

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
UNAN – LEÓN
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
CARRERA DE FARMACIA**



**MONOGRAFÍA PARA OPTAR AL TÍTULO DE:
LICENCIADO QUÍMICO FARMACÉUTICO**

TEMA

Estudio comparativo de los desintegrantes almidón de maíz y almidón glicolato sódico en las propiedades fisicoquímicas de tabletas de difenhidramina obtenidas por compresión directa.

Autoras:

Br. Norma Lucía Picado Malta.

Br. Esther María Tijerino Pereira.

Tutor:

Dr. José Calera Montoya.

Asesor aseguramiento de calidad:

Lic. Yader F. Sánchez

MAYO, 2004

AGRADECIMIENTO

Nuestros más sinceros agradecimientos a:

DIOS, Señor y Dueño de nuestras vidas, Padre amoroso y Misericordioso, por darnos sabiduría y paciencia y permitirnos finalizar nuestros estudios y nuestro trabajo monográfico.

A nuestro tutor Dr. José Calero Montoya, por aceptar ser nuestro tutor y dedicarnos tiempo y paciencia, y brindarnos sus conocimientos para poder realizar nuestro trabajo monográfico.

A la Lic. Elena Balladares Cuadra, jefe del departamento de Tecnología Farmacéutica, por apoyarnos en la realización de nuestra monografía.

Al Lic. Vernon Montenegro, por dedicarnos tiempo en la realización de nuestra práctica y compartir sus conocimientos.

A la MSc. Maria Mercedes Pacheco Solís, por estar siempre dispuesta a ayudarnos.

Al Dr. Francisco Beteta, por permitirnos la utilización del equipo del laboratorio de Control de calidad del Departamento de Análisis de drogas, medicamentos y tóxicos.

Al Lic. Ramiro Armas y al equipo de trabajo del Laboratorio Mauricio Díaz Müller, por su ayuda en la realización de los ensayos.

A laboratorios Mauricio Díaz Müller, por facilitarnos el equipo necesario para la realización de los parámetros.

A la Dra. Clara Elena Álvarez M., por su aporte en la revisión de nuestra monografía.

A todos nuestros profesores a lo largo de nuestra carrera, por educarnos académicamente y formarnos como profesionales con buenos valores éticos y morales.

A Laboratorios Generifar S. A, por habernos facilitado la materia prima para la realización de nuestro estudio.

Al personal que labora en el área de, cristalería, materia prima y aseo del Departamento de Tecnología Farmacéutica y del Departamento de Análisis de drogas, medicamentos y tóxicos.

A nuestra amiga Nahiris F. Altamirano Guardado, por prestarnos su computador para la redacción de nuestro trabajo monográfico.

Al Ing. Victor Gaitán Maldonado, por estar siempre dispuesto a ayudarnos en la elaboración de nuestra monografía.

A nuestras amigas que nos ayudaron de alguna u otra manera en la realización de nuestros ensayos.

Muchas gracias.

Norma Lucía Picado Malta y Esther María Tijerino Pereira.

AGRADECIMIENTO

Agradezco con mucho cariño a:

A todos mis queridos hermanos, Francisco, Roberto, Maritza, Moisés y Noé, por su cariño apoyo y confianza, en especial a mi querida hermana Ada Luz.

A mí tío Luis Manuel por ayudarme siempre.

A mi amado Esposo Ing. Marlon Meneses Barrera, por su amor y apoyo.

A mi suegra, la Sra. Teresa Barrera, por su cariño, ayuda y apoyo.

A mi querida y apreciada amiga Esther por brindarme su amistad, apoyo y ayuda incondicional, gracias por siempre a ella y a toda su familia.

A mis queridas amigas María Gabriela Pérez y Diana Andrea Pozo por su cariño, amistad y apoyo incondicional.

A todos gracias.

Norma Lucía Picado Malta

AGRADECIMIENTO

A mi familia que siempre ha estado conmigo, es especial a:

A mi amada mamá, Sra. Cecilia Lucrecia Tijerino Pereira.

A mis queridos abuelitos, Sr. Heriberto José Tijerino Calvo (q.e.p.d.) y Sra. Cándida Rosa Pereira Herrera.

A mi querida hermana Ivette Elisa Tijerino Pereira.

A mi querida tía – madrina, Sra. Lucila Esther Tijerino Pereira

A mis queridos tíos las Sra. Gertrudis Tijerino Pereira y el Dr. Pedro Ignacio Tijerino Pereira.

Por todo el amor que me han brindado y por estar siempre a mi lado aconsejándome y apoyándome siempre que lo necesitaba.

A mis queridas amigas, Claudia Vargas, Valeska Vásquez, Zaida Sibaja, Aracely Treminio, Migdalia Vallejos, Carla Sánchez y mi compañera de monografía Norma Picado.

Por brindarme cariño, paciencia y aliento para seguir adelante.

Esther María Tijerino Pereira

DEDICATORIA

Dedico esta gran victoria en mi vida, tras tanta lucha a mi **DIOS**, padre celestial por guiarme siempre por el buen camino.

A mi señor **JESUCRISTO, DIOS HIJO**, por haberme dado vida, mucha sabiduría, confianza en mi misma y fé para creer siempre que yo podía lograrlo, gracias a que mi **JESÚS**, siempre ha estado conmigo siendo mi amigo incondicional. **GRACIAS PADRE CELESTIAL.**

A mi querida madre Sra. Maritza Malta de Picado, por amarme tanto y apoyarme siempre, dándome confianza y mucho cariño. Te quiero muchísimo mamá.

A mi queridísimo padre (q.e.p.d.), Sr. José Ramón Picado Cordero, que con su amor y buen ejemplo de padre abnegado a sus hijos y familia cosechó en mi el gran amor que siento hacia mi **DIOS**, madre, hermanos, que aunque el no este conmigo en persona, sé que su alma nunca nos ha abandonado. **TE AMO CON TODO MI CORAZÓN PADRE MÍO.**

A mi querido hijo(a), por ser una bendición en mi vida, que aunque no ha nacido lo espero con muchas ansias.

A todos con mucho amor y cariño.

Norma Lucía Picado Malta

DEDICATORIA

A **DIOS** nuestro Señor, por darme la oportunidad de llegar hasta aquí.

A mi madre Sra. Cecilia Lucrecia Tijerino Pereira, por ser la inspiración y razón de mi vida.

A mis abuelitos, Sr. Heriberto José Tijerino Pereira (q.e.p.d) y Sra. Cándida Rosa Tijerino Pereira por todo el amor que me han dado.

Esther María Tijerino Pereira.

OPINION DEL CATEDRATICO GUIA

La industria farmacéutica ha venido empleando nuevos excipientes que optimicen la desintegración de las formas farmacéuticas sólidas, es decir, tratando de reducir dichos tiempos, mejorándose de esta manera la disolución y por ende la biodisponibilidad de los principios activos contenidos en las tabletas.

El uso de estos nuevos excipientes ha ido desplazando poco a poco los coadyuvantes empleados inicialmente. Este estudio trata de establecer si en realidad existen diferencias significativas entre un desintegrante y un superdesintegrante.

Los resultados obtenidos son alentadores y un poco sorprendentes con respecto al almidón de maíz ya que algunos resultados mostraron ser similares a los obtenidos con el superdesintegrante almidón glicolato sódico.

Por los resultados obtenidos pienso que este tipo de estudios aportan datos valiosos a la industria farmacéutica para que continúe usando estos excipientes iniciales sabiéndose que se obtendrán valores similares a un superdesintegrante cuyo costo es mayor, incidiéndose en el valor del producto final.

Felicito a las integrantes del equipo de investigación ya que dicho estudio fue conducido profesionalmente. Vayan para este equipo mis más sinceras felicitaciones, deseándoles que sigan cosechando éxitos en su nueva carrera profesional.

José Calero M. Ph D.

TEMA:

Estudio comparativo de los desintegrantes almidón de maíz y almidón glicolato sódico en las propiedades fisicoquímicas de tabletas de difenhidramina obtenidas por compresión directa.

INDICE

<u>Contenido</u>	Pág.
I. INTRODUCCIÓN	1
II. OBJETIVOS	4
III. MARCO TEÓRICO.....	7
IV. MATERIAL Y MÉTODO	28
V. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	33
VI. CONCLUSIONES	41
VII. RECOMENDACIONES	43
VIII. BIBLIOGRAFIA.....	45
IX. ANEXOS	



INTRODUCCIÓN



I. INTRODUCCIÓN

Actualmente en Nicaragua, la forma de dosificación medicamentosa más empleada son las tabletas o comprimidos, los cuales constituyen la forma farmacéutica más utilizada por vía oral. Contienen un amplio mercado nacional e internacional que cubre entre el 40 - 70% de todas las formas farmacéuticas.

En los últimos tiempos la industria ha estado en constante búsqueda de excipientes y de procedimientos para optimizar e incrementar la capacidad de producción, reduciendo tiempos y procesos de fabricación sin afectar la calidad del producto final.

El proceso de preformulación y formulación de una forma farmacéutica sólida comprende, no sólo el conocimiento de las propiedades físico-químicas del principio activo y de los excipientes, sino de las etapas de fabricación, costos y duración de los procesos relacionados.

Los comprimidos requieren de la presencia de otras sustancias además del principio activo, los excipientes, los cuales mejoran el aspecto físico y la estabilidad de la tableta, Estos deben de cumplir una serie de propiedades que juegan un papel importante dentro de la formulación, en especial en la compresión directa.

Algunas veces los comprimidos tienen el inconveniente de no disgregarse bien al ser administrado en el organismo, para esto se adicionan los excipientes llamados desintegrantes, estas son sustancias que se utilizan en la elaboración de comprimidos para que estos se desintegren en contacto con el agua y para acelerar su disolución después de ingerida.

Existen diversas sustancias empleadas como desintegrantes. Este estudio se enfocará principalmente en los desintegrantes almidón de maíz y almidón glicolato sódico, un desintegrante natural y otro modificado, donde se hará una comparación para verificar cuál es más eficaz como desintegrante en la formulación y elaboración de tabletas de difenhidramina por el método de compresión directa, y de esta manera conseguir la rápida liberación del principio activo a nivel



gastrointestinal, alcanzando con mayor rapidez el efecto farmacológico al ser administrado en el organismo.

En Nicaragua, la industria farmacéutica ha venido avanzando cada día en mejorar las formas farmacéuticas sólidas. El método tradicional que se ha utilizado para elaborarlas es por vía húmeda, pero este presenta una serie de inconvenientes que no lo hacen el método más idóneo para producir comprimidos en algunos casos.

Algunos de los laboratorios en Nicaragua producen clorhidrato de difenhidramina en tabletas, donde el método de elaboración que predomina es la vía húmeda y unos pocos lo hacen por compresión directa. Estos laboratorios utilizan en sus formulaciones almidón de maíz como desintegrantes, tradicionalmente este excipiente ha sido de primera opción en las formulaciones de tabletas y todavía se utiliza extensamente. Sin embargo, el almidón de maíz está lejos de ser el ideal, ya que tiene que estar presente en niveles mayores del 5 %.

