

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
CARRERA DE FARMACIA
UNAN - León



MONOGRAFÍA PARA OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIADA EN
QUÍMICA Y FARMACIA

TEMA:

ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS MÉTODOS DE GRANULACIÓN POR VÍA
HÚMEDA Y COMPRESIÓN DIRECTA EN LA FORMULACIÓN Y
ELABORACIÓN DE TABLETAS DE DICLOFENAC SÓDICO 50mg.

AUTORES:

Br. Patricia Bernerd Ballesteros Quintero
Br. Ana Patricia Díaz Darce

TUTOR:

Lic. Elena Balladares Cuadra

Febrero, 7 - 2000



171.927
C.1

AGRADECIMIENTO



ω
42
B1912
2000

Agradecemos sinceramente a:

Dios, por permitirnos culminar nuestra carrera, dándonos sabiduría y paciencia en nuestro trabajo.

Nuestros Padres, por todo el apoyo, cariño y comprensión que nos brindaron a lo largo de nuestra carrera.

Nuestra Tutora, Lic. Elena Balladares Cuadra, por habernos brindado con amor y entrega total sus conocimientos para la culminación de nuestro trabajo Monográfico.

Nuestro Profesores, por los conocimientos que nos transmitieron día a día en las aulas de clase.

Laboratorio Mauricio Días Müller, especialmente al Lic. Ramiro Armas y al personal que labora en el área de sólidos.

Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos, Drogas y Tóxicos de la Facultad de Ciencias Químicas, especialmente al Lic. Ronald José Chamorro B., por ayudarnos a realizar los controles físico-químicos al productos terminado.

Al personal, que labora en área de Bodega, de Materia Prima y Cristalería del Departamento de Tecnología Farmacéutica y el Departamento de Análisis de Medicamentos, Drogas y Tóxicos de la Escuela de Farmacia.

A nuestros amigos y compañeros de estudio, por el apoyo y cariño brindados para realizar nuestro trabajo.

A la Lic. Gloria María Herrera, por las palabras tan especiales brindadas día a día, hasta culminar con nuestro trabajo, gracias por ayudarnos a presentar nuestra tesis.

Gracias.

DEDICATORIA

Dedico este gran triunfo a:

Dios, que ha iluminado mi caminar, dándome día a día el don de pensar y de vivir.

Jesucristo y María, maestro y luz en mi vida, madre y ejemplo de bondad y sacrificio.

Mi Padre, Señor José Alfonso Ballesteros B., por todo el apoyo, cariño y comprensión brindada para lograr coronar mi carrera.

Mi madre, Sra. Auxiliadora C. Quintero, por las palabras de regaño, amor y ternura que me impulsan a seguir adelante.

Mis hermanos, Francisco José, Alfonso Manuel, y Lic. Blanca María Ballesteros Q., por toda la paciencia y gestos de cariño demostrados a lo largo de estos años.

Mi Tutora, Lic. Elena Balladares Cuadra, por el apoyo y dedicación brindada para culminar este trabajo.

Mis maestros, por ayudarme a formarme como una profesional auténtica, brindando con entrega total sus conocimientos.

Mis compañeros y amigos, Martín V., María Esperanza, Martha Lucía, Valeria A. Ana Patricia y Gloria María, por las sonrisas y firmezas demostradas en los momentos difíciles compartidos a lo largo de esta carrera.

Mis inolvidables amigos, Ing. Aldo José Chamorro G., Ing. Marvin José Altamirano R., por todo el apoyo brindado para culminar alegremente mi carrera, gracias por su valiosa amistad y cariño.

A todos, dedicado con amor.

Patricia Bernerd.

DEDICATORIA

A Dios, dador de la vida y fuente rica de la sabiduría, del cual proceden todas las cosas.

A la Virgen Santísima, por ser la luz en mi largo caminar.

A mis Padres, José Guillermo Díaz y María Auxiliadora Darce de Díaz, por haberme inspirado hasta el día de hoy a ser forjadora del mañana.

A mi segunda Madre, Julia Bertha Darce, por haberme brindado toda su ayuda y apoyo a lo largo de mi carrera.

A todos mis hermanos y amigos, que me apoyaron de una u otra manera a lo largo de mi carrera.

A mis Profesores, por haber enriquecido mis conocimientos a través de sus humildes y sencillas enseñanzas llenas de cariño.

Ana Patricia Díaz Darce

INDICE

INDICE

<u>CONTENIDO</u>	<u>NÚMERO DE PÁGINAS</u>
INTRODUCCIÓN.....	01
OBJETIVOS.....	02
MARCO TEÓRICO.....	03
MATERIAL Y MÉTODO.....	35
RESULTADOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	44
CONCLUSIONES.....	57
RECOMENDACIONES.....	59
BIBLIOGRAFÍA.....	61
ANEXOS.....	64
GLOSARIO.....	81

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Las tabletas (comprimidos) y los tipos derivados de ellas tienen hoy indudablemente la mayor importancia entre las formas medicamentosas. Las antiguas y venerables formas medicamentosas para administración per-oral como glóbulos, bolos, pastillas pueden considerarse como sus precursores. El impetuoso desarrollo que ha tenido la tableta como forma medicamentosa comenzó con el invento de la prensa para comprimir polvos ideada por el inglés W. Brockedon en el año 1843. Realmente hubieron de transcurrir todavía algunas décadas hasta que se inscribieran las primeras patentes para prensar comprimidos o tabletas.

Es notable el hecho de que a la vuelta de este siglo se habían desarrollado ya *máquinas* que permitían un recubrimiento de las tabletas. Debe señalarse, así mismo, que en la actualidad el 40% por lo menos de todos los medicamentos se elabora en forma de tabletas.

Las tabletas como forma medicamentosa es ventajosa al poderse elaborar a máquinas a gran escala y por tanto resulta de bajo costo y mediante ellas se pueden administrar grandes cantidades de principio activo.

Las tabletas tienen diferentes formas de elaboración en las que podemos mencionar: compresión directa, granulación por vía húmeda, precompresión.

Actualmente la compresión directa ha adquirido mucho auge en la Industria Farmacéutica la cual ha tomado como principal método de compresión ya que brinda mayor estabilidad al principio activo. El laboratorio Mauricio Díaz Müller está interesado en la producción de tabletas de Diclofenac Sódico 50 mg., ya que es un producto de alta demanda en la población, como uno de los AINEs que se prescriben con mayor frecuencia.

Esto nos motivó a realizar un estudio comparativo entre el método de compresión directa y granulación por vía húmeda en la elaboración de tabletas de Diclofenac Sódico 50mg.

Para la realización de este estudio comparativo tomaremos en cuenta las normas descritas en las farmacopeas para la elaboración de tabletas de Diclofenac Sódico 50mg., respetando las concentraciones indicadas así como las buenas prácticas de manufactura establecidas, ya que la elaboración del producto se realizará a nivel piloto y a nivel industrial.

Esperamos dar un aporte valioso al laboratorio Mauricio Díaz Müller dando datos acertados de producción por vía húmeda y compresión directa.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Realizar la comparación de los métodos de granulación por vía húmeda y compresión directa en la formulación y elaboración de tabletas de Diclofenac sódico 50 mg .

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Formular y elaborar tabletas de Diclofenac sódico por los métodos de granulación vía húmeda y compresión directa.
2. Realizar los controles físicos-químicos a las tabletas de Diclofenac sódico 50mg.
3. Determinar las diferencias en los métodos de compresión directa y granulación por vía húmeda.
4. Establecer el costo de producción para cada uno de los procesos de compresión utilizados.

**MARCO
TEÓRICO**

MARCO TEÓRICO

Comprimidos y/o tabletas:

Las tabletas son formas medicamentosas sólidas de dosificación unitaria. Se obtienen por compresión (en máquinas especiales y usando presión elevada) a partir de polvos secos, cristales o granulados y en la mayoría de las veces con la adición de coadyuvantes.

Las tabletas pueden ser de forma cilíndrica, cúbica, bastiforme y lenticular, pero también las hay de forma ovoidea o esféricas.

El nombre de tabletas deriva de tabuletta que es igual a tabletilla, plaqueta, algunas farmacopeas designan a las tabletas acertadamente como compressi (derivado de comprimir) o también como comprimido, aludiendo así los procedimientos usados para su compresión.

Entre los tipos de tabletas encontramos:

- ▶ Tabletas per-orales
- ▶ Tabletas orales
- ▶ Tabletas parenterales
- ▶ Tabletas para uso externos
- ▶ Tabletas sub-linguales
- ▶ Tabletas vaginales

Ventajas de los comprimidos

- Poder administrar grandes cantidades de principios activo en pequeño volumen.
- Permitir la administración de medicamentos en los casos en que se hace necesario enmascarar el sabor.

-
-
- El modo de preparación (mecánico e industrial) permite obtener una dosificación regular.
 - El principio activo es más estable bajo la forma de comprimido que bajo la forma líquida.
 - La fabricación industrial de estos a gran escala permite su producción a un precio relativamente bajo.
 - Se pueden administrar bajo la forma de comprimidos principios activos insolubles en agua, se pueden aromatizar y revestir.

Inconvenientes de los comprimidos:

- Se introducen en el organismo sustancias inertes, inútiles, algunas veces nocivas.
- Se pueden localizar en un punto determinado de la mucosa estomacal principios activos no disueltos que puedan producir irritación y necrosis de la mucosa.
- Una mala compresión puede hacer que los comprimidos no se disuelvan.
- No se pueden comprimir aceites esenciales, aceites fijos, productos deliscuescentes o explosivos sin precauciones especiales.

El diseño de una tableta involucra una serie de compromisos por parte del formulador, puesto que producir las propiedades deseadas (ejemplo: resistencia a la abrasión mecánica o friabilidad, desintegración y disolución rápida) involucra objetivos competitivos. La correcta selección y balance de materiales excipientes para cada ingrediente activo o combinación de éstos en formulación de tabletas, para lograr una respuesta deseada (ejemplo: producción de un producto altamente confiable, seguro y efectivo) no es en la práctica una simple meta de lógicas.

El diseño y formulación de tabletas es el proceso donde el formulador asegura que la correcta cantidad de droga sea liberada en el tiempo justo, a la velocidad adecuada y en el sitio deseado mientras se tienen su integridad química protegida a este punto.

La validación total de una tableta incluye todos los efectos de combinación que envuelve la formulación variable, procesamientos, así como sus efectos de interacción para asegurar que cualquier sistema producido estará dentro de las especificaciones del producto total.

Componentes y/o coadyuvantes para la compresión de tabletas.

Fundamentalmente los coadyuvantes para la compresión de tabletas deben ser indiferentes, inodoros e insípidos y lo menos coloreado posible.

1.- Elementos de relleno: (Diluyente)

Son productos generalmente inertes que se adicionan a los polvos a comprimir con la finalidad de originar comprimidos de peso convenientemente cuando los principios activos son empleados en pequeñas cantidades. Pueden ser escogidos en cada caso particular de acuerdo en función de propiedades secundarias, solubilidad o no en el agua, poder absorbente y adsorbente, neutralidad, acidez, alcalinidad etc. para su estudio lo podemos dividir en solubles e insolubles.

Entre los diluentes solubles tenemos :

- Lactosa
- Sacarosa
- Cloruro de sodio
- Manitol

Entre los diluentes insolubles tenemos:

- Almidón de papa
- Almidón de trigo
- Almidón de maíz
- Almidón de arroz
- Caolín
- Leche en polvo
- Carbonato de calcio
- Citrato cálcico
- Carbonato de magnesio

Todos los diluentes antes mencionados se usan en el método de compresión por vía húmeda.

Para el método de compresión directa se recomienda avicel, Heweten (celulosa microcristalina).

2.- Ligantes o Aglutinantes:

Este grupo es responsable de la fineza y resistencia de las tabletas, y además los coadyuvantes, ligantes cuidan la consistencia de las partículas pulvulentas en un granulado. La fineza de la tableta puede ser influida tanto por la presión de compresión como por el coadyuvante ligante. Los medios de rellenos usados cumplen también en parte la función de los ligantes. Las cantidades suficientes de medio ligante se incorpora a la masa de las tabletas, aprovechando los disolventes o las soluciones aglutinantes en el proceso de granulación.

Como ligantes podemos considerar:

- Polivinilpirrolidona (PVP)
- Azúcar
- Diversos tipos de almidón
- Gelatina
- Derivados celulósicos incluyendo celulosa microcristalina
- Alginato sódico
- Almidón pregelatinizado
- Acacia.

3.- 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.

A) *Acción antifricción:*

Reduce los efectos de fabricación en el momento de la expulsión de los comprimidos entre ellos y las paredes de las matrices de la tableteadora.

B) *Acción antiadherente:*

Tiene por efecto impedir a los productos comprimidos la adhesión a los punzones de la tableteadora y obtener así comprimidos de buen aspecto.

C) *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 lubricantes se agregan generalmente a la fase externa de las mezclas que se van a comprimir a porcentajes poco elevados, bajo la forma de un polvo fino (para los lubricantes líquidos, bajo la forma de un polvo inerte sobre el cual se fija el lubricante).

Los agentes lubricantes empleados en la fabricación de los comprimidos no ejercen con la misma eficacia las 3 acciones y por eso es frecuente usar mezcla de sustancias de acción específica para asegurar una buena fabricación.

