

55.
2ej.



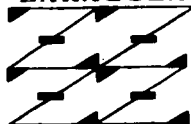
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Estudios Superiores
ZARAGOZA

EVALUACION DEL EFECTO DE LOS PARAMETROS
REOLOGICOS EN EL PROCESO DE GRANULACION
DURANTE LA FABRICACION DE COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS.

T E S I S
Que para obtener el Título de:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P r e s e n t a:
JULIETA TEPATZI PEREZ

U N A M
F E S
ZARAGOZA



LOREMANO
ESE
DENUESTRAREFLEXION

DIRECTOR DE TESIS:

Q.F.B. Ramón Rodríguez Hernández

ASESOR DE TESIS:

Q.F.B. Enrique Mosqueira Heredia

México, D. F.

1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

Por acompañarme y guiarme en cada momento de mi vida, permitiéndome llegar a una de mis más anheladas metas.

Gracias, Dios mío.

Al tener uso de razón y darte cuenta del gran esfuerzo que realizan tus padres para brindarte una educación, en tu corazón y en tu ser surge el ánimo de querer ser mejor cada día para que ellos vean que el amor y sacrificios que te han brindado no han sido en vano.

Por todo lo que siempre han sido, gracias Padres míos.

Guillermo y Antonia.

Para quienes en todo momento me han brindado su apoyo incondicional cariño y un lugar en su corazón, porque al no tener obligación siempre estuvieron conmigo. Por todo lo que representan para mí, gracias.

Familia López García.

Con cariño para quienes me asesoraron ya que con su conocimiento y experiencia hicieron posible la elaboración de este trabajo.

Gracias : Ramón, Enrique y Alfonso.

Para quienes han sido un apoyo a lo largo de mi carrera.

Con cariño para mis hermanos.

Elia, Verónica y Jaime

Para quien con sus escasos años han alegrado mi corazón, desde el día que nacieron.

Con amor para mis Sobrinos.

Tania y Geovani

Agradezco inmensamente al Departamento de Producción de *SmithKline Beecham México* el apoyo brindado durante la realización de este trabajo.

INDICE GENERAL

	Pág.
1. INTRODUCCION.	1
2.GENERALIDADES.	2
2.1 TABLETAS.	
2.1.1 Antecedentes históricos.	2
2.1.2 Definición.	2
2.1.3 Características de los comprimidos.	2
2.1.4 Ventajas y desventajas.	3
2.2.GRAGEAS.	
2.2.1 Antecedentes históricos.	4
2.2.2 Definición.	5
2.2.3 Características de las grageas.	5
3. PROCESO DE MANUFACTURA (TABLETAS).	6
4. GRANULACION.	8
4.1 DEFINICION.	8
4.2 OBJETIVOS DE LA GRANULACION.	8
4.3 MECANISMO DE GRANULACION	8
4.4 VARIABLES DE LA GRANULACION.	9
4.4.1 Variables del equipo.	9
4.4.2 Variables del proceso.	10
4.4.3 Variables del producto.	10
5. METODOS UTILIZADOS PARA LA PRODUCCION DE GRANULOS.	11
6. EQUIPOS UTILIZADOS PARA LA FABRICACION DE GRANULADOS	18
7. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	20
8. HIPOTESIS.	21
9.OBJETIVO GENERAL.	22
10.OBJETIVOS PARTICULARES.	23
11.DIAGRAMA DE FLUJO DE ACTIVIDADES.	23
12.METODOLOGIA.	24
13.RESULTADOS.	32
14.DISCUSION DE RESULTADOS.	43
15.CONCLUSIONES.	44
16.BIBLIOGRAFIA.	46

1. INTRODUCCION.

El proceso de granulación consiste en la transformación de una mezcla de polvos o materias primas para dar lugar a los comprimidos. Durante su fabricación se utilizan materiales y equipos que permiten controlar las diferentes operaciones unitarias involucradas y la calidad del producto final. Esta calidad se verifica mediante el uso de técnicas analíticas validadas que proporcionan resultados confiables.

Actualmente, la Industria Farmacéutica es capaz de fabricar a escala industrial y de manera rentable, tabletas y grageas con una gran calidad utilizando tecnología avanzada que disminuye el tiempo de operación.

Generalmente, algunos autores han establecido que para la validación de un proceso de manufactura que involucre la mezcla de polvos final a través de un proceso por vía seca o vía húmeda, se determine las propiedades granulométricas de los mismos (Tamaño de partícula, Densidad real, Densidad aparente, Distribución de partícula, Angulo de reposo, Velocidad de flujo y Humedad) en el producto final o intermediarios.

En general, en rutina para la evaluación de una mezcla final de un granulado, se determina según el caso el Contenido, Humedad y Apariencia.

2.GENERALIDADES.

2.1 TABLETAS

2.1.1 Antecedentes históricos.

Aunque las tabletas se consideran de aparición relativamente moderna, éstas tienen sus antecedentes en la llamada "terra sigillata". En el año 500 a.c., los griegos retiraban de la isla de Lemnos en el egeo, la arcilla hallada en grandes depósitos naturales, la cual amasaban en medallones que estampaban con sellos sacerdotales, de ahí el nombre de tierra sellada.(1)

A principios del siglo XIX, se idearon equipos para fabricar ladrillos (Mollerart, 1810) y briquetas de carbón; la conveniencia de hacer por medio de prensado las minas de los lápices, impulsó la mecánica de la compresión.(1,2)

En 1843 Brockedon patentó la producción de píldoras, pastillas y minas de lápices por presión en matrices. Después de la guerra civil en E.U.A personajes como Wyeth y Remington introdujeron una máquina rotativa que fabricaba tabletas de clorato de potasio, iniciando con este hecho la tecnología de la producción de tabletas. A finales del siglo XIX, las tabletas ya se habían difundido por varias partes del mundo y su popularidad en la actualidad continúa. (1,2,3)

2.1.2 Definición⁴.

La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos define a las tabletas de la siguiente manera:

Comprimidos o Tabletetas. Preparados sólidos que contienen el o los principios activos y aditivos, generalmente de forma discoidal, ranurados y de tamaño variable, obtenidos por compresión de polvos o gránulos.

De acuerdo a su forma de dosificación existen tabletas tales como: efervescentes, sublinguales de acción y liberación prolongada, vaginales, multicapa y masticables, por citar algunas de ellas.

2.1.3 Características de los comprimidos.

La forma de los comprimidos pueden ser redonda, ovalada, oblonga, triangulada o de forma especial (corazón, pentahédrica, etc).

De acuerdo a su peso, efecto terapéutico y contenido del principio activo, las tabletas difieren en tamaño, peso, grosor, color y propiedades fisicoquímicas .

Para facilitar su identificación las tabletas pueden ser grabadas en bajo o alto relieve así como adicionando colorantes durante su manufactura.

Las tabletas deben tener una especificación que garanticen el efecto terapéutico deseado y en general las determinaciones que se realizan son durante el proceso y como producto final. Por ejemplo, durante el tableteo del granulado es una práctica común tener un control en proceso que les determine peso, dureza, fragilidad y tiempo de desintegración, mientras que como producto final a granel se le determina disolución, uniformidad de contenido (si es necesario), dureza, fragilidad y desintegración. (5)

2.1.4 Ventajas y desventajas.^{5,6}

Ventajas.

- 1).Dosis "exacta" .
- 2).Estabilidad de las características por periodos largos de almacenamiento .
- 3).Eliminación de caracteres organolépticos indeseables.
- 4).Fácil administración.
- 5).Obtención de una Liberación Controlada del activo cuando se requiera.

Desventajas.

Más que desventajas podemos considerar limitantes que alejan a esta forma farmacéutica de ser la ideal:

- 1).Es prácticamente imposible administrar en forma correcta a pacientes en estado de coma y a lactantes.
- 2).Algunos principios activos de baja humectabilidad (hidrófobos) tiene velocidades de disoluciones muy baja, lo que provoca que su absorción se retarde, por lo que se hace necesario formularlo en otra forma farmacéutica.
- 3).Si el o los principios activos son lábiles al oxígeno o a la humedad ambiental, la tableta no ofrece una completa protección. En estos casos se procede a realizar un recubrimiento de las mismas.

2.2 GRAGEAS.

2.2.1 Antecedentes históricos.

El recubrimiento de píldoras se ha practicado por lo menos desde hace 10 siglos. A fines del siglo XIV ya se elaboraban grageas y en Francia en el siglo XVII, Derenon para compensar el sabor amargo las revestían con metales (oro y plata). Sonnedecker y Griffenhagen fueron personajes que redactaron en forma documentada la historia del recubrimiento.

