

REYES & REYES

A B O G A D O S

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-043503- -00025-0000

Fecha: 2012-11-28 16:24:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 15

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF:

EXPEDIENTE 05-043-503

TÍTULO SOLICITADO:

“PREPARACIÓN SÓLIDA”.

TRÁMITE:

Complemento de Información

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, reconocido apoderado de la sociedad **TECNOQUÍMICAS S.A.** en el asunto de la referencia, de manera respetuosa, y dando alcance al memorial presentado por el suscrito ante ese Despacho el 23/11/2012, me permito allegar los documentos allí mencionados como prueba, los cuales por un error involuntario de radicación, no fueron aportados con dicho memorial.

Ruego tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,

JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaquén

T.P. 44655 del C. S de la J.

2.2.12. *Comprimidos recubiertos*

Aunque el recubrimiento de formas sólidas ya era practicado en el antiguo Egipto, una de las primeras referencias escritas a las formas recubiertas aparece en la literatura islámica y se debe a Rhazes (850-923). Tal como se conoce actualmente, el recubrimiento data de fines del siglo XIV, época en la que ya se elaboraban "grageas". En Francia, en el siglo XVII, este método se utilizaba para enmascarar el sabor de algunos medicamentos; con este fin, Derenou revestía las píldoras y pastillas con metales (oro y plata); de aquí proviene el dicho castellano "dorar la píldora". Los recubrimientos azucarados se desarrollaron considerablemente en Francia a mediados del siglo XIX; en 1837 y 1840 se registraron dos patentes de esta técnica. Sin embargo, los recubrimientos pelicular (el método más empleado en la actualidad) y por compresión son tecnologías relativamente nuevas, introducidas en la década de los años 50 del presente siglo.

El recubrimiento de comprimidos, paso adicional en el proceso de fabricación, aumenta el costo del producto; así, la decisión de recubrir un comprimido debe estar justificada por la consecución de uno o más de los siguientes objetivos:

- Enmascarar el color, sabor u olor desagradables.
- Facilitar la administración al presentar una superficie más suave y deslizante.
- Proporcionar una protección física y química de los componentes de la formulación frente a agentes externos (humedad, oxígeno, luz...).
- Evitar incompatibilidades, incorporando por separado (cubierta y núcleo) principios activos no compatibles entre sí.
- Conseguir una liberación controlada del fármaco mediante cubiertas gastroresistentes, que sólo permitan la liberación a nivel intestinal o cubiertas especiales que regulen la velocidad de cesión.

Los comprimidos recubiertos, por sus especiales características, no deben ser fraccionados, triturados o machacados, ya que puede comprometerse la estabilidad del fármaco, su grado de absorción o la seguridad del tratamiento.

Los tipos de recubrimiento de comprimidos incluyen:

- Recubrimiento con azúcar o grageado.
- Recubrimiento pelicular.
- Recubrimiento por compresión.

De ellos, el menos empleado es el último. El grageado, por razones históricas, ha sido el más empleado; sin embargo, en la actualidad, está siendo sustituido por el recubrimiento pelicular. De hecho, la mayoría de los nuevos materiales de recubrimiento se ha desarrollado para este tipo de cobertura que, además, es el más simple y menos costoso.

A) *Recubrimiento por azúcar o grageado*

Consiste en la aplicación sucesiva de varias capas de jarabe, utilizando para los clásicos bombos de gragear o pailas. Con este método, la cubierta puede incrementar el peso del comprimido núcleo entre un 30 y un 100%.

En este tipo de recubrimiento, la forma y tamaño del núcleo que se va a recubrir resultan esenciales; los más adecuados son los núcleos biconvexos, con bordes poco pronunciados, que puedan rodar fácilmente sin adherirse entre sí. Su resistencia mecánica (dureza y friabilidad) debe ser superior a la de los comprimidos convencionales y es aconsejable la adición de cantidades suplementarias de disgregantes para no incrementar el tiempo de disgregación. Por otra parte, con el fin de garantizar la firmeza y duración de las cubiertas, el núcleo debe presentar bajo contenido en humedad.

El proceso de recubrimiento con azúcar consta de varias etapas, cuya duración oscila desde varias horas a varios días:

- *Barnizado*. Consiste en la formación de una película de aislamiento impermeable que debe proteger al núcleo de la acción del agua que se incorpora como componente de las capas sucesivas de jarabe, así como de la abrasión que sufre durante todo el proceso. Para ello, se utilizan polímeros insolubles en agua, con capacidad filmógena, disueltos en solventes orgánicos (alcoholes etílico, metílico o isopropílico, acetona, acetato de etilo, cloruro de metileno, etc.). Los agentes impermeabilizantes más empleados son el acetato de celulosa, la goma laca (*shellac*), los polimetacrilatos, el acetato de polivinilo, la zeína, los polietilenglicoles de alto peso molecular, etc. Estas soluciones van incorporadas pequeñas cantidades de plastificantes (aceite de ricino, esteres de alquilo, etc.) para mantener una elasticidad adecuada, dado que durante la aplicación de las diferentes capas, los núcleos se verán sometidos a procesos de dilatación y contracción térmicas, y para conseguir una mayor impermeabilización. Debe evitarse la sobreaplicación de estos agentes películares ya que pueden plantear problemas de disgregación del comprimido. El incremento de peso en el barnizado oscila entre el 1 y el 3%.
- *Engrosamiento*. Durante esta etapa se pretende redondear los bordes del comprimido a la forma definitiva. Para ello, se utiliza una solución concentrada de azúcar (jarabe), al que se adiciona sustancias con capacidad adherente y filmógena del tipo de la gelatina, la polivinilpirrolidona, la acacia, etc., en pequeña proporción (3-5%). En esta etapa se añaden, además, mediante espolvoreo, polvos diluyentes molidos, del tipo del talco, carbonato cálcico, el caolín..., cuyo objetivo es contribuir a engrosar la forma definitiva al comprimido y adsorber el exceso de humedad, evitando así que los comprimidos se adhieran en una masa.

El recubrimiento puede llevarse a cabo adicionando alternativamente el jarabe y los polvos o bien incorporando éstos en forma de suspensión.

el jarabe; a continuación se procede al secado. Cualquiera que sea el procedimiento utilizado, estas operaciones se repiten sucesivamente hasta que se consiga la forma deseada. La cobertura suele incluir unas 30 capas, lo que hace que la operación pueda durar varios días y el aumento de peso que se obtiene es de, aproximadamente, un 25% sobre el inicial.

