

36
2er.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

“SISTEMAS GRANULADOS DE USO MULTIPLE;
DESARROLLO, CARACTERIZACION Y
OPTIMIZACION”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
ALBERTO JIMENEZ MARTINEZ

ASESOR: M. EN C. VICENTE ALONSO PEREZ

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

262731/1998

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.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN
P R E S E N T E

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



ATN: Ing. Jaime de Anda Montañez
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES-C

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

"Sistemas Granulados de Uso Múltiple;

Desarrollo, Caracterización y Optimización"

que presenta el pasante: Alberto Jiménez Martínez,
con número de cuenta: 9361378-5 para obtener el TITULO de:
Químico Farmacéutico Biólogo.

Considerando que dicho tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E.
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlan Izcalli, Edo. de México, a 16 de Marzo de 1998

PRESIDENTE	<u>M.enC. Vicente Alonso Pérez</u>
VOCAL	<u>D.A.R. Juan José Díaz Esquivel</u>
SECRETARIO	<u>D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez</u>
PRIMER SUPLENTE	<u>Q.F.B. Jose A. Garduño Rosas</u>
SEGUNDO SUPLENTE	<u>M.enC. Efrén Hernández Baltazar</u>

DEDICATORIAS

A Dios... *por que soy, y estoy...*
gracias, por que sé que siempre estás conmigo..

A mi madre: *Brigida, porque su apoyo incondicional, y su fe en mí,*
fueron mi guía para lograr la culminación de mis esfuerzos...

A mi padre: *Luis, porque a pesar de todo, sé que siempre confió en mí...*
a ambos... gracias, por ustedes es que he llegado hasta donde estoy..

A mis hermanos: *Jesús, Dulce, José Luis, Juan Pablo y Edgar,*
este trabajo es una muestra de que aunque las estrellas están muy altas,
a veces podemos saltar... y yo sé que ustedes saltarán aún más...

A mi Abuelita: *Eulalia, porque su fortaleza y tenacidad,*
son dignas de admirar, y un ejemplo a seguir...

A Alejandra.. por que tu apoyo y tu amor, durante todos estos
años de esfuerzo, fueron la energía que me sacó adelante...
...gracias por formar parte de mi vida... Te Amo.

A mis amigos de la 20^{ava} generación de Q.F.B., *especialmente a Sergio,*
Mario, Jaime, Chamacona, Més, Lidia y Lety ... por que su amistad y apoyo
fueron un gran aliciente para seguir adelante...

A mis amigos de la Prepa y de toda la vida... *Rocio, Carlos (cano) y Juan*
Enrique (melenas)... por que a través de la distancia y el tiempo, nuestra
amistad sigue siendo... la misma de siempre....

AGRADECIMIENTOS

Al departamento de Desarrollo Farmacéutico de Sanofi Winthrop, S.A. de C.V. a Luis Estrada y José Juan Romero, por el apoyo brindado para la realización del presente trabajo; al igual que a mis excelentes compañeros: Victor, Octavio, Rogelio, Manuel, Alfonso y Alma L., porque de todos aprendí algo útil...

A la UNAM, que me dio la oportunidad de realizar mi carrera en las aulas y laboratorios de la FESC... por que es mucho lo que brinda, y tan poco lo que pide...

A todos los profesores que compartieron una parte de sus conocimientos conmigo, especialmente a Jose Luis Espino, Teresa Ramirez, Jorge Torres, Jose A. Garduño, Rodolfo Cruz, Efrén Hernandez, Abelardo Chávez y Rene Miranda

Una mención especial para el M. en C. Vicente Alonso Pérez, porque me dio la oportunidad de trabajar con él, y aprender un poco del gran profesionalista y de la gran persona que es...

A todas las personas que de alguna u otra manera, contribuyeron para la realización del presente trabajo...