Entre los lubricantes más usados tenemos:

- Talco
- Estearato de magnesio
- Parafina
- Acido esteárico
- Almidón
- Polietilenglicol (PEG 400)

4.- Desintegrantes:

La actividad del medicamento elaborado depende y no en último término de la velocidad de desintegración de la tableta. Ciertos comprimidos se desintegran muy lentamente al contacto con líquidos y pasan muchas veces sin desintegrarse a través del tubo digestivo. Para facilitar su disolución o disgregación se adicionan a los polvos medicamentos, sustancias que pueden:

- Hincharse al contacto con el agua, lo que permite una rápida penetración del líquido y favorecer la fragmentación de los granos de los comprimidos, tal es el caso de los almidones, de la pectina, metilcelulosa y carboximetilcelulosa.

- b) Reacciona con el ácido clorhídrico del estómago, desprendiendo CO_2 y O_2 , ejemplo: Bicarbonato de sodio, Carbonado de magnesio y Carbonado de calcio.

Los desintegrantes se clasifican en 3 grupos:

- Sustancias que aumentan la capilaridad, adsorben humedad y esponjan.
- Combinaciones que hierven con desprendimiento de gas por efecto de la humedad.
- Sustancias que aumentan la humectabilidad de las tabletas.

Como ejemplo de sustancias del primer grupo tenemos:

- Almidón
- Pectina aislada en forma de sodio-carboximetilamino pectina:
- Acido algínico y sus sales.
- Formaldehído gelatina (formalgelatina)
- Formaldehído caseína (ESMA)
- Celulosa microcristalina (avicel-Heweten)
- Polivinilpirrolidona preparado (poliplasdone)
- Almidón starch 1500 ,
- Saponina
- Espumantes sintéticos.

5.- Colorantes:

Se adiciona con el objetivo de mejorar su presentación y asegurar su diferenciación de formas similares que encierran distintos principios activos para evitar toda confusión en su uso.

El empleo de colorante está sometido a una reglamentación muy estricta que puede diferir según los países.

En la selección generalmente influye su estabilidad frente a diferentes factores de radiación como son el calor, luz, inercia frente a los agentes químicos.

6.- Edulcorante:

Se usan para enmascarar el gusto desagradable de una preparación o mejorar su sabor, de manera que se facilite la ingestión por vía oral.

- **Entre los edulcorantes tenemos:**

√lactosa	√sorbitol	√sicianato de sodio.
√manitol	√fructuosa	
√glicerina	√sacarina.	

7.- Principios activos:

Sustancia química el cual ejerce una acción farmacológica.

Principales métodos para la elaboración de comprimidos:

- ▶ granulación por vía húmeda
- ▶ compresión directa
- ▶ pre - compresión

La *granulación por vía húmeda* incluye las operaciones de:

- ▶ mezcla (fase interna solamente)
- ▶ humedecimiento con solución aglutinante

-
- ▶ granulación
 - ▶ secado
 - ▶ tamizado
 - ▶ adición de la fase externa
 - ▶ mezcla
 - ▶ compresión definitiva

La *pre-compresión* o compactación incluye las operaciones de:

- ▶ mezcla de todos los componentes
- ▶ compactación o precompresión
- ▶ granulación
- ▶ tamizado
- ▶ compresión definitiva.

La *compresión directa* incluye las operaciones de:

- ▶ Mezcla de todos los componentes
- ▶ Compresiones

Compresión por vía húmeda:

Mezcla de polvos:

La mezcla de los polvos destinados a la Fabricación de los comprimidos se efectúan en la industria mediante mezcladores con el objeto de asegurar una mezcla homogénea.

La homogenidad de la mezcla de los polvos efectuados en esta etapa de donde se derivará el contenido unitario en principio activo de los comprimidos terminados, dependen de un gran número de factores o parámetros ligados, por una parte a las características físico-químicas de los polvos y por otra parte a la concepción y al modo de funcionamiento de los mezcladores.

Granulación.

No es más que transformar la partícula de polvo en gránulos, se consigue así el adecuado tamaño de partícula, conservando la capacidad de cohesión del polvo y mejorando además su fluidez. Gracias a la fluidez se consigue por otra parte un llenado continuo y uniforme de las partículas de la máquina de comprimir, la uniformidad del gránulo, por su parte condiciona la uniformidad de las tabletas.

La granulación disminuye la superficie total de las partículas del polvo lo que tiene por consecuencia una disminución de las fuerzas de adhesión.

Los requisitos que ha de cumplir un granulado puede, resumirse en:

- Ser lo más regular posible en forma y color.
- Presentar un grado de dispersión de tamaño de grano lo más estrecho posible y no contener más del 10% del polvo libre.
- Poseer buena fluidez.
- Presentar suficiente resistencia mecánica.
- No estar demasiado seco (3-5% de humedad residual)
- Desleírse bien en agua.

Secado de los gránulos:

Los gránulos se extienden en capa delgada y se secan a temperatura que no sobre pasen los 40°C. El secado puede realizarse al aire, usando radiaciones IR o estufas de desecación al vacío o en los llamados desecadores de torbellino.

Compresión:

Todas las máquinas de comprimir tienen 2 punzones móviles. El punzón inferior recorre el interior de la matriz y el punzón superior efectúa la compresión propiamente dicha.

Compresión directa.

En este método de hacer tableta el o los principios activos son pesados y mezclados (regularmente en una mezcladora en V) con una o varios excipientes inertes que harán de diluentes y aglutinantes hasta tener una mezcla uniforme regularmente hasta 15-20 minutos.

Luego se agregan el lubricante antiadherente y deslizante y se mezclan de 1-5 minutos y se comprimen por presión en máquinas tableteadoras.

Para hacer una formulación por compresión directa es necesario un estudio de preformulación, teniendo como primer paso el principio activo, sus condiciones fisicoquímica y compatibilidad con los diferentes auxiliares, porcentajes del principio activo en relación al peso total de la tableta, el orden de la mezcla, cuando el principio activo se encuentra en cantidades de 5mg. o menos será necesario hacer una premezcla tomando un 10% del diluyente y mezclándolo en proyección geométrica.

La estabilidad química y física de la droga frente al excipiente deberá ser determinada bajo condiciones extremas de elevada temperatura, humedad y luz exagerada. El excipiente que se escoja dependerá de las cualidades de compresión del principio activo y del 1% de este dentro del peso total de la tableta.

La adición de lubricantes antiadherentes y deslizantes son recomendados por sus propiedades de relleno, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, diluentes, por ser inertes es el avicel pH el rellenedor aglutinante más escogido para hacer tabletas por compresión directa.

Ventajas y desventajas de la compresión directa:

Ventajas:

- Mayor flexibilidad de producción.
- Eliminación de solventes orgánicos.
- Poder comprimir P.A sensibles a la temperatura, calor, humedad.

-
- Reproductibilidad de proceso y reducción de limpieza.
 - Comprimir medicamentos que son inestables en el agua u otros solventes.
 - Muy bajo riesgo de contaminación.
 - Requiere de menos tiempo, menos equipo, menos proceso.
 - Estabilidad física y química.
 - Desintegración de tabletas en partículas primarias de las drogas.
 - Validación del proceso.
 - Reducción del costo de proceso.
 - Menor costo de mano de obra.
 - Menor tiempo de limpieza.
 - Tiempo de producción se reduce en más del 60%.
 - Menor pérdida del material durante el proceso de fabricación.

Desventajas

- Deben ser conocidas la granulometría y la forma cristalina de las drogas y los excipientes.
- Cuando la droga se encuentra a concentraciones muy altas tienen propiedades de flujo, compactibilidad y/o densidad desfavorable, tal vez se deba realizar precompresión.
- Cuando la droga se encuentra a concentraciones muy bajas tal vez sea necesario hacer premezcla (dilución geométrica) o rocío de la droga disuelta sobre los excipientes para lograr uniformidad de contenido.
- Por diferencias de densidad puede ocurrir segregación.
- Importante la consistencia física de droga/excipiente.
- No se garantiza su aglomeración.
- Adhesión de las partículas a los punzones.
- Hay que vigilar su dosificación.

Ventajas y Desventajas de la granulación por vía húmeda

Ventajas:

- Características físicas de la droga y excipientes no son importantes.
- Variedad de materiales polvorientos pueden ser procesados.
- Incremento del tamaño de partícula, mejor flujo, comprensibilidad y densidad.
- Reducción de la segregación.
- Dispersión de componentes en dosis mínima.
- Fármacos que tienen una alta dosificación y pobre flujo y/o comprensibilidad deben ser granulados por vía húmeda para obtener flujo adecuado y cohesión para la compresión.

Desventajas:

- Proceso más caro y complejo.
- Muchas etapas de producción.
- Más equipos, mayor espacio, mayor tiempo de proceso y mayor costo energético.
- Es más un "arte" necesita mano de obra calificada.
- Menor estabilidad de drogas sensibles a la humedad o al calor.
- Puede cambiar la morfología de los materiales de la estructura cristalina o amorfa debido a la granulación.
- Formación de masas duras, pueden impedir la liberación del fármaco.
- Pueden aumentar los tiempos de disolución y las concentraciones en la disolución pueden decrecer en el tiempo.
- Alta probabilidad de contaminación cruzada.
- Dificil validación de procesos (mezclado, aglutinación)
- Costo de mano de obra, overheads y limpieza muy altos.
- Pérdidas durante el proceso.
- Mayor costo de equipamiento.

Factores que afectan la humectación:

- Solubilidad del polvo
- Grado de finura
- Forma y tamaño relativo de las partículas de polvo
- Tipos de agitación

Ensayos que deben hacerse en un método de elaboración de tabletas:

Antes de comprimir

- Ensayos de granulación
- Volumen y peso de vertido
- Contenido de humedad (ensayo higrométrico, titulación Karl Fisher, Método de tolvol, balanza de humedad).
- Angulo de vertido.
- Pruebas de tamizado.
- Prueba de abrasión o desgaste en tambor.

Después de comprimir

- Uniformidad de peso
- Desintegración
- Disolución
- Dureza.
- Friabilidad.

Descripción del producto

Nombre genérico: Diclofenac sódico

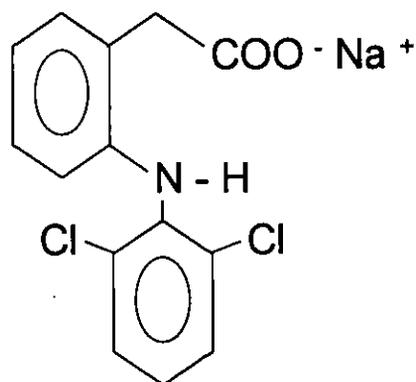
Nombre químico: 1) [2-(2,6-dicloroanilina,)fenil] acetato

2) Acido bencenacetico-2[(2,6-diclorofenil)amino]-sal monosódico

Peso molecular: 318.1

Fórmula química: $C_{14}H_{10}Cl_2NO_2Na$.

Fórmula estructural:



Propiedades físicas y químicas:

Características:

Existen en cristales o formas cristalinas, blancas, inodora, escaso poder higroscópico. Funde a 283-285° C, tiene un pKa de 4-5, coeficiente de reparto = 13.4, anillos aromáticos girados sobre sí mismo.

Estas tres últimas características determinan no sólo la farmacocinética de este tipo de moléculas (absorción, unión a las proteínas plasmáticas, distribución en el organismo y excreción), sino en las propiedades farmacodinámicas.

Solubilidad.

Es soluble en agua y solventes polares, poco soluble en solventes no polares.

Propiedades Farmacológicas:

El Diclofenac sódico contiene sustancias no esteroideas y no opiáceas por lo tanto no muestra los efectos secundarios de estos. Es una sustancia químicamente nueva entre los antiinflamatorios. El Diclofenac sódico es apropiado para tratar las afecciones reumáticas, inflamatorias y degenerativas, así como las inflamaciones y tumefacciones post reumáticas.

Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de primera línea en la artritis reumatoidea y enfermedades asociadas: artrosis, síndrome doloroso originado en la columna vertebral.

-
-
- Artritis gotosa y pseudogotosa.
 - Tratamiento de los trastornos no reumáticos asociados a dolor, inflamaciones como los cólicos nefríticos y biliares.
 - Tratamiento de trastornos post-traumáticos con esquiñes y torceduras.
 - Tratamiento de dismenorrea primaria, dolor, edema, e inflamación post-operatoria.

Farmacodinamia:

Como los demás AINEs, el Diclofenac sódico ejerce su acción fundamentalmente a través de una inhibición de la enzima ciclooxigenasa que transforma el ácido araquidónico en prostaglandina, prostaciclina y tromboxanos.

Farmacocinética:

Absorción: se absorbe por vía oral en el TGI sufre un metabolismo de primer paso tras su administración oral y aproximadamente un 60% de la dosis alcanza la circulación sistémica sin modificaciones, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas en 2-3 horas, su ingestión con alimentos disminuye la velocidad de absorción pero no altera su grado.

Distribución:

El volumen de distribución en personas sanas es aproximadamente de 0.12-0.17 lt/kg. Se une instantáneamente a las proteínas del suero en intervalos de concentración de 0.2-100 µcg/ml. La proporción unida a las proteínas del suero asciende al 99%

Penetra el líquido sinovial donde se obtiene una concentración máxima de 2-4. horas después de alcanzar la máxima concentración plasmática, después de alcanzar el equilibrio se mantienen concentraciones más elevadas de Diclofenac sódico en el líquido seminal que en plasma.