- *Alisado*. Una vez dotados de forma, los comprimidos presentarán una superficie bastante rugosa. En esta fase se consigue suavizar y alisar dicha superficie, mediante la adición en 5 a 10 aplicaciones sucesivas de jarabe diluido. Los comprimidos deben secarse con aire después de cada aplicación.
- *Coloreado de la cubierta*. La mayoría de los comprimidos recubiertos con azúcar (grageas) son coloreados. Los procedimientos más modernos de grageado utilizan pigmentos insolubles en agua, como lacas de aluminio u óxidos de hierro, por su fácil aplicación y rapidez en la consecución del color, reduciendo el tiempo de esta etapa, con respecto a los colorantes solubles en agua. Se aplican en suspensión con las últimas capas de jarabe, tres o cuatro, hasta conseguir el color adecuado.
- *Abrillantado o pulido*. La fase de pulido tiene como objetivo conseguir una buena apariencia; se realiza en una paila lustradora cuyas paredes están cubiertas de fieltro y se adiciona una solución en solventes orgánicos de ceras, habitualmente la de abeja y carnauba, en pequeñas proporciones o en forma de copos o virutas que se dejan girar durante cierto tiempo junto con las grageas. El pulimentado puede sustituirse por la aplicación de un barniz, por ejemplo de goma laca.

El grageado de comprimidos se realiza, tradicionalmente, en los denominados tambos de gragear o pailas, que son recipientes en forma de elipsoide de revolución capaz de girar sobre su eje y en el que se colocan los comprimidos. El modelo más simple (figura 2.56) lleva incorporado un sistema de inyección de aire para secado, controlado termostáticamente, y un sistema de extracción de polvo y de cargado de humedad. Su tamaño puede oscilar entre 0,5 a 1,5 m de diámetro. Al girar, por la fuerza centrífuga y por la fricción, los comprimidos ruedan y tienden en el sentido del giro, hasta cierta altura, para luego caer por gravedad en cascada. Sobre esa masa móvil se vierten las soluciones de recubrimiento, removiéndose la masa manual o automáticamente, por medio de paletas incorporadas, para asegurar una distribución uniforme.

Los equipos modernos incorporan algunos dispositivos de control automático, que permiten programar variaciones en el volumen, tiempo de rodamiento y tiempo de secado de modo que se adaptan con más facilidad a los requerimientos de las normas GMP que los equipos manuales. Además, superan la poca capacidad de secado que tienen las pailas tradicionales, al llevarse a cabo la desecación en todo el lecho de comprimidos y no sólo en la superficie, y acortan significativamente el tiempo necesario para ejecutar todas las etapas del grageado, tiempo que puede ser de tres a cuatro días en los equipos tradicionales frente a las seis u ocho horas de los equipos automatizados.

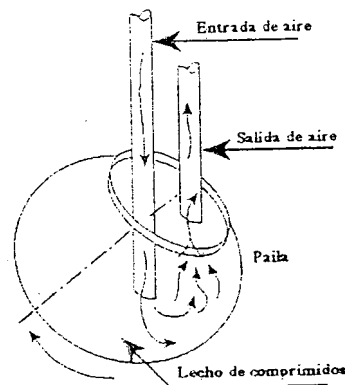


FIGURA 2.56. Esquema de una paila o bombo de gragear convencional.

Entre los equipos con una buena capacidad de secado, rápidos y con cierto grado de automatización, destacan Accela Cota (Manesty), Hi-Coater (Freund Company) y Driacoater (Driam Metallprodukt). Esquemas de estos equipos aparecen recogidos en la figura 2.57.

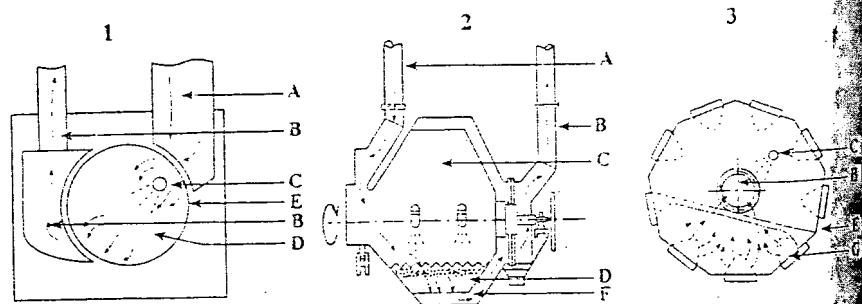


FIGURA 2.57. Esquemas de 1) Accela Cota, 2) Hi-coater y 3) Driacoater. A: entrada de aire. B: salida de aire. C: atomización. D: lecho de comprimidos. E: paila de recubrimiento. F: platos perforados. G: bordes perforados.

B) Recubrimiento pelicular

El recubrimiento pelicular consiste en la deposición, habitualmente por atomización, de una fina película de polímero que rodea el núcleo del comprimido. El polímero puede ir disuelto en solventes orgánicos o bien dispersado en agua. Presenta indudables ventajas frente al grageado clásico, lo que lo hace un método cada vez más utilizado. Entre sus diferencias con el grageado se pueden destacar:

- Mantiene la forma del núcleo original y ésta no necesita ser redondeada.
- El incremento, debido al material de recubrimiento, es de 2-3%, frente al 30-100% de las grageas.
- Requiere un menor número de etapas, habitualmente una, y en consecuencia disminuye el tiempo de procesado.
- Ofrece mayores posibilidades de automatización y de adaptación a los requisitos de las normas GMP.
- Incrementa las posibilidades de modificar los perfiles de liberación de fármacos mediante la utilización de polímeros especiales.

En este método, la formulación del líquido de recubrimiento incluye agente filmógeno, solventes, plastificantes y colorantes.

Los agentes filmógenos de naturaleza polimérica constituyen el componente esencial del recubrimiento. Los más utilizados son derivados de la celulosa como la hidroxipropilmetilcelulosa y la etilcelulosa. Se aplican disueltos o dispersos en una gran variedad de solventes, incluida el agua, y tienen la ventaja de formar películas finas, lisas y mecánicamente resistentes. Muchos de ellos han sido ampliamente utilizados desde hace años en la industria alimentaria, por lo que cumplen todos los requisitos exigidos por las agencias reguladoras. Otros polímeros empleados son los derivados polimetacrilatos (Eudragits T), goma laca (*shellac*), acetofalato de celulosa, en combinación con polietilenglicoles de alto peso molecular o polipirrolidona, con el fin de modificar sus propiedades de disolución.

Desde la introducción, en los años 50, del recubrimiento pelicular, los polímeros siempre fueron disueltos en solventes orgánicos, normalmente etanol, isopropanol, acetona, cloruro de metileno, metanol, etc.; pero el uso de grandes cantidades de estos solventes supone algunos serios inconvenientes, como el riesgo de explosión, toxicidad e incluso problemas ambientales, lo que exige la adopción de duras medidas de protección que resultan extremadamente caras.

Por ello, la industria farmacéutica está favoreciendo el empleo de materiales de recubrimiento dispersos en agua. Uno de los problemas asociados al uso del agua es su leve evaporación comparada con las soluciones peliculares disueltas en solventes orgánicos volátiles. Una dispersión coloidal acuosa de recubrimiento, disponible comercialmente es el Aquacoat R® (FMC Corporation), la cual contiene un 30% de pseudolátex de etilcelulosa, además del Eudragit E 30D® (30% disperso). Este tipo de dispersiones tiene la ventaja de su alto contenido en sólidos y su relativamente baja viscosidad, lo cual permite utilizar una pequeña proporción de agua. De esta forma, se reduce el tiempo de evaporación del agua y la probabilidad de su interferencia con los otros componentes de la formulación. Con el fin de modificar algunas propiedades físicas de la película, particularmente la elasticidad, se añaden plastificantes, los más utilizados de los cuales son polietilenglicoles, el propilenglicol, el glicerol y sus ésteres, y los ésteres de ftalatos. En emplean suspensiones acuosas, deben usarse sólo plastificantes hidromiscibles.