En años recientes se han desarrollado nuevos desintegrantes, llamados “superdesintegrantes,” estas sustancias tienen la ventaja de utilizarse en concentraciones más bajas que el almidón, además tienen un menor efecto en la compatibilidad y fluidez y no afecta negativamente la compresibilidad de las formulaciones que incluyen drogas a altas dosis.

Considerando que las tabletas es la forma farmacéutica más utilizada por la población por diferentes razones, como la vía de administración, el costo y las propiedades físico-químicas del producto, y atendiendo a su farmacodinamia y farmacocinética, es conveniente que la investigación esté dirigida a mejorar cada vez estas propiedades, de tal forma, que este trabajo pretende comparar la eficacia del glicolato sódico como desintegrante en la formulación y elaboración de tabletas de difenhidramina por el método de compresión directa y la eficacia del almidón de maíz utilizado con el mismo fin en forma tradicional. Este trabajo permitirá a la industria farmacéutica seleccionar con mayor seguridad el desintegrante más apropiado para las futuras formulaciones de tabletas, a su vez, permitirá conocer las concentraciones óptimas a utilizar para obtener resultados satisfactorios en cuanto al efecto desintegrante.



OBJETIVOS



II. OBJETIVOS

Objetivo general:

Comparar el efecto de los desintegrantes almidón de maíz y almidón glicolato sódico en tabletas de difenhidramina obtenidas por el método de compresión directa.

Objetivos específicos:

1. Elaborar tabletas de difenhidramina utilizando como agentes desintegrantes almidón de maíz y almidón glicolato sódico a diferentes concentraciones.
2. Realizar controles fisicoquímicos a las tabletas de difenhidramina.



MARCO TEÓRICO



III. MARCO TEÓRICO

Comprimidos o tabletas

Los comprimidos, son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, obtenidas por compresión mecánica de granulados o de mezclas pulverulentas. Contiene uno o más principios activos y diversos excipientes, llamados a veces coadyuvantes. 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 g y la forma puede ser redonda, oblonga, biconvexa, ovoide etc., sobre la superficie puede llevar una inscripción y una ranura para fraccionarlos y facilitar así el ajuste posológico a las necesidades individuales.

Una forma de clasificar los comprimidos es la siguiente:

1. Comprimidos no recubiertos
2. Comprimidos recubiertos:
 - Con recubrimiento de azúcar: grageas.
 - Con recubrimiento o cubierta pelicular.
3. Comprimidos especiales:
 - Efervescentes.
 - De disolución en la cavidad bucal: comprimidos bucales y sublinguales.
 - Con recubrimiento gastroresistente o entérico.
 - De capas múltiples.
 - De liberación controlada o modificada, que puede ser sostenida, retardada o prolongada, lenta, rápida o acelerada o pulsátil.
 - Masticables.

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 y compactarlo entre dos punzones, es preciso que este 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 otras partes, por otra parte 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 ciertas temperaturas y grados de humedad.

Excipientes

Los excipientes son sustancias puras, o asociación de sustancias puras que son inocuas o inertes, que se asocian a un fármaco y que nos permiten obtener una forma farmacéutica. Si estas sustancias son líquidas se llaman vehículo y si son sólidos o semisólidos son excipientes. Hay una amplia variedad de excipientes a escoger, se elegirán todos los que son compatibles con el principio activo y tomando en cuenta el tamaño del lote y la velocidad de la máquina (ya que la máquina de alta velocidad necesitará más excipientes de gran flujo para tener tabletas de igual peso). Se debe tener una lista de excipientes con los límites o niveles en que deben usarse. De acuerdo con el grado de solubilidad del o de los principios activos se escogerán los excipientes estos serán solubles e insolubles.

A continuación los excipientes más comunes:

Diluentes

Los diluentes son sustancias con función de relleno sin actividad farmacológica, utilizados para alcanzar el tamaño deseado de los comprimidos, ya que la dosis única de componente activo es pequeña. Se selecciona en función de las propiedades de compresión, la solubilidad, la capacidad absorbente, la alcalinidad o acidez, etc. Algunos de los diluentes más utilizados son la lactosa, el cloruro de sodio (diluentes solubles), los almidones y la celulosa microcristalina (diluentes insolubles).

Aglutinantes

Estas sustancias unen las partículas entre sí cuando la mera presión no basta para mantenerlas agrupadas en gránulos. Además aumentan la resistencia a la rotura de los comprimidos, pero re-



ducen su velocidad de disolución. Entre los aglutinantes más utilizados están, la goma arábiga, como aglutinantes naturales, gelatina, caseína, que son de origen animal y la polivinilpirrolidona y ciertos derivados de la celulosa que son de origen sintético.

Lubricantes

Los coadyuvantes de los comprimidos designados bajo el nombre de lubricantes se destinan a ejercer tres tipos esenciales de acción para facilitar las operaciones de compresión, estas son:

1. Una acción antifricción, que reduce los efectos de fricción en el momento de la expulsión de los comprimidos, entre ellos, y las paredes de las matrices de la tableteadora.
2. Una acción antiadherente, que tiene por efecto impedir a los productos comprimidos la adhesión a los punzones de la tableteadora y obtener así comprimidos de buen aspecto.
3. Una acción reguladora del deslizamiento, para facilitar el llenado regular de las matrices y asegurar una constancia en el peso de los comprimidos durante todo el tiempo de fabricación.

Los agentes lubricantes empleados en la fabricación de los comprimidos no ejercen con la misma eficacia las tres acciones, y por eso es frecuente utilizar mezclas de sustancias de acción específica para asegurar una buena fabricación. El lubricante más utilizado es el estearato de magnesio, como agente deslizante, el talco, Cab-O-Sil y almidón de maíz como agente antiadherente.

Desintegrantes

Durante el proceso de compresión, un sistema de partículas de elevada área superficial se transforma en una masa sólida de baja porosidad. Para que el comprimido pueda ceder el principio activo en estas condiciones, es necesario que los fluidos del tracto gastrointestinal tengan acceso al fármaco, lo cual no plantea dificultades si la masa del comprimido es muy soluble en agua, pero si no es así, es posible que el comprimido atraviese el tracto gastrointestinal sin liberar el fármaco en su totalidad.

Los desintegrantes se añaden a la formulación para promover y acelerar la desintegración del comprimido cuando se pone en contacto con medios de naturaleza acuosa o jugos digestivos, su objetivo es provocar la rápida disgregación del comprimido, así como incrementar el área super-



ficial de los fragmentos del mismo, con el fin de conseguir la rápida liberación del principio activo. Se a estudiado que la desintegración consiste en la ruptura de las uniones formadas durante la compresión, tales como fuerzas de Van Der Waals, uniones capilares, puentes de hidrogeno, uniones de fusión o disolución parcial de superficies con posterior recristalización, etc. El proceso de disgregación del comprimido esta condicionado fundamentalmente por la solubilidad del fármaco, la fuerza de compresión aplicada y el tipo y proporción del disgregante añadido a la formulación.

Mecanismo de acción:

Existen diferentes mecanismos por el cual los desintegrantes pueden actuar:

- Aumentando el volumen al ponerse en contacto con los fluidos acuosos, lo que favorece la separación de las partículas que constituye el comprimido, incrementando la superficie específica y en consecuencia la velocidad de disolución. Entre los desintegrantes que actúan por este mecanismo están los almidones naturales como el de maíz, papa y arroz y los almidones modificados como el glicolato sódico, así como otros compuestos como la bentonita, la celulosa microcristalina, el ácido algínico, la croscarmelosa sódica entre otros.
- Disolviéndose en el agua y formando en el comprimido unos capilares que facilitan la penetración de los fluidos y por tanto su desmoronamiento. Entre estos compuestos se tienen el cloruro sódico y la lactosa.
- Reaccionando con el agua para dar lugar a la liberación de un gas habitualmente dióxido de carbono.

Existen otros métodos para facilitar la disgregación de los comprimidos, como lo es la adición de un agente tensioactivo (aproximadamente 0.2% de la mezcla total), el cual no actúa como verdadero desintegrante, pero favorece a la humectación del comprimido facilitando su desintegración. El más empleado es el laurilsulfato de sodio. Otra manera es utilizando algunas enzimas que actúen directamente sobre el aglutinante como las celulosas, las amilasas, las hemicelulosas, etc.



Factores que influyen en la desintegración

1. Temperatura:

A mayor temperatura, la velocidad de desintegración se incrementa, y a temperaturas bajas, la velocidad decrece.

2. Presión de solvatación:

Los líquidos ejercen una presión sobre los sólidos, y de acuerdo a su naturaleza lo solvatarán o disgregarán en menor o mayor medida. La presencia de sustancias tensioactivas aumenta esta presión de solvatación.

3. pH:

Si un desintegrante tiene características de ácido débil, se solvatará fácilmente a $\text{pH} > 8$ promoviendo la desintegración de la tableta.

4. Fuerza de compresión:

La baja fuerza de compresión puede conducir a la porosidad relativamente alta de la tableta y puede permitir la penetración rápida del agua. Conforme aumenta la fuerza de compresión la velocidad de desintegración disminuye, hasta llegar al caso de que un comprimido con una dureza muy alta sea prácticamente insoluble; esto debido a que el agua no puede penetrar para desintegrar al comprimido.

5. Tamaño de Partícula

Los desintegrantes que tienen tamaños de partícula relativamente grandes son más eficientes que el tamaño de una partícula más pequeña.

6. Estructura Molecular

Los desintegrantes pueden variar en la estructura molecular basada en cómo son manufacturados o procesados. El almidón de maíz, por ejemplo, contiene diversos cocientes de dos fracciones, amilosa y amilopectina. El polímero lineal, amilosa, es responsable de las características de desintegrante, mientras que el polímero ramificado, amilopectina, es responsable de la característica gomosa.



Almidón de maíz

El almidón es la principal reserva energética de los vegetales, estructuralmente corresponde a una mezcla de componentes formados por amilosas, que representa la parte hidrosoluble, y amilopectinas, que es la fracción mayoritaria. La amilopectina es una molécula de cadena lineal, cuyos elementos estructurales (unidades de D-glucopiranososa) están unidos por enlace α -1.4-glucosídicos. La amilopectina presenta una estructura de cadena ramificada en la que las unidades de D-glucopiranososa están unidas linealmente asimismo, por enlaces α -1.4. Por su estructura ramificada, la fracción de amilopectina es capaz de esponjarse con agua.

Sus principales fuentes de obtención son los granos de cereales (arroz, trigo, maíz) y distintos tipos de rizomas y tubérculos (patata).

El interés farmacéutico del almidón y de sus derivados se basa principalmente en sus características físico químicas que le confiere un papel determinante en la formulación de comprimidos y en la obtención de geles.

Los almidones más empleados son los almidones que tienen una fuerte capacidad de absorción de agua (papa, trigo, maíz y yuca) a concentraciones entre 5 y 15%. El almidón tiene gran afinidad por el agua y se hincha cuando se humedece, con lo cual la tableta se desmorona.