Los recubrimientos con solución de azúcar y gelatina se hicieron comunes hacia fines del siglo XVIII. No fué sino hacia fines del siglo XIX que las píldoras se recubrían en bombos giratorios. A principios del siglo XX aparecieron revestimientos capaces de proporcionar impermeabilización y resistencia al jugo gástrico; esto es lo que se conoce como recubrimiento con película entérica que viene a completar la tecnología de las grageas. También podemos mencionar al recubrimiento acuoso ya que no obstante que el recubrimiento con película empleando disolventes orgánicos ofrece numerosas ventajas, actualmente su empleo está restringido. Esto se debe a la alta toxicidad al medio ambiente provocado por los disolventes y que algunos de ellos son inflamables o explosivos, lo que representa un grave peligro para el personal. (1,2)

Durante el proceso de recubrimiento de un núcleo, se requiere de un conjunto de variables tales como: Temperatura, Velocidad de adición, Tamaño de partícula en aspersión, Tiempo de secado y Naturaleza de los materiales, los cuales, con el desarrollo de los equipos y materiales ha permitido tener procesos reproducibles y esto trae como consecuencia pensar en los recubrimientos que utilizan un disolvente acuoso, que poseen una función protectora, como las denominadas "Film-Tab", que tiene una gran importancia en la elaboración de núcleos recubiertos.(9-11)

En años recientes el agua ha tomado un papel importante como disolvente primario en el recubrimiento con película. El diseño de nuevos equipos (Anexo 1c) para el recubrimiento de núcleos, así como el desarrollo de nuevos materiales ha permitido disminuir los tiempos durante el proceso y tener a la vez procesos reproducibles.

El recubrimiento por película es un proceso utilizado en la Industria Farmacéutica debido a una gran variedad de razones, entre las más importantes podemos considerar: (5)

- 1). Mejora la apariencia de una tableta.
- 2). Enmascara olores o sabores desagradables.

- 3).Protección del núcleo contra factores del "medio ambiente".
- 4).Proporciona resistencia adicional al núcleo.
- 5).Ayuda a la identificación de los núcleos, ya que se puede realizar recubrimientos coloreados.

En los últimos años el recubrimiento acuoso, presenta mayores ventajas sobre los otros métodos de recubrimiento (El método convencional por azúcar y el método de recubrimiento con disolventes orgánicos).(10)

Una de las principales desventajas que tenemos en el recubrimiento con disolventes orgánicos son las siguientes:

- 1).Emisión de disolventes a la atmósfera cuando se trabaja con disolventes orgánicos.
- 2).El alto riesgo que puede provocar a los operadores la explosión a los vapores de éstos disolventes.
- 3).Incremento de costos ya que se requiere en el área de trabajo una mejor extracción y suministro de aire.
- 4).El uso de disolventes orgánicos aumenta la posibilidad de la presencia de disolventes residuales en el producto terminado .

Los procedimientos de recubrimiento acuoso no son diferentes a los métodos de fabricación utilizados en recubrimientos que utilizan disolventes orgánicos, naturalmente desde el punto de vista técnico constituye una gran ventaja con respecto a la construcción de instalaciones correspondientes.

2.2.2 Definición.

Podemos definir a las grageas como: tableta (núcleo) recubierto, coloreadas o no. Estas se administran por vía oral, deglutiéndolas. El recubrimiento puede ser de varios tipos: con capas de azúcar y polvos insolubles, con película de resinas poliméricas o polímeros.

2.2.3.Características de las grageas.

Las características geométricas como forma y tamaño, y físicas como superficie y dureza, son de importancia en los núcleos a recubrir, ya que son determinantes al método que se va a seguir. Para los métodos de grageo con azúcar y con película los núcleos son generalmente convexos o curvos (los cuales resultan de punzones cóncavos o esféricos) a fin de que rueden fácilmente y no se adhieran entre sí en el proceso de grageado.(7)

La altura y radio de los núcleos influyen en la cantidad de solución recubridora. Los núcleos deben tener una superficie uniforme, lisa y sin polvo para evitar que éste se adhiera durante el recubrimiento y se obtengan grageas con superficies ásperas. Los núcleos además deben tener una dureza tal que permita emplearlos en la operación del recubrimiento sin que se fracturen, pero no tan alta que aumente el tiempo de desintegración. Así como también minimice la tendencia a la absorción a los disolventes por los núcleos durante el proceso.(5-7)

Las características físicas y químicas son las que repercuten finalmente en el recubrimiento. Para que un núcleo pueda emplearse en la manufactura de grageas, no debe tener defectos físicos como:

- 1)Descascaramiento(control adecuado de la friabilidad).
- 2)Desgaste en la superficie (deben revisarse los punzones y evitar adherencias de materiales en sus caras).
- 3)No debe haber variación de peso y dureza en los lotes de los núcleos fabricados.

Además de las características físicas de los núcleos o tabletas, existen especificaciones físicas consideradas como factores de importancia en el control de calidad del producto, estas especificaciones son: Peso, espesor, dureza, friabilidad, tiempo de desintegración, disolución, uniformidad de contenido y valoración del principio activo.(5)

3.PROCESO DE MANUFACTURA (TABLETAS).

A.Operaciones generales.

Las operaciones de manufactura se han considerado como variables capaces de influir en la eficacia terapéutica de los comprimidos. Antes de analizar los diferentes procesos que se siguen para la fabricación de estas se resumirán brevemente los objetivos de las operaciones generales.(5-7)

1.Operación de Molienda y Tamizado se hace necesario para reducir el polvo fino y de tamaño de partícula uniforme respectivamente, los sólidos que intervienen en la elaboración de la forma compactada (fármaco y excipientes), o para eliminar impurezas.

2. La operación de mezclado se requiere para homogenizar la mezcla de los sólidos seleccionados. En una forma farmacéutica como los comprimidos, la dosis del fármaco deberá mezclarse homogéneamente con excipientes que impartirán las características mecánicas fisicoquímicas y farmacéuticas deseables para lograr el producto final.

3. La operación de granulación proporciona cohesión, flujo libre y uniformidad a la mezcla de los polvos, se realiza cuando los ingredientes de la formulación no son directamente compresibles. Existen dos métodos generales de granulación, vía húmeda y vía seca, cuando se lleva a cabo una granulación por vía húmeda la operación de secado elimina el líquido que se aplicó en el proceso por medio de evaporación.

4. Como operación final la Compresión, tienen el objetivo primordial de llevar a cabo la compactación mecánica de los polvos o granulados para obtener así a los comprimidos.

4.GRANULACION.

4.1.DEFINICION. La granulaci3n puede definirse como un proceso de aglomeraci3n. Joseph B.Schwartz define a la granulaci3n como:(12)

El aumento del grupo de polvos o mezclas de polvo-aglutinante para producir un libre flujo, material cohesivo que pueda adem1s ser procesado por compresi3n o encapsulaci3n.

Los granulados son preparados s3lidos destinados a ser ingeridos, que consisten en granos en forma irregular pero con un tama1o que no suele pasar de los 0.8 mm.

4.2.OBJETIVOS DE LA GRANULACION.

- 1.Incrementar el tama1o de part3cula.
- 2.Incremento del flujo del polvo.
- 3.Aumento en la compresibilidad.
- 4.Densificaci3n .
- 5.Producci3n de part3culas generalmente esf3ricas,con un tama1o uniforme.
- 6.Producci3n de superficie hidrof3lica.
- 7.Distribuci3n de los ingredientes activos.

4.3.MECANISMOS DE GRANULACION¹³

La formaci3n de granulados y el crecimiento de estos pueden ser descritos adecuadamente en los siguientes mecanismos.

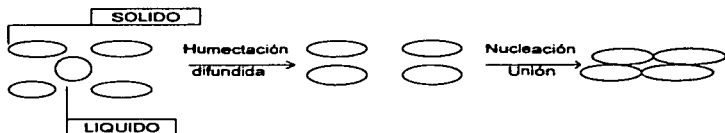
- 1.Nucleaci3n de part3culas.
- 2.Coalescencia entre granulados.

La formaci3n y el crecimiento de granulados requiere la presencia de un liquido (soluci3n aglutinante) para conseguir la uni3n de las part3culas disminuy3ndose las fuerzas que se ejerce por la agitaci3n.

La tensi3n superficial del liquido tiende a reducir el total de la superficie de la energ3a libre por reducci3n de 1rea interfacial aire-liquido.