Metabolización y eliminación:

Se elimina por metabolización extensa y rápida dentro del hígado y excreción biliar y renal posterior de los metabolitos en forma de glucoronatos o sulfatos. Únicamente un 0.7% de la dosis

es eliminada por orina, se compone de Diclofenac sódico libre, los conjugados del P.A sin modificar representa un 5-10% de la dosis recuperada en orina y menos del 5% de la dosis se elimina por bilis.

1.- Interacciones Farmacológicas:

El Diclofenac sódico puede elevar las concentraciones plasmáticas del litio y digoxina si se administra con preparados que contengan estos principios activos.

La unión a las proteínas del Diclofenac sódico se reduce de forma significativa por el ácido salicílico y por la aspirina. El uso concomitante del antiácido hidróxido de aluminio o de magnesio puede retrasar la absorción del Diclofenac sódico pero no modifica la cantidad total del principio activo que se absorbe.

Precauciones de uso:

- ▶ embarazo. Hay posibilidad del cierre prematuro del conducto arteriosos.
- ▶ insuficiencia renal.
- ▶ edad.
- ▶ pacientes con asma
- ▶ paciente con epilepsia
- ▶ paciente con parkinsonismo.

Contraindicaciones:

- ▶ pacientes con úlcera gastroduodenal
- ▶ pacientes con úlcera péptica
- ▶ pacientes con hipersensibilidad a los AINES
- ▶ pacientes con asma bronquial
- ▶ embarazo.
- ▶ lactancia.

Reacciones adversas:

- ▶ trastornos gastrointestinales
- ▶ afecciones cutáneas
- ▶ edemas
- ▶ efectos sobre el SNC. (Sistema Nervioso Central).

Dosis usual:

Tabletas de 50 mg. Tomar de 2-3 tabletas diarias

Características deseadas del producto:

- ▶ estable químicamente
- ▶ color ligeramente blanco
- ▶ superficie lisa
- ▶ forma plana o cóncavas
- ▶ que tenga óptima actividad terapéutica.
- ▶ peso uniforme
- ▶ dureza 5kg
- ▶ friabilidad < 1%
- ▶ desintegración 15 minutos
- ▶ disolución 80% (50 rpm, 37°C, 30')

Cálculos requeridos para el diseño

Vía húmeda. Lote de 600 tabletas:

Almidón de maíz

100mg ---- 100%

x ---- 10

x = 10mg

10mg ---- 1tab.

x ---- 600 tab.

x = 600mg = 6g.

Diclofenac Sódico

100mg ---- 100%

x ---- 50%

x = 50mg

50mg --- 1 tab

x --- 600tab.

x = 30000mg = 30g

Talco

100mg ---- 100%

x ---- 2%

x = 2 mg

2mg ---- 1tab.

x --- 600 tab.

x = 1200mg = 1.2g

Estearato de magnesio

100mg ---- 100%

x ---- 1%

x = 1mg

1 mg --- 1 tab.

x --- 600tab.

x = 600mg = 0.6g.

Polivinilpirrolidona

100mg ---- 100%

x ---- 2%

x = 2mg

2mg ---- 1 tab.

x --- 600 tab.

x = 1200mg = 1.2g

Lactosa = 35mg

35 mg ---- 1 tab

x ---- 600 tab

x = 21000 mg = 21g.

Fórmula de Diclofenac Sódico 50 mg.

Vía húmeda

Fórmula No. 1

Diclofenac sódico.....	50 mg
Almidón de maíz	10 mg
Lactosa U.S.P.	35 mg
Polivinilpirrolidona.....	2 mg
Talco	2 mg
Estearato de magnesio	1 mg
Peso promedio	100 mg
Peso máximo	110 mg
Peso mínimo	90 mg

Cálculos requeridos para el diseño

Compresión directa: Lote 600 tabletas

Fórmula N° 2

Diclofecnac Sodico

50mg ---- 1tab.
x ---- 600 Tab
x = 30000mg \equiv 30 g.

Avicel pH 102

100mg ---- 100%
x ---- 37%
x \equiv 37 mg

37mg ---- 1 tab
x ---- 600 tab
x = 22200 mg \equiv 22.2 g

Estearato de magnesio

100mg ---- 100%
x ---- 1%
x = 1mg

1 mg --- 1 tab.
x --- 600tab.
x = 600mg \equiv 0.6g.

Talco

100mg ---- 100%
x ---- 2%
x = 2 mg

2mg ---- 1tab.
x --- 600 tab.
x = 1200mg = 1.2g

Almidón de maíz

100mg ---- 100%
x ---- 10
x = 10mg

10mg ---- 1tab.
x ---- 600 tab.
x \equiv 600mg \equiv 6g.

Fórmula de Diclofenac Sódico 50 mg.

Compresión Directa

Fórmula No. 2

Diclofenac sódico	50 mg
Almidón de maíz	10 mg
Avicel pH 102	37 mg
Talco	2 mg
Estearato de magnesio	1 mg
Peso promedio	100 mg
Peso máximo	110 mg
Peso mínimo	90 mg

Cálculos requeridos para el diseño

Compresión directa: Lote 600 tabletas

Fórmula N° 3

Diclofenac Sódico = 50 mg.

Almidón de maíz

120mg ---- 100%
x ---- 8.4 %
x = 10.08 mg

10.08 mg ---- 1 tab.
x ---- 600 tab.
x = 6048 mg = 6.048g.

Avicel pH 102

120mg ---- 100%
x ---- 46.5%
x = 55.8 mg

55.8 mg --- 1 tab.
x --- 600tab.
x = 33480 mg = 33.48g.

Cab-o-sil

120mg ---- 100%
x ---- 0.5%
x = 0.6mg

0.6 mg ----- 1 tab
x ----- 600 tab
x = 360mg = 0.36g.

Talco

120mg ---- 100%
x ---- 2%
x = 2.4 mg

2.4 mg ---- 1 tab.
x --- 600 tab.
x = 1440mg = 1.44g

Estearato de magnesio

120mg ---- 100%
x ---- 1%
x = 1.2mg

1.2 mg --- 1 tab.
x --- 600tab.
x = 720 mg = 0.72g.

Fórmula de Diclofenac Sódico 50 mg.

Compresión Directa

Fórmula No. 3

Diclofenac sódico	50 mg
Almidón de maíz	10 mg
Avicel pH 102	55.8 mg
Cab-o-sil	0.6 mg
Talco	2.4 mg
Estearato de magnesio	1.2 mg
Peso promedio	120 mg
Peso máximo	132 mg
Peso mínimo	108 mg



Fórmula propuesta para la elaboración de Tabletas de Diclofenac Sódico de 50 mg.

Granulación por vía húmeda

Fórmula No. 1

Componentes	Cantidad en mg. Por cada Tableta	Concentración	Cantidad para 600 Tab.
Diclofenac Sódico	50 mg	50%	30 g
Almidón de Maíz	10 mg	10%	6 g
Lactosa USP	35 mg	35%	21 g
Polivinilpirrolidona	2 mg	2%	1.2 g
Talco	2 mg	2%	1.2 g
Estearato de Magnesio	1 mg	1%	0.6 g
Total	100 mg	100%	

Compresión Directa

Fórmula No. 2

Componentes	Cantidad en mg. Por cada Tableta	Concentración	Cantidad para 600 Tab.
Diclofenac Sódico	50 mg	50%	30 g
Almidón de Maíz	10 mg	10%	6 g
Avicel pH 102	37 mg	37%	22.2 g
Talco	2 mg	2%	1.2 g
Estearato de Magnesio	1 mg	1%	0.6 g
Total	100 mg	100%	

Fórmula modificada para compresión directa.

Fórmula No. 3

Componentes	Cantidad en mg. Por cada Tableta	Concentración	Cantidad para 600 Tab.
Diclofenac Sódico	50 mg	41.6%	30 g
Almidón de Maíz	10 mg	8.33%	6 g
Avicel pH 102	55.8 mg	46.5%	33.48 g
Cab-o-sil	0.6 mg	0.5%	0.36 g
Talco	2.4 mg	2%	1.44 g
Estearato de Magnesio	1.2 mg	1%	0.72 g
Total	120 mg	99.93%	

Papel que juega cada uno de los componentes en la formulación.

Componentes	Función
Diclofenac Sódico	Principio activo
Almidón de Maíz	Desintegrante
Lactosa USP	Diluyente
Avicel pH 102	Desintegrante, ligante, diluyente
Polivinilpirrolidona	Aglutinante
Cab-o-sil	Lubricante, absorbente
Talco	Lubricante (antiadherente, deslizante)
Estearato de Magnesio	Lubricante (antifricción)

Descripción de cada proceso de elaboración:

Los procesos a utilizar en la elaboración de tabletas de Diclofenac Sódico 50mg son:

- ▶ granulación por vía húmeda
- ▶ compresión directa

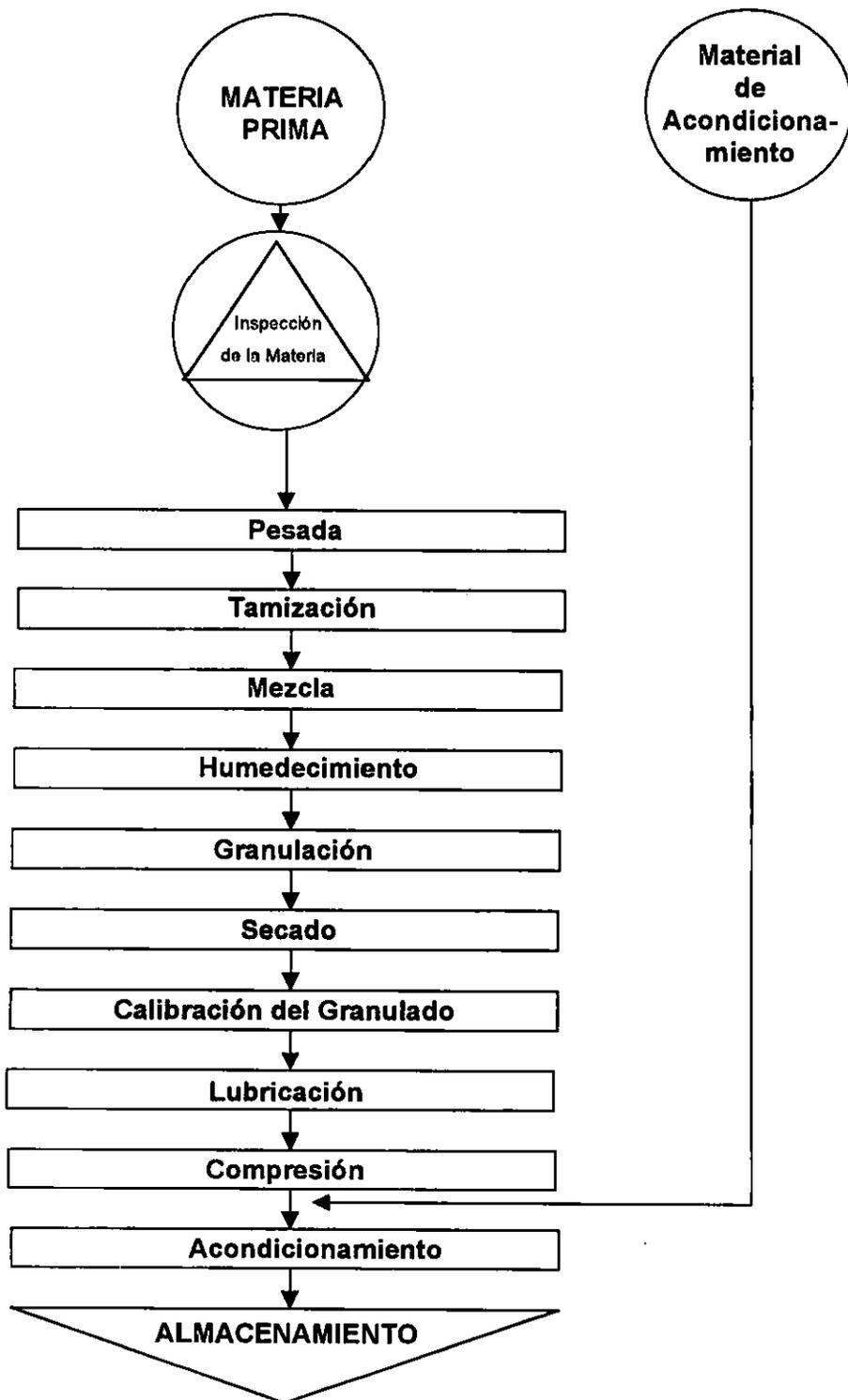
Vía húmeda:

- ▶ recepción de la materia prima
- ▶ pesada de la materia prima (P.A y excipientes)
- ▶ tamización de cada uno de los componentes
- ▶ mezcla de los componentes de la fase interna (10 minutos)
- ▶ preparación de la solución aglutinante
- ▶ humedecimiento de la mezcla con solución aglutinante
- ▶ granulación (tamiz # 16mm)
- ▶ secado del gránulo (40° C por 30 minutos)
- ▶ tamización (tamiz # 16mm)
- ▶ mezcla de granulado con el lubricante por 5 minutos
- ▶ compresión con punzón de 7mm
- ▶ realizar los controles al producto terminado.