Súperdesintegrantes

Se han propuesto y evaluado diferentes compuestos como desintegrantes, pero relativamente pocos están en uso hoy día. Tradicionalmente, el almidón ha sido el desintegrante de primera opción en formulaciones de tableta, y todavía se utiliza extensamente. Sin embargo, el almidón está lejos del ideal. Por ejemplo, el almidón generalmente tiene que estar presente en los niveles mayores del 5%, especialmente en la compresión directa.

En años recientes, se han desarrollado nuevos desintegrantes llamados súper desintegrantes. Estas sustancias se pueden utilizar en niveles más bajos que el almidón. De esta manera, siendo el superdesintegrante una parte más pequeña de la formulación total que el almidón, cualquier efecto nocivo posible sobre fluidez o compactibilidad sería reducido al mínimo y también no



afectaría negativamente la compresibilidad de las formulaciones que incluyen drogas a altas dosis. Estos nuevos desintegrantes se pueden organizar en tres clases basadas en su estructura química:

1. Glicolato modificado del almidón (Sodio, NF)
(Explotab®, Primojel®, Tablo®)
2. Celulosa modificada (Croscarmellosa, NF)
(AcDiSol®, Nymcel®, Primellose®, Solutab®)
3. Poli-vinilpirrolidona (Crospovidone, NF)
(Crospovidona®, Kollidon®, Polyplasdone®)

Almidón glicolato sódico

El almidón glicolato sódico es producido por la conexión cruzada y la carboximetilación del almidón de papa y una purificación subsiguiente. El grado de entrecruzamiento y el grado de sustitución fueron optimizados para mantener una eficacia máxima de la desintegración.

Este es un desintegrante muy veloz el cual no es influenciado por la dureza de la tableta y aunque la efectividad de muchos desintegrantes se ve afectada por la presencia de excipientes hidrofóbico, el sodio almidón glicolato no es afectado.

Mecanismo de acción:

El almidón glicolato sódico toma 23 veces su peso en agua. La alta capacidad de hinchazón que resulta combinada con la alta penetración del agua explica su alta tarifa y eficacia de la desintegración. Esto lo hace conveniente para una variedad de formulaciones de la tableta y de la cápsula.

La concentración recomendada en una formulación es 2 - 8%, con la concentración óptima cerca del 4% aunque en muchos casos el 2% es suficiente.



Métodos de fabricación de tabletas

Existen tres métodos:

1. Granulación por vía húmeda.
2. Precompresión o compactación.
3. Compresión directa.

Granulación por vía húmeda

La granulación por vía húmeda es el método clásico de elaboración de comprimidos que tiene por objeto aumentar el tamaño de partículas y mejorar las propiedades de flujo, consiste en 7 pasos:

1. Mezcla
2. Humedecimiento por solución aglutinante
3. Granulado
4. Secado
5. Tamizado
6. Adición de fase externa
7. Compactación

Precompresión o compactación

Este proceso consiste en crear unos aglomerados llamados lingotes que luego serán desmoro-nados obteniendo un granulado de mejor uniformidad que el inicial y se podrá comprimir con mayor facilidad. Este proceso requiere 6 pasos:

1. Mezcla
2. Precompresión
3. Granulación
4. Tamizado
5. Mezcla final
6. Compresión.



Compresión directa

Es el proceso por el cual los comprimidos son obtenidos directamente por compresión, de mezclas de polvos de las sustancias activas y excipientes apropiados los cuales fluyen uniformemente en la cavidad de la matriz formando un compacto firme no siendo necesario el pretratamiento de las mezclas de los polvos por granulación húmeda y seca.

Este es el proceso ideal para el ahorro de operaciones y costos, esta comprendido en 3 pasos:

1. Tamizado
2. Mezcla final
3. Compresión

Lógicamente los beneficios de este proceso son obvios desde un punto de vista económico, ya que la compresión directa, sobre otros medios de producción de comprimido, resulta tener un menor número de operaciones que corresponden a un menor costo.

Partes de una maquina de compresión:

Una maquina de comprimir consta de:

- ◆ La matriz, que es una pieza metálica perforada. Puede tener uno o varios orificios con una sección circular, triangular o de otro tipo.
- ◆ Los punzones (uno superior y otro inferior), los cuales ejercen una fuerza axial sobre el granulado o polvo. Son piezas metálicas de acero inoxidable, casi siempre cilíndricas.
- ◆ El sistema de alimentación, que esta constituido por una tolva en la que se introduce el granulado o polvo.

La operación se basa en la compresión axial del granulado o del polvo dentro de la cavidad de la matriz. La forma de esta cavidad y la de las superficies de contacto de los punzones determinan el aspecto del comprimido: de bordes cóncavos, convexos, lisos, con bisel, con forma oblonga, etc.



Se conocen diferentes maquinas de comprimir, pero existen dos tipos bien definidos: a) Ex-céntricas o de tolva móvil; con una sola matriz, dotada de una o más cámaras de compresión e insertada en una pieza llamada platina. Este tipo de prensa tiene un rendimiento bajo (200 comprimidos por minuto); se utiliza para trabajos de investigación y producciones de pequeña escala. Además, la tolva, al desplazarse, genera mucho polvo y no siempre elimina el aire interpuesto, con el riesgo consiguiente de que aparezcan comprimidos defectuosos. b) Rotatorias; cuentan con varias matrices y punzones. Estas máquinas son muy productivas y con ellas se ha llegado a fabricar hasta un millón de comprimidos por hora.

Ventajas y desventajas de la compresión directa.

Ventajas:

1. Es económico ya que permite el ahorro de trabajo, de equipos y personal, de la energía operacional y del espacio operativo necesario.
2. Al disminuir la cantidad de materia prima, disminuye la cantidad de análisis físico químicos y microbiológicos que se realizan.
3. Se eliminan los problemas de elevada temperatura y humedad que pueden afectar a los principios activos termolábiles e higroscópicos que no son capaces de soportar los tratamientos normales seguidos con los otros métodos de producción.
4. Reducción de la documentación exigida por las normas de buenas practicas de manufactura.
5. Presenta una gran ventaja respecto a otros métodos en cuanto a la reproducibilidad el proceso debido a la simplicidad de las operaciones presenta un menor margen de error.
6. Eliminación de solventes orgánicos.
7. Reducción de limpieza.
8. Muy bajo riesgo de contaminación.
9. Otra ventaja que se ha señalado para la compresión directa está relacionada con la mayor biodisponibilidad del principio activo ya que si se requiere un menor tiempo de disolución es presumible también una mayor biodisponibilidad.
10. Permite comprimir medicamentos que son inestables en el agua u otros solventes.



Desventajas:

1. La crítica naturaleza de la materia prima crea la necesidad de un específico control de calidad que debe asegurar la uniformidad de lote a lote.
2. Cuando el principio activo está presente en la formulación en pequeñas dosis puede existir el riesgo de una distribución no homogénea, produciéndose una segregación después de la mezcla y la tableta finalmente no cumplirá con la prueba de uniformidad de contenido.
3. Las mezclas de compresión directa son sensibles a la sobrelubricación.
4. Se necesita un adecuado tamaño y distribución de partículas entre la droga y los excipientes.
5. La escasa propiedad de flujo del polvo a comprimir es otro de los factores limitantes que influirá en la calidad del producto, en la uniformidad de peso del comprimido, en la regularidad de la dosificación del principio activo y en el número de comprimidos elaborado por unidad de tiempo.
6. Deben ser conocidos la granulometría y la forma cristalina de la droga y excipientes.
7. Cuando la droga se encuentra en concentraciones muy altas tienen propiedades de flujo, compactibilidad y densidad desfavorable.
8. No se garantiza su aglomeración.
9. Adición de partículas a los punzones.

Controles físico-químicos de los comprimidos

Los controles físico químicos se llevan a cabo para poder realizar los ajustes necesarios del producto al inicio, durante y después del proceso de fabricación detectando a tiempo cualquier parámetro que no se encuentre dentro de las especificaciones establecidas.

Los controles realizados a los comprimidos terminados son:

Friabilidad:

Esta prueba evalúa la capacidad de las tabletas a resistir el desgaste, la abrasión o ruptura por rozamiento durante el envase, en condiciones de almacenamiento, transporte o manipulación antes de su uso. Se realiza mediante la ayuda de un aparato conocido como friabulador, el cual, consta simplemente de un tambor transparente provisto de láminas dispuestas en la periferia del tambor y accionado por un motor que asegure una velocidad de rotación de 25 rpm.



El ensayo consiste en pesar individualmente 10 comprimidos previamente desempolvados y se calcula el peso medio tomando este valor como peso inicial. Se introducen en el tambor las 10 tabletas y se somete a abrasión por 5 minutos a 20 rpm. Finalizada la operación los comprimidos se desempolvan y se pesan con exactitud calculándose el peso medio y tomándose como peso final. Se calcula el porcentaje de desgaste por diferencia de peso, aplicándose la fórmula siguiente:

$$\% \text{ Friabilidad} = \frac{P_i - P_f}{P_i} * 100$$

P_i = peso inicial de los comprimidos

P_f = peso final de los comprimidos.

Se considera generalmente que una pérdida menor del 1% como máximo en esas condiciones, permite garantizar una buena resistencia de los comprimidos a las solicitudes mecánicas a que son habitualmente sometidas.

Dureza:

Esta prueba evalúa la fuerza requerida para romper una tableta, al aplicar sobre esta una fuerza diametral. Las unidades más utilizadas para expresar este parámetro son el kilogramo fuerza y el Strong-cobb (1,6 veces kilogramo fuerza).

Esta prueba puede realizarse con diferentes aparatos que se designan con el nombre de durómetros. Uno de ellos es el de la firma Stokes Monsanto-Hardness Tester. En este aparato metálico el comprimido se coloca en posición radial a un soporte que le presiona. En el borde opuesto se aplica una parte móvil que los presiona. La fuerza se ejerce mediante un tornillo y se aplica mínima presión necesaria para que la tableta quede bien sujeta, desplazándose en este momento el sistema de lectura para que el indicador señale “0” en la escala. Girando el botón superior se va aumentando la presión que se transmite a la tableta mediante el resorte espiral que posee el aparato, hasta conseguir que la tableta se fracture. La presión que fue necesaria para la ruptura del comprimido se lee directamente en la escala. En la siguiente tabla se indican los valores medidos que corresponden a las exigencias habituales de la industria farmacéutica:



Relación entre el peso de los comprimidos y su dureza.

Peso (g)	Dureza (Kg.)
<0.015	0.4
0.015 – 0.075	0.8
0.075 – 0.150	1.4
0.150 – 0.300	3.0
0.300 – 0.450	4.5
0.450	6

Variación de peso:

Es el llenado volumétrico de la cavidad de la matriz el cual se controla de manera periódica de forma manual o electrónica, para asegurar que este se mantiene adecuado durante el proceso. Puede realizarse mediante un grafico de control de peso medio y recorrido de los pesos individuales. Las farmacopeas marcan los límites de tolerancia a observar que son función del peso teórico de los comprimidos.