La nucleación es más evidente en partículas finas ya que aumenta el tamaño de los granulados por arriba de los milímetros.

NUCLEACION



COALESCENCIA.



Fig 1. Crecimiento de los granulos por Nucleación y Coalescencia.

4.4 VARIABLES DE LA GRANULACION¹³

La granulación es causada por interacciones complejas de diversos parámetros, un conocimiento de cada efecto es necesario para controlar el proceso de granulación. Kristensen y Schaefer reportaron las siguientes variables.

4.4.1. Variables del equipo.

4.4.2. Variables del proceso.

4.4.3. Variables del producto.

4.4.1. Dentro de las variables del equipo podemos considerar las siguientes:

- Tipo de mezclador utilizado.
- Capacidad y forma del mezclador .
- Tipo de granulador empleado.
- Número de malla seleccionada.
- La forma del horno del lecho fluidizado.
- Tamaño del horno del lecho fluidizado

4.4.2. Variables del proceso.

- a. Condiciones de operación del horno del lecho fluidizado como son: temperatura de entrada, temperatura de salida.
- b. Velocidad de flujo del granulado a través de la malla seleccionada.
- c. Tamaño del gránulo.

4.4.3. Variables de los productos.

- a. Distribución del tamaño de partícula.
- b. Humectabilidad.
- c. Densidad.
- d. Tipo de aglutinante.
- e. Distribución del aglutinante.
- f. Porosidad.

5.METODOS UTILIZADOS PARA LA PRODUCCION DE GRANULOS.

Granulación vía seca.

Granulación vía húmeda.

Spray-Drying.

Método por fundición.

Método de cristalización.

Granulación vía seca.

Cuando los componentes de la tableta son sensibles a la humedad o no soportan temperaturas altas durante el secado o cuando los constituyentes de la tableta poseen suficientes propiedades cohesivas intrínsecas, se pueden formar los gránulos utilizando el método que se conoce como granulación seca, precompresión o doble compresión.

En el método de doble compresión se obtiene un aumento del tamaño de partícula debido a la aplicación de presión sobre los sólidos formando paquetes compactos susceptibles a ser tamizados. La precompresión se puede obtener haciendo pasar al polvo a una tableteadora mono-punzón cuyos punzones son de mayor diámetro con respecto a la tableta final o también a un compactador que ejerce presión a los polvos por medio de rodillos formando paquetes compactados, los cuales serán tamizados.

Cuando el principio activo carece de propiedades adecuadas de cohesividad y lubricación, es necesario adicionarle un agente aglutinante que actúe en seco. Este método es recomendable a ser empleado para principios activos sensibles a la humedad.(7)

VENTAJAS

- 1).Es posible compactar el ingrediente activo con menor cantidad de lubricante y desintegrante.
- 2).Menor cantidad de equipo, espacio y tiempo.
- 3).Elimina el uso de soluciones aglutinantes y el paso de secado.
- 4).Método alternativo para materiales sensibles a la humedad y al calor.

DESVENTAJAS.

- 1).Requiere equipo especial para obtener tabletas precompactadas.
- 2).El proceso tiende a obtener tabletas con problemas de laminación, problemas de friabilidad, fracturas y homogeneidad en el activo.

COMPRESION DIRECTA.

El término de compresión directa se utilizó para identificar la compresión de compuestos cristalinos (Cloruro de sodio, Bromuro de sodio por mencionar algunos). Actualmente se comprimen mezclas de polvos del ingrediente activo y excipientes que incluyen diluentes, desintegrantes adhesivos y lubricantes. (Fig.2)

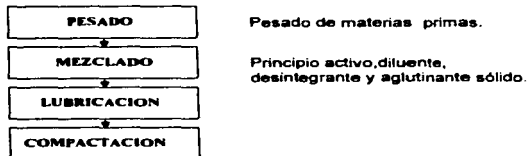


Fig.2 Diagrama de flujo para la obtención de núcleos por compresión directa.

VENTAJAS^{3,6}

- 1). Proceso económico.
- 2). Elimina el empleo de calor y humedad.
- 3). Mantiene la estabilidad de los ingredientes de la formulación.
- 4). Mantienen la uniformidad del tamaño de partícula.
- 5). Disminuye las etapas del proceso para obtener la forma farmacéutica

DESVENTAJAS.

- 1). Cuando los medicamentos contienen principios activos en concentraciones bajas, puede presentarse problemas de uniformidad de contenido por deficiencias en el mezclado.
- 2). No puede emplearse fármacos que se administren en dosis altas que ocupen un gran volumen y que además posean baja compresibilidad y fluidez.
- 3). Se emplean solamente excipientes que poseen tanto propiedades de fluidez como de compresibilidad.
- 4). Puede haber distribución no homogénea de la mezcla de polvos en la tolva de la máquina tableteadora y variación del contenido de fármaco en la tableta final, debido a la

diferencia del tamaño de la partícula y densidad entre el fármaco y los excipientes. Idealmente los excipientes deberán incorporarse en un rango de partículas lo más cercanamente posible al tamaño de partícula del ingrediente activo.

DURANTE EL PROCESO DE COMPRESION PUEDEN CONSIDERARSE VARIAS ETAPAS:(14)

1).Reordenamiento de partículas.

Durante el proceso de compresión las partículas del gránulo fluyen unas con respecto a otras. Las partículas más finas entran en los huecos entre las partículas más grandes, y la densidad de la granulación se incrementa. Las partículas esféricas se someten a un menor reordenamiento que las partículas irregulares, ya que las partículas esféricas asumen un empaque u ordenamiento más cerrado inicialmente (Fig.3)

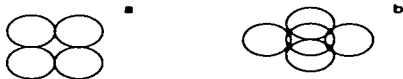


Fig.3 a. Reordenamiento cúbico de partículas sólidas esféricas (empaquetamiento abierto).

b.Reordenamiento romboédrico(empaquetamiento cerrado).

2).Deformación de los puntos de contacto.

Al aplicar presión al material sólido, éste sufre una alteración de la forma. Si esta alteración desaparece por completo al quitar la presión se dice que es deformación elástica. Una deformación que no se recupera completamente después de omitir la presión se conoce como deformación plástica. Cuando las partículas se empaquetan estrechamente de manera que no hay posibilidad de rellenar huecos y se incrementa la fuerza de compresión ocurre la deformación plástica de los puntos de contacto, aumentando el área de contacto y la formación de áreas de adhesión eficaz.

3.Fragmentación.

Bajo una mayor presión las partículas deformadas plásticas o elásticamente pueden fragmentarse, es decir el sólido se rompe.

La fragmentación provee una densificación por la infiltración de los fragmentos dentro de los huecos

4.Enlazamiento o Adhesión.

Al comprimir un material sólido se llega a deformaciones y/o fragmentaciones que promueven la interacción intermolecular de los puntos de contacto. La aproximación de las moléculas forma las fuerzas de adhesión .

5.Deformación de un cuerpo sólido.

Como la presión se incrementa, el enlace entre partículas se lleva a cabo alrededor de un límite de densidad por una deformación plástica o elástica. Esta etapa se considera como crítica, donde se manifiesta si la formulación y el proceso fueron óptimos.

6.Eyección.

Esta es la etapa final de la compresión, la tableta sale de la cavidad de la matriz teniendo una recuperación elástica diametral, se dilata incrementándose su volumen (Fig.4)

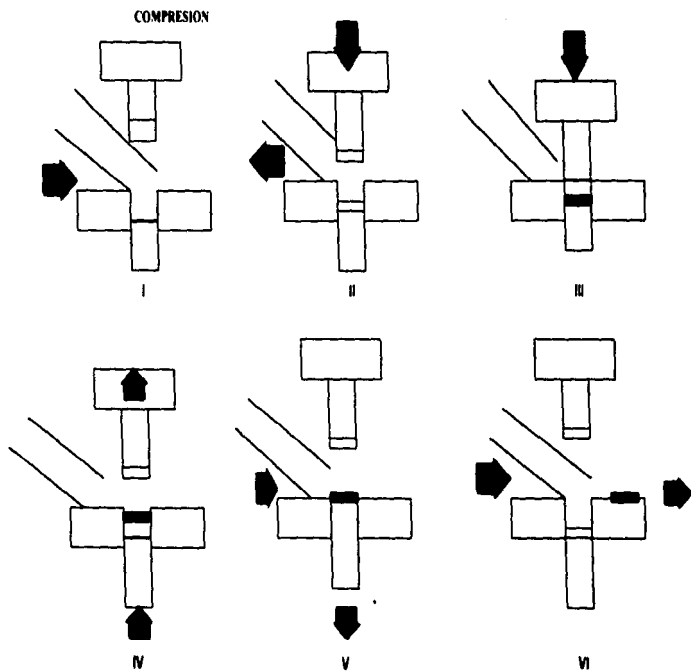


Fig. 4 I.Descenso del punzón inferior y llenado de la cavidad de la matriz. II.Descenso del punzón superior. III. Compresión. IV. Ascenso del punzón superior y eyección. V. Liberación de la tableta comprimida. VI.Descenso del punzón inferior y llenado de la cavidad de la matriz, (se repite).