*“Non tantum in exitum consequendum,
quantum in laborem adimplendum retributio nostra,
semper sub Domini fide commissum”*

*Nuestra recompensa no esta sólo en conseguir el triunfo,
sino en realizar siempre nuestro trabajo bajo la protección de Dios.*

AJAM

SISTEMAS GRANULADOS DE USO MÚLTIPLE;
DESARROLLO, CARACTERIZACIÓN Y OPTIMIZACIÓN

ÍNDICE

ÍNDICE

	Página
ÍNDICE	1
I. OBJETIVOS	2
II. INTRODUCCIÓN	3
III. ANTECEDENTES	5
GENERALIDADES	5
MANUFACTURA DE TABLETAS	6
GRANULACIÓN EN LECHO FLUIDIZADO	9
GRANULADOS DE USO MÚLTIPLE	15
IV. EXPERIMENTAL	19
MATERIALES	19
EQUIPOS	20
MÉTODOS	20
CARACTERIZACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS	24
MANUFACTURA DE GRANULADOS	25
CARACTERIZACIÓN DE MEZCLAS	27
MANUFACTURA DE MEZCLAS GRANULADO-ACTIVO	28
V. RESULTADOS	29
CARACTERIZACIÓN DE LOS ACTIVOS	29
CARACTERIZACIÓN DE LOS GRANULADOS	36
CARACTERIZACIÓN DE LAS MEZCLAS	38
MANUFACTURA DE MEZCLAS	54
TABLETAS CON BAJO CONTENIDO DE ACTIVO	75
VI. DISCUSIÓN	76
CARACTERIZACIÓN DE ACTIVOS	76
CARACTERIZACIÓN DE LOS GRANULADOS	83
CARACTERIZACIÓN DE MEZCLAS	84
MANUFACTURA DE MEZCLAS	85
TABLETAS CON BAJO CONTENIDO DE ACTIVO	96
VII. CONCLUSIONES	97
VIII. REFERENCIAS	98
APÉNDICE A	103

OBJETIVOS

I. OBJETIVOS

GENERAL

- ◆ Desarrollar y optimizar mezclas de excipientes farmacéuticos en sistemas granulados, que demuestren tener la capacidad de producir comprimidos de buenas características, al utilizar diferentes principios activos.

PARTICULARES

- ◇ Obtener uno o varios granulados de uso múltiple por vía húmeda, utilizando un equipo de lecho fluidizado.
- ◇ Caracterizar las propiedades fisicoquímicas y mecánicas de los principios activos y los granulados.
- ◇ Optimizar las mezclas de los granulados obtenidos, con los principios activos que demuestren ser compatibles con estos.
- ◇ Analizar los datos experimentales obtenidos y establecer una posible relación entre la cantidad de granulado y las características fisicoquímicas y mecánicas de sus mezclas con los activos.

INTRODUCCIÓN

II. INTRODUCCIÓN

Dentro de la industria farmacéutica, el área de desarrollo de nuevos productos es una de las que requiere mayor inversión y que debe mantenerse además, en una actualización continua con el fin de que los productos que logren desarrollarse sean de buenas características farmacéuticas y biofarmacéuticas para poder competir en el mercado.

El desarrollo de una forma farmacéutica, cualesquiera que esta sea, implica un trabajo experimental de varios años y fuertes inversiones; además, si el trabajo de desarrollo comienza desde la obtención de la molécula activa, la mayoría de este tipo de investigaciones fracasan en el transcurso de alguna de las etapas de preformulación, investigación clínica y/o toxicológica.

Cuando las características de un fármaco, permiten que este pueda ser formulado en una forma farmacéutica sólida, inmediatamente se piensa en una tableta, por ser la más común, y una de las formas más populares; además de presentar varias ventajas tales como su fácil transportación, su dosificación precisa, su estabilidad por encontrarse en estado sólido, entre otras; es debido precisamente a lo anterior, que aproximadamente el 50% de las formas farmacéuticas de los medicamentos, son tabletas.

Al tratar de desarrollar una forma farmacéutica en comprimidos, el investigador se encuentra con que en el mercado farmacéutico, existen una enorme gama de excipientes (diluentes, desintegrantes, lubricantes, aglutinantes, entre otros) de precios y características que también varían de forma significativa. Comúnmente, en base a lo que el investigador considera mas apropiado, de acuerdo a la política de la empresa, o por requerimientos de mercadotecnia, se eligen dos o tres tipos o marcas distintas de cada excipiente, se realiza un diseño de experimentos o un diseño de mezclas, y al final, se obtiene una formulación considerada óptima para un fármaco específico; y este proceso debe repetirse para cada fármaco nuevo (o diferente) que se desee formular en comprimidos_(1,2,3).