Hay algunos problemas inherentes al uso de dispersiones acuosas: la aparición de fragmentos de la película, pequeños (*picking*) o grandes (*peeling*), formando

escamas en la superficie del comprimido; la rugosidad de la superficie del comprimido debido a fallos en la atomización de las gotas para conseguir la coalescencia (efecto de piel de naranja), una distribución no homogénea del colorante (manchado) y el llenado de la ranura o el logotipo que lleva el comprimido por el mal recubrimiento y la desfiguración del núcleo del comprimido cuando se somete, durante tiempos prolongados, a la dispersión de recubrimiento (erosión del comprimido). No obstante, la causa de cada uno de estos problemas se puede determinar y evitar mediante cambios apropiados en la formulación, equipamiento, técnica de recubrimiento.

Otros componentes que pueden añadirse a la formulación de la película son los surfactantes, para incrementar la extensibilidad de la película durante la atomización (por ejemplo los derivados del polioxietilensorbitano), opacificantes como el óxido de titanio, edulcorantes y aromatizantes como la sacarina, la vainilla y colorantes que puedan mejorar la apariencia de los comprimidos y facilitar su identificación.

Una formulación acuosa de recubrimiento pelicular típica suele contener los siguientes componentes:

- *Polímero formador de la película* (7-18%). Ejemplos: polímeros de acetato de celulosa como la hidroxipropilmetilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa y la metilcelulosa.
- *Plastificante* (0.5-2.0%). Ejemplos: glicerina, propilenglicol, polietilenglicol y dibutil subacetato.
- *Colorante y opacificante* (2.5-8%). Ejemplos: lacas FD&C o D&G, óxidos de hierro.
- *Vehículo* (agua hasta completar el 100%).

La cantidad de polímero que es necesario aplicar se controla por el aumento de peso de las formas recubiertas respecto a los núcleos iniciales de partida y depende de la función que se desee dar a la película de recubrimiento (gastroresistencia, liberación controlada, estética, etc.).

Una innovación reciente es el recubrimiento de comprimidos en forma de cápsula con gelatina, lo que facilita su deglución. Estos reciben el nombre de CAPS R®. La ventaja de este tipo de comprimido con apariencia de cápsula respecto a la cápsula tradicional, es que, para una misma cantidad de producto, el comprimido es aproximadamente un tercio más pequeño que la cápsula.

El recubrimiento pelicular puede realizarse con los mismos equipos utilizados en el grageado, pero introduciendo algunas modificaciones en la técnica de recubrimiento que, además, facilitan su automatización. Las modificaciones incluyen la incorporación de un equipo de atomización y una mayor atención al proceso de recubrimiento por aire mediante sistemas que garantizan una distribución y extracción homogéneas en todo el lecho. El equipo más utilizado en este tipo de recubrimiento es el Accela Cota (figura 2.57a).

La técnica de lecho fluido se emplea también, con frecuencia, en el recubrimiento pelicular. Los núcleos comprimidos se suspenden en una corriente de aire recibiendo simultáneamente por atomización la solución de recubrimiento (figura 2.58). Es un proceso rápido, de aproximadamente una hora de duración, y la película obtenida es muy fina. Puede aplicarse a comprimidos de cualquier forma, incluyendo los grabados. La instalación y el equipamiento son costosos y la fluidificación de una gran masa de comprimidos con aire caliente requiere un gran aporte de energía; ello explica el hecho de que, a pesar de las indudables ventajas de este método, aún siga empleándose el recubrimiento en pailas. Este tratamiento, además, somete a los comprimidos a considerables fuerzas mecánicas, lo que provoca un incremento de la friabilidad de los núcleos, por lo que es esencial que presenten una elevada dureza y resistencia a la abrasión.

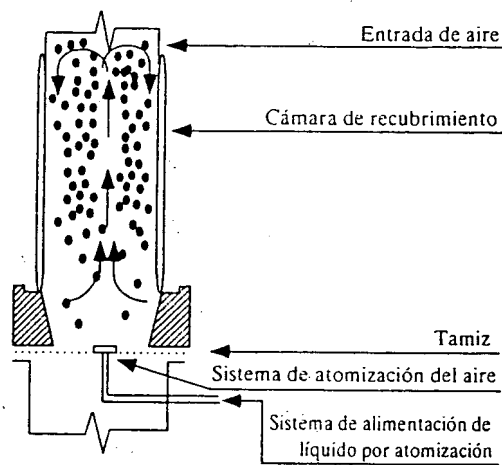


FIGURA 2.58. Esquema de un equipo de recubrimiento pelicular de comprimidos en lecho fluido.

g) Recubrimiento por compresión

La tecnología del recubrimiento por compresión difiere radicalmente de la descrita previamente para el grageado y el recubrimiento pelicular y consiste en la compactación, mediante máquinas de comprimir especiales, de material granular alrededor de un núcleo comprimido. El producto final es un comprimido dentro de otro. La figura 2.59 presenta algunos formatos de comprimidos recubiertos por esta técnica.

Este procedimiento no es muy utilizado pero tiene indudables ventajas en el recubrimiento de comprimidos sensibles al agua, a los solventes orgánicos o al calor. Además, permite separar componentes incompatibles de la formulación o bien for-

mular un mismo componente de formas distintas que presenten diferentes características de liberación (liberación en distintos tramos del tracto gastrointestinal a diferentes velocidades).

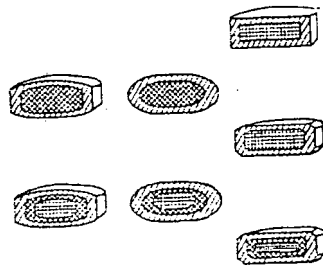


FIGURA 2.59. Formatos de comprimidos recubiertos por compresión.

Las máquinas de recubrimiento por compresión constan de dos unidades: una para cargar y transferir a la matriz los núcleos y el material de recubrimiento, y otra para incluir un dispositivo especial que permita centrar el núcleo para asegurar un recubrimiento uniforme. La figura 2.60 presenta un esquema del funcionamiento de una máquina que realiza la compresión del núcleo y su posterior recubrimiento mediante una segunda compresión. Utilizando equipos apropiados es posible recubrir dos capas de recubrimiento sobre el núcleo (por ejemplo Manesti Bicot). Este es un procedimiento cuya puesta a punto es delicada, ya que se requiere una adecuada adherencia entre el núcleo y el material de la cubierta y que el espesor del recubrimiento sea suficiente en todas las direcciones.