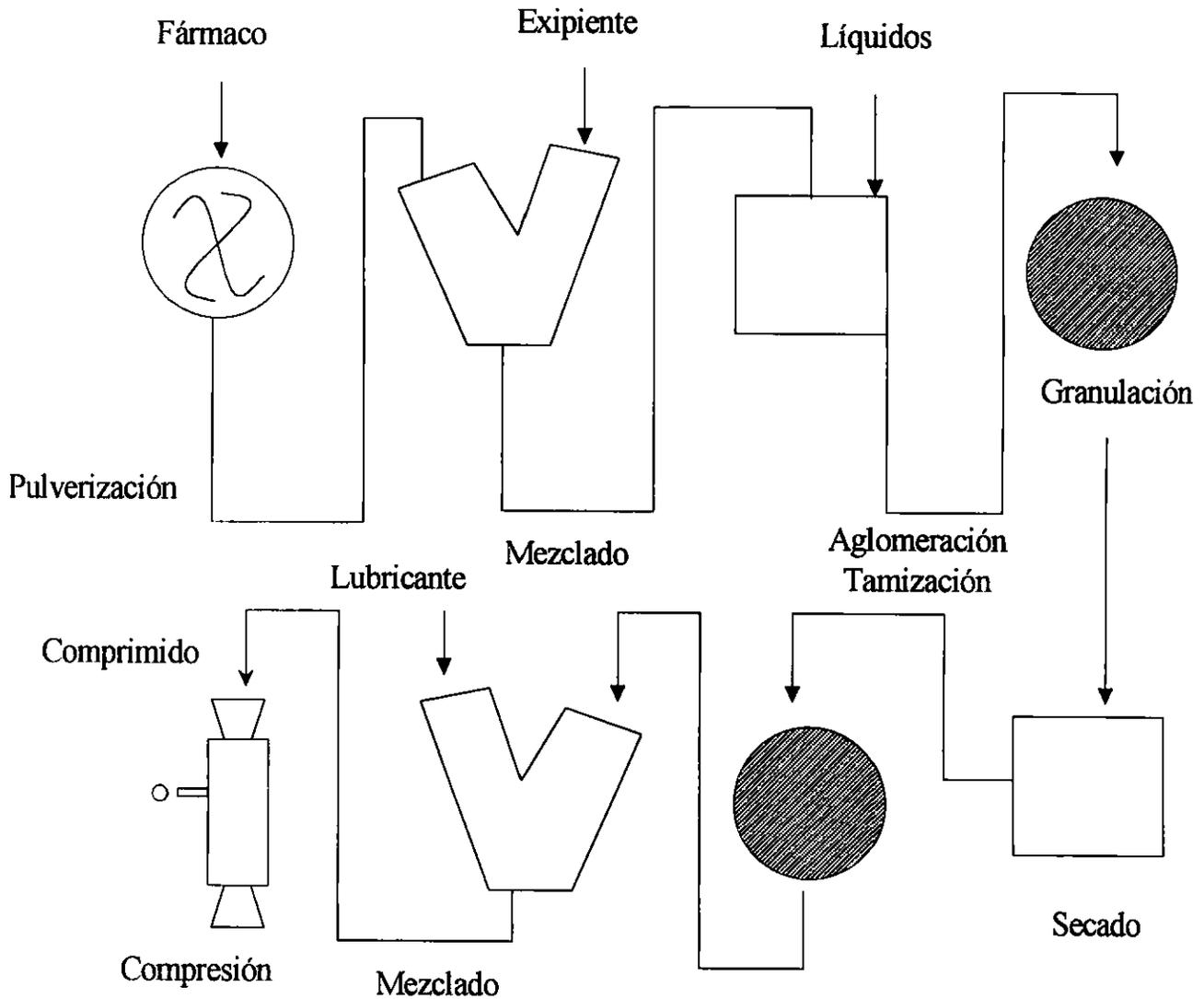
Compresión directa:

- ▶ recepción de la materia prima
- ▶ pesada de la materia prima
- ▶ tamización de cada componente
- ▶ mezcla de la fase interna (10 minutos)
- ▶ adición de los lubricantes
- ▶ mezcla con los lubricantes (5 minutos)
- ▶ compresión con punzón de 7mm
- ▶ controles al producto terminado.

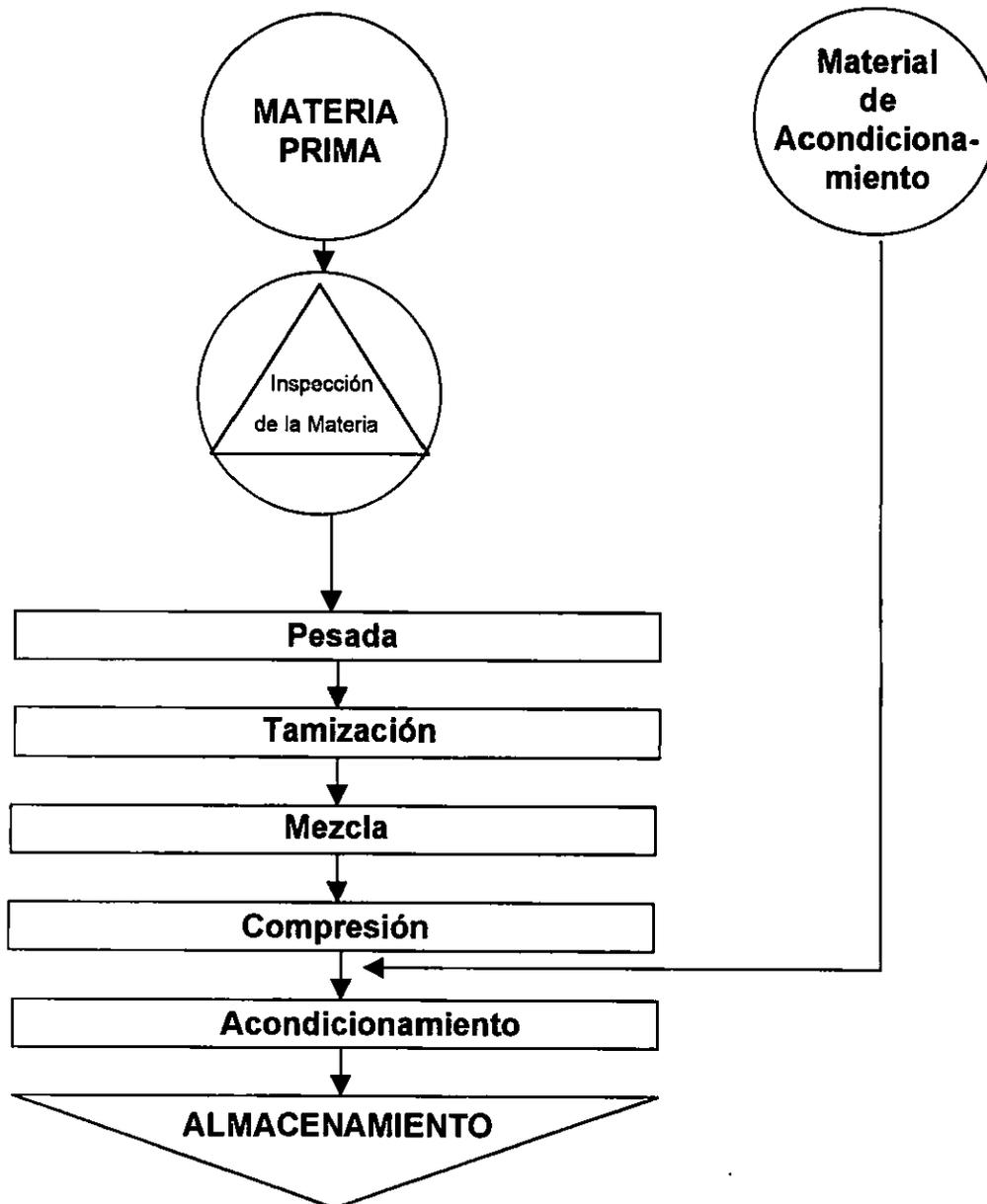
**FLUJOGRAMA DE PROCESO POR EL MÉTODO DE
GRANULACIÓN POR VÍA HÚMEDA**



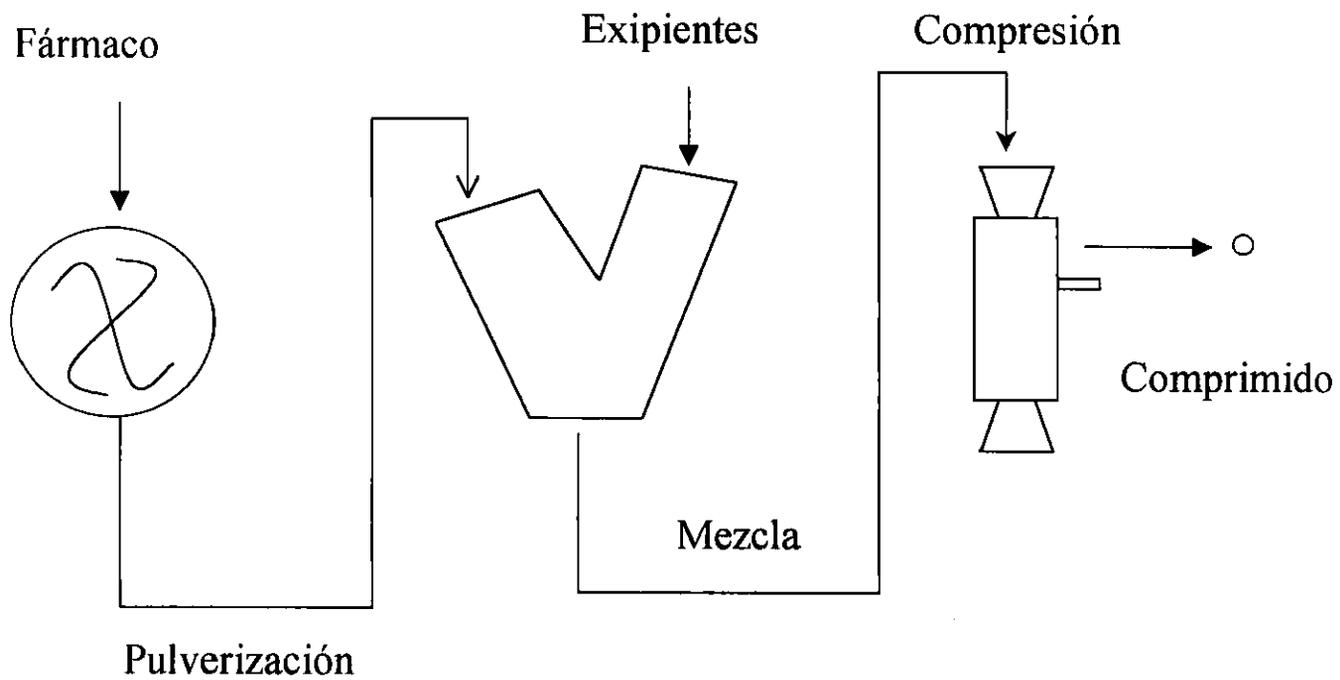
ETAPAS DEL PROCESO DE GRANULACION VIA HUMEDA



**FLUJOGRAMA DE PROCESO POR EL METODO
COMPRESION DIRECTA**



ETAPAS DEL PROCESO DE COMPRESIÓN DIRECTA



MATERIAL Y MÉTODO

MATERIAL Y MÉTODO

Tipo de estudio:

Es un estudio de tipo experimental en donde se comparan dos métodos de elaboración de tabletas de Diclofenac sódico 50mg. como es: compresión directa y granulación por vía húmeda.

Las principales variables que se analizarán serán:

- Método de elaboración de tabletas por compresión directa.
- Método de elaboración de tabletas por granulación por vía húmeda .
- Controles físico químicos realizados a los comprimidos .
- Costo de producción.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Concepto	Indicador
Método de elaboración de tabletas por granulación por vía húmeda	Procedimiento de elaboración de comprimidos que transforman las partículas de polvos cristalinos o amorfos en agregado más o menos resistente y porosos mediante la humectación y que se someten a la compresión previo secado del mismo.	Características físico químicas, organolépticas y biofarmacéuticas: aspecto, olor, textura, sabor, forma y tamaño, resistencia a la ruptura. (dureza) desgaste (friabilidad) uniformidad de peso, tiempo de desintegración, velocidad de disolución.
Método de elaboración de tabletas por compresión directa	Proceso tecnológico que consiste en la compresión de formas pulveriformes con coadyuvantes sin tratamiento previo.	Características físico-químicas organolépticas y biofarmacéuticas: aspecto, olor, textura, sabor, forma y tamaño, resistencia a la ruptura (dureza) desgaste (friabilidad) uniformidad de peso, tiempo de desintegración, velocidad de disolución.
Costo	Es una medida, por lo general en términos monetarios de los recursos consumidos para lograr un producto determinado.	Costo de materia prima Costo de mano de obra Costo energético
Controles físico químicos	Evaluaciones realizadas a los comprimidos con el objetivo de garantizar la calidad del producto final.	Características organolépticas. Físicas Posológicas Indicador biofarmacéutico.

Procedimiento:

Para la elaboración y formulación de Diclofenac sódico en tabletas de 50mg. Se utilizaron dos métodos de elaboración como son;

- Granulación por vía húmeda
- Compresión directa.

Para la formulación de tabletas de Diclofenac sódico por granulación por vía húmeda se seleccionan excipientes adecuados como: lactosa, (diluentes), almidón de maíz (desintegrante), polivinilpirrolidona (aglutinante) talco y estearato de magnesio (lubricante).

Antes de iniciar el proceso se procede a la inspección de la materia prima, verificando el peso correspondiente a cada componente.