La USP provee tolerancias para los peso promedio de tabletas no recubiertas. Se aplican cuando la tableta contiene 50 mg o más de principio activo. Se pesan individualmente 20 tabletas y se saca el promedio. El peso medio de un comprimido no deberá apartarse del peso teórico de un porcentaje superior a:

<i>Peso promedio</i>	<i>Porcentaje de desviación permitido</i>
130 mg o menos.....	10
Mas de 130 mg hasta 324 mg.....	7.5
Mas de 324 mg.....	5

El número de unidades tomadas para el control de peso es igualmente variable, en general es de 20 comprimidos; por razones obvias el número de comprimidos debe aumentar a medida que disminuye el peso individual.



Uniformidad de contenido:

Una buena uniformidad de peso no es suficiente para determinar que cada uno de los comprimidos de un lote de fabricación posee una dosis unitaria idéntica de principios activos. Esta prueba, se realiza con el objetivo de asegurar que cada unidad posea la cantidad de droga determinada, con poca variación dentro de un lote.

Cuando el comprimido contiene aproximadamente el 90% de principio activo, se establece una buena correlación lineal entre el peso del comprimido y contenido del fármaco. Sin embargo, cuando el contenido del principio activo es bajo, por ejemplo de 23 % del peso del comprimido, la relación es mucho menos significativa. Por ello deben realizarse sobre los comprimidos ensayos que verifique la uniformidad de contenido en un principio activo. Esta prueba exige un análisis individual de 10 comprimidos, los cuales se pulverizan y deberán tener el 85 – 115 % de fármaco declarado. Si uno de ellos sale fuera de este margen, pero se mantiene en los límites del 75 – 125 % el ensayo se continuara con 20 comprimidos más, los cuales deberán quedar dentro del intervalo de tolerancia del 85 – 115 % para que el lote sea aceptado.

Desintegración:

Una liberación efectiva del principio activo requiere una fácil disgregación del comprimido en el tracto gastrointestinal o en fluidos, dependiendo de las vías de administración a la que se destine. Un comprimido que no se disgregue adecuadamente limitara la disolución y absorción del fármaco y en consecuencia la respuesta terapéutica no será la esperada. De forma general la disgregación de un comprimido incluye las siguientes etapas:

- ◆ Humectación del comprimido
- ◆ Penetración del disolvente en el espacio poroso
- ◆ Adsorción de agua e hinchamiento del disgregante
- ◆ Ruptura del comprimido en gránulos debido al hinchamiento.

La prueba de desintegración, es solo una medida del tiempo necesario, bajo un conjunto de condiciones, para que un grupo de comprimidos se desintegre en partículas. Esta prueba, tiene como objetivo esencial dar una evaluación de la eficacia terapéutica de estas formas farmacéuticas.



El tiempo de disgregación de un comprimido, esta controlado por un conjunto de factores experimentales independientes, que incluyen el tipo de aglutinante, el uso de lubricantes, ya que los mas efectivos son hidrófobos por naturaleza y pueden retardar la desintegración y disolución, el tipo y cantidad de disgregante y la fuerza utilizada en el proceso de compresión.

El tiempo de desintegración no implica la disolución completa de las tabletas o aun de sus principios activos, sino, que se define como el tiempo necesario para que las tabletas muestra se desintegre y quede sobre la malla del aparato de prueba un residuo en forma de masa suave sin núcleo palpablemente duro. Esta prueba se realiza en un aparato de desintegración, el cual esta compuesto de un cestillo que contiene 6 tubos de vidrio verticales juntos, limitados en su parte inferior por una tela de tamiz de 2 mm de amplitud de malla. En cada tubo se coloca un comprimido y sobre el un disco de plástico de dimensión y peso determinado, cuya misión es ejercer una ligera presión que ayuda a simular el contacto del comprimido con la mucosa e impide que este flote en el momento del descenso del cestillo el cual se encuentra inmerso en un recipiente que contiene el solvente habitualmente en agua a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ o bien el liquido especificado en la monografía respectiva. El aparato se pone en movimiento oscilante vertical de 5 – 6 cm. de amplitud, a una velocidad de 30 ± 2 desplazamientos (ascendentes/descendentes) o ciclos por minuto, que simulan a los movimientos peristálticos. Al fijar el tiempo de desintegración se debe tener presente el uso al cual van a destinarse los comprimidos y el modo de administración. Los comprimidos que deben ser ingeridos el tiempo de desintegración no deben ser superiores a los 15 minutos. Cuando ha transcurrido el tiempo indicado, se eleva la canastilla para separarla del líquido de inmersión y se observan las tabletas. Todas deben haberse desintegrado completamente. Si no sucede así con una o dos tabletas muestras, repetir la prueba con otras 12 tabletas; de un total de 18 tabletas ensayadas, cuando menos 16 deben desintegrarse completamente.

Este ensayo de desintegración no es suficiente. Es necesario determinar la velocidad de disolución de los principios activos. La desintegración es una condición necesaria, pero no suficiente para la liberación del principio activo que no se puede absorber una vez disuelta.



Disolución:

Es una prueba in Vitro, que evalúa el porcentaje del fármaco que tarda en entrar en solución, a una temperatura adecuada, en un medio preestablecido, bajo condiciones controladas. Se determina para controlar las formas farmacéuticas sólidas y predecir la eficacia terapéutica de estas.

Existen numerosos métodos y aparatos que permiten determinar la disolución de los principios activos a partir de las formas sólidas de uso oral, sin embargo, estos no reproducen las condiciones de disolución en el organismo que pueden ser extremadamente variables en un mismo individuo y más aún de un individuo a otro.

El aparato descrito en la Farmacopea Mexicana consiste de 6 cilindros con una hélice cada uno. Estos vasos cilíndricos están sumergidos en un baño de agua a 37°C. A estos vasos cilíndricos se le adicionan aproximadamente 500 ml de agua destilada u otro medio disolvente, luego se colocan las tabletas en el fondo del cilindro y con las hélices se agita el medio disolvente a 50 rpm 37°C por 30 minutos. Una vez terminado el proceso se toman pequeñas alícuotas para posteriormente ser analizadas espectrofotométricamente por ultravioleta visible, estos datos se comparan con un patrón de referencia y luego se calcula la concentración real.

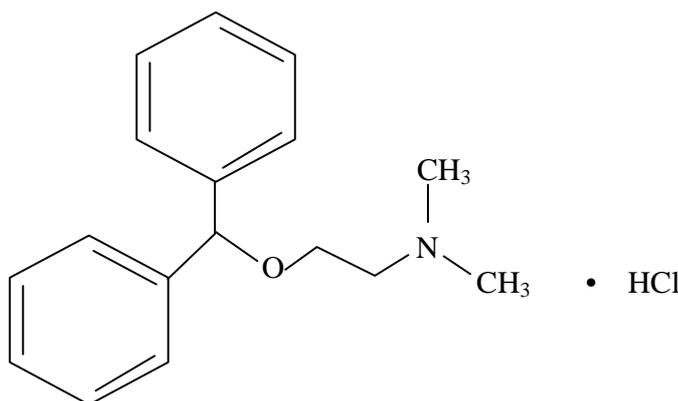


Estudios de preformulación

Fármacoficha

Nombre del principio activo: Clorhidrato de difenhidramina.

Estructura química:



PM: 291.82

Nombre genérico: Clorhidrato de Difenhidramina.

Nombre de patente: Alergicap, Benadryl, Doleston, Halbmond, Histergan, Insomnal, Lensen, Pheramin, Somnium, Valdrene, Wehydyl.

Nombre químico: Clorhidrato de 2-(difenilmetoxi)-N, N-dimetilamina.

Formula empírica: $C_{17}H_{21}NO.HCl$.

Formas de presentaciones disponibles:

- Cápsula USP.
- Elixir USP.
- Jarabe.
- Comprimidos.
- Inyectables USP.

Propiedades físico químicas:

- Propiedades organolépticas: Polvo cristalino, inodoro, blanco. Oscurece lentamente con la exposición a la luz. Sus soluciones son prácticamente neutras al tornasol.
- Pka: 9.0 (25°C).
- pH: Entre 4.0 y 6.0.



- Solubilidad: 1 g soluble en aproximadamente 1ml de agua, 2 ml de etanol, 2 ml de cloroformo; 5 ml de acetona; muy ligeramente soluble en benceno y éter.
- Punto de fusión: Entre 167°C y 172°C.
- Coeficiente de partición: Log P (octanol), 3.3.
- Condiciones de almacenamiento: Conservar en recipientes cerrados y protegidos de la luz.

Propiedades farmacológicas:

El clorhidrato de difenhidramina es un potente agente antihistamínico con propiedades anticolinérgicas (antiespasmódico), antitusivo (solo el jarabe), antidisquinético, antivertiginoso, antiemético, sedante-hipnótico y anestésico local en odontología. Es efectiva para usarse en rinitis alérgicas o vasomotora, conjuntivitis alérgica, urticaria y angioedema, estornudos, rinorrea, mejoramiento y prevención de reacciones alérgicas, reacciones extrapiramidales inducidas por fármacos, terapia para reacciones anafilácticas, parkinsonismo, insomnio, sedación, tos, náuseas y vértigo.

Mecanismo de acción:

Como *antihistamínico*: Actúan compitiendo con la histamina por los receptores H₁ presentes en las células efectoras. De esta manera evitan, pero no revierten, las respuestas mediadas únicamente por la histamina. Las acciones antimuscarínicas de la mayoría de los antihistamínicos producen un efecto sedante sobre la mucosa nasal. *Antiemético; antivertiginoso*: Este mecanismo no se sabe con exactitud, pudiendo estar relacionados con sus acciones antimuscarínicas centrales disminuyendo la estimulación vestibular y deprimen la función laberíntica. En el efecto antiemético también puede estar implicada una acción sobre la zona quimiorreceptora gatillo medular. *Antitusivo*: La difenhidramina suprime el reflejo de la tos por un efecto directo sobre el centro de la tos de la medula cerebral. *Sedante-hipnótico*: La mayoría de los antihistamínicos atraviesan la barrera hematoencefálica y probablemente producen una sedación debida en gran parte a la ocupación de receptores H₁ cerebrales que están implicados en el control de los estados de vigilia.

Teratogenicidad: (Categoría D)

Existen evidencias positivas de riesgo para el feto o madre (casos aislados sin sistematizar). El beneficio terapéutico de este fármaco puede ser, eventualmente, superior al riesgo potencial te-



ratógeno pudiendo estar justificado su uso en embarazo siempre bajo un riguroso control clínico, sin embargo, su uso en mujeres lactantes no se recomienda debido a que en la leche materna se excretan pequeñas cantidades de antihistamínicos y puede haber riesgo de que se produzcan en el niño efectos adversos como excitación o irritabilidad no habituales.