La formulación se considerará óptima de acuerdo al comportamiento que esta tenga durante la manufactura; si las características del fármaco son muy buenas, podría utilizarse la compresión directa, en cuyo caso deberá observarse el comportamiento de la mezcla de polvos en la tableteadora; si ésta es de alta velocidad, el punto crítico es la uniformidad de peso y la uniformidad de contenido de principio activo en las tabletas. Si el fármaco no presenta buenas características de flujo, compresibilidad y compactabilidad, y aún se desea formularlo en tabletas, se puede recurrir a la granulación vía húmeda, en cuyo caso habrá de considerarse el tamaño de partícula, humedad del granulado seco, entre otras.

INTRODUCCIÓN

Sin embargo, en el mercado existen también varios tipos del mismo principio activo (cristales, en polvo, micronizado o mezclado con algún excipiente), y por lo tanto, en el desarrollo de la forma farmacéutica deberá considerarse cual es la marca o el proveedor específico de la materia prima a utilizar⁽²⁾. El anterior, es un factor muy importante, ya que las características de compresibilidad, compactabilidad y flujo de un fármaco varían de acuerdo al método de síntesis (el cual puede variar de acuerdo a los proveedores), o al tratamiento que se aplica a la sustancia una vez obtenida (compactación, recubrimiento, microencapsulación, micronización, y en algunos casos, granulación)

Dentro de este ámbito, hay que considerar obviamente, el costo de las materias primas, y compararlo con el costo de producción al realizar una compresión directa, o una granulación húmeda.

Existe además, una tendencia que vale la pena considerar al desarrollar nuevos productos; para una empresa que se dedica a la manufactura de medicamentos, es más sencillo manejar los mismos excipientes para la mayoría de sus fórmulas y cambiar únicamente el tipo de principio activo, que tener una fórmula distinta para cada producto, pues esto representa más trabajo al asignar un número de control para cada materia prima, en los métodos y tiempos de análisis, así como en los procesos de manufactura.

ANTECEDENTES

III-ANTECEDENTES

GENERALIDADES

Los comprimidos son en la actualidad, las formas farmacéuticas más utilizadas para la dosificación de fármacos, y al desarrollar un nuevo medicamento siempre se busca la posibilidad de formularlo en una tableta, debido a las ventajas que estas representan.

Las tabletas, de acuerdo a la FEUM 6ª edición₍₅₀₎ son “preparaciones sólidas que contienen una dosis por unidad de uno o más fármacos, adicionados o no de aditivos y que se obtienen por compresión uniforme de las partículas o moldeo”, y existen básicamente tres procesos de manufactura de tabletas:

- Compresión directa
- Granulación vía seca
- Granulación vía húmeda

Existe un proceso de granulación más; la *Granulación por fusión*, que si bien no es muy utilizada, ha demostrado tener buenas posibilidades de desarrollo y utilización en la industria farmacéutica₍₄₎.

Los “aditivos” (o *excipientes*) a los que se refiere la FEUM₍₅₀₎, de acuerdo a Blecher₍₅₎ se pueden definir como “cualquier otro componente de la formulación que no sea el principio activo”, entre ellos encontramos los diluentes, aglutinantes, lubricantes y desintegrantes como los más comunes; sin embargo, dependiendo de la formulación y de las características que se desean para la tableta, también se pueden incluir colorantes, saborizantes, tensoactivos, entre otros. La función de los excipientes es la de mejorar las características de las tabletas, ya sea afectando las propiedades de las mismas o la de la mezcla de polvos (denominada granulado) antes de ser tableteada.

Tanto los equipos de manufactura de tabletas, como los excipientes que se utilizan en la industria farmacéutica han sufrido una evolución en la cual, se tiende a mejorar la calidad de las tabletas, al mismo tiempo que se reduce tiempos de proceso y costos de manufactura, aumentando los volúmenes de producción.

Es por todo lo anterior, que el estudio de las tabletas, y los factores que afectan sus propiedades, es un área de investigación que se encuentra en constante actualización y que debe desarrollarse a la par de la aparición de nuevos excipientes y nuevos procesos de manufactura.