Luego se realiza la tamización de los componentes de la fase interna de la tableta como son: lactosa, almidón y el principio activo, los cuales se mezclan por 15 minutos.

Se preparan 20ml. de solución aglutinante (polivinilpirrolidona) al 10%, con la cual se aglutinan los polvos de la fase interna, luego se pasa por tamiz malla #16, en donde se obtienen gránulos, los cuales se colocan en una bandeja y se someten a temperatura en un horno 40-60°C por 30 minutos con el fin de obtener un gránulo seco. Los gránulos obtenidos se hacen pasar a través de un granulador oscilante tamiz No. 16 donde se obtienen gránulos de tamaño uniforme, una vez obtenido el gránulo se procede a adicionar la cantidad de lubricante apropiada y se mezcla por 5 minutos. Luego se procede a comprimir en máquina tableteadora con punzón 7mm.

Mediante el proceso se debe controlar el peso, dureza, desintegración y friabilidad de las tabletas.

El peso promedio es un control periódico del peso de los comprimidos a la salida de la máquina mediante un gráfico de control de peso promedio y el recorrido de los pesos individuales. A intervalos de 15 ó 30 minutos se retiran de 5-10 comprimidos consecutivos y se pesan individualmente estos datos se van anotando para posteriormente elaborar un gráfico.

Con la dureza se mide la resistencia que tienen las tabletas a una presión que se ejerce sobre ellos. Esto se determina, con un durómetro, la dureza se expresará en kg F o Newton.

La desintegración es la disgregación completa del comprimido, para realizar este ensayo se usa un aparato desintegrador compuesto por un vaso de vidrio y una canastilla en la cual se colocan las tabletas. Esta canastilla se sumerge en agua, mediante movimientos verticales que simulan a los movimientos peristálticos.

El ensayo de friabilidad se hace con el objetivo de determinar la abrasión (desgaste) por agitación lo cual nos permite averiguar la resistencia a la abrasión, para realizar este ensayo se utiliza un aparato consistente en un tambor provisto de láminas que mantienen un movimiento rotatorio. En el tambor se colocan aproximadamente 3 tabletas y estas se hacen girar a 15 rpm por 5 minutos.

Las tabletas deben pesarse previamente, luego se ponen a girar y después se vuelven a pesar y se saca el porcentaje de desgaste por diferencia de peso.

El ensayo de disolución se hizo para determinar cuantitativamente la cantidad de principio activo que se encuentra en solución después de un determinado tiempo de agitación. El aparato usado para este ensayo es el aparato #1 de disolución descrito por la Farmacopea Mexicana. Este aparato está compuesto de seis cilindros con una hélice cada uno. Estos vasos cilíndricos están sumergidos en un baño de agua a 37°C. Estos vasos cilíndricos se le adicionan aproximadamente 500ml de H₂O 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.

Para la formulación y elaboración de las tabletas de Diclofenac sódico por compresión directa se seleccionan excipientes tales como CAB-O-SIL que es un agente con propiedades

deslizantes y disecantes, AVICEL pH 102 que tiene propiedades diluentes-aglutinantes, almidón de maíz (desintegrante) talco y estearato de magnesio (lubricantes). En esta formulación las tabletas tienen un peso de 120mg. Por lo cual difieren a las elaboradas por granulación por vía húmeda.

Luego de verificar las cantidades de cada uno de los componentes se mezclan los excipientes correspondientes a la fase interna más el principio activo (avicel, almidón y Diclofenac) por un espacio de 15 minutos luego se adiciona la fase externa compuesta por talco, estearato de magnesio y cab-o-sil y se mezcla por cinco minutos. Luego se procede a comprimir en máquina tableteadora punzón No. 7.

Mediante el proceso se debe controlar el peso promedio, dureza, desintegración, friabilidad y disolución a las tabletas igual a los realizados por la vía húmeda.

Antes de iniciar los dos procesos se verifican las condiciones de limpieza del local así como las condiciones de limpieza del equipo.

Equipos:

* Balanza de 2 brazos
OHAUS HARVARD TRIP FLORHAM PARK. N.J USA
2kg
Cap = 5lb.

* Balanza. analítica
Sartorius
2432
Max = 200g.

* Horno LAB-LINE
Heet-Cab
No.3523
120 voltios 50/60 Hz 1450 watts

* Granulador Oscilante:
Erweka Gmbh
Type AR400 Nr.67A6
A:8 V:110 Hz 50/60
Tamiz 10 ASTM (0.63mm) 30 mesh

* Máquina tableteadora:
Engler Maschinefabrix bruner
Wien X Austria
Typ. TpK12 fabr. Nr 174
Teiak A3
I6A 220v.

* Espátula

* Beaker
pyrex
USA
250ml

* Bandeja de aluminio

* Malla #18
1.5 mm

* Probeta Kimax USA 100ml.

* Vernier
long 5"
made in w Germany

* Beaker
Pyrex USA 100ML

* BEAKER 250ml
KIMAX USA
N° 14400

* Durómetro GMBH
Heusenstamm Germany
Tipo TB24 Nr 63737
w 17 110v. 60Hz

* Friabulador
Erweka
Aparatebua GM - BH
Heusenstamm FED Rep of Germany
Tipo TA 3R Nr 48360
w A 110v 60Hz

* Desintegrador
Eiweka
Aparatebua GM-BH
Heusenstamm
Tipo ZT2 Nr 48333
XVA 110 v. 00Hz

* Aparato de disolución
Disolution test unit model N° 72R
RPM 23-200. Ser N° 264-8
Hanson Research CORP.
Northridge. Calif. USA.
Made in USA.

* Vasos Kimax
USA
N° 33730

* Espectrofotómetro UV - Visible
Hewlett Packard
Vecta xB
G1103A U.V visible
serie # US-53400853

* Celdas de cuarzo.

* Tubos de ensayo
Duran
Schott Mainz
Jena ER Glass.

* Gradilla .

* Embudo plástico

* Pipeta 5ml (1/10)
Fisher brand
I3.664 8K

* Balón pyrex 50ml \pm 0.5ml.
0.56.42

* Pipeta 1ml 001
borosilicate precicolor
HBG W. GERMANY

* Probeta Cap. 1000ml
PYREX® USA
I 3044 TC 24 C.

* Balanza electrónica
Ac. 115v. 50/60 Hz 11vA
Ser # 4744033
Weight cal 999996

**RESULTADOS Y DISCUSIÓN
DE LOS RESULTADOS**

RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

En la compresión directa se realizaron dos ensayos pilotos los cuales corresponden a las formulaciones N° 2 y N°3.

En la formulación N°3 se varió el peso de la tableta de 100 mg - 120 mg por el cambio de escala piloto a escala industrial. El peso se ajustó adicionando mayor concentración de AVICEL pH 102 y teniendo la necesidad de adicionar CAB-O-SIL para mayor fluidez, habiendo seleccionado para comparación de métodos los comprimidos de 120 mg. De la formula # 3.

Tabla # 1

Componentes	Fórmulas				Observaciones
	N°2		N°3		
	%	MG	%	MG	
Diclofenac sódico	50	50	41.66	50	- La cantidad de principio activo en cada una de las formulaciones no varia (50 mg) - El peso promedio de las tabletas varía en cada formulación. - La cantidad de excipiente son diferentes en las formulaciones - En ambas formulaciones se usan diferentes excipientes.
Almidón de maíz	10	10	8.33	10	
Avicel pH 102	37	37	46.5	55.8	
Cab-o-sil	0	--	0.5	0.6	
Talco	2	2	2	2.4	
Estearato de magnesio	1	1	1	1.2	

Fuente de Dato: Resultados obtenidos en el ensayo

En la siguiente tabla se compara la fórmula de comprimidos de Diclofenac sódico 50 mg por los métodos de granulación por vía húmeda y compresión directa.

Tabla # 2

Componente	Concentración en mg		% en la fórmula		Función
	G.V.H.	C.D.	G.V.H	C.D	
Diclofenac sódico	50 mg	50mg	50%	41.66%	Principio activo
Almidón de maíz	10mg	10mg	10%	8.33%	Desintegrante
Lactosa	35mg	--	35 %	---	Diluyente
Avicel pH 102	--	55.8mg	--	46.5%	Diluyente, ligante
P.V.P.	2mg	2%	--	--	Aglutinante
Cab-o-sil	--	0.6mg	--	0.5%	Lubricante, deslizante, absorb.
Talco	2mg	2.4mg	2 %	2%	Lubricante, antiadherente y deslizante.
Estearato de magnesio	1mg	1.2mg	1 %	1%	Lubricante antifricción, antiadherente.

Fuente de datos: Resultados obtenidos en el ensayo.

Como podemos observar en la composición de las formulaciones la diferencia fundamental está en la selección del diluyente, en la compresión directa se elige el AVICEL pH 102 por reunir las características de diluyente, desintegrante y ligante en seco en tableta.

El agente desintegrante es igual en las dos formulaciones usando almidón de maíz.

En la compresión directa se hizo necesario de otro lubricante para mejorar el deslizamiento de los polvos por la tolva como es el CAB-O-SIL ya que este tiene acción lubricante y absorbente por tanto se mejora la fluidez.

Al realizar los controles a las tabletas de Diclofenac sódico en las fórmulas N°1 y N°3 referido a los parámetros de: peso promedio, dureza, disolución friabilidad y desintegración los resultados obtenidos son los siguientes:

Vía húmeda : Tabla No. 3

Compresión directa.: Tabla No. 3.1

Tabla # 3

Fórmula # 1	Datos obtenidos del estudio	Referencia
Peso promedio	103.35 mg	100mg ± 10% (90-110)
Dureza	6.26 Kg F	5-7 Kg F
Friabilidad	0.38%	menor del 1%
Desintegración	15 minutos	< de 30 min
Disolución	87.006% en 30'	> 80% en 30 min

Fuente: Resultados Obtenidos del ensayo

Tabla # 3.1

Fórmula # 3	Datos obtenidos del estudio	Referencia
Peso promedio	119.5 mg	120± 10% (108-132)
Dureza	4.5 Kg F	5-7 Kg F
Friabilidad	0.43%	menor del 1%
Desintegración	3.5 min	menor de 30 min
Disolución	100,03 % en 30 min	> 80% en 30 min

Fuente: Resultados Obtenidos del ensayo

El tiempo de desintegración de las tabletas de Diclofenac sódico por compresión directa es menor comparado con el tiempo de desintegración por la vía húmeda. La velocidad de disolución es mayor en la compresión directa que por la vía húmeda, esto es debido a que los comprimidos elaborados por compresión directa la desintegración se realiza en partículas primarias del principio activo no así en la granulación por vía húmeda ya que los comprimidos se desintegran primeramente en gránulos y luego en sus partículas primarias.

En la determinación del peso promedio a las tabletas de Diclofenac sódico 50 mg elaboradas por granulación por vía húmeda y compresión directa se obtuvieron los siguientes resultados.

Para un peso de tableta = 100 mg (V.H.)

Para un peso de tableta = 120 (CD)

Tabla No. 4

Nº	PESO DE TABLETAS VH	PESO DE TABLETAS C.D.
1	107.5 mg	118.5 mg
2	102.5 mg	120.0 mg
3	103.5 mg	120.5 mg
4	106.0 mg	120.0 mg
5	106.8 mg	119.0 mg
6	104.0 mg	120.0 mg
7	100.0 mg	119.5 mg
8	103.0 mg	120.0 mg
9	101.0 mg	118.5 mg
10	100.0 mg	119.5 mg

Fuente: Resultado obtenidos del ensayo

El peso promedio se mantiene dentro del rango descrito por la farmacopea mexicana.
100 mg \pm 10% (90-110), 120 mg \pm 10 % (108-132)

Caracterizando las propiedades organolépticas como olor, color, sabor, existe una relación en ambas fórmulas (Nº 1 y 3) existiendo una variación en la forma de las tabletas por lo tanto el aspecto difiere con el uso de los punzones.

Tabla # 5

Fórmula	Características organolépticas				Observación
	color	Olor	Sabor	Aspecto	
1	Blanco amarillento	Inoloro	Amargo	Tableta biconvexa, redondas, bordes lisos, sin ranuras centrales, sin partículas extrañas.	Se utilizó un punzón de 7 mm cóncavo sin ranura.
3	Blanco amarillento	Inoloro	Amargo	Tableta biplana, redonda, bordes lisos, sin ranura central sin partículas extrañas.	Se utilizó un punzón de 7mm plano sin ranura.

Fuente: Resultados Obtenidos del ensayo

Haciendo una comparación entre los métodos de granulación por vía húmeda y compresión directa en cuanto a procesos se obtuvo una marcada diferencia en el número de operaciones involucrados en el proceso.

Granulación vía húmeda

- 1.- Pesar
- 2.- Tamizar
- 3.- Mezclar
- 4.- Humedecer
- 5.- Granular
- 6.- Secar
- 7.- Granular
- 8.- Mezclar
- 9.- Comprimir

Compresión directa.

- 1.- Pesar
- 2.- Tamizar
- 3.- Mezclar
- 4.- Comprimir

El método de granulación por vía húmeda necesitó más equipo, mayor espacio, mayor tiempo de proceso y mayor requerimiento energético, lo que se traduce en un aumento significativo en los costos de producción, en cambio por el método de compresión directa, el equipo, tiempo de proceso, mano de obra y requerimiento energético se reduce significativamente incidiendo en la disminución del costo de producción aumentándose así la capacidad de producción por compresión directa.