GRANULACION VIA-HUMEDA.

El método más usado y más general para la preparación de tabletas es la de granulación húmeda, por este método se obtiene un incremento del tamaño de partícula por adición de una agente aglutinante ya sea en solución acuosa, con solventes orgánicos (metanol, etanol, etc.) o en seco y posteriormente se lleva a cabo una humectación. (15)

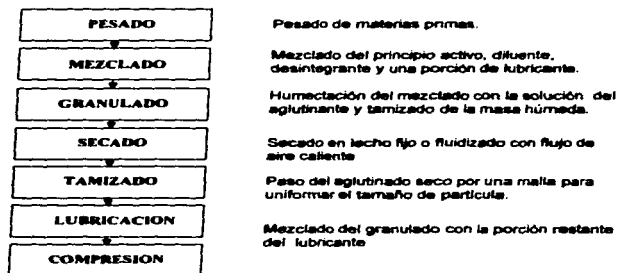


Fig.5 Diagrama de flujo para la fabricación de núcleos por granulación vía húmeda.

VENTAJAS.

1. Aumenta el tamaño de la partícula.
2. La granulación húmeda previene la segregación de componentes de una mezcla de polvos homogéneo.
3. Procedimiento para ingredientes de una formulación que no es directamente compresible, proporcionando características de flujo y cohesividad.
4. Asegura la uniformidad de contenido de las tabletas resultantes.
5. La operación de secado puede controlarse hasta obtener un granulado con un cierto porcentaje de humedad.

DESVENTAJAS.

1. La granulación húmeda requiere de más operaciones unitarias que la compresión vía seca.
2. El tiempo consumido es mayor debido a la humectación seguida del secado.
3. Hay una posibilidad mayor de contaminación cruzada. (7,12)

Spray-Drying.

Este procedimiento indica el desplazamiento de una solución en gotas, por medio de un atomizador, permitiendo que las gotas se llenen otra vez con una corriente de gas para que el solvente se evapore. Las partículas sólidas formadas son enseguida separadas desde el proceso del gas por medio de un ciclón. Los gránulos de éste tipo usualmente tienen una baja densidad de volumen debido a la alta porosidad. (12)

Método por fundición.

Este método no es usualmente utilizado en la Industria Farmacéutica. El método consiste en la fundición de una o más sustancias convirtiendo estas a gotas pequeñas con un tamaño deseado, por medio de un atomizador, y permitiendo a las gotas entrar en una zona de enfriamiento hasta que solidifican. Este método es sólo para sustancias que son estables cuando se funden y para aquellas que tengan una baja viscosidad en este estado. (12)

Método de cristalización.

Dentro de éste método podemos considerar a la cristalización fraccionada y a la cristalización por spray. La cristalización fraccionada involucra alimentar cubiertas a un lecho fluidizado y luego cubriéndolas con una solución concentrada de la sustancia activa. La cubierta puede contener la misma sustancia activa de la sustancia de la solución o ser un material inerte. (12)

6. EQUIPOS UTILIZADOS PARA LA FABRICACION DE GRANULADOS ^{6.7.}

GRANULADOR OSCILANTE.

Este equipo es uno de los más utilizados en la Industria Farmacéutica, debido a la gran versatilidad y capacidad que presenta durante el proceso de fabricación, enseguida se enlistan algunas de sus ventajas y desventajas que éste presenta. (Anexo 1a)

VENTAJAS

1. Produce granulados dentro de un amplio rango, tanto de materiales secos como de materiales húmedos.
2. Fácil manejo y operación durante el proceso.
3. Fácil transportación.
4. El equipo cuenta con piezas desmontables que facilita que se pueda realizar una limpieza eficiente.

DESVENTAJA

1. Rompimiento de mallas durante el proceso.
2. Fricción del producto con el equipo.
3. Cuando se granulan materiales húmedos o secos, se deberá tener cuidado de no sobre alimentar el equipo.
4. Riesgo por contaminación por contacto con empaques.

MOLINO TORNADO

Otro equipo que se utiliza en el proceso de fabricación de los comprimidos, es el molino tornado el cual es un equipo que se distingue por realizar un tamizado de 360° C proporcionándonos granulados con un tamaño de las partículas homogéneo.

VENTAJAS

1. Durante el proceso el material es reducido a partículas de tamaño uniforme.
2. Presenta piezas desmontables que facilitan la limpieza del equipo.
3. Fácil transportación y operación.
4. Se tienen mallas en placa.

DESVENTAJAS

1. Durante el proceso se puede generar un exceso de finos.
2. Este equipo se ha utilizado sólo con polvos secos.
3. Cuando se granulan polvos secos, se debe tener cuidado de no sobrealimentar al equipo ya que ésto podría ocasionar rompimiento de mallas.

GRANULADOR GLATT.

Uno de los equipos que ha venido a revolucionar la operación de granulación es el equipo granulador Glatt teniendo la principal ventaja en comparación con otros granuladores la utilización de cribas en lugar de mallas, disminuyéndose así el rompimiento de éstas, enseguida se mencionan algunas ventajas y desventajas que presenta el equipo. (Anexo 1b)

VENTAJAS

1. Mayor seguridad en el proceso al utilizar las cribas.
2. Mayor eficacia en el proceso ya que puede regularse la velocidad de operación.
3. El equipo cuenta con piezas desmontables que permite que se pueda realizar una limpieza eficiente.
4. Fácil transportación y operación.
5. Facilidad para manejar el equipo durante el proceso.
6. No hay empaques que permitan acumulación del polvo.

DESVENTAJAS

1. Elevado costo del equipo.
2. Formación de finos

7. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La validación es tener por escrito tanto los resultados como las condiciones que demuestren que el resultado final de un proceso en el producto, será el cumplimiento de su calidad de diseño.

Algunos autores como Gilber y Joseph han establecido que para tener un proceso validado del tableteado es necesario haber evaluado las propiedades granulométricas en un granulado. Pero la determinación de las propiedades granulométricas en un granulado no siempre ayudan a establecer la relación que existe para pronósticar el resultado que se va a tener en el tableteado. (10,12)

El objetivo de este trabajo es el establecer si existe una relación entre las propiedades granulométricas de los granulados con las propiedades de las tabletas obtenidas.

8. HIPOTESIS.

Con el seguimiento del proceso de fabricación de 5 lotes de comprimidos recubiertos se podrá evaluar el efecto que tienen las propiedades reológicas del granulado, pudiéndose comparar los resultados que servirán para establecer la importancia que presenta éste durante el proceso.

9. OBJETIVO GENERAL.

Evaluar el efecto de los parámetros reológicos en el proceso de granulación durante la fabricación de Comprimidos recubiertos.

Establecer si existe una relación entre las propiedades granulométricas de granulados con las propiedades de las tabletas obtenidas.

10. OBJETIVOS PARTICULARES.

1. Determinar las características reológicas del granulado como requisito para la validación del proceso de fabricación de comprimidos recubiertos.

2. Evaluación de las variables: tamaño de partícula, densidad real, densidad aparente, porosidad, ángulo de reposo, velocidad de flujo y humedad en el granulado durante el proceso de fabricación de comprimidos recubiertos.