Los antihistamínicos pueden inhibir la laxación debido a sus acciones antimuscarínicas. No se recomienda el uso de antihistamínicos en recién nacidos ni en niños prematuros. Utilizar con precaución en pacientes ancianos.

Uso en enfermedades crónicas:

Tener precaución con las siguientes enfermedades al administrar el fármaco: Adenoma prostático, asma crónica, glaucoma de ángulo cerrado, insuficiencia hepática, reacción de hipersensibilidad, úlceras pépticas.

Interacciones:

Alcohol, antidepresivos tricíclicos, antihipertensivos con efectos depresores sobre el SNC (tales como clonidina, metildopa), depresores del SNC, sulfato de magnesio, maprotilina, trazodona, antimuscarínicos, haloperidol, ipratropio, fenotiazidas, inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO), medicamentos ototóxicos.

Absorción: Se absorben bien tras la administración oral o parenteral.

Unión a proteínas: Del 98 al 99 %.

Metabolismo: Hepático; renal en pequeña porción.

Vida media (eliminación): De 1 a 4 horas.

Tiempo hasta la concentración máxima: oral: De 1 a 4 horas.

Eliminación: Renal. La mayoría de los antihistamínicos se excretan como metabolitos en 24 horas.



Problemas médicos:

Los efectos antimuscarínicos sedantes pueden producir un espesamiento de las secreciones y alterar la expectoración en pacientes con asma agudo. Pueden precipitar o agravar la retención urinaria, precipitar el ataque de glaucoma de ángulo cerrado. Se recomienda tener precaución cuando se utilice difenhidramina, ya que su acción antiemética puede dificultar en diagnóstico de enfermedades como apendicitis y enmascarar los signos de toxicidad producidos por sobredosificación de otros fármacos.

Efectos secundarios:

Raramente producen dolor de garganta, cansancio o debilidad, alucinaciones, somnolencia severa. Requieren atención médica: espesamiento de las secreciones bronquiales, mareos, visión borrosa, confusión, micción dificultosa o dolorosa, sequedad de boca, nariz o garganta, pesadillas, rash cutáneo.

Toxicidad:

La dosis mínima letal estimada es 3 g. los efectos tóxicos pueden producirse a concentraciones plasmáticas de 1 ug/ml.

Información sobre la dosificación:

Las formas farmacéuticas orales pueden tomarse con alimentos, agua o leche para disminuir la irritación gástrica.

La dosis como antihistamínico es: 25 a 50 mg a intervalos de 4 a 6 horas, según necesidades. Como antidisquinético: 50 a 150 mg al día, inicialmente 25 mg 3 veces al día, aumentando después la dosis hasta 50 mg 4 veces al día. Como antiemético o antivertiginoso; 25 mg a 50 mg a intervalos de 4 a 6 horas, según necesidades. Como sedante-hipnótico: 50 mg de 20 a 30 minutos antes de acostarse.

Debe advertirse a los pacientes que no deben conducir en autos ni operar maquinarias y deben abstenerse de tomar alcohol mientras estén en tratamiento con difenhidramina.



Estabilidad:

- 1. Grupos funcionales del principio activo:** Posee un grupo cetónico y una amina terciaria.
- 2. Posibles mecanismos de degradación:** El clorhidrato de difenhidramina puede sufrir reacciones de hidrólisis y fotólisis, por lo tanto es necesario protegerlo de la luz y de la humedad, almacenándolas en un cuarto a temperatura de 15 – 30°C y en contenedores oscuros, bien cerrados.



MATERIAL Y MÉTODO



IV. MATERIAL Y METODO

Tipo de estudio.

Es un tipo de estudio experimental en el que se compararán el efecto de dos desintegrantes, almidón de maíz y almidón glicolato sódico en tabletas de difenhidramina por el método de compresión directa variando las concentraciones de cada uno de ellos (3 %, 3.5 %, 4 %) manteniendo constante las concentraciones de los demás componentes de la formulación.

Variable a analizar.

1. Concentración de los desintegrante
2. Controles físico químicos realizados a los comprimidos:
 - Dureza
 - Friabilidad
 - Desintegración.
 - Disolución.
 - Uniformidad de peso
 - Uniformidad de con tenido



Conceptualización de variables

VARIABLES	DEFINICIÓN	VALORES NORMALES
DUREZA	Proceso por el cual se evalúa la resistencia de los comprimidos a la presión que se ejerce sobre ellos mediante una fuerza diametral.	30 – 40 N
FRIABILIDAD	Proceso por el cual se evalúa la resistencia del comprimido a la abrasión.	Menor del 1%
DESINTEGRACIÓN	Es la disgregación completa de un comprimido considerando como criterio de valoración el tiempo.	El ensayo se considera finalizado cuando no quedan restos consistentes de comprimidos. El tiempo máximo de disgregación se suele fijar en 30 minutos para comprimidos ordinarios.
DISOLUCIÓN	Proceso mediante el cual se determina el porcentaje de fármaco que debe disolverse en un periodo de tiempo determinado bajo condiciones establecidas.	Q = no menos del 75 % en 45 minutos, 50 rpm
UNIFORMIDAD DE PESO	Es la variación de peso que se especifica como el porcentaje de desviación del peso medio teórico de una muestra de comprimido.	± 10 %.
UNIFORMIDAD DE CONTENIDO	Proceso mediante el cual se determina el porcentaje de principio activo que se declara en el comprimido.	85 – 115 %.



EQUIPO

- ◆ Maquina tableteadora, ENGLER, Maschinen Fabrik Brunner & Co. WIENX, AUSTRIA, TYP. TPK 12, FABR. Nr. 174.
- ◆ Balanza de 2 brazos, OHAUS HARVARD Trip. Florhamm Park. N. J., USA, 2 Kg. Cap. 2 L.
- ◆ Durómetro, HARDNESS. TESTER, US. Patent N° 2041869, CAP. 20 KG
- ◆ Desintegrador, Erweka- Allzweckzer Falls- Tester, Tipo 2T2.
- ◆ Disolutor, Disolution test unit model No 72R, Hanson Research CORP.
- ◆ Espectrofotómetro UV-Visible, Hewlett Packard.
- ◆ Tamices, AFNOR, Ouverture, PROLABO, Paris.
- ◆ Cristalería.
- ◆ Balanza analítica. Adventurer, OHAUS Corp. Pine Brook, NJ, Cap. Máx: 310 g.
- ◆ Balanza analítica Sociedad Española para el control de calidad e instrumentación S.A. Mod.704. Cáp. 1000mg.
- ◆ Durómetro Erweka – Apparatebau – GMBH. Heusenstamm Kr. Offenbach/main. Tipo TG25.
- ◆ Friabulador Erweka – Apparatebau – GMBH eusenstam. Tipo Z2T Nr 48333 XVA 110 v 60 Hz.
- ◆ Aparato de disolución. Disolution test unit. Model No. 72R RPM 23 – 200 Ser No 264.
- ◆ Cromatografía líquida de alta resolución Hewlett Packard, serie 1100.
- ◆ Baño ultrasónico (Brasonic cleaner) EDP:000951 – 055. Branson ultrasonic corporation. Eagle Read, Danbury.



RESULTADOS Y ANALISIS DE LOS RESULTADOS



V. RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS

En el presente trabajo se estudió la eficacia de dos desintegrantes, el almidón de maíz un desintegrante natural, y el almidón glicolato sódico, un superdesintegrante, en tabletas de difenhidramina realizadas por el método de compresión directa. Los desintegrantes se emplearon a tres diferentes concentraciones: 3, 3.5, 4%.

La eficacia de ambos desintegrantes se evaluó mediante la realización de ensayos físico-químicos tales como, dureza, friabilidad, disolución, desintegración, uniformidad de peso y uniformidad de contenido. Los resultados obtenidos fueron evaluados entre sí por medio de análisis de gráficos, cuadros comparativos e interpretaciones.



RESULTADOS DE LOS ANALISIS FISICOQUIMICOS

Cuadro 1

Resultados de los ensayos realizados a las tabletas de difenhidramina (producto terminado) con almidón de maíz como agente desintegrante a concentraciones de 3, 3.5 y 4%.

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS		
		3%	3.5%	4%
Descripción	Tabletas redondas bicóncava, superficie y bordes lisos, sin ranura, de color blanco y sabor amargo	Cumple	Cumple	Cumple
Peso promedio	120 mg ± 10%	124.31 mg	115.31 mg	117.91 mg
Desintegración	Menor de 30 minutos	508 seg	31 seg	20 seg
Disolución	Q > 80 %, 45 min.	92.62%	103.14%	96.23%
Friabilidad	Menor 1%	0.27%	0.38%	0.69%
Uniformidad de contenido	85 – 115 %	81.71%	99.18%	95.67%
Dureza	30 – 40 N	56.12 N	30.80 N	32.19 N

Cuadro 2

Resultados de los ensayos realizados a las tabletas de difenhidramina (producto terminado) con almidón glicolato sódico como agente desintegrante a concentraciones de 3, 3.5 y 4%.

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS		
		3%	3.5%	4%
Descripción	Tabletas redondas bicóncava, superficie y bordes lisos, sin ranura, de color blanco y sabor amargo	Cumple	Cumple	Cumple
Peso promedio	120 mg ± 10%	119.01 mg	122.24 mg	123.82 mg
Desintegración	Menor de 30 minutos	99 seg	17 seg	15 seg
disolución	Q > 80%, 45 min.	115.34 %	102.28 %	104.09 %
Friabilidad	< 1%	0.42 %	0.51 %	0.59 %
Uniformidad de contenido	85 – 115 %	113.93 %	99.76 %	100.01 %
Dureza	30 – 40 N	37.16 N	35.46 N	36.41 N



En el gráfico No. 1 se representa la concentración vs. dureza, observándose que es difícil encontrar una relación entre ambos parámetros debido a que tiene un comportamiento irregular, y por ende tal variación no se le puede atribuir a la concentración debido a que no se sigue un patrón.