Para el estudio de los procesos de manufactura así como la caracterización de granulados y tabletas, es necesario tener presentes algunos conceptos básicos que se describen de forma muy breve a continuación:

- **Velocidad de flujo.**- Es la capacidad de un polvo (o una mezcla) para fluir a través de un orificio, se mide en gramos por segundo y depende en gran medida de la forma, tamaño y carga electrostática del polvo₍₅₎.
- **Compresibilidad.**- Puede definirse como la capacidad que presenta un polvo (o una mezcla) para desplazar el aire que tiene dentro de sí al ser golpeado el recipiente en el cual se encuentra contenido el polvo; es decir, la facilidad con la cual alcanza su densidad compactada; generalmente se mide en porcentaje, y su valor es el mismo que el denominado *Índice de Carr*₍₅₎.
- **Compactabilidad.**- Es la susceptibilidad de una mezcla de polvos para deformarse y formar un compacto de comportamiento uniforme cuando se le aplica una fuerza de compresión; algunos autores establecen un valor en base a la dureza y/o al espesor del comprimido; sin embargo, se observa de una forma mas precisa en un perfil de fuerza de compresión contra dureza₍₅₎.
- **Capacidad de carga.**- Es la cantidad mínima que se requiere de cualquier excipiente para que en una mezcla predominen sus características₍₃₈₎.

MANUFACTURA DE TABLETAS

Compresión Directa

Es el proceso de manufactura de tabletas mas sencillo y el que siempre trata de buscarse al desarrollar un nuevo medicamento. Consiste básicamente en la mezcla de polvos (previo tamizado) y su posterior compresión.

La manufactura de tabletas por compresión directa, depende en gran medida de las características del principio activo, tales como forma, estado cristalino y tamaño de partícula, así como aquellas propiedades que dependen de dichas características como velocidad de flujo, compresibilidad y compactabilidad. En la figura III.1, se muestra un diagrama general del proceso de manufactura de tabletas por compresión directa.

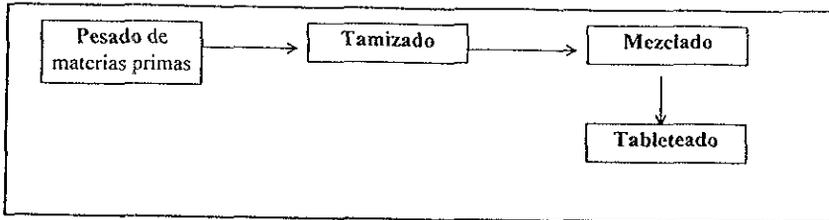


Figura III.1. Diagrama general de manufactura Compresión Directa

Granulación vía seca

Este proceso, también conocido como precompresión, se utiliza para mezclas de polvos que presentan un flujo muy pobre y una baja compactabilidad; se denomina como granulación debido a que el objetivo es el de aumentar el tamaño de partícula de la mezcla de polvos

Para aumentar el tamaño de partícula de la mezcla de polvos, esta es tableteada en una máquina equipada con punzones de diámetro grande, formando unos comprimidos de un tamaño relativamente grande (llamados *slugs*); posteriormente los *slugs* son triturados en un molino obteniéndose con ello, el aumento del tamaño de partícula. El proceso de precompresión puede realizarse hasta en dos ocasiones dependiendo de las características de la mezcla de polvos y el granulado obtenido. (figura III.2)

Entre las principales desventajas de este proceso, se encuentra la merma del lote productivo, ya que esta puede elevarse significativamente si el proceso no se encuentra totalmente bajo control.

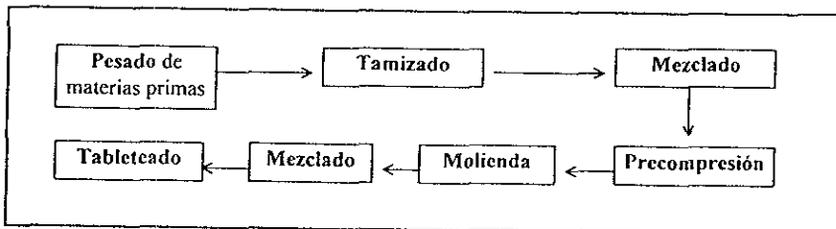


Figura III.2. Diagrama general de manufactura Granulación vía seca

Granulación vía húmeda

Este proceso de manufactura es muy común, sin embargo es quizá el más complejo y lento, y por consecuencia, el mas caro. Consiste básicamente en la humectación de la mezcla de polvos hasta formar una "pasta", la cual es tamizada y posteriormente sometida a secado, para finalmente tamizarla nuevamente a través de una malla mas pequeña.