11. DIAGRAMA DE FLUJO DE ACTIVIDADES

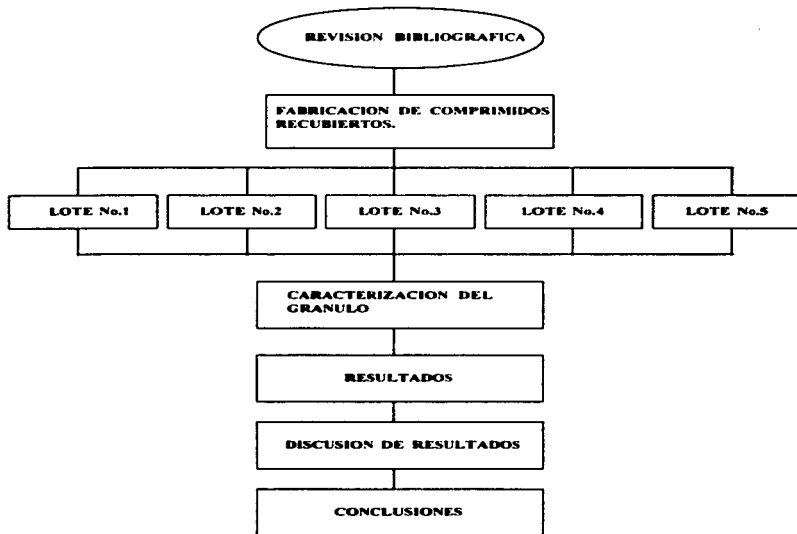


Fig 6. Diagrama de flujo mostrando las actividades durante la fabricación de comprimidos recubiertos.

12.METODOLOGIA.

EQUIPO.

1. Mezcladora William Mayer.
2. Horno de lecho fluido-Glatt.
3. Tinas del horno de lecho fluido-Glatt.
4. Granulador Oscilante Stokes.
5. Molino- Glatt.
6. Glatt - Coater.
7. Tableteadora Manesty-Express y BB3B.
8. Termobalanza Mettler LJ16.
9. Balanza Analítica Electrónica Santorius Basic BA 110 S.
10. Durómetro Schleuniger Tester 6D.
11. Tanque de acero inoxidable equipado con agitador neumático.

PROCEDIMIENTO.

Proceso realizado bajo las mismas condiciones de operación.

1. Se pesaron las materias primas.
2. Se mezcló el principio activo, diluyente, desintegrante y un porcentaje de lubricante.
3. Enseguida se realizó la humectación del mezclado con la solución del aglutinante así como el tamizado de la masa húmeda.
4. Se procedió a realizar el secado utilizando el horno de lecho fluidizado.
5. Se transpasó el aglutinado seco a través del Granulador Oscilante equipado con la malla apropiada.
6. Se realizó el mezclado del granulado con el porcentaje restante del lubricante.
7. Se obtuvo una muestra del granulado para ser analizado por Control de Calidad.
8. Se procedió a comprimir el granulado anterior en máquina (Kilian-Express o BB3B), controlándose así las características físicas y químicas del núcleo durante el proceso de tableteado.
10. Se obtuvo una muestra de los núcleos para ser analizado por Control de Calidad.
11. Se preparó la solución dispersante de recubrimiento.
12. Se procedió a recubrir el núcleo utilizando el equipo Glatt coater.

**PROCEDIMIENTO.
EQUIPO Y MATERIAL.**

- Tamizador Rotap RX-29 equipado con malla (18, 20, 40, 80, 100, Base).
- Probeta graduada de vidrio de 50 ml.
- Balanza analítica Electrónica Santorius Basic BA 110S.
- Equipo para determinar el ángulo de reposo. (Embudo de acero inoxidable, soporte universal, pinzas, regla graduada, papel glassine).

A.DISTRIBUCION DEL TAMAÑO DE PARTICULA^{4,28}

- A.1. Se formó de manera ascendente las mallas.
- A.2. Se pesaron 25 g de la muestra la cual fue colocada en la primera malla previamente pesada.
- A.3. Se colocó la pila de mallas en el rotap durante 5 min.
- A.4. Se apagó el equipo y se retiró la pila de mallas.
- A.5. Se colocó el polvo de la primera malla en el papel glassine, el cual posteriormente fue pesado, se repitió esta operación para cada una de las mallas.
- A.6. Se realizaron los cálculos correspondientes.

Número de malla	Apertura de malla (mcm)	Wi (peso retenido)	(Apertura de malla x Peso retenido)
18	1000 0	-----	-----
20	920.5	-----	-----
40	630.5	-----	-----
80	296.5	-----	-----
100	163 0	-----	-----
Base	149 0	-----	-----

Promedio del Tamaño de Partícula = Σ Apertura de malla (mcm) x Wi (peso retenido) / Σ Wi (peso retenido)

B.DENSIDAD APARENTE (g/ml)^{4,28}

- B.1. Se Pesaron 12 g de la muestra.
- B.2. Se colocó sin golpear y lentamente, la muestra en una probeta de 50 ml.
- B.3. Se leyó el volumen ocupado por el polvo.
- B.4. Se realizaron los cálculos correspondientes.

Densidad aparente =(12 g / volumen ocupado por el polvo)=g /ml

C.DENSIDAD REAL (g/ml)^{4,28}

- C.1. Se golpeó la probeta del inciso B hasta que el volumen no cambio.
- C.2. Se leyó el volumen ocupado.
- C.3. Se realizaron los cálculos correspondientes.

$$\text{Densidad real} = (12g / \text{volumen ocupado por el polvo}) = g/$$

D.ANGULO DE REPOSO^{4,28}

- D.1. Se colocó aproximadamente 10 g del granulado en el embudo de acero inoxidable.
- D.2. Enseguida se retiró la funda que se encuentra en la parte inferior del embudo, esperando a que todo el granulado bajara por éste, para que posteriormente se procediera a realizar los cálculos correspondientes.

Donde: h=altura.
r=radio.

$$\text{Tangente} = (h / r)$$

E.COMPACTACION.(%)^{4,28}

Se calculó el porcentaje de compactación utilizando la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Densidad real} - \text{Densidad aparente} \times 100}{\text{Densidad real}} = \% \text{ Compactación.}$$

F.HUMEDAD(%)^{4,28}

EQUIPO.

Termobalanza Mettler L J16.

PROCEDIMIENTO.

- F.1. Se ajustó el equipo con las condiciones de trabajo (temperatura de 80°C por 10 minutos).
- F.2. Enseguida se distribuyó en forma uniforme en el plato, aproximadamente 5 g. del granulado a evaluar.
- F.3. Automáticamente transcurrido el tiempo al cual fue programado el instrumento registró el % de humedad.

METODOLOGIA EN LA DETERMINACION QUIMICA.

PROCEDIMIENTO.

G. VALORACION (%)^{4.28}

EQUIPO.

Espectrofotómetro u.v Shimadzu 160A

PROCEDIMIENTO.

Se preparó la solución de referencia al igual que la muestra a evaluar de acuerdo al procedimiento descrito por el Departamento de Control de Calidad de la empresa en la cual se desarrolló este trabajo, procediéndose a realizar los cálculos correspondientes.

H. DISOLUCION (%)^{4.28}

EQUIPO.

Disolutor Elecsa.

PROCEDIMIENTO.

Se colocó cada tableta en el disolutor (Aparato I) con 900 ml de agua como medio de disolución a $37^{\circ}\text{C} \pm 2$ accionándolo a 100 rpm durante 15 minutos, se continuó con el procedimiento según metodología del Departamento de Control de calidad de la empresa en la cual se desarrolló este trabajo, procediendo a realizar los cálculos correspondientes.

I. UNIFORMIDAD DE CONTENIDO/ VARIACION DE PESO (%)^{4.28}

EQUIPO.

Balanza analítica.

Espectrofotómetro u.v Shimadzu 160 A.

PROCEDIMIENTO.

El procedimiento fue realizado según la metodología del Departamento de Control de calidad de la empresa en la cual se desarrolló este trabajo, procediéndose a realizar los cálculos correspondientes.

J. DUREZA (Kp)^{4,28}**EQUIPO.**

Durómetro Schleuniger 6D.

PROCEDIMIENTO.

Se colocó en el durómetro cada tableta, la presión que necesite para el rompimiento de esta será registrada, se repitió esta operación con 10 tabletas y el promedio fue el resultado.

K. TIEMPO DE DESINTEGRACION (min)^{4,28}**EQUIPO.**

Desintegrador-Elecsa.

PROCEDIMIENTO.

Se necesitó de un dispositivo (canastilla), un baso de precipitados de 100 ml de capacidad; en baño maría a $37^{\circ}\text{C} \pm 2$ de temperatura.

K.1. A cada uno de los 6 tubos se colocó una tableta muestra, colocandose enseguida un disco poniendolo en el aparato en movimiento usando como liquido de inmersión agua a $37^{\circ}\text{C} \pm 2$. Cuando el tiempo transcurrido fue no mayor de 10 minutos se elevó la canastilla y se observó si las tabletas fueron desintegradas completamente.

L. ESPESOR (Pulg)^{4,28}**EQUIPO.**

Vernier.