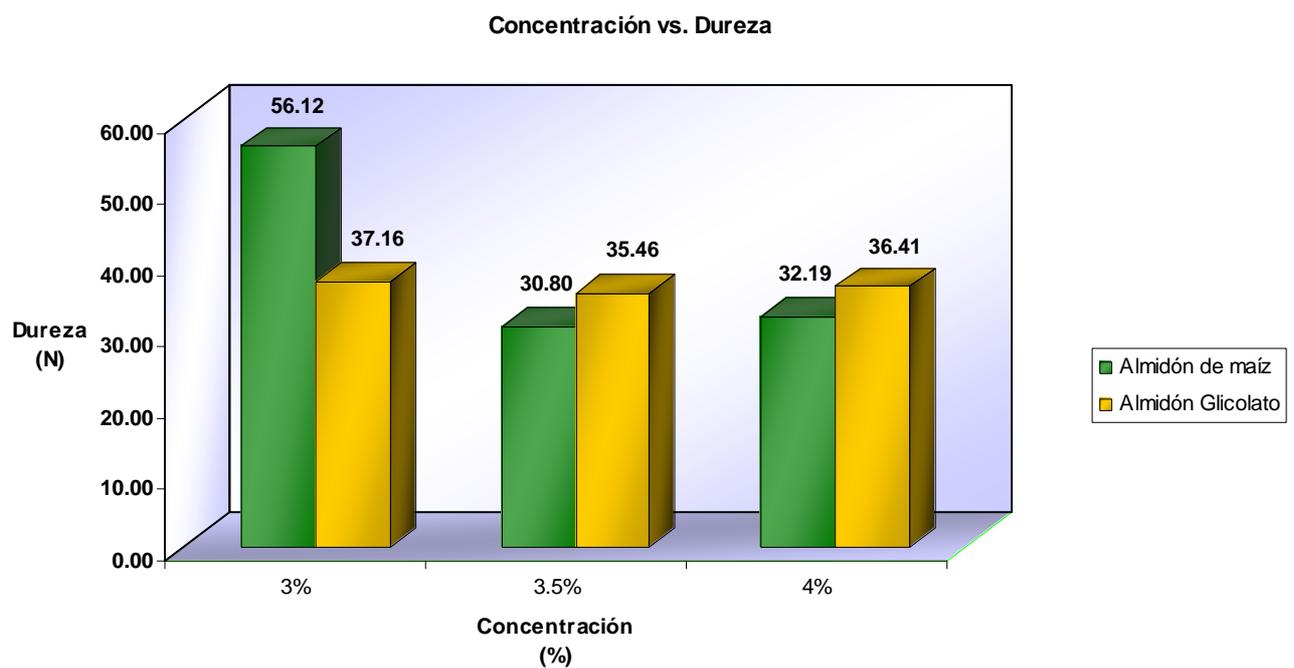


Gráfico No. 1



En el gráfico No. 2 se observa un aumento de la friabilidad de las tabletas al aumentar la concentración de los desintegrantes, esto puede deberse a las características de higroscopicidad que poseen los desintegrantes empleados ya que al absorber humedad ambiental se la transmiten a las tabletas, tornándose estas menos duras, lo cual se ve reflejado en el aumento de la friabilidad.

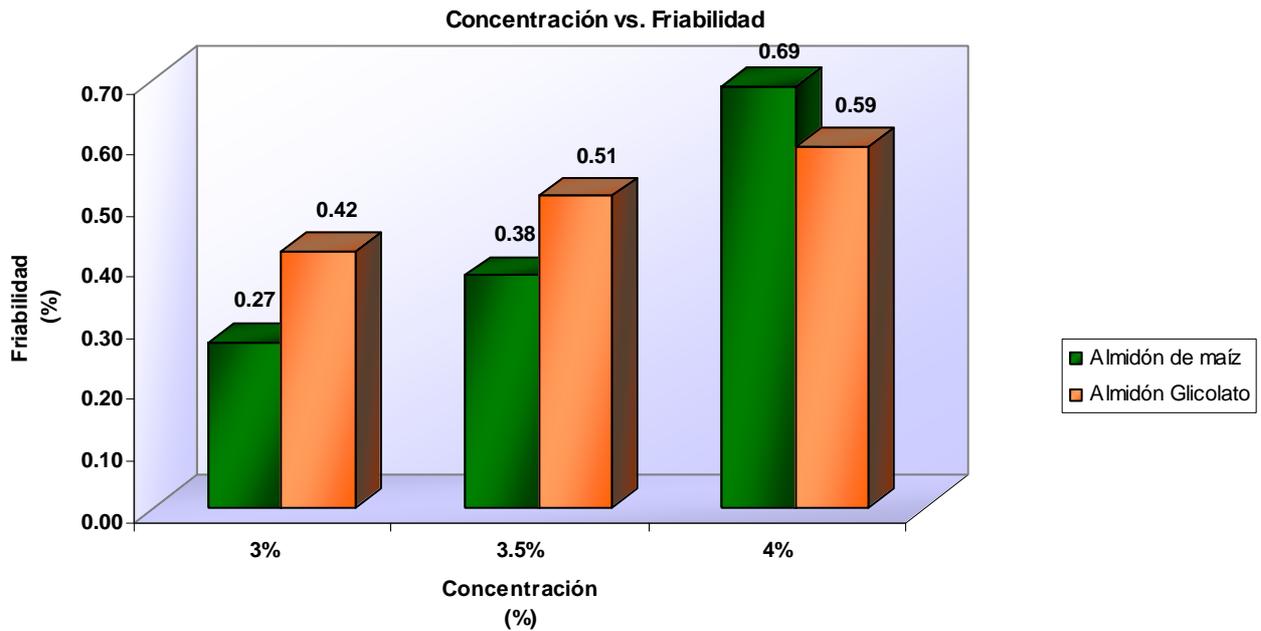


Gráfico No. 2



En el gráfico No. 3, se presentan los resultados de la desintegración para ambos desintegrantes. Puede observarse en ambos una relación inversamente proporcional, es decir, al aumentar la concentración el tiempo de desintegración disminuye, a como lo estipula la literatura. Lo que sí llama poderosamente la atención, es referente al almidón de maíz, el cual para ser empleado como agente desintegrante debe estar presente en concentraciones que van del 5 – 15 %, y en nuestro estudio va en rangos menores al establecido y, sin embargo, se obtienen resultados similares al del superdesintegrante. El resultado obtenido a un 3 % puede ser debido a la dureza de la tableta la cual se sabe que incide grandemente en el tiempo de desintegración, por lo cual no se descarta que con una dureza similar a las otras concentraciones se tenga igual comportamiento.

Los resultados obtenidos con el almidón glicolato sódico eran los de esperarse y se observa una relación inversamente proporcional, ya que a medida que aumentamos la concentración se observa una disminución en el tiempo de desintegración.

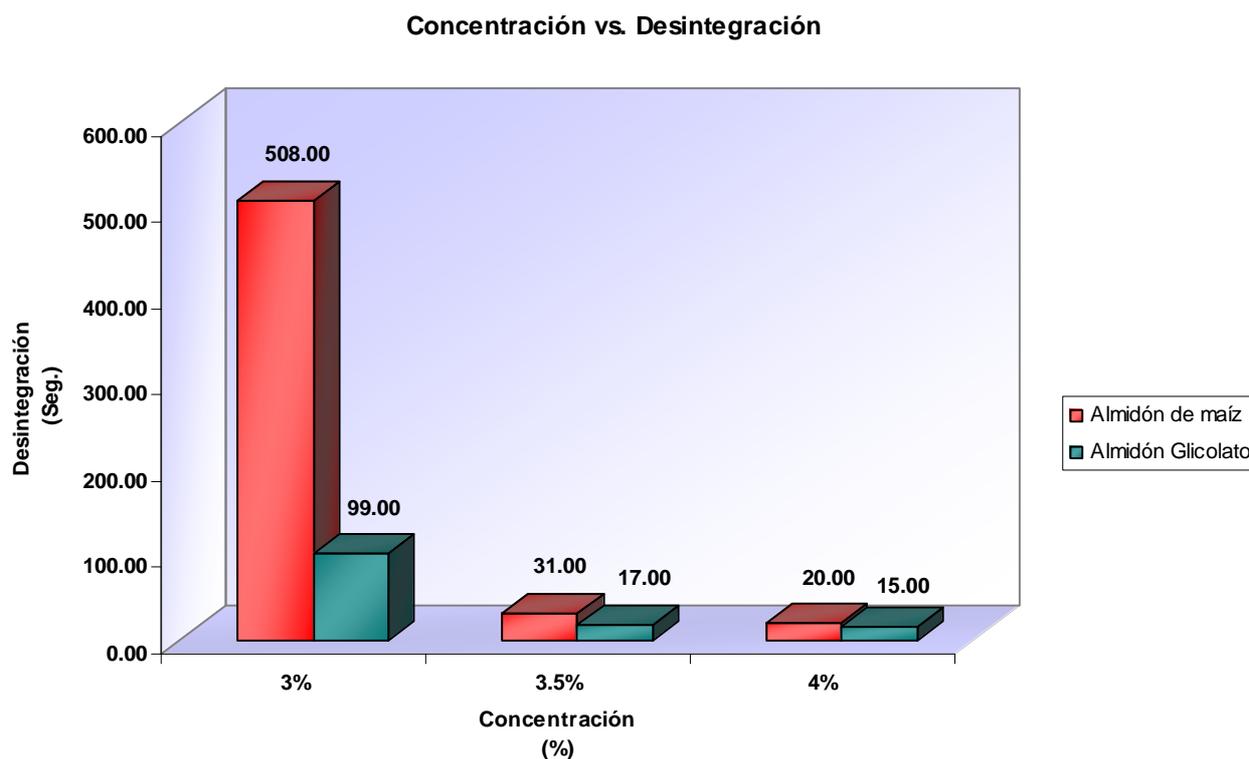


Gráfico No. 3



Las variaciones que se notan en la uniformidad de contenido tanto para las tabletas con almidón de maíz como para las de glicolato sódico en el grafico No. 4, pudieron deberse a una mala técnica a la hora del mezclado, lo cual pudo incidir en la obtención de mezclas poco homogéneas de estas sustancias, por lo tanto dichas resultados no se le pueden atribuir a alguna influencia que pueda estar teniendo la concentración empleada de los desintegrantes.