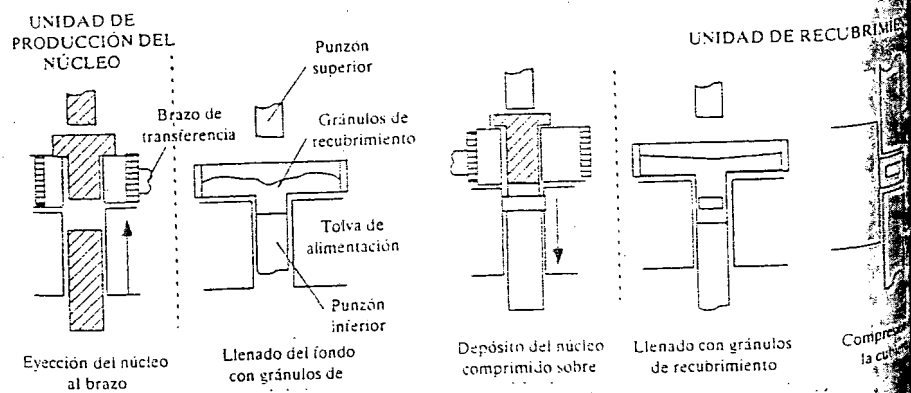


FIGURA 2.60. Esquema del proceso de recubrimiento por compresión.

D) Recubrimiento gastrorresistente

El recubrimiento gastrorresistente o entérico, que puede ser realizado por cualquiera de las técnicas de recubrimiento descritas anteriormente, está especialmente indicado en aquellos casos en que se requiere:

- Proteger fármacos inestables en medio ácido de la acción de los fluidos gástricos (por ejemplo las enzimas y ciertos antibióticos).
- Proteger el estómago del efecto irritante de ciertos fármacos (por ejemplo el naproxeno, el diclofenac).
- Liberar preferentemente los fármacos en el intestino para conseguir una acción local (por ejemplo los antihelmínticos y los antisépticos).
- Facilitar la absorción de fármacos absorbidos preferentemente en el intestino delgado.

Los materiales de recubrimiento entérico deben garantizar la integridad de la cubierta a su paso por el estómago, manteniéndose impermeables e insolubles al pH gástrico, que oscila entre 1,5 y 4, y durante el tiempo de tránsito, que varía considerablemente de unas situaciones a otras, en especial con la presencia de alimentos (0,5-5 h, con un tiempo medio de aproximadamente 3 h).

Como materiales de recubrimiento se emplean, habitualmente, polímeros de naturaleza ácida que, en función de su pK y del pH del medio, se mantendrán no disociados (poco solubles) o se disociarán (solubles). El polímero ideal es aquel que se disuelve o se hace permeable a un pH próximo o superior a 5. Entre los más utilizados se pueden citar el acetoftalato de celulosa, el acetoftalato de polivinilo, los copolímeros del ácido metacrílico (Eudragits®), la goma laca, el ftalato de hidropropilmetilcelulosa, etc. Para conseguir un perfil de liberación adecuado se suele recurrir a la mezcla de diferentes agentes filmógenos. La figura 2.61 recoge el perfil de disolución, en función del pH, de los Eudragits L y S y de mezclas de los mismos en distintas proporciones.

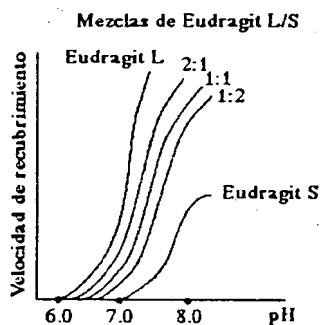


FIGURA 2.61. Perfil de disolución de diferentes mezclas de Eudragits L y S, en función del pH.

El recubrimiento entérico puede realizarse mediante las técnicas de *dry coating* y recubrimiento pelicular. En el primer caso, el polímero entérico se aplica en una etapa de barnizado, en cantidad suficiente como para que pueda superar la etapa de disgregación. El engrosamiento y las etapas siguientes son similares al *wet coating* convencional. Los polímeros gastrorresistentes, anteriormente conocidos como polímeros de liberación retardada, tienen suficiente capacidad filmógena como para aplicarse mediante la técnica de recubrimiento pelicular. Para asegurar un efecto entérico adecuado, se requiere normalmente un peso de polímero entre dos y tres veces mayor del necesario para un recubrimiento pelicular simple.

Las farmacopeas incluyen un ensayo de resistencia a la disgregación en ácido de los comprimidos gastrorresistentes que difiere de los propuestos para los comprimidos convencionales. Así, se requiere que los comprimidos gastrorresistentes se mantengan intactos durante dos horas, en agitación con HCL 0.1N, que se disgreguen, en un tiempo máximo de 1 h. cuando, posteriormente, se encuentran en presencia de una disolución tamponada a pH 6.8.

Para el estudio de nuevos materiales de recubrimiento entérico pueden emplearse comprimidos cuyo núcleo esté formado por sulfato de bario, el cual permite hacer un seguimiento de su disgregación a lo largo del tracto gastrointestinal mediante exámenes radiográficos o por ecografía a intervalos regulares. La selección del material de la cubierta, de forma que reúna las características adecuadas para su disolución en las condiciones descritas, es de especial importancia en este tipo de comprimidos, puesto que el objetivo final de este tipo de recubrimiento es conseguir unas propiedades biofarmacéuticas determinadas, a diferencia de las que con el resto de los tipos de revestimiento, excepto las formas de liberación controlada, se pretende dotar a la formulación de unas características farmacológicas tolerables por el paciente o conferir estabilidad al principio activo.

2.3. Otras formas sólidas de administración

Las pastillas (*lozenges*), ampliamente utilizadas en el pasado, están ganando de nuevo una gran popularidad como medio de liberación de diferentes fármacos. Tradicionalmente, fueron administradas para aliviar síntomas como irritaciones de garganta, y para la administración tópica de anestésicos y antibióticos. En la actualidad su administración se ha ampliado a otros fármacos, como analgésicos, antitusígenos, corticoides, descongestivos, etc.

Las pastillas son formas farmacéuticas sólidas destinadas a disolverse directamente en la cavidad bucal, con objeto de obtener un efecto local o sistémico. Están constituidas por una elevada proporción de azúcar o una combinación de azúcar y azúcar, sobre la que se incorpora el principio activo y otras sustancias colorantes y aromatizantes. Presentan una textura suave, una forma y tamaños variables y pesos comprendidos entre 1.5 y 4.5 g. Habitualmente, se clasifican en pastillas duras, blandas y masticables.



Introducción

Etapas de comprobación de calidad

Parámetros de comprobación de calidad

Tipos de defectos en las tabletas

Referencias bibliográficas

Parámetros de comprobación de calidad (CONTROLES)

1. Tamaño (Diámetro y altura)
2. Forma
3. Dureza (tensión estática)
4. Apariencia
5. Marcas de Identificación
6. Variación de peso
7. Ensayo y Uniformidad de Contenido
8. Friabilidad (tensión dinámica)
9. Desintegración
10. Disolución
11. Porosidad
12. Estabilidad física

1. Tamaño (Diámetro y altura) ²:

Las dimensiones físicas del material, junto con la densidad de los materiales en la formulación de las tabletas determinarán su peso. Las dimensiones (diámetro y altura) se acostumbran a medir con un vernier o un tornillo micrométrico que da lecturas en décimas de milímetro (véase figura 2). Las medidas deben tener máximo una variación del 5% del valor estandarizado. Variaciones pequeñas de la altura o el diámetro no deben notarse a simple vista. Variaciones altas pueden producir dificultades al empacar las unidades tanto en el blistado como en el llenado de recipientes de dosis múltiples. Si se mantiene la presión de la tableteadora constante, el grosor cambiará según las variaciones durante el llenado de matrices reflejándose en el peso del comprimido (Véase figura 3). Los factores que influyen en el grosor de las tabletas son:

- a. Las propiedades físicas de las materias primas incluyendo la forma cristalina y la densidad verdadera y aparente.
- b. Las longitudes de los punzones superiores e inferiores.
- c. Las propiedades de granulación incluyendo la densidad, el tamaño de partícula y distribución del tamaño de partícula.