PROCEDIMIENTO.

Se midieron 5 tabletas utilizando el vernier y el promedio de estas fue el resultado.

M.FRIABILIDAD (%)^{4,29}

EQUIPO.

Fragilizador Kinet .

Balanza Analítica Mettler PB30.

PROCEDIMIENTO.

M.1.Se pesaron 20 tabletas en la balanza analítica registrándose así el peso inicial.

M.2.Se colocaron las 20 tabletas en el equipo.

M.3.Se dejó rodar el equipo durante 4 minutos, transcurrido el tiempo se detuvo el proceso despolvoreándose las tabletas volviéndose a pesarlás obteniéndose así el segundo peso.

M.4.La pérdida del material se expresó en % y es aceptable cuando es menor al 1% con respecto al peso inicial.

N.PESO PROMEDIO(mg)^{4,28}

EQUIPO

Balanza analítica Mettler PB30.

PROCEDIMIENTO.

N.1.Se determinó con 20 tabletas individualmente siendo el promedio el resultado final.

O.VARIACION DE PESO^{4,29}

EQUIPO.

Balanza analítica Mettler PB30.

PROCEDIMIENTO.

O.1 Se determinó individualmente con 20 tabletas, calculándose el promedio del peso, en este resultado se obtuvo la tableta que registró menor y mayor peso por lo que se procedió a realizar los cálculos correspondientes.

$$\frac{\text{Peso máximo} - \text{Peso teórico}}{\text{Peso teórico}} \times 100 = \%$$

$$\frac{\text{Peso mínimo} - \text{Peso teórico}}{\text{Peso teórico}} \times 100 = \%$$

P. CALCULO PARA LA CAPACIDAD DE PROCESO Y LA CONSTANTE DE LA CAPACIDAD DE PROCESO (CP Y CPK) ^{20,27}

El término de Cp (Capacidad de Proceso) permitió evaluar la distribución del proceso en relación a los límites de especificación.

El CPK es considerado como una medida de la capacidad de proceso.

Formula para calcular Capacidad de proceso.

$$Cp = \frac{USL - LSL}{6\sigma}$$

$$\sigma = R / d2$$

USL=Límite de especificación superior.

LSL=Límite de especificación inferior.

Donde: R= Promedio del subgrupo de los rangos.

d2=Valor de la tableta basada sobre el subgrupo del tamaño de la muestra.

Factores para estimar σ :	n	d2	n	d2
	2	1.128	6	2.534
	3	1.693	7	2.704
	4	2.059	8	2.847
	5	2.326	9	2.970

CAPACIDAD DEL PROCESO

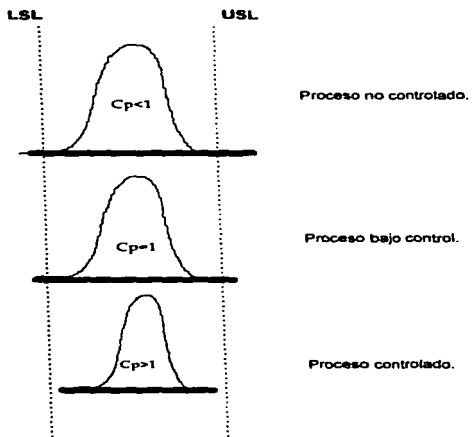


Fig. 7. Gráfica mostrando los criterios en la Capacidad del Proceso.

13. RESULTADOS GRANULOMÉTRICOS OBTENIDOS EN LA GRANULACION VIA HUMEDA DE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

No. lote	Tamaño de partícula micra	Densidad real g/ml	Densidad aparente g/ml	Ángulo de reposo (α)	Velocidad de Rejn. (g/mg)	Humedad %	Compactabilidad %
1	417.20	0.70	0.6	47.86	14.10	2.34	20
2	416.30	0.70	0.6	46	14.43	2.40	20
3	420.30	0.70	0.6	48.46	13.00	2.70	20
4	402.33	0.70	0.6	63.04	13.00	2.40	20
5	394.61	0.70	0.6	61.30	13.10	2.30	20

TABLA 1. Resultados granulométricos, mostrando que no existe una variación entre cada uno de los lotes estudiados.

RESULTADOS DEL CONTROL QUIMICO REALIZADO A LOS NUCLEOS OBTENIDOS

DETERMINACION	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	LOTE 4	LOTE 5
1 Hinchazón (%)	101.71	103.52	100.87	101.41	100.72
2 Deslocón (%)	99.98	103.38	87.82	100.28	99.58
3 Uniformidad de contenido (%)	102.47 DER=0.89	103.07 DER=1.38	101.20 DER=1.53	101.40 DER=1.28	101.29 DER=1.08
4 Dureza (Kp)	10.84	8.88	13.80	10.57	13.24
5 Desintegración (min)	3	2	5	3	3
6 Espesor (µg)	0.188	0.184	0.187	0.180	0.183
7 Fragilidad (%)	0.18	0.17	0.18	0.04	0.11
8 Peso promedio (mg)	427.0	426.0	427.7	425.0	426.4
9 Variación de peso (mg)	6, -0	7, -2	8, -3	4, -3	10, -17
10 C _p (Capacidad de proceso)	0.88	0.88	1.10	0.82	0.72
11. C _p k (Constante de C _p)	0.88	0.77	0.77	0.81	0.69

TABLA II. Resultados obtenidos en el análisis químico de los núcleos obtenidos por granulación vía húmeda.

RESULTADOS DE CONTROL QUIMICO REALIZADO A LOS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

DETERMINACION	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	LOTE 4	LOTE 5
1 Disolución (%)	98.25	97.725	98.805	99.97	98.29
2 Desintegración (min)	3.5	3	4	3.5	3
3 Espesor (µg)	0.186	0.185	0.188	0.181	0.182
4 Peso promedio (mg)	431.7	430.8	430.5	430.9	428.8
5 Variancia de peso (mg)	12.5 , -3	13 , -1.5	13.5 , -5	11 , -3	12.5 , -11

TABLA III. Resultados obtenidos en el Control de Calidad para los comprimidos recubiertos utilizando la técnica de recubrimiento "Film Tab".

Resultados de la distribución del tamaño de partícula.

No.MALLA	LOTES				
	1	2	3	4	5
	CANTIDAD RETENIDA (G)				
18	3.96	3.54	3.71	6.78	8.933
20	1.52	2.02	2.21	1.42	1.736
40	6.3	6.18	6.04	5.29	5.97
80	2.91	2.7	2.99	1.82	2.57
100	0.54	0.63	0.82	1.35	0.19
Base	14.58	14.81	13.99	12.45	9.962

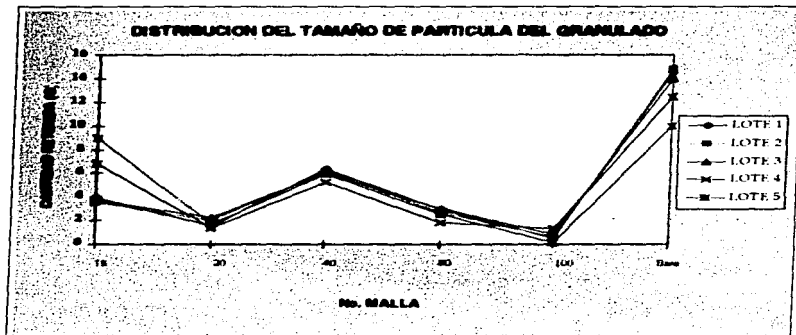


Fig.8 Gráfica mostrando el comportamiento del tamaño de partícula en el granulado.

En la gráfica podemos observar que en el lote 1 se obtuvieron más finos y menos gruesos en comparación con el lote 5 en donde se obtuvieron menos finos y más gruesos.

Resultados del comportamiento de las densidades (real y aparente) y % de compactación en el granulado.

	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75
D. real	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75
D.aparente	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
% Compactación	20	20	20	20	20

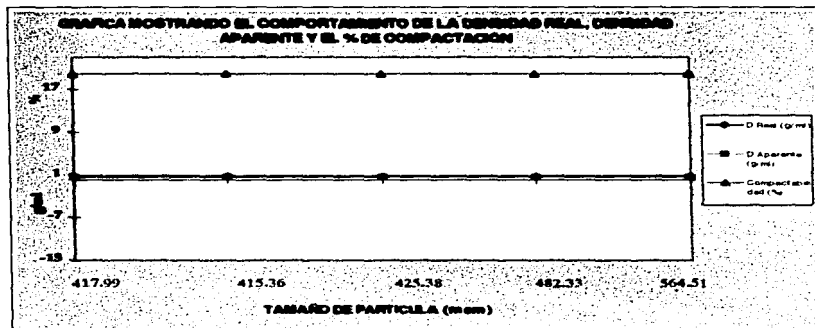


Fig. 9 Tamaño de partícula contra Densidad real y aparente (g/ml) así como el % de compactación.