Para establecer la relación del costo de producción de los métodos granulación por vía húmeda y compresión directa se tomaron los siguientes criterios.

Tabla # 6

Criterios	G.V.H.	C.D.	TOTAL
Costos de materia prima	C\$ 14.605	C\$ 14.9540	C\$ 29.559
Costo de mano de obra	C\$ 47.18	C\$ 26.962	C\$ 74.142
Gasto energético	C\$ 2.9585	C\$ 2.8152	C\$ 5.7737
Total	C\$ 64.7435	C\$ 44.7312	C\$ 109.4747

Fuente de datos: Resultado obtenidos en el ensayo

El costo de producción es mayor en el proceso de granulación por vía húmeda que por compresión directa.

No se tomó en cuenta la depreciación del equipo utilizado en la granulación vía húmeda y compresión directa.

Además no se incluye en los datos, la limpieza del ambiente en donde se da gasto de agua potable y mano de obra. En la G.V.H. este gasto es mayor debido a que son dos ambientes los que se usan y tres equipos que necesitan lavarse después de utilizarlos, además de los otros equipos que deben limpiarse.

En la compresión directa es un ambiente únicamente el que se utiliza y solamente la máquina tableteadora y el mezclador necesitan limpiarse. Si ha estos gastos discutidos le sumamos los gastos reflejados en la tabla anterior podemos ver que se encarece el costo por la granulación por vía húmeda.

En las tablas siguientes se proporciona el valor de materia prima, gasto energético y costo de mano de obra.

Materia prima

Tabla # 7

Componentes	Valor por Kg	C.D.	V.H.
Diclofenac sódico	C\$ 430.50	C\$ 12.915	C\$ 12.915
Almidón de maíz	C\$ 18.45	C\$ 0.111	C\$ 0.11
Lactosa USP	C\$ 55.35	-----	C\$ 1.162
Avicel pH 102	C\$ 52.275	C\$ 1.750	----
CAB-O-SIL	C\$ 282.90	C\$ 0.1018	----
Talco	C\$ 25.092	C\$ 0.036	C\$ 0.030
Estearato de magnesio	C\$ 54.612	C\$ 0.0393	C\$ 0.032
Polivinilpirrolidona	C\$ 0.3542	-----	C\$ 0.3542
Total	-----	C\$ 14.95	C\$ 14.60

Fuente: Departamento de Contabilidad del Lab. Mauricio Díaz Müller

Comparando el costo de materia prima utilizada en cada uno de los métodos, observamos que la materia prima utilizada por compresión directa tiene un costo total de C\$ 0.35 centavos más que el costo total por vía húmeda.

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua
Facultad de Ciencias Químicas
Laboratorio "Mauricio Díaz Müller"
Equipo utilizado en el proceso

Vía Húmeda: Diclofenac sódico 50 mg.

Descripción	Tiempo utilizado	Capacidad Kw / h	Cantidad Kw / h	Valor Kw/h	Total en C\$
Balanza electrónica	18 min	0.024	0.0072	1.107	0.0079
Horno	30 min	0.024	0.012	1.107	0.013
Tamizador oscilante	8 min	0.88	0.1173	1.107	0.129
Tableteadora	20 min	3.52	1.1733	2.214	2.5976
Mezclador	13 min	0.88	0.19	1.107	0.211
Total	89 min				2.9585

Consumo de agua potable

Descripción	Cantidad m ³	Valor m ³	Total
Agua potable en lavado de envases	-----	-----	-----
Agua potable en lavado de equipos			
Agua potable en lavado de ambiente			

Consumo de agua destilada

Descripción	Cantidad	Valor	Total
Agua destilada en lavado de envases	-----	-----	-----
Agua destilada en lavado de equipos			
Agua destilada en lavado de ambiente			

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua
Facultad de Ciencias Químicas
Laboratorio "Mauricio Díaz Müller"
Equipo utilizado en el proceso

Compresión directa: Diclofenac sódico 50 mg.

Descripción	Tiempo utilizado	Capacidad Kw / h	Cantidad Kw / h	Valor Kw/h	Total en C\$
Balanza electrónica	15 min	0.024	0.006	1.107	0.0066
Tableteadora	20 min	3.52	1.1733	2.214	2.5976
Mezclador	13 min	0.88	0.19	1.107	0.211
Total	48 min				2.8152

Consumo de agua potable

Descripción	Cantidad m ³	Valor m ³	Total
Agua potable en lavado de envases	-----	-----	-----
Agua potable en lavado de equipos			
Agua potable en lavado de ambiente			

Consumo de agua destilada

Descripción	Cantidad	Valor	Total
Agua destilada en lavado de envases	-----	-----	-----
Agua destilada en lavado de equipos			
Agua destilada en lavado de ambiente			

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua
Facultad de Ciencias Químicas
Laboratorio "Mauricio Díaz Müller"

Control de mano de obra

Orden de producción No. 0.1 (W.G.)

Producto: Diclofenac Sódico tabletas 50mg Lote: 001-0

Cantidad teórica: 600 tabletas Cantidad real: 535 tabletas

Volumen del lote: 60 gramos Unidad de medida: _____

Fecha inicial: 20 / OCT / 99 Fecha final: 21 / OCT / 99

Nombres	Horas ordinarias	Total de horas	Valor horas laborables	Prestaciones	Tiempo no laborable	Valor de M/O
Marlen	----	1:45	10.37	3.111	-----	23.59
Marbel	----	1:45	10.37	3.111	-----	23.59

Observaciones: _____

Responsable

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua
Facultad de Ciencias Químicas
Laboratorio "Mauricio Díaz Müller"

Control de mano de obra

Orden de producción No. 02 (C.D.)

Producto: Diclofenac Sódico tabletas 50mg Lote: 001-1

Cantidad teórica: 600 tabletas Cantidad real: 540 tabletas

Volumen del lote: 72 gramos Unidad de medida: _____

Fecha inicial: 26 / OCT / 99 Fecha final: 26 / OCT / 99

Nombres	Horas ordinarias	Total de horas	Valor horas laborables	Prestaciones	Tiempo no laborable	Valor de M/O
Marlen	----	1:00	10.37	3.111	----	13.481
Marbel	----	1:00	10.37	3.111	----	13.481

Observaciones: _____

Responsable

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- 1.- Al realizar la comparación de los métodos de granulación por vía húmeda y compresión directa en la elaboración de tabletas llegamos a la conclusión que el método de CD será el más adecuado desde el punto de vista tecnológico y biofarmacéutico, ya que la velocidad de disolución en el método de compresión directa fue de 100% en el tiempo establecido en las farmacopea además que los comprimidos cumplen con las especificaciones establecidas por las farmacopeas, (peso, dureza, friabilidad, desintegración, etc.)
- 2.- Desde el punto de vista tecnológico hay una reducción del proceso, reducción de los overhead, mano de obra, número de operaciones, limpieza y pérdida de producto, además que se incrementa el margen de utilidad para pequeños volúmenes, hay menor tiempo de desarrollo, simplifica fórmulas, etc.
- 3.- En relación al costo se observa una disminución del costo del proceso (VH =64.74 CD=44.73), lo que representa un porcentaje cuya diferencia se verá aumentada al reducirse la mano de obra.

RECOMENDACIONES

RECOMENDACIONES

- 1.- Se recomienda al laboratorio de producción Mauricio Díaz Müller elaborar tabletas de Diclofenac Sódico 50 mg. utilizando el método de la compresión directa.
- 2.- Las tabletas de diclofenac sódico deben mantenerse en lugar seco, protegido de la luz húmedad por tanto se recomienda el uso de blisters color ambar como material de empaque.
- 3.- Realizar estudios de estabilidad al producto terminado, para posterior registro.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Cook Martin
Farmacia Práctica de Remington
Tomo II
17 edición
Editorial Médica Panamericana
Págs. 1660, 1661
2. DICCIONARIO DE MEDICAMENTOS.
Págs.213, 214.
3. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
Secretaría de Salud
México 1994
Ejemplar N° 0269
Págs. 16, 114, 121, 122, 123, 124, 125, 126.
4. The United States Pharmacopeia
The National Formulary
USP 23 (1995)
Printed by Rand McNally, 1133 country street, taunton,
M.A.427803795
Págs.576.
5. Dale Martin
The extra Pharmacopeia.
The Phamaceutical Press
London 1993
Págs. 5 25 - S 29
6. De Novel Moreaux Inda Dra
Seminario Teórico Práctico
Cranulación húmeda vs. Compresión directa
Suspensiones
FMC Pharmaceutical división Lab. Stein S.A.
Costa Rica, Feb. 1997.
7. Goodman y Gilman
Las bases farmacológicas de la terapéutica .
Editorial Mc-Graw-Hill
9na. Edición.
Págs.261

-
8. Formulario terapéutico nacional 1998
4ta. Edición
Editorial Vilma AECI
Pág 26l.
 9. Fonseca María Antonieta
Balladares Cuadra Elena
Tecnología Farmacéutica de Formas sólidas
Consejo Nacional de Educación Superior
Metrocentro Managua
Nicaragua Libre
Págs. 1-11, 45, 54, 58
 10. R. Voigt
Tratado de Tecnología Farmacéutica
Editorial Acribia
Zaragoza (españa)
Págs. 218-220
 11. Handbook of Pharmaceutical Excipient
American pharmaceutical association
Second edition
Edited by a Made and P.J. Weller 1994.
Págs. 424, 425, 426
 12. Good Manufacturing Practices S.A
Narden.
XVI Congreso Panamericano de Farmacia
Expofarma 97
San José Costa Rica, Iro al 6 de noviembre de 1997.

ANEXOS

**COMPONENTES Y/O EXCIPIENTE USADOS EN LA FORMULACIÓN DE
DICLOFENAC SÓDICO 50MG**

CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 102)

La celulosa microcristalina es celulosa purificada parcialmente despolimerizada preparada por tratamiento de α celulosa con dados minerales, obtenidas como una pulpa del material fibroso de la planta.

Contiene no menos del 97% y no más del 102% de celulosa calculada con referencia a la sustancia seca.

Descripción: Polvo fino cristalino, blanco o casi blanco, consiste de partícula no fibrosas que fluyen libremente y que pueden ser comprimidos aglutinándose en tabletas las cuales se desintegran rápidamente en agua.

Solubilidad:

Es ligeramente soluble en solución 1:20 de hidróxido de sodio, casi insoluble en agua, en ácidos diluidos y en la mayoría de disolventes orgánicos.

Usos:

En producto farmacéuticos se utiliza como agente diluyente, desintegrante y como ligante en seco en tabletas comprimidas.

ALMIDÓN DE MAÍZ

Descripción:

Polvo blanco o masas blancas irregulares, angulares, constituido principalmente de granos poligonales redondeados o esferoidales de aproximadamente 35,um, de diámetro, generalmente con una hendidura central circular o polirradial.

Solubilidad:

Insoluble en agua fría y en alcohol, soluble en agua caliente formándose una masa translúcida.

Usos:

Posee propiedades absorbentes y se usa como material de relleno, cohesivo y desintegrante.

POLIVINILPIRROLIDONA:**Descripción:**

Polvo blanco higroscópico, inoloro, o muy ligeramete amarillo claro o cremoso.

Solubilidad:

Soluble en agua, etanol, cloroformo, insoluble en éter.

Usos:

Es usado como agente suspensor y dispensor y como ligante granulante en tabletas.

ESTEARATO DE MAGNESIO:**Descripción:**

Polvo fino blando, jabonoso al tacto se descompone con la luz, se adhiere facilmente a la piel.

Solubilidad:

Fácilmente soluble en agua caliente y en etanol caliente, lentamente soluble en agua fría y etanol frío.

Usos:

Usado como lubricante en la producción de tabletas comprimidas, tiene excelentes propiedades antifricción y es débil antiadherente.

TALCO:

Silicato de magnesio hidratado natural que algunas veces contiene pequeñas cantidades de silicato de aluminio.

Descripción:

Polvo cristalino muy fino blanco o blanco grisáceo untuoso al tacto, se adhiere con facilidad a la piel y está libre de arenillas.

Solubilidad:

Insoluble en agua, en ácidos minerales diluidos y en soluciones diluidas de hidróxidos alcalinos.

Usos:

Usado como lubricantes en tabletas y para clasificar líquidos, tiene excelentes propiedades antiadherentes y es un buen regulador del deslizamiento.

LACTOSA USP**Descripción:**

Masas de cristales en forma de prismas rómbicas o polvo blanco estable al aire, sabor ligeramente dulce, absorbe fácilmente olores.

Solubilidad:

Fácilmente soluble en agua, muy soluble en agua hirviente, ligeramente soluble en etanol, insoluble en éter y en cloroformo.

Usos:

Agente diluyente en relleno de polvos y como diluentes en tabletas comprimidas.

CAB-O-SIL:

Dioxido de silicio coloidal, preparado mediante hidrolisis en fase de vapor de un compuesto de silicio.

Descripción:

Polvo blanco, inodoro, untuoso, con propiedades adsorbentes en numerosos procesos.

Solubilidad:

Prácticamente insolubles en solventes orgánicos, agua, ácidos excepto en ácido fluorhídrico, soluble en soluciones calientes de alcalis.