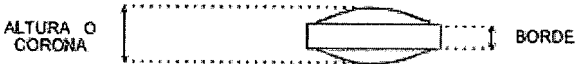


Figura 2. Dimensiones normales que se miden en los comprimidos.

Indirectamente se controla el grosor, controlando las materias primas, condiciones de operación de la máquina, y las propiedades fundamentales del granulado. El grosor de la corona de tabletas individuales se puede medir con un micrómetro.

A veces el grosor de las tabletas se utiliza para medir las densidades bajo presiones estándar. Si se modifica una formulación haciendo más densa la tableta a cierta presión, provocará que estas tengan mayor fuerza mecánica y resistencia a la atrición, lo que conduce a que los tiempos de desintegración y de disolución se prolonguen.

2. Forma:

El tamaño y la forma del comprimido deseado determinan el tipo de empaque, y de tableteadora a utilizar para optimizar los costos de producción. Debido a que las medidas de los punzones y las matrices son estándar (armonizadas por la IPT Standard Specifications and Control of Tools, 1971 by the Pharmaceutical Sciences), el diámetro y la forma del punzón y la matriz respectiva determinarán la forma de los comprimidos (Véase figura 4).

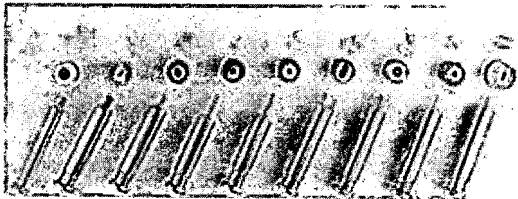


Figura 3. Diferentes tipos de punzones.



Farmacotecnia I

Facultad de Química Farmacéutica



PARAMETROS DE CALIDAD DE LOS COMPRIMIDOS



Vicerrectoría de Docencia

[Guía del Curso](#) || [Talleres](#) || [Home](#) || [Créditos](#)

Introducción

Etapas de comprobación de calidad

Parámetros de comprobación de calidad

Tipos de defectos en las tabletas

Referencias bibliográficas



Figura 4. Diámetros estándar de los punzones y matrices.

3. Dureza (tensión estática) ³:

Es la fuerza de tensión que se aplica diametralmente a la tableta hasta fracturarla. Una tableta requiere una cierta cantidad de dureza (fuerza de rompimiento diametral) para soportar el choque mecánico por la manipulación durante su fabricación, empaque, distribución y uso. Por esta razón, se debe regular la presión y velocidad de compresión durante el proceso (Véase figura 5). Antiguamente se hacía la prueba con la mano, utilizando por ejemplo la prueba de los tres dedos donde se colocaba sobre las yemas de los dedos índice y la tableta y con la yema del pulgar se hacía presión creciente hasta romperla. Ahora se utilizan aparatos para medir la fuerza requerida para romper la tableta en la prueba de tensión diametral o fuerza de rompimiento diametral.

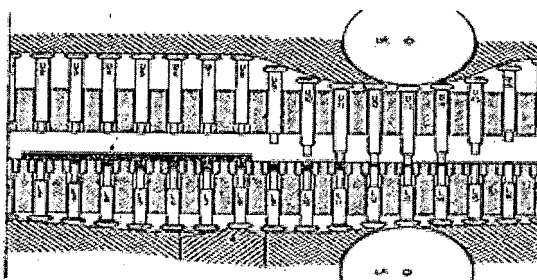


Figura 5. Esquema de una tableteadora rotatoria.

Equipos basados en la presión ⁴:

El equipo Stokes-Monsanto consiste de un cilindro con un resorte que es presionado por cada giro de un tornillo. Este se encarga de presionar la tableta hasta que se quiebre. Por su puesto el análisis es muy lento ya que se el análisis es manual y depende de la agilidad del operario Su ventaja es que permite realizar el análisis cerca de la máquina tableteadora (Véase figura 6) y puede medir presiones hasta 20 Kg/cm².

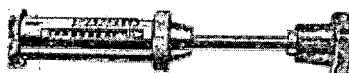


Figura 6. Equipo Monsanto-stokes.

El Strog-cobb es un equipo moderno donde en uno de los extremos un pistón neumático se mueve y empuja las tabletas hacia el otro extremo. Su ventaja es que protege al equipo del esparcimiento de los trozos y es muy rápido (Véase figura 7).
1kP=1kgf=9.807N
1 SCU= 0.714 kP.

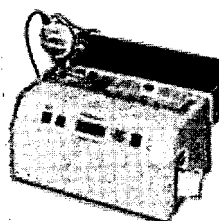


Figura 7. Equipo Strog-cobb.



Introducción

Etapas de comprobación de calidad

Parámetros de comprobación de calidad

Tipos de defectos en las tabletas

Las referencias bibliográficas

Pfizer desarrolló un equipo cuyo principio es similar al de unos alicates que comprimen a la tableta. Este equipo es de bajo costo, transportable, y muy rápido porque la lectura se hace en el manómetro (Véase figura 8).

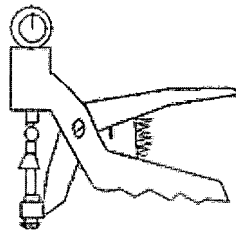


Figura 8 . Equipo Pfizer.

El equipo Erweka consiste de un yunque sobre el cual se coloca la tableta verticalmente y sobre esta baja un pistón en forma de cono hasta que la parte. Al igual que el equipo Strong-cobb, en el momento de la rotura, el equipo para automáticamente. Su ventaja es que es semiautomático y de muy buena reproducibilidad. Las lecturas se dan en kg/mm² (Véase figura 9).

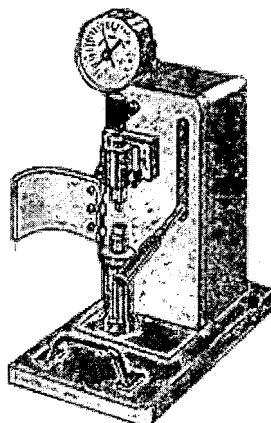


Figura 9 . Equipo Erweka.

En el equipo Herbelein la tableta se coloca en una platina horizontal y al mismo tiempo la tableta es presionada verticalmente por la introducción de un punzón hasta su fractura. Este equipo mide la presión en Kg y en Strong-cobbs, además es rápido y reproducible (Véase figura 10).