En la figura anterior podemos observar que el tamaño de partícula no afecta a la densidad (real y aparente) y portanto la determinación del porcentaje de compactabilidad se mantiene lineal.

Resultados de granulometría en la determinación del ángulo de reposo.

Lote	Tamaño de Partícula (mm)	Ángulo de reposo
1	417.99	47.84
2	415.36	45.00
3	425.38	48.48
4	428.33	53.84
5	364.51	51.39

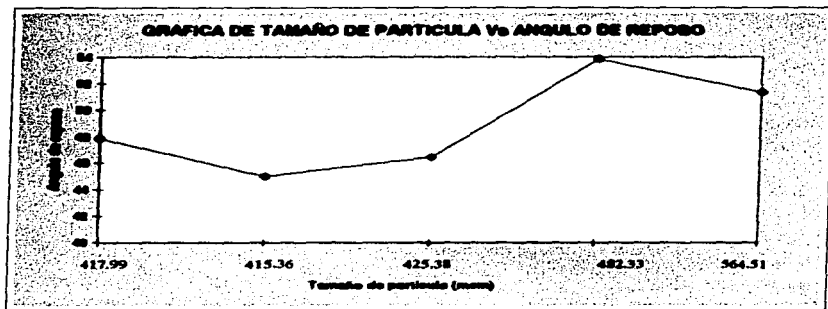


Fig.10 Tamaño de partícula contra ángulo de reposo.

En esta figura se puede observar que el lote 1,2,3 presentan bajo ángulo de reposo a diferencia de los lotes 4 y 5.

Resultados del la Variación de la Dureza.

1	417.99	10.94
2	415.36	9.88
3	425.38	13.8
4	482.33	10.57
5	564.51	13.24

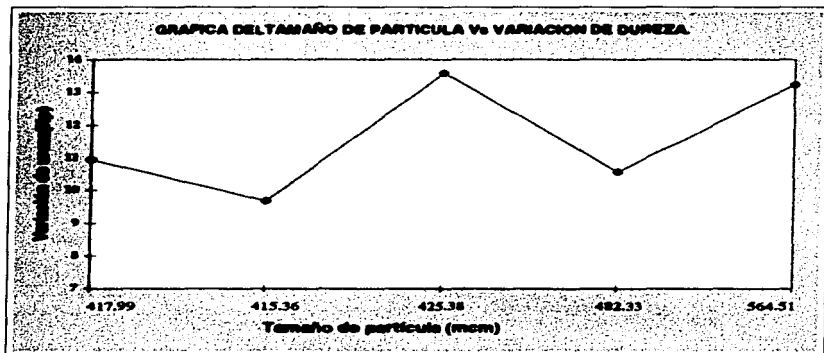


Fig.11 Tamaño de partícula contra Variación de la dureza.

Aún cuando el aumento en el tamaño de partícula la dureza no fué afectada.

Resultados de la Variación del peso promedio.

1	417.99	9
2	415.36	9
3	425.38	11
4	428.33	7
5	564.51	17

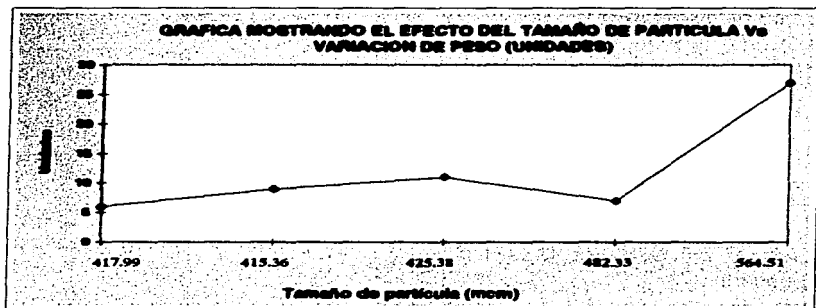


Fig.12 Tamaño de partícula contra la Variación del peso promedio (unidades)

Resultados del efecto del tamaño de partícula contra la Uniformidad de contenido.

No. de muestra	Tamaño de partícula (mm)	Uniformidad (%)
1	417.99	103.47
2	415.36	103.07
3	428.38	101.20
4	428.33	101.40
5	564.51	101.28

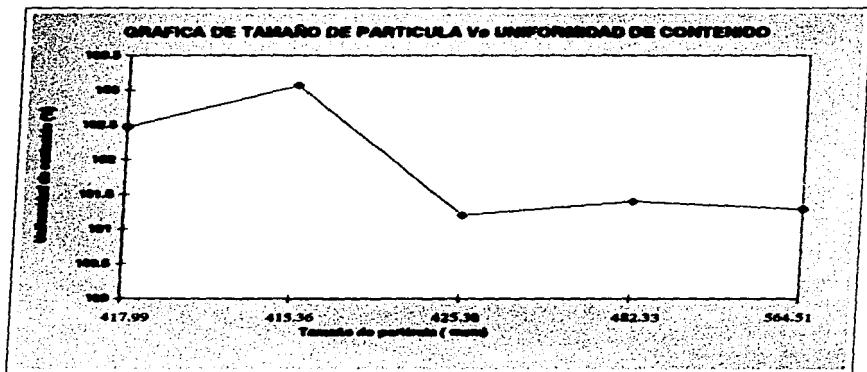


Fig. 13 Tamaño de Partícula contra la Uniformidad de contenido.

Gráfica mostrando el comportamiento del tamaño de partícula contra el Cpk
 (Constante de la Capacidad de Proceso)

Cpk	Tamaño de partícula (mm)	Cpk
1	417.99	0.88
2	415.36	0.77
3	425.38	0.77
4	482.33	0.91
5	564.51	0.69

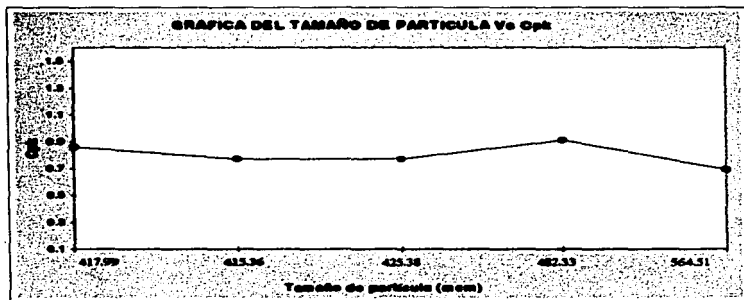


Fig. 14 Tamaño de partícula contra Cpk.

El Cpk no se ve influenciado por el aumento del tamaño de partícula, este cambio podría atribuirse al aumento de la velocidad de tableado ver fig 15.

Efecto de la velocidad del equipo ante la Constante de la Capacidad de Proceso

Velocidad (T/min)	Cpk
85-90	0.83
2	0.77
3	0.77
4	0.91
117.5	0.69

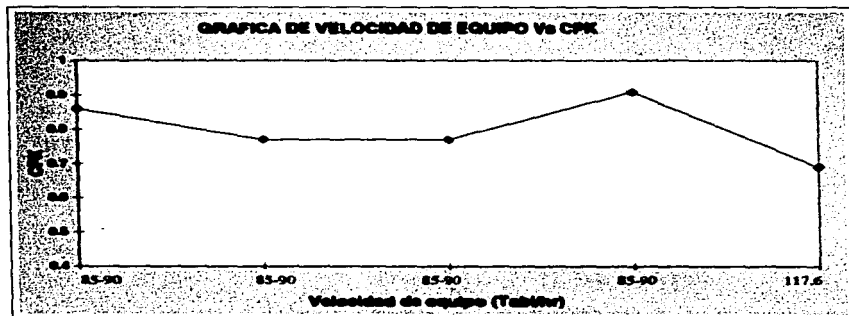


Fig.15 Mostrando el efecto que tienen la velocidad de tableteado ante el Cpk

Al graficar la velocidad de tableteado contra el Cpk se puede constatar que al aumentar la velocidad del tableteado el Cpk disminuye.