Existen a su vez, varios equipos para la granulación húmeda, pero por su funcionamiento, pueden ser divididos en tres; el de mezclador tipo planetario, el de mezclado de corte de alta velocidad (en este sistema se basan los granuladores modernos; por ejemplo, los de la marca *Collette* y *Zanchetta*) y el que se basa en un sistema de lecho fluidizado.

Los granulados obtenidos mediante este proceso tienen generalmente muy buenas características de compactación y flujo; sus desventajas principales son el tiempo y complejidad del proceso y el no poder utilizarlo para principios activos susceptibles de sufrir degradación con la humedad y termolábiles. En la figura III.3 se muestra de forma general, las operaciones involucradas en este proceso.

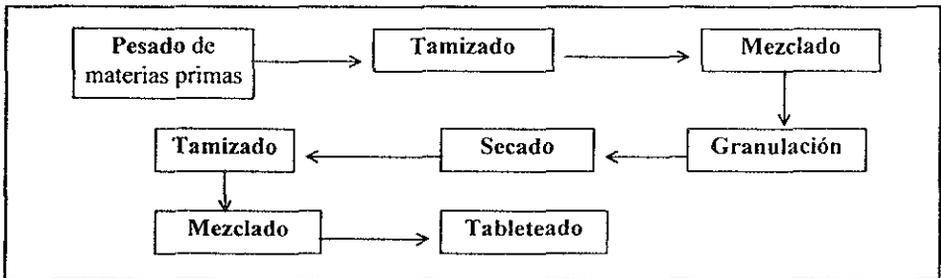


Figura III.3, Diagrama general de manufactura. Granulación vía húmeda.

Granulación por fusión

Este proceso ha sido estudiado y trabajado por varios autores ^(4,6,7,8), para obtener aglomerados de polvos farmacéuticos a utilizarse tanto en la liberación inmediata como sostenida. El proceso utiliza materiales que pueden ser buenos fluidos aglutinantes cuando se encuentran en su estado fundido; el enfriamiento y la solidificación resultante del material aglutinante concluye el proceso de granulación.

Existen diversos materiales que pueden ser utilizados como aglutinantes, la mayoría son ceras cuyo punto de fusión se encuentra comprendido entre 45 y 65°C como ejemplos se encuentra el glicerol-palmitoestearato (Precirol ATO-5; p.f.= 52-55°C), el polietilenglicol 8000 (p.f.= 60-63°C) la Parafina NF (p.f.=47-65°C) entre otros⁽⁴⁾.

El proceso de manufactura es muy similar a la granulación húmeda en mezclador de listones; generalmente se utilizan equipos de alta velocidad como los granuladores marca *Collette* o *Zanchetta*, los cuales son equipados con cazos enchaquetados por los cuales se puede hacer circular vapor y agua helada durante el proceso de manufactura. La ventaja principal de este proceso, con respecto a la granulación húmeda, es la eliminación de la etapa de secado. (figura III.4)