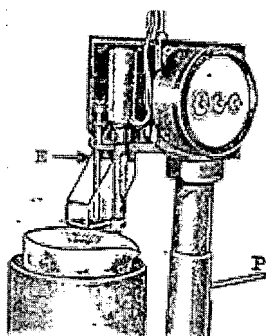


Figura 10. Esquema del Equipo Herbelein.

Por flexión o torsión:

Estos equipos se emplean muy poco, el comprimido es soportado solo sobre sus bordes y se somete a una fuerza axial aplicada en el centro. Su limitante es que no funciona con los comprimidos biconvexos ya que se parten siempre en la periferia, además de que la presión siempre debe hacerse en el mismo punto y los valores de ruptura siempre dan bajos.

Por dureza:

Dureza es la capacidad de un material a resistir la penetración por otro. Su valor no

**Farmacotecnia I**

Facultad de Química Farmacéutica

PARÁMETROS DE CALIDAD
DE LOS COMPRIMIDOS

Vicerrectoría de Docencia

[Guía del Curso](#) | [Talleres](#) | [Home](#) | [Créditos](#)

Introducción

Etapas de
comprobación de
calidadParámetros de
comprobación de
calidadTipos de defectos
en las tabletasLas referencias
bibliográficas

de ensayo. Se hace a una presión fija hasta que el dispositivo penetre. La impresión dejada se mide microscópicamente.

Desafortunadamente la mayoría de los equipos no producen los mismos resultados para una misma tableta, debido a las variaciones entre el operador, pérdida de calibración, fatiga del resorte y variación del fabricante. Por tal razón cada equipo se debe calibrar contra un estándar suministrado por el fabricante. La dureza depende de la fuerza aplicada, si es demasiada, hará que las tabletas se laminen o se despiquen.

Los ensayos de dureza siempre se realizan sobre los comprimidos no recubiertos, ya que para los recubiertos la resistencia mecánica puede aumentar dependiendo del tipo de agente de recubrimiento.

Otros factores que afectan la dureza son: las alteraciones en la velocidad de la máquina, uso de una máquina sucia o desgastada, y cambios en la distribución del tamaño de partícula del granulado que altera el llenado de las matrices. Un llenado con partículas livianas (partículas grandes de baja densidad) producirá unas tabletas más suaves que las que reciben un llenado con partículas más pesadas. La relación presión/llenado es

la que controla el grosor de las tabletas. Medellín - Colombia

Si se utiliza mucho lubricante este envolverá a las partículas interfiriendo con la formación de enlaces en las tabletas. Las tabletas lisas requieren mayor fuerza para la fractura que las de forma cóncava.

6kg-f es un buen indicativo de dureza para una tableta no recubierta pero para una masticable podría ser alto. Lo ideal es que se establezca un buen nivel de dureza para una tableta para que tenga una adecuada friabilidad y disolución.

4. Apariencia:

El color se utiliza como una forma de identificación y facilita la aceptación por parte del paciente. Por tanto el color debe ser uniforme (no deben haber motas, grietas, microcráteres, partículas reflectoras y polvo suelto sobre la superficie de la tableta) de lote a lote, especialmente en las tabletas recubiertas. El paciente y los distribuidores asocian el moteado como un acabado no estético y como falta de uniformidad de contenido. Como el ojo tiene una limitada capacidad de memoria del color, no puede precisamente definir un color ni hallar pequeñas diferencias de color de dos sustancias similares. Por lo tanto la gente percibe el mismo color diferentemente, y una misma persona describirá el mismo color diferentemente en diferentes ocasiones. Ahora se utiliza el fotómetro de microreflectancia para medir la uniformidad del color y el brillo en la superficie de las tabletas.

Aparte del color, el olor es un factor importante ya que cambios en él indican contaminación microbiana especialmente cuando se utilizan excipientes como el almidón, celulosa, lactosa gelatina etc. Para esta prueba se acostumbra destapar cada tambor y percibir de inmediato el olor, o si se puede calentando una muestra de comprimidos hasta que desprendan el olor.

El sabor y textura se analizan especialmente en los estudios de preformulación, donde se necesita brindar soluciones a los fármacos con problemas de sabor.

5. Marcas de Identificación:

Las marcas pueden ir esculpidas o impresas con el logo o el símbolo del fabricante, el lote del producto y hasta su cantidad. Entre más información vaya impresa habrá más problemas por endurecimiento y despicado.

6. Variación de peso:

La prueba de variación de peso es buena para hallar la uniformidad de dosis si el contenido del fármaco dentro de las tabletas comprende del 50-100% del peso de tabletas. La variación de peso se debe a problemas de granulación y problemas mecánicos. El peso de las tabletas se determina por la geometría de la matriz y los punzones, además de la capacidad de flujo del granulado que puede causar llenados intermitentes de las matrices. El mal mezclado del aglutinante influye también. Si el tamaño del gránulo es muy grande influye negativamente en el llenado de las matrices. Si el granulado tiene un amplio tamaño de distribución de partícula, tendrán localizadas no uniformidades y estratificación (poco mezclado o mucha vibración) en la tolva.



Introducción

Etapas de comprobación de calidad

Parámetros de comprobación de calidad

Tipos de defectos en las tabletas

Las referencias bibliográficas

Pequeñas diferencias en la longitud del punzón, y suciedad interior puede causar también variación de peso. Otras causas de la variación de peso son:

- Tamaño y forma irregular del granulado
- Exceso de finos
- Humedad excesiva
- Exceso de velocidad de compresión
- Punzón inferior flojo

Como el peso se relaciona con las dimensiones de las tabletas, y como las tabletas contienen una cantidad de fármaco con respecto a la fórmula maestra, se puede chequear la cantidad de fármaco verificando durante el proceso el peso de un número establecido de tabletas (10 según la U.S.P) en forma individual (las utilizadas para el ensayo), hallando la media y comparando los pesos individuales con esta. No más de 2 tabletas deben quedar por fuera del límite de %, y ninguna tableta debe diferir en más del doble del límite de porcentaje. La variación de peso puede deberse a la falta de uniformidad de los gránulos ya que el llenado siempre es volumétrico.

Hay tableteadoras que pueden operar hasta 15000 tabletas/minuto en teoría pero en la práctica esto causa variación de peso porque no se le da tiempo al granulado de llenar las matrices y a la tolva de alimentar rápidamente a estas. Las altas velocidades están limitadas por la fuerza centrífuga que puede lanzar el material fuera de la matriz.

Para el ensayo, la cantidad de tabletas tomadas (cantidad de polvo requerida) dependerá de la exactitud y precisión del método analítico. En general se necesitan 10 tabletas. Se pueden presentar problemas en el caso de fármacos muy potentes y de bajo cantidad de principio activo como la digoxina en la cual habrá que tomar cerca de 100 tabletas para tener 50 µM del fármaco, para evitar los rechazos su rango de aceptación muy amplio (entre 90-110%).