14. DISCUSION DE RESULTADOS.

De acuerdo a los resultados obtenidos en la Tabla I sería de esperarse que el tamaño de la partícula produjera algún efecto al ángulo de reposo, velocidad de flujo, densidad real y densidad aparente y a la compactabilidad lo cual no fue así ya que no se presentan variaciones en la tendencia de estos parámetros ver gráfica Fig. 9.

La Fig. 8 indica la distribución de partícula que presentó el granulado en los 5 lotes evaluados obteniéndose en el lote 1 se obtuvieron más finos y menos gruesos lo contrario se pudo observar en el lote número 5.

Según la Fig. 10 se observa que a mayor tamaño de partícula mayor será el ángulo de reposo y por lo tanto la fluidez del granulado mejora en proporción directa a lo antes mencionado, así mismo se observa también que el valor de la dureza Fig. 11 es la adecuada para obtener una fragilidad TABLA II cercana a cero, por otra parte según la Fig. 12 que la variación del peso promedio es mínima en relación a otros tamaños de partícula más grandes o más pequeños.

La Tabla III nos muestra los resultados del control de Calidad realizado a las grageas por lo que los datos se encuentran dentro de especificaciones. De la Fig. 13 se deriva que el tamaño de partícula del lote No. 4 mostró una mejor Uniformidad de Contenido.

En la Fig. 14 el tamaño de partícula no es prueba suficiente de que a mayor tamaño de partícula el Cpk se acerque a 1, la velocidad del equipo es el otro factor que influye directamente en el proceso ya que en la Fig. 15 se muestra claramente que la velocidad del equipo para el granulado con las condiciones antes mencionada deberá estar entre 85-90 Tabletas por hora, de esta manera el valor del Cpk no se verá afectado.

15.CONCLUSIONES.

En este estudio se determinaron diferentes características a los granulados, obtenidos por el proceso ya descrito, sin que se pudiera encontrar una relación entre las determinaciones realizadas a los granulados y las tabletas obtenidas. En este caso en particular, bajo las condiciones en que se realizó este trabajo, fué a la conclusión llegada, más ésto no quiere decir que para otros casos no exista relación alguna entre el granulado y las tabletas obtenidas; ésto dependerá de la naturaleza del proceso que esté bajo estudio.

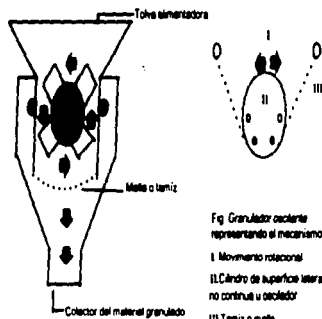
16. BIBLIOGRAFIA

1. Helman, J. *Farmacotecnia teoría y práctica*; Tomo VI; Ed Continental México; 1982; 1687-1792.
2. Cooper, J and Rees, J. E.; *Tableting Research and Technology*. **Journal of Pharmaceutical Science**; 61(1)1972; 1511-1555
3. *Remington's Pharmaceutical Science*, 16th. Ed E. W. Martin, Mack Publishing Co. Easton; 1980; 8-19; 1553-1813.
- 4 *Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos 6a ed* Ed M. Merino S. S. A. México 1994, 16, 34, 45-65.
5. Lieberman, H. A. and Lachman, L. *Pharmaceutical Dosage Form: Tablet*, Vol 1; Ed. Marcel Dekker, Inc; New York and Basel; 1989, 36-67.
- 6 Lieberman, H. A. and Lachman, L.; *Pharmaceutical Dosage Form: Tablet*, Vol 2; Ed. Marcel Dekker, Inc; New York and Basel; 1989, 56-67.
7. Lachman, L.; *Practice of Industrial Pharmacy*, 3rd, Ed. Lea and Febiger, Philadelphia, 314-345.
8. *United States Pharmacopoeia XXIII*; United States Pharmacopoeial Convention, Inc; Mack Publishing Company, Easton, 67-78.
9. Lenhman, K. and Dreher D.; *Empleo de las dispersiones acuosas de materiales plásticos para el recubrimiento de formas medicamentosas*. **Pharma Ind** 34(1); 1972; 1-15.
10. Gilber S. Banker. *Film Coating Theory and Practice*; **Journal of Pharmaceutical Sciences**; 55 (1); 1996, 81-89.
11. Fred Rowley; *Comun Problems to Avoid in Aqueous Coating*; **Pharmaceutical Technology**; 1991; 68-72.
12. Josep B. Schwartz; *Granulation*; **Drug Development and Industrial Pharmacy**; 14(14); 1988; 2071-2090.
13. Kristensen G. H.; *Granulation (A review on Pharmaceutical Wet-Granulation)*; **Drug Development and Industrial Pharmacy**; 13(4&5) 1987; 803-872.
14. Ganderton, D.; *Unit Process in Pharmacy*. Ed. William Heinemann Medical Book Ltd. London ; 1968; 70-80, 89-160, 190-237.
15. K. D. Ertel et al; *Physical Aspect of Wet Granulation IV-Effect of Kneading time on Dissolution rate and Tablet Properties*; **Drug Development and Industrial Pharmacy**; 16(6); 1990; 963-981.
16. Gerald Gold et al; *Powder Flow Studies III (Effect of Glidants on Flow Rate and Angle of Repose)*; **Journal of Pharmaceutical Science** ; 55(11); 1966; 1291-1295.

17. **Davies, W.L and Walter T, Batch Production of Pharmaceutical Granulations in a Fluidized Bed II: Effects of Various Binders and Thens Contractions and Compressed Tablets, *Journal of Pharmaceutical Science*;61(4),1972,619-622.**
18. **O. Shirakura et al, Effect of Amount and Composition of Granulating Solution on Physical Characteristics of Tablets, *Drug Development and Industrial Pharmacy*;18(10),1992;1099-1110.**
19. **Y. Miyamoto et al; An Evaluation of Process variables in wet Granulation, *Drug Development and Industrial Pharmacy*;21(19),1995;2213-2225**
20. **P. Herviev and F. Dehont, Granulation of Pharmaceutical Powders by Compacting and Experimental Study, *Drug Development and Industrial Pharmacy*;20(1):1994;65-74.**
21. **F.Q Danish and E.L. Parrot, Flow Rate of Solid Particulate Pharmaceuticals, *Journal of Pharmaceutical Sciences*,60(4),1971;548-554.**
22. **Ridway K, The effect of Particle Shape and Size Distribution on Granulation Bulk Density and Tablet Weight Variation, *Journal of Pharmaceutical Sciences*,22(57P)1970**
23. **Fowler H.W, The drying of Porous Granular Solids, *Journal of Pharmaceutical Sciences*,61P;989.**
24. **Morton W. Scott et al, Continuous Production of Tablet Granulations in a Fluidized Bed I, *Journal of Pharmaceutical Sciences*,53(3),1964;315-320**
25. **Albert S R et al; Continuous Production of Tablet Granulations in a Fluidized Bed II; *Journal of Pharmaceutical Sciences*,53(3),1964,214-220.**
26. **Conferencia "The Memory Jogger - A Pocket Guide of Tools for Continuous Improvement, Smith Kline Beecham México; 1997;2-85.**
27. **Conferencia "Nuevas tecnologías de la calidad", Dr. J. Gonzales Basurto, Centro de Investigación y Estudios Avanzados del IPN;1996;118-130.**
28. **Normas Internas del Departamento de Control de Calidad de SmithKline Beecham México.**

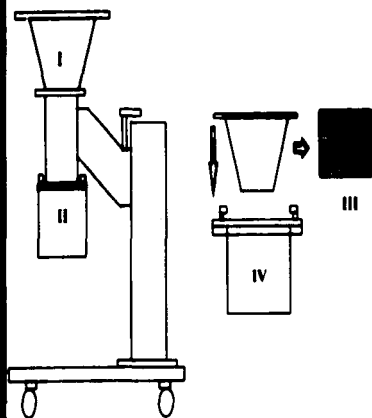
ANEXO

GRANULADOR OSCILANTE



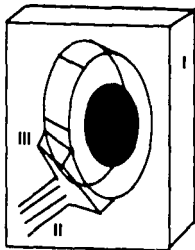
ANEXO 1a. Granulador Oscilante mostrando el movimiento rotacional.

GRANULADOR GLATT



ANEXO I b. I.Tolva de alimentación; II. Housing; III Perforación en la criba; IV Criba.

GLAY COATER



ANEXO 1c. Equipo utilizado para el recubrimiento de los comprimidos recubiertos
I. Cubierta del bombo II. Entrada de aire III. Extracción de aire IV.
Entrada de núcleos para recubrir.