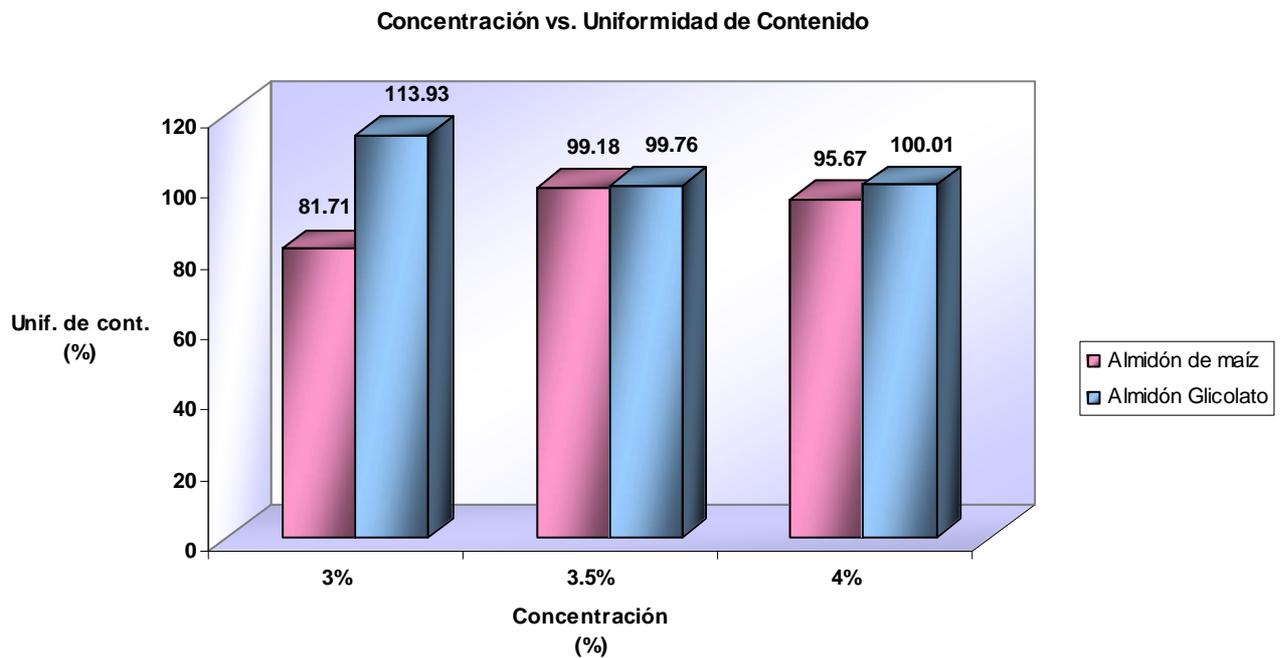


Gráfico No. 4



Los resultados observados en el gráfico No. 5 no nos dan señal para establecer alguna relación entre la concentración empleada del desintegrantes y los resultados de disolución, lo que si se puede establecer es el comportamiento no esperado del almidón de maíz que a pesar de estar empleado a subconcentraciones desintegrantes se obtienen resultados casi similares o iguales al del almidón glicolato sódico, no pudiéndose establecer una relación ni directa ni inversamente proporcional a la concentración. Aunque se observa cierta tendencia, a una relación directamente proporcional en las primeras concentraciones, en lo que respecta al almidón de maíz, y a una concentración mayor, se observa un descenso en la disolución, probablemente debido a la propiedad aglutinante del almidón, la cual en cierta manera es conferida a la tableta, tornándose más difícil la liberación del principio activo. Con el almidón glicolato sódico se observa un comportamiento un poco inversamente proporcional, ya que los mejores resultados se obtuvieron a concentraciones del 3 %, similares a los obtenidos en otro estudio, el descenso de la disolución a concentraciones mayores del 3 % probablemente se expliquen de la misma manera que para el almidón de maíz.

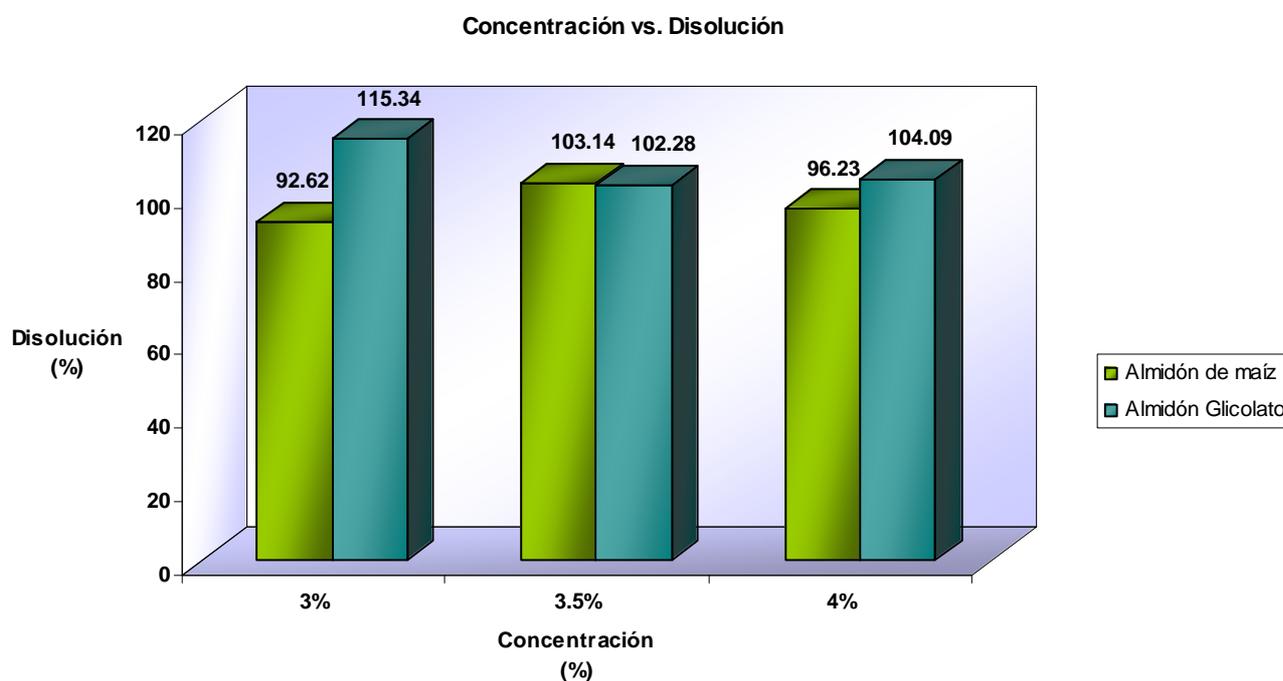


Gráfico No. 5



CONCLUSIONES



VI. CONCLUSIONES

1. El almidón glicolato sódico presenta el mejor comportamiento como desintegrante con respecto al almidón de maíz, aunque no dejan de sorprender los resultados obtenidos con éste ya que en algunas concentraciones se nos comportó como un superdesintegrante.
2. Referente al efecto que tienen estos excipientes en la disolución de las tabletas de difenhidramina podemos concluir que se observó una mejor disolución a la menor concentración empleada con el almidón glicolato sódico, no sucede así con el almidón de maíz cuyos mejores resultados se obtuvieron a las mayores concentraciones empleadas.
3. Las tabletas de difenhidramina elaboradas por el método de compresión directa cumplen con todos los parámetros establecidos en las farmacopeas.
4. Podemos concluir e inferir que los resultados obtenidos con el almidón de maíz en este estudio se pueden aplicar a tabletas con pesos menores de 125 mg, y que cuyos principios activos sean hidrosolubles, y referente al almidón glicolato sódico estos datos se pueden extrapolar a tabletas con pesos superiores a los 125 mg. Estas extrapolaciones estarán sujetas a la dureza de la tableta.
5. No se estableció ninguna relación de afectación de la concentración del desintegrante en las propiedades físicas de la tableta tales como dureza y uniformidad de contenido.
6. Se estableció cierta relación de la concentración en lo referente a la friabilidad, ya que a mayor concentración mayor desgaste.



RECOMENDACIONES



VII. RECOMENDACIONES

1. Realizar estudios utilizando concentraciones menores a las empleadas en este estudio para determinar si se obtiene el mismo comportamiento, en lo referente al almidón glicolato sódico. Referente al almidón de maíz comprobar la reproducibilidad de este estudio con otro principio activo con similares características.
2. Comprobar si estas mismas concentraciones pueden ser aplicables a tabletas con diferentes características y con pesos mayores para obtener iguales o similares resultados.



BIBLIOGRAFÍA



VIII. BIBLIOGRAFIA

- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Desintegración. Difenhidramina. Estearato de Magnesio. Almidón de maíz. Secretaria de salud. México 1994. Ejemplar No. 0269. p. 113, 114, 372, 505, 624, 625.
- Información de Medicamentos. DI. Antihistamínicos. (Acción sistémica). Difenhidramina (AH500). Ministerio de sanidad y consumo. Tomo I. Madrid 1989. p. 311- 313, 321.
- Handbook of pharmaceutical excipients. Starch, Microcrystalline cellulose, Sodium starch glycolat, Magnesium stearate, Talc. American pharmaceutical association. 2 Ed. Edited by Made and P. J. Weller 1994. p. 84, 85, 280, 281, 462 – 465, 483, 485, 486, 519, 521.
- E. Balladares, M. Fonseca. Tecnología farmacéutica de formas sólida. Comprimidos. Consejo Nacional de Educación Superior. Editorial Pueblo y educación de la republica de cuba. p. 5, 7, 8, 9, 44, 45, 49, 54, 55.
- R. Voigt. Tratado de tecnología farmacéutica. Tabletas. Ed. Acribia. Zaragoza (España). p. 330, 331.
- The United States Pharmacopeia. Diphenhidramine Hydrochloride. Assay. The Formulary, Inc. 120601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD20852. 2002. p.38, 39, 591,
- Clark`s Isolation and identificationof drugs in pahrmaceuticals,, body fluids, and post-mortem material. Diphenhidramine chlorhidrate. The pharmaceutical Press. London1986, 2 ed.p. 557
- Gómez Brenes, Enrique. Estudios de diferentes desintegrantes en la fabricación de comprimidos. León, Nicaragua: UNAN. Farmacia tesis, 1976. p. 8 – 17, 19, 21, 22.



- Martínez Roja, Mildred Soledad. Efecto del almidón de maíz como agente aglutinante en la estabilidad fisicoquímica de comprimidos de diclofenac sódico elaborados por... León, Nicaragua: UNAN. Farmacia tesis, 2002. p. 31, 32, 103, 104

- Ballesteros Quintero. Estudio comparativo de los métodos de granulación por vía húmeda y compresión directa en la formulación y elaboración de tabletas de diclofenac sódico 50 mg. León, Nicaragua: UNAN. Farmacia tesis, 2000. p. 12, 13, 32, 33, 38.

- Arana Mairena, Maria Alejandra. Efecto de las características de la lactosa como diluyente y de la concentración de estearato de magnesio en los ensayos físico-químicas y de la disolución en comprimidos de acetaminofen y dexametasona. León, Nicaragua: UNAN. Farmacia tesis, 2003. pág. # 52, 53, , 64 – 67, 77, 78, , 88, 89.

- Navascués. I, & Hernández. F., Notas Galénicas. Comprimidos. Vol.2 (6) Diciembre 2001.
Disponible en:
http://www.medtrad.org/Panacea/IndiceGeneral/n6_NotasGalenicas.pdf
Accesó en: 28 enero 2004.

- Navascués. I, & Hernández. F., Notas Galénicas. Operaciones farmacéuticas con los comprimidos. Vol. 3 (8) Junio 2002.
Disponible en:
http://www.medtrad.org/Panacea/IndiceGeneral/n8_NavacuésHernández.pdf
Accesó en: 28 enero 2004

- Carter. J. The Role of Disintegrants in Pharmaceutical Formulations. Canada.
Disponible en:
www.pharmainfo.net/Selections+index-req-printpage-artid-24.html
Accesó en: 20 febrero 2004

- A Closer Look at Primojel.



Disponible en: www.generichem.com/avebe/primojel.htm

Accesó en: 25 febrero 2004

- Espinoza J, Castolo. D. Tecnología Farmacéutica, I, II, II].

Disponible en

www.geocities.com/tecno_farma

Accesó en: 25 febrero 2004



IX. ANEXOS



EXCIPIENTES

Estearato de magnesio.

Sinónimos: Hyqual, magnesio octadecanoato.

