **Tamiz (*screen*)** malla de filamentos que se entrecruzan dejando unos huecos cuadrados, todos del mismo tamaño, que determinan de los gránulos de sustancia que atravesará estos huecos, también conocidos como "luz de malla".