7. Ensayo y Uniformidad de Contenido ⁵:

El peso no puede utilizarse como indicador de potencia a menos que la cantidad de fármaco corresponda al 90 -95% del peso total de las tabletas. Por tal razón, en las tabletas con pequeñas concentraciones del fármaco una buena variación de peso no asegura una buena uniformidad de contenido y viceversa. Para asegurar la potencia de tabletas de bajas concentraciones del fármaco se lleva a cabo la prueba de uniformidad de contenido. Para la prueba la U.S.P26 exige que se pesen 10 tabletas no recubiertas y el %RSD (desv. estandar/media) no debe exceder 6% y el contenido del fármaco debe estar entre 85-115%. Si una unidad fuera del 85-115% pero no mayor del 75-125% y/o RSD>6% se debe repetir la prueba con otras 20 tabletas adicionales, de estas ninguna podrá exceder el 75-125%, y la RSD no podrá ser mayor del 7.8%. El muestreo se hace a varios tiempos del proceso de tableteado.

La uniformidad de contenido depende de: La uniformidad del fármaco en la mezcla del granulado, segregación del polvo o granulado durante varios procesos de manufactura y variación del peso de las tabletas.

Nota: Para que una tableta de 2 mg de fármaco tenga una uniformidad de contenido de +/- 10% el tamaño promedio de partícula debe ser < 150 µM, y si la uniformidad de contenido es menor de +/- 5%, el tamaño de partícula debe ser <10 µM.

La irregularidad de formas de los fármacos en muy baja proporción dispersos en una irregularidad de formas de los excipientes de varios tamaños puede afectar la uniformidad de contenido. El incremento del número de partículas requiere una reducción del tamaño de partícula pero lleva esto también a una mayor posibilidad de segregación. En el método de compresión directo se realiza por la vibración de la tolva, y en el método de granulación húmeda la segregación ocurre si el fármaco es muy soluble en el fluido granular y si se usa secado en un lecho estático, ya que cuando el gránulo se seca, tiende a arrastrar al fármaco, esta migración destruye la homogeneidad. Se aconseja determinar la uniformidad de contenido del fármaco antes de la compresión en las etapas de estandarización de procesos. Ciertas impurezas o productos de degradación deben estar bien definidos en la formulación y se deben cuantificar junto con el ensayo de potencia como es el caso de aspirina que no debe contener más de 0.15% de a. salicílico⁶.



Farmacotecnia I
Facultad de Química Farmacéutica

12345678910

PARAMETROS DE CALIDAD DE LOS COMPRIMIDOS

Vicerrectoría de Docencia

[Guía del Curso](#) | [Talleres](#) | [Home](#) | [Créditos](#)

Introducción

Etapas de comprobación de calidad

Parámetros de comprobación de calidad

Tipos de defectos en las tabletas

Las referencias bibliográficas

8. Friabilidad (tensión dinámica):

Se relaciona con la capacidad de las tabletas para resistir los golpes y abrasión sin que se desmorone durante el proceso de manufactura, empaque, transporte y uso por parte del paciente. Estos defectos hacen perder elegancia, y aceptación por parte del consumidor creando suciedad en las áreas de recubrimiento y empaque además de problemas de uniformidad de dosis. Antiguamente la prueba de friabilidad se hacía agitando las tabletas por pocos segundos dentro de un recipiente y estas no debían mostrar los orillos gastados. También se hacía transportando las tabletas en sus recipientes a varias partes del país.

Existe otro tipo de ensayo poco usado de tensión dinámica el cual consiste de dejar caer desde un metro de altura cada tableta sobre una superficie dura y firme, aquí el porcentaje de pérdida nunca podrá ser superior al 3%. Esta prueba tiene en cuenta al usuario ya que el 10% de los comprimidos sufren caídas en casa.

Copyright © 2004 - Universidad de Antioquia

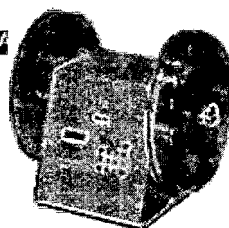


Figura 11. Friabilizador Roche.

Para la medida de tensión dinámica se acostumbran a utilizar dos equipos, el Erweka TAP y el Friabilizador Roche (Véase figura 11). El primero consiste de un disco con una serie de obstáculos en su borde interno en los cuales se colocan las tabletas haciéndolas chocar y friccionar simultáneamente. Este equipo actualmente es poco utilizado.

El segundo es el equipo Roche, existen equipos con doble compartimento para correr dos muestras simultáneas. La USP26 exige que se tomen 10 tabletas si su peso es superior a 650 mg, éstas se limpian y pesan exactamente, luego se someten a los efectos de abrasión y golpes utilizando una cámara plástica de 6 pulgadas de radio que gira a 25rpm por 4 a minutos (100 veces). Si al final de la prueba queda alguna tableta partida, resquebrajada la prueba no se cumple. Si inicialmente se obtiene una friabilidad mayor de 1%, se debe repetir la prueba dos veces más y el promedio de las tres pruebas no debe exceder el 1.0. En general las tabletas que pierden entre 0.0 a 1.0% del peso se consideran aceptables. Algunas tabletas masticables y las efervescentes pueden tener una mayor friabilidad. Si en el resultado hay una tableta despicada aunque el peso del polvo sea pequeño se deben descartar las tabletas. La alta friabilidad puede deberse al desgaste de los punzones. Un bajo porcentaje de humedad ayuda como aglutinante (2-4%), humedades muy bajas (<1%) producirán tabletas más friables%⁷.

9. Desintegración:

La desintegración es el estado en que cualquier residuo de la unidad, excepto los fragmentos de recubrimiento insoluble o cápsulas permanece en la malla del equipo como una masa suave. La desintegración sirve al fabricante como guía en la preparación de de una fórmula óptima y en las pruebas de control de proceso para asegurar la uniformidad de lote a lote. Si se desintegra una tableta no quiere decir que el fármaco se vaya a disolver (Véase figura 12).





Farmacotecnia I
Facultad de Química Farmacéutica

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10



PARÁMETROS DE CALIDAD DE LOS COMPRIMIDOS

Vicerrectoría de Docencia

[Guía del Curso](#) | [Talleres](#) | [Home](#) | [Créditos](#)

Introducción

Etapas de comprobación de calidad

Parámetros de comprobación de calidad

Tipos de defectos en las tabletas

Las referencias bibliográficas

Absorción

FARMACOS EN SANGRE, FLUIDOS, TEJIDOS ETC

Figura 12. Esquema de los procesos farmacocinéticos de fármacos⁸.

El equipo de desintegración según la U.S.P 26 se compone de 6 tubos de 3 pulgadas de largo abierto en la parte superior sostenidos por un tamiz # 10 (1700µM) o 8 (2000µM). En cada cilindro se coloca una tableta y la canasta se sumerge en un beaker de 1L con agua, fluido gástrico o fluido intestinal simulado a 37± 2°C. Durante el movimiento de vaivén (30 veces/minuto) la canasta debe quedar entre 2.5 cm de la superficie y 2.5 cm del fondo del beaker. Los discos se utilizan para evitar que las tabletas floten (Véase figura 13).



Figura 13 . Equipo de desintegración.