Es un compuesto de magnesio, mezcla de ácidos orgánicos sólidos, obtenidos de grasas. Contiene principalmente porciones variables de estearato y palmitato de magnesio. Contiene el equivalente de no menos 6.8% y no más de 8.0% de óxido de magnesio de MgO.

Descripción: Polvo blanco, ligero, fino, inodoro o con ligero olor a ácido esteárico, untuosos al tacto y se adhiere rápidamente a la piel.

Usos: Lubricante de cápsulas y tabletas.

Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas: Es principalmente utilizado como un lubricante en la preparación de cápsulas y tabletas a concentraciones entre 0.25 y 5.0%.

Propiedades:

- Punto de fusión: 88.5° C
- Solubilidad: Prácticamente insoluble en etanol, etanol (95%), éter y agua. Débilmente soluble en benceno y etanol caliente (95%).
- pH: entre 6.2 y 7.4.

Estabilidad y condiciones de almacenamiento: El Estearato de magnesio es estable si se almacena en recipiente bien cerrado y seco.

Incompatibilidades: Incompatible con ácidos fuertes, álcalis y sales de hierro. Evitar mezclarlo en materiales oxidantes fuertes.



Celulosa microcristalina

Sinónimos: Avicel, gel de celulosa, celulosa cristalina.

Es una celulosa purificada parcialmente despolimerizada preparada por el tratamiento de la alfa celulosa u obtenida como una pulpa de material fibroso de plantas con ácidos minerales.

Descripción: Polvo fino, blanco, inodoro, polvo cristalino compuesto de partículas porosas, insípido.

Usos: Absorbente, agente suspensor, diluyente y desintegrante de cápsulas y tabletas

Aplicaciones formulaciones farmacéuticas: Utilizada principalmente como diluyente en tabletas y cápsulas por granulación o compresión directa además es utilizado como lubricante y desintegrante.

Usos	Concentración %
Absorbente	20-90
Antiadherente	5-20
Diluyente de cápsulas	20-90
Desintegrante de tabletas	5-15
Diluyente de tabletas	30-40

Propiedades:

- ◆ Angulo de reposo: 34.4° C
- ◆ Punto de fusión: 260 – 270° C
- ◆ Solubilidad: insoluble en agua, diluyentes ácidos o la mayor parte de los solventes orgánicos, ligeramente soluble en 5% p/v de solución de NaOH, prácticamente insoluble en agua, diluyentes ácidos y la mayoría de solventes orgánicos.
- ◆ Ph: 5 a 7.5

Estabilidad y condiciones de almacenamiento: Conservar en recipientes bien cerrados y seco.



Incompatibilidades: Incompatible con agentes oxidantes fuertes.

Talco

Sinónimos: Mahsil osmanthus, magsil starch, talco polvificado.

Descripción: Polvo muy fino, blanco o blanco parduzco, inodoro, untuoso, cristalino con un no definido sabor y olor. El polvo es grasoso al tacto y se adhiere a la piel, liso al tacto, libre de arenosidad

Usos: Deslizante, diluyente y desintegrante de cápsula y tabletas.

Aplicación en formulaciones farmacéuticas y tecnología. Utilizado principalmente como lubricante y diluyente en formulaciones de tabletas.

Uso	Concentración (%)
Polvoreante	90 – 99
Lubricante y deslizante de tabletas	1 – 10
Diluyente de cápsulas y tabletas	5 – 30

Propiedades:

- ◆ Solubilidad: prácticamente insoluble en diluentes ácidos y álcalis, solventes orgánicos y agua.
- ◆ PH: 6.5 – 10 para una dispersión acuosa de 20% p/p

Estabilidad y condiciones de almacenamiento: Conservar en recipientes cerrados fuera de la humedad.

Incompatibilidades: Incompatible con compuestos cuaternarios de amonio.

Almidón de maíz

Sinónimos: Amido, amidon, amilo, amilum.



Son gránulos separados del grano maduro del maíz [Zea mays Linne (Fam Gramineae)].

Descripción: Masas blancas, irregulares, angulares o polvo fino. Constituido principalmente de granos poligonales, redondeados o esferoidales de aproximadamente 35 μm de diámetro, generalmente con una hendidura central circular o polirradial. El almidón esta constituido de amilosa y amilopectina, dos polisacárido basados en alfa glucosa.

Usos: Deslizante, aglutinante, diluyente y desintegrante de cápsulas y tabletas.

Aplicación en formulaciones farmacéuticas: El almidón es extensamente utilizado como en la elaboración de formas farmacéuticas sólidas, donde es utilizado como aglutinante, diluyente y desintegrante. La selección de la cantidad requerida es determinada por la optimización de estudios tales como desintegración, friabilidad, dureza y disolución. Como desintegrante de tabletas es utilizado en concentraciones del 3 al 15% p/p

Propiedades:

- ◆ Solubilidad: prácticamente insoluble en etanol frío (95%) y agua fría. El almidón se hincha instantáneamente en agua alrededor del 5 – 10% a 37° C
- ◆ pH: Entre 4.5 y 7.
- ◆ Características:
 - tiene baja compresibilidad
 - tiende a expandirse después de la compresión.
 - no debe usarse en compuestos fuertemente ácido ya que se hidroliza parcialmente en el secado.
- ◆ Perdida por secado: $\leq 4\%$.

Estabilidad y condiciones de almacenamiento: Conservar en recipientes bien cerrados, fuera de la humedad. Cuando es utilizado como diluyente o desintegrante de tabletas es almidón es inerte bajo condiciones normales de almacenamiento



Almidón glicolato sódico

Sinónimos: Explotab, Primojel, Tablo.

El almidón glicolato sódico es un enlazamiento cruzado y carboximetilación éter de poli-alfa-glucopiranososa obtenido por el adecuado tratamiento del almidón de papa y tiene un tamaño medio de partícula en el rango de 35 – 55 μm . Alrededor del 25% de las unidades de glucosa son carboximetiladas libremente. Consiste en los gránulos ovales o esféricos, μm 30-100 en diámetro con algunos gránulos menos-esféricos que se extienden a partir del μm 10-35 en diámetro.

Descripción: Polvo blanco, insípido, inodoro, fluye

Usos: El almidón glicolato sódico se utiliza extensamente en productos farmacéuticos orales como desintegrante en formulaciones de cápsulas y de tabletas. Utilizado en el 2 – 4%.

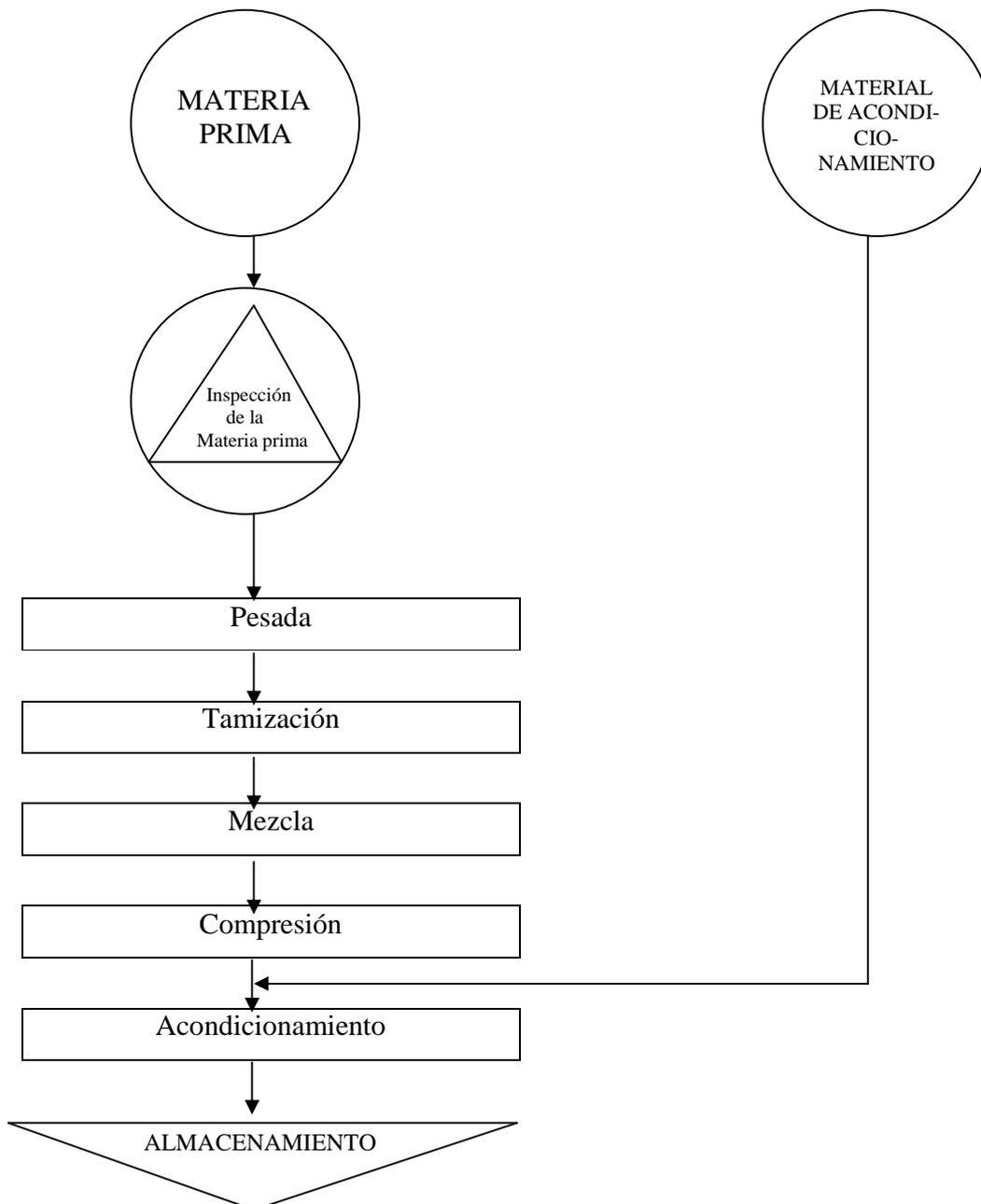
Propiedades:

- ◆ Solubilidad: Prácticamente insoluble en el agua, insoluble en la mayoría de los solventes orgánicos, a 2% se dispersa en agua
- ◆ PH: 5.5 – 7.5
- ◆ Punto de fusión: 200 C

Estabilidad y condiciones de almacenamiento: Las tabletas que se prepararon con almidón glicolato sódico tienen buenas características del almacenamiento. El almidón glicolato sódico es estable y se debe almacenar en un envase bien-cerrado para protegerlo contra variaciones amplias en la humedad y la temperatura que pueden causar el apelmazamiento. Las características físicas del almidón glicolato sódico son estables hasta por 4 años si están almacenadas en las temperaturas y la humedad moderadas.



FLUJOGRAMA DE PROCESO POR EL MÉTODO DE COMPRESIÓN DIRECTA





ETAPAS DEL PROCESO DE COMPRESIÓN DIRECTA