Usos:

Usado como diluyente de comprimidos, agente suspensor y espesante en preparado Farmacológicos, como estabilizador de emulsiones y agentes anti-cakin y desecante. Tiene acción lubricante y puede emplearse como absorbente de sustancias líquidas o pastosas que se transforman en sustancias con forma pulvurulenta,

Procedimiento para obtener el costo de Producción del producto terminado:

1. En la oficina de producción se elabora la orden de producción y salida de bodega de materia prima.
2. Bodega de materia prima dosifica y despacha la materia prima según orden de producción y salida de bodega.
3. Una vez elaborado el producto el responsable de cada área elabora un reporte de tiempo que se adjunta a la orden de producción.
4. Al finalizar el mes en la oficina de producción se elabora un reporte de todas las órdenes de producción realizadas, el cual se envía a la oficina de contabilidad con sus ordenes adjuntas.
- 5.- En la oficina de contabilidad se hace un resumen de todas las ordenes de producción para aplicarle el valor de M.O.D y costos indirectos.
- 6.- La M.O.D se le aplica a la orden de producción tomando en cuenta el reporte de tiempo utilizado en esa orden. Multiplicándose el valor de la hora de cada trabajador por el total de horas que laboró.
- 7.- Los costos indirectos se aplican a la orden de producción por:
 - El total de gramos usados durante el mes de todas las ordenes de producción elaboradas.
 - Después se divide el total de costos indirectos entre gramos usados para obtener un factor o valor.
 - El valor que se obtiene se multiplica por el total de gramos usados en la orden

CONTROL DE CALIDAD EN PROCESO

Fecha: 26-10-99

Producto: Diclofenac sodico tabletas 60mg. lote N° 001.1
 frecuencia de muestreo: cada 10 min En base 0.8
 Area: Soldado Máquina: 0.8

Tamaño de muestra: 10 tab.
 Rango: PP 180mg Min. 180mg Max. 180mg

TIEMPO	SP	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	HORA	DUREZA	DESITIEG.	FIABILIDAD	OPERADOR	CONTROL CALIDAD
120	118.5	120	119	121	119.5	121	119.5	121	119.5	121	119.5	121	119.5	121	119.5	121	119.5	121	119.5	121	2:30	4.08 K _g	5 min	0.43%		
	120	118	121	120	120.5	120	120.5	120	120.5	120	120.5	120	120.5	120	120.5	120	120.5	120	120.5	120	2:40	4.4 K _g	4 min	0.65%		
	119	119.5	122.5	119	122	120.5	122	120.5	122	120.5	122	120.5	122	120.5	122	120.5	122	120.5	122	120.5	2:50	4.6 K _g	5 min	0.50%		
	119.5	118.5	119	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	120	3:00	4.9 K _g	5 min	0.42		
																					3:10	5.10 K _g	4 min	0.40%		
																					3:20	1.5 K _g	4.5 min			
TOTAL																										
X̄	119	120	120.1	120	120.5	120	120.5	120	120.5	120	120.5	120	120.5	120	120.5	120	120.5	120	120.5	120						
BAJO																										
ALTO																										
R																										

ESPECIFICACIONES:
 Peso/vol./promedio 120 mg
 Dureza 5 K_gf
 Friabilidad < 1%
 Desintegración 15 min
 PH.
 Densidad
 Viscosidad
 % Humedad
 Peso/vol./promedio real
 Desviación Estándar
 Desv. Estándar Relativa

Autorizac:

C.A.

52

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua
Facultad de Ciencias Químicas
Laboratorio Mauricio Díaz Müller

Orden de producción N°: 01 (W.G.) Fabricación N°: _____
 Nombre del Producto: Diclofenac Sódico - Tabletas 50 mg. Lote: 001 - 0
 Tamaño del lote: 60 g. Unidades: 600 tabletas Fecha: 21/10/99
 Exceso: _____ Rendimiento teórico: _____ Rango mínimo: _____
 Vencimiento: _____ Real: _____ Max: _____ N° de Registro: _____

Vía Húmeda

C/u dosis	Código	Descripción Mat. Prima de Fórm. Maestra	Peso F.M.	Unid.	N° Control	Peso Actual	Pesado por	Verif. Por	Fecha
50 mg		Diclofenac Sódico	30	g.					
10 mg		Almidón de maíz	6	g.					
35 mg		Lactosa USP	21	g.					
2 mg		Polvipirrolidona	1.2	g.					
2 mg		Talco	1.2	g.					
1 mg		Estearato de magnesio	0.6	g.					

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua
Facultad de Ciencias Químicas
Laboratorio Mauricio Díaz Müller

Orden de producción N°: 02 (C.D.) Fabricación N°: _____
 Nombre del Producto: Diclofenac Sódico - Tabletas 50 mg. Lote: 001 - 1
 Tamaño del lote: 72 g. Unidades: 600 tabletas Fecha: 26/10/99
 Exceso: _____ Rendimiento teórico: _____ Rango mínimo: 108
 Vencimiento: _____ Real: _____ Max: _____ N° de Registro: _____

Compresión Directa.

C/u dosis	Código	Descripción Mat. Prima de Fórm. Maestra	Peso F.M.	Unid.	N° Control	Peso Actual	Pesado por	Verif. Por	Fecha
50 mg		Diclofenac Sódico	30	g.					
10 mg		Almidón de maíz	6	g.					
55.8 mg		Avicel pH 102	33.48	g.					
0.6mg		Cab-o-sil	0.36	g.					
2.4 mg		Talco	1.44	g.					
1.2 mg		Estearato de magnesio	0.72	g.					

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua
Facultad de Ciencias Químicas
Laboratorio Mauricio Díaz Müller

Orden de producción: 01

Producto: Diclofenac Sódico Tab. 50 mg. Lote: 001-0

Control de Rendimiento: _____

Vía Húmeda

Descripción	Cantidad	Porcentaje de merma
Cantidad programada	600 tab.	0%
Cantidad PIE de máquina	535 tab.	10.833%
Mermas		
Pie máquina		
Granulación	5 gramos	8.33%
Compresión	1.5 gramos	2.5%
Filtración		
ENVASADO		
REVISADO		
Impurezas		
Otros		
Total		

Pegue muestra del material codificado con firmas otro lado Operaciones de Acondicionamiento.

Línea/Equipo	Lote Anterior	Inspección	Emp/CC	Fecha
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua
Facultad de Ciencias Químicas
Laboratorio Mauricio Díaz Müller

Orden de producción: 02
 Producto: Diclofenac Sódico Tab. 50 mg. Lote: 001-1
 Control de Rendimiento: _____

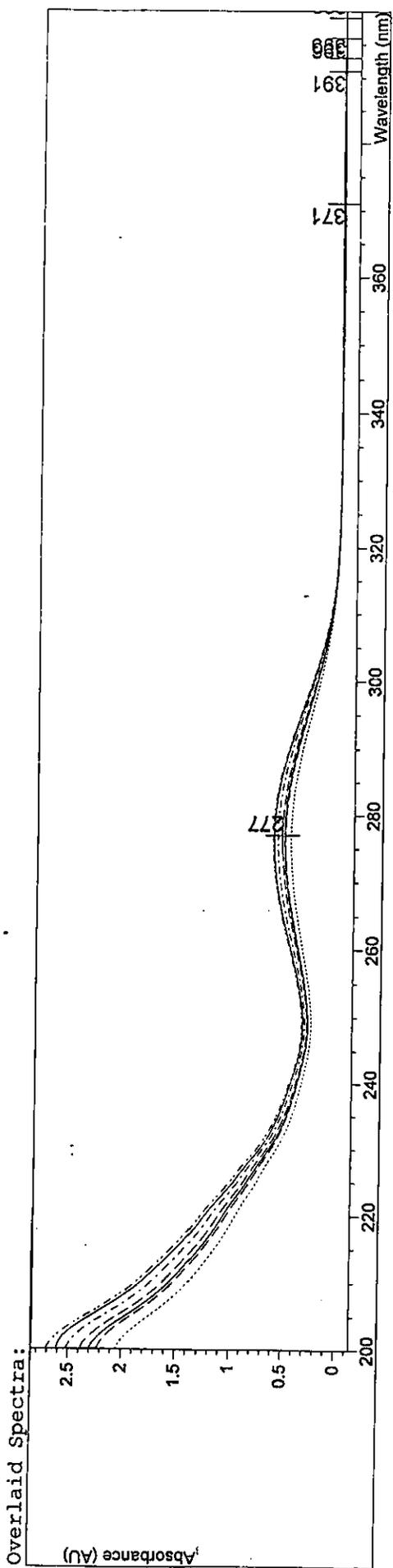
Vía Húmeda

Descripción	Cantidad	Porcentaje de merma
Cantidad programada	600 tab.	0%
Cantidad PIE de máquina	530 tab.	11.66%
Mermas		
Pie máquina		
Granulación		
Compresión	8.4 gramos	11.66%
Filtración		
ENVASADO		
REVISADO		
Impurezas		
Otros		
Total		

Pegue muestra del material codificado con firmas otro lado Operaciones de Acondicionamiento.

Línea/Equipo	Lote Anterior	Inspección	Emp/CC	Fecha
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____

Method file : <untitled>
 Information : Default Method
 Data File : <untitled>



#	Name	Peaks (nm)	Abs (AU)	Valleys (nm)	Abs (AU)
1	DICLOF. PTR.	277.0	0.61544	368.0	1.0033E-3
1		363.0	4.2524E-3	391.0	2.3499E-3
1		393.0	3.1824E-3	359.0	2.9736E-3
2	DICLOF. MTR 1	277.0	0.50688	372.0	9.1772E-3
2		399.0	1.2870E-2	366.0	9.5615E-3
2		393.0	1.2610E-2	391.0	1.0130E-2
3	DICLOF. MTR 2	277.0	0.45424	351.0	5.4007E-3
3		399.0	9.1143E-3	364.0	5.4274E-3
3		393.0	8.8463E-3	372.0	5.5103E-3
4	DICLOF. MTR 3	277.0	0.57907	371.0	6.5603E-3
4		399.0	1.2011E-2	356.0	7.3910E-3
4		393.0	1.1684E-2	391.0	9.0332E-3
5	DICLOF. MTR 4	277.0	0.62394	371.0	8.2598E-3
5		399.0	1.2098E-2	391.0	9.2621E-3
5		393.0	1.1844E-2	397.0	9.7170E-3
6	DICLOF. MTR	277.0	0.51500	372.0	4.6434E-3
6		399.0	8.4791E-3	391.0	5.6791E-3
6		393.0	8.1863E-3	397.0	6.1550E-3
7	DICLOF. MTR	277.0	0.53605	371.0	6.2628E-3

Datos de Ensayo de disolución

Se trabajo

- 50 rpm
- 37° C
- 30min
- solvente -agua
- Conc. Patron = 20µcg/ml

Tubo 1

$$C_m = \frac{\text{Abs.m}}{\text{Abs.p}} \times c_p$$

$$C_m = \frac{0.50688}{0.61544} \times 20\mu\text{cg/ml} \quad \begin{array}{l} 20\mu\text{cg/ml} \quad \text{--- } 100\% \\ 16.472\mu\text{cg/ml} \quad \text{--- } x \end{array}$$

$$C_m = 16.472\mu\text{cg/ml} \quad X = 82.360\%$$

Tubo 2

$$C_m = \frac{0.45424}{0.61544} \times 20\mu\text{cg/ml} \quad \begin{array}{l} 20\mu\text{cg/ml} \quad \text{--- } 100\% \\ 14.761\mu\text{cg/ml} \quad \text{--- } x \end{array}$$

$$C_m = 14.761\mu\text{cg/ml} \quad x = 76.80\%$$

Tubo 3

$$C_m = \frac{0.57907}{0.61544} \times 20\mu\text{cg/ml} \quad \begin{array}{l} 20\mu\text{cg/ml} \quad \text{--- } 100\% \\ 18.818\mu\text{cg/ml} \quad \text{--- } x \end{array}$$

$$C_m = 18.818\mu\text{cg/ml} \quad x = 94.0904\%$$

Tubo 4

$$C_m = \frac{0.62394}{0.61544} \times 20\mu\text{cg/ml} \quad \begin{array}{l} 20\mu\text{cg/ml} \quad \text{--- } 100\% \\ 20.276\mu\text{cg/ml} \quad \text{--- } x \end{array}$$

$$C_m = 20.276\mu\text{cg/ml} \quad x = 101.38\%$$

Tubo 5

$$Cm = \frac{0.51500}{0.61544} \times 20, \mu\text{cg/ml} \quad 20 \mu\text{cg/ml} \quad \text{--- } 100\%$$
$$16.735 \mu\text{cg/ml} \quad \text{--- } x$$