Copyright © 2004 Universidad de Antioquia

Al final (30 minutos) todas las partículas deben pasar por el tamiz # 10 (las tabletas se desintegran completamente). Si una o dos tabletas no se desintegran completamente, repita las pruebas con 12 tabletas adicionales y 16 de las 18 tabletas deben desintegrarse completamente. Obviamente existen variaciones de la prueba según el tipo de forma farmacéutica sólida (tabletas bucales, sublinguales, de recubrimiento entérico, cápsulas de gelatina dura etc).

Especificaciones (a los 30 minutos):

- Tabletas no recubiertas: Generalmente a los 5 -30 minutos.
- Tabletas recubrimiento entérico: No deben desintegrar a la hora en fluido gástrico simulado. Luego se pasan al fluido intestinal simulado y deben desintegrar a las 2 horas más el tiempo estimulado en la monografía.

En la desintegración de los fármacos depende del diluyente utilizado, el tipo y cantidad de aglutinante y de desintegrante, cantidad de lubricante, la presión de compactación y el método de incorporación.

10. Disolución⁹:

Como la prueba de desintegración no garantiza que la formulación libere el fármaco, se realiza la prueba de disolución ya que las tabletas deben primero disolverse en el Tracto gastrointestinal para absorberse. Frecuentemente la velocidad de absorción de un fármaco es determinada por la velocidad de disolución de las tabletas. Para los fármacos que tiene buena absorción en el tracto GI (los ácidos) deben de disolverse rápidamente. El estudio más confiable sería el de biodisponibilidad pero tiene inconvenientes como el tiempo requerido, se necesita personal altamente calificado, poca precisión entre las medidas y la fase adecuada de la enfermedad en la que se deba realizar.

Los objetivos de disolución son que el fármaco se libere lo más cercano al 100% y que la velocidad de liberación del lote sea uniforme para que éstos sean clínicamente efectivos.

El agua es el solvente preferido pero como a medida que se disuelve el fármaco cambia también el pH se debe agregar un buffer. El pH debe ser similar al que tendrá el fármaco en el sitio de absorción. Los medicamentos ácidos deben probarse en un medio ácido



Farmacotecnia I
Facultad de Química Farmacéutica

12345678910

PARÁMETROS DE CALIDAD DE LOS COMPRIMIDOS

Vicerrectoría de Docencia

[Guía del Curso](#) | [Talleres](#) | [Home](#) | [Créditos](#)

Introducción

Etapas de comprobación de calidad

Parámetros de comprobación de calidad

Tipos de defectos en las tabletas

Las referencias bibliográficas

para mejor absorción por lo tanto deben disolver en el estómago o en la parte superior del TGI, aquí no convendría un pH superior a 7.4. Se pueden utilizar enzimas como la pepsina y la pancreatina para preparar fluidos de simulación gástrico o intestinal. Conviene que el volumen del medio sea de 4-5 veces superior al volumen de saturación o de utilizar mezclas hidroalcohólicas para fármacos poco solubles debido a las limitaciones de volumen del equipo utilizado, además los solventes no deben absorber, reaccionar o interferir con el fármaco a utilizar.

La temperatura en el equipo (Véase figura 14) debe ser de 37+/- 0.5 C. Alcanzar esta temperatura generalmente demora cerca de 2 horas. Se debe evitar la evaporación y formación de burbujas en el medio. Agitaciones altas o muy bajas no son deseables porque no producirían resultados congruentes. El análisis puede hacerse continuamente o en forma intermitente, en el último debe reponerse las alícuotas de volumen tomado. En el primero el muestreador y la bomba no deben proporcionar vibración ni un mayor volumen a la solución. En los aparatos de vasos múltiples no deben existir diferencias significativas de un vaso a otro. Las alícuotas se deben filtrar antes de hacer el análisis que debe ser selectivo para el fármaco.

Copyright © 2004 Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

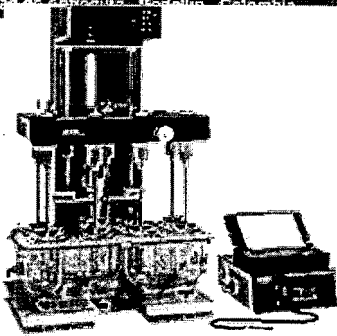


Figura 14. equipo de disolución.

Tabla 3. Límites de aceptación para cada una de las unidades analizadas (tabletas no recubiertas).

Etapas	# tabletas	Criterio
S1	6	Ninguna tableta no debe ser menor de Q+5%
S2	6	Promedio de 12 uds (S1 + S2) es igual o mayor que Q y ninguna unidad es menor que Q-15%
S3	12	Promedio de 24 uds (S1+ S2 +S3) es igual o mayor que Q , y no más de 2 uds son menores que Q-15%, y ninguna unidad es menor que Q-25%.

Tabla 4. Límite de aceptación para las soluciones combinadas (tabletas no recubiertas).

Etapas	# tabletas	Criterio
S1	6	Cantidad promedio disuelto no menor que Q+10%
S2	6	Cantidad promedio disuelto (S1+S2) es igual o mayor que Q + 5%.
S3	12	Cantidad promedio disuelto (S1+S2+S3) es igual o mayor que Q

Los resultados se expresan como concentración del fármaco en el medio de disolución respecto al tiempo o como la cantidad de fármaco remanente respecto al tiempo, o el tiempo en que algún porcentaje del fármaco debe ser liberado, por ejemplo la hidroclorotiazida el 60% tiene que haberse liberado en 30 minutos. La gran desventaja de este criterio es que no cuestiona la cantidad remanente que quede faltando porque puede que el 60% se libere a los 5 minutos y el 40% varias horas después o nunca. Se recomienda utilizar el criterio de *tiempo requerido para liberar del 80 al 90 % del fármaco*.

11. Porosidad:

La mayoría de los parámetros asociados con la naturaleza porosa de los sólidos, es el volumen del espacio vacío designado como la porosidad o volumen del poro. Estos se caracterizan según su diámetro y distribución. La porosidad esta muy relacionada con la desintegración, ya que de los poros depende la permeabilidad del agua en la tableta. La

desintegración, ya que de los poros depende la permeabilidad del agua en la tableta. La porosidad se reduce grandemente cubriendo los poros con lubricantes. La porosidad es importante en la estabilidad. Los métodos para medirla son midiendo la permeabilidad del aire, isothermas de adsorción y permeabilidad al mercurio.

12. Estabilidad física:

Algunas de las propiedades físicas de las tabletas tienen una gran influencia en la desintegración, disolución y biodisponibilidad. Ya que la calidad de las tabletas siempre será más baja o igual que la del granulado del cual provienen, esta dependerá de los equipos, habilidades del personal y de las condiciones del proceso. Siempre se debe tener en cuenta que la estabilidad física y mecánica es tan importante como la química.

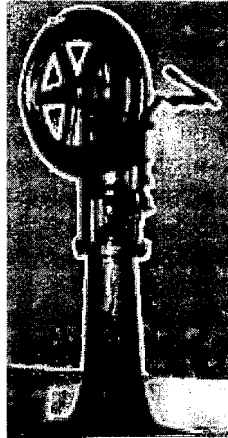


Figura 9. Esquema de una tableteadora monopunzón.