$$Cm = 16.735 \mu\text{cg/ml} \quad x = 83.67\%$$

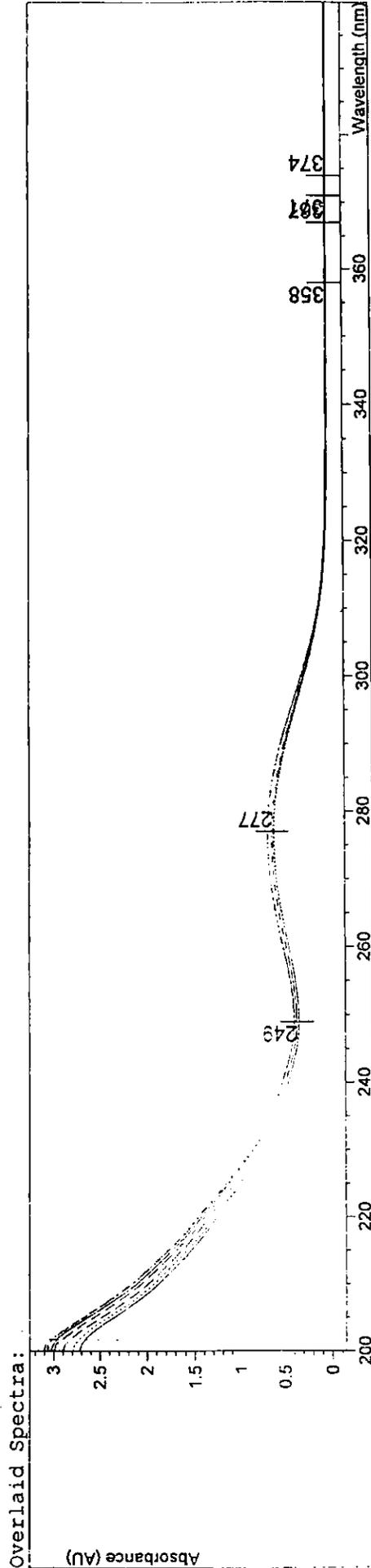
Tubo 6

$$Cm = \frac{0.53605}{0.61544} \times 20 \mu\text{cg/ml} \quad 20 \mu\text{cg/ml} \quad \text{--- } 100\%$$
$$17.4200 \mu\text{cg/ml} \quad \text{--- } x$$

$$Cm = 17.4200 \mu\text{cg/ml} \quad x = 87.100\%$$

× 87.0669%

Method file : <untitled>
 Information : Default Method
 Data File : <untitled>



#	Name	Peaks (nm)	Abs (AU)	Valleys (nm)	Abs (AU)
1	DICLOF. PTR.	277.0	0.61298	371.0	1.7639E-2
1		367.0	2.1407E-2	364.0	1.8993E-2
1	DICLOF. Mtr.	360.0	1.9979E-2	359.0	1.9608E-2
2		277.0	0.64095	371.0	2.0968E-2
2		367.0	2.5580E-2	359.0	2.3855E-2
2	DICLOF. Mtr.	361.0	2.4451E-2	364.0	2.4105E-2
3		277.0	0.60428	371.0	2.0949E-2
3		367.0	2.5662E-2	358.0	2.3762E-2
3		361.0	2.4235E-2	363.0	2.3873E-2
4	DICLOF. Mtr.	276.0	0.68666	371.0	2.5424E-2
4		366.0	3.0538E-2	358.0	2.9055E-2
4		***	***	249.0	0.39645
5	DICLOF. Mtr.	277.0	0.68891	371.0	2.3667E-2
5		367.0	2.7553E-2	364.0	2.5908E-2
5		360.0	2.6731E-2	358.0	2.6328E-2
6	DICLOF. Mtr.	277.0	0.67886	371.0	2.7201E-2
6		366.0	3.2706E-2	358.0	3.0664E-2
6		***	***	249.0	0.39122
7	DICLOF. Mtr.	277.0	0.63403	371.0	2.8345E-2

Datos obtenidos del ensayo de disolución

Se trabajo a:

50 rpm

37°C

30 min.

Solv. Agua

Conc. Patrón 20µcg/ml

Tubo 1

$$Cm = \frac{Absm}{Abs p} \times Cp$$

$$Cm = \frac{0.64095}{0.61298} \times 20\mu\text{cg/ml} \quad \begin{array}{l} 20\mu\text{cg/ml} \quad \text{---} 100\% \\ 20.91\mu\text{cg/ml} \quad \text{---} x \end{array}$$

$$Cm = 20.91\mu\text{cg/ml} \quad x = 104.55\%$$

Tubo 2

$$Cm = \frac{0.60428}{0.61298} \times 20\mu\text{cg/ml} \quad \begin{array}{l} 20 \mu\text{cg/ml} \quad \text{---} 100\% \\ 19.716\mu\text{cg/ml} \quad \text{---} x \end{array}$$

$$Cm = 19.716\mu\text{cg/ml} \quad x = 98.58\%$$

Tubo 3

$$Cm = \frac{0.68666}{0.61298} \times 20 \mu\text{cg/ml} \quad \begin{array}{l} 20\mu\text{cg/ml} \quad \text{---} 100\% \\ 22.4039\mu\text{cg/ml} \quad \text{---} x \end{array}$$

$$Cm = 22,4039\mu\text{cg/ml} \quad x = 112.01\%$$

Tubo 4

$$Cm = \frac{0.68891}{0.61298} \times 20\mu\text{cg/ml} \quad \begin{array}{l} 20\mu\text{cg/ml} \quad \text{---} 100\% \\ 22.4774\mu\text{cg/ml} \quad \text{---} x \end{array}$$

$$Cm = 22.477405\mu\text{cg/ml} \quad x = 112.38\%$$

Tubo 5

$$Cm = \frac{0.67886}{0.61298} \times 20\mu\text{cg/ml} \quad \begin{array}{l} 20\mu\text{cg/ml} \quad \text{---} 100\% \\ 22.1494\mu\text{cg/ml} \quad \text{---} x \end{array}$$

$$Cm = 22.1494\mu\text{cg/ml} \quad x = 110.7\%$$

Tubo 6

$$Cm = \frac{0.63403}{0.61298} \times 20 \mu\text{cg/ml} \quad \begin{array}{l} 20\mu\text{cg/ml} \quad \text{---} 100\% \\ 20.68\mu\text{cg/ml} \quad \text{---} x \end{array}$$

$$Cm = 20.68\mu\text{cg/ml} \quad x = 103.43\%$$

$$\bar{x} = 106.9416\%$$

Calculos de gastos energéticos (via húmeda)

$$\frac{V.A}{100} = \text{kw/h} \quad \text{valor del kw/h} \quad \begin{array}{l} (110-120) \\ 12-400 = \$0.09 = \text{C\$1.107} \\ (220) = \$0.18 = \text{C\$2.214} \end{array}$$

Balanza electrónica

$$\frac{120 \times 0.2}{1000} = 0.024 \quad \frac{0.024 \times 18 \text{min}}{60 \text{ min}} = 0.0072 \times 1.107 = 0.0079704$$

Horno

$$\frac{120 \times 0.2}{1000} = 0.024 \quad \frac{0.024 \times 30}{60 \text{ min}} = 0.012 \times 1.107 = 0.013284$$

Tamizador oscilante

$$\frac{8 \times 110}{1000} = 0.88 \quad \frac{0.88 \times 8}{60 \text{ min}} = 0.1173 \times 1.107 = 0.1298$$

Tableteadora

$$\frac{16 \times 220}{1000} = 3.52 \quad \frac{3.52 \times 20}{60 \text{ min}} = 1.1733 \times 2.214 = 2.5976$$

Mezclador

$$\frac{8 \times 110}{1000} = 0.88 \quad \frac{0.88 \times 13}{60 \text{ min}} = 0.19 \times 1.107 = 0.211$$

Desintegrador

$$\frac{110 \times 0.20}{1000} = 0.022 \quad \frac{0.022 \times 15}{60 \text{ min}} = 0.0055 \times 1.107 = 0.0060$$

Durometro

$$\frac{110 \times 0.20}{1000} = 0.022 \quad \frac{0.022 \times 20}{60 \text{ min}} = 0.0073 \times 1.107 = 0.0081$$

Friabulador

$$\frac{110 \times 0.20}{1000} = 0.022 \quad \frac{0.022 \times 25}{60 \text{ min}} = 0.0091 \times 1.107 = 0.010$$

Disolutor

$$\frac{115 \times 0.20}{1000} = 0.023 \quad \frac{0.023 \times 45}{60 \text{ min}} = 0.018 \times 1.107 = 0.019$$

Compresión directa

Balanza Electrónica

$$\frac{120 \times 0.20}{1000} = 0.024 \quad \frac{0.024 \times 15}{60\text{min}} = 0.006 \times 1.107 = 0.0066$$

Friabulador

$$\frac{110 \times 0.20}{1000} = 0.022 \quad \frac{0.022 \times 25}{60\text{min}} = 0.009 \times 1.107 = 0.010$$

Durómetro

$$\frac{110 \times 0.20}{1000} = 0.022 \quad \frac{0.022 \times 20}{60\text{min}} = 0.0073 \times 1.107 = 0.008$$

Desintegrador

$$\frac{110 \times 0.20}{1000} = 0.022 \quad \frac{0.022 \times 15}{60\text{min}} = 0.0055 \times 1.107 = 0.0060$$

Disolutor

$$\frac{120 \times 0.20}{1000} = 0.024 \quad \frac{0.024 \times 45}{60\text{min}} = 0.018 \times 1.107 = 0.019$$

Tableteadora

$$\frac{220 \times 16}{1000} = 3.52 \quad \frac{3.52 \times 20}{60\text{min}} = 1.1733 \times 2.214 = 2.5976$$

Costo de materia prima.

Vía húmeda: para 600 tabletas

Diclofenac sódico

1kg --- 1000 g --- 35 dolar

30g ---- X

x = 1.05 dolar

Almidón de Maíz

1kg --- 1000g --- 1.50 dolar

6g --- x

x = 0.009 dolar

Talco

1 kg ---- 1000g --- 2.04 dolar

1.2g --- x

x = 0.002448 dolar

Estearato de magnesio:

1 kg --- 1000g --- 4.44 dolar

0.6g --- x

x = 0.002664 dolar

Lactosa

1 kg --- 1000g --- 4.50 dolar

21g --- x

x = 0.0945 dolar

Polivinilpirrolidona

1 kg --- 1000g --- 24 dolar

1.2g --- x

x = 0.0288 dolar

Costo de materia prima

Compresión directa: para 600 tabletas

Diclofenac Sódico

1 kg --- 1000g --- 35 dolar
30g --- x
x = 1.05 dolar

Almidón de maíz

1 kg --- 1000g --- 1.50 dolar
6.048g --- x
x = 0.009072 dolar

Talco:

1 kg --- 1000g --- 2.04 dolar
1.44g --- x
x = 0.0029376 dolar

Estearato de Magnesio

1 kg --- 1000g --- 4.44 dolar
0.729g --- x
x = 0.0031968 dolar

Avicel pH 102

1 kg --- 1000g --- 4.25 dolar
33.489g --- x
x = 0.14229 dolar

Cab-o-sil

1 kg --- 1000g --- 23 dolar
0.36g --- x
x = 0.00828 dolar

GLOSARIO

GLOSARIO

Buenas prácticas de laboratorio:

Conjunto de reglas, procedimientos operativos y prácticas adecuadas para garantizar que los datos generados por un laboratorio de control de calidad de medicamentos son confiables, precisos y exactos.

Control de calidad.

Sistema planificado de actividades cuyo propósito es asegurar la producción de lotes uniformes de medicamentos que cumplen con las especificaciones establecidas de identidad, potencia, pureza, y otras características.

Criterios de aceptación.

Conjunto de reglas que establecen los niveles de calidad aceptable o inaceptable, para la aceptación o rechazo de un lote de producto farmacéutico o cualquiera de sus componentes.

Especificaciones.

Es la descripción de cada una de las características que conforman la calidad de diseño de un producto o de sus componentes.

Estabilidad

Aptitud de un principio activo o de un producto farmacéutico de mantener sus propiedades es dentro de las especificaciones establecidas en relación a su identidad, concentración, potencia, calidad, apariencia, etc.

Excipiente.

Componente auxiliar en la fórmula. empleada para dar una forma, consistencia o condición adecuada a un producto farmacéutico.

Fabricación.

Conjunto de operaciones que intervienen en la producción de un producto farmacéutico.

Forma Farmacéutica.

Producto medicinal que ha sido procesado hasta llegar a una forma en la dosis requerida que garantiza el efecto esperado por la vía de administración indicada.

Fórmula maestra

Es la que establece los materiales y las cantidades respectivas que serán usadas en la fabricación de un producto farmacéutico. Induce además, una descripción de las operaciones de fabricación y de los detalles de los controles específicos que se emplearán durante el proceso.

Formulación.

Es el diseño de la fórmula y los procedimientos para fabricar una forma farmacéutica dosificada.

Lote.

Cantidad de un medicamento que se produce en un ciclo de fabricación. La característica esencial de un lote de fabricación es su homogeneidad.

Materia prima

Todas las sustancias (principios activos y excipiente) que se emplean para la fabricación de productos farmacéuticos.

Medicamento.

Toda sustancia o mezcla de sustancias fabricada, recomendada para el tratamiento, el alivio, la prevención o el diagnóstico de una enfermedad, de un estado físico anormal o el restablecimiento, la corrección o la modificación de funciones orgánicas en el hombre o los animales.

Mermas.

Porción no recuperable de productos que se pierde durante el proceso de fabricación debido a circunstancias como ajustes de maquinarias y otros imprevistos.

Número de lote.

Identificación en números y/o letras del medicamento que permite identificar el lote al que este pertenece.

Orden de producción.

Documento que autoriza y registra la fabricación de uno o más lotes de un producto farmacéutico de acuerdo con todas y cada una de las instrucciones contenidas en la fórmula maestra.

Potencia.

Actividad terapéutica del producto farmacéutico tal como es indicada por pruebas apropiadas de laboratorio o por datos clínicos controlados y desarrollados en forma adecuada.

Porcentaje del rendimiento teórico.

Relación expresada en porcentaje entre el rendimiento real y rendimiento teórico en la misma etapa del proceso de fabricación del producto farmacéutico.

Producto terminado.

Producto farmacéutico que ha pasado por todas las etapas de fabricación rotulación y empaque.