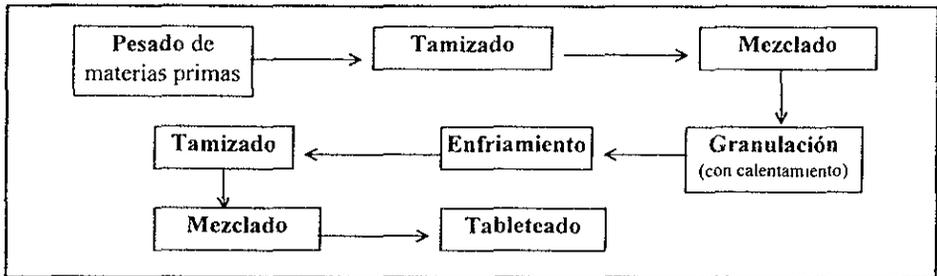


Figura III 4, Diagrama general de proceso Granulación por fusión

GRANULACIÓN EN LECHO FLUIDIZADO

Sistemas de lecho fluidizado

Los primeros equipos basados en un sistema de lecho fluidizado, surgen en la década de los 60's; su utilidad en ese entonces era principalmente la del secado de polvos; estos equipos utilizaban una gran cantidad de energía eléctrica y difícilmente lograban una buena fluidización de polvos húmedos. Los equipos de lecho fluido desde su aparición, tomaron una gran importancia en la industria de los alimentos y sobre todo, en la farmacéutica donde han sido ampliamente utilizados para procesos de mezclado, granulación, secado y recubrimiento.⁽⁹⁾

En la figura III.5, se muestra un esquema básico de los sistemas de lecho fluidizado:

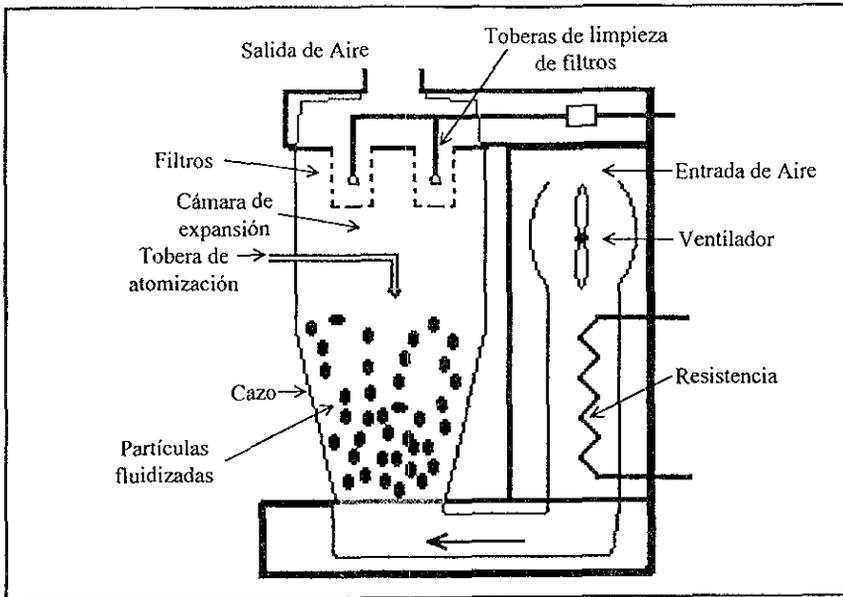


Figura III.5, Diagrama básico de un sistema de lecho fluido.

Un ventilador proporciona aire al sistema, éste puede ser deshumidificado por unos filtros ubicados en la entrada de aire que también eliminan posibles partículas presentes en éste, posteriormente es calentado mediante una resistencia eléctrica antes de penetrar al cazo. El aire caliente pasa a través del tamiz del contenedor del producto, el lecho del producto y la cámara de expansión. El flujo de aire continua a través de los filtros, que impiden la salida del producto fluidizado de la cámara de expansión.

Cuando el producto se encuentra en la cámara de expansión, la velocidad del aire levanta las partículas del producto, las cuales describen un movimiento similar al de una fuente. La velocidad del aire se ajusta para acomodar las partículas grandes de acuerdo a las características del producto. Como las partículas son levantadas en la cámara de expansión, esto causa una disminución en la velocidad de flujo del aire, las partículas tienden a caer cerca de la circunferencia de la cámara de expansión, donde el flujo de aire se encuentra a una menor velocidad.

El movimiento circular del levantamiento del producto en el centro y su descenso cerca de la circunferencia de la cámara de expansión, da un movimiento al azar al producto. Las partículas atrapadas son periódicamente sacudidas del filtro y regresadas nuevamente a la cámara de expansión.

La tobera de atomización es utilizada para aplicar una solución durante procesos de granulación y recubrimiento. La tobera puede ser instalada de forma centrada en la parte superior de la cámara de expansión, dirigiendo su atomización hacia el lecho de partículas; o en la parte inferior del cazo, dirigiendo su flujo hacia arriba. Las características de movimiento al azar en el proceso de fluidización, permiten a cada partícula tener la misma probabilidad en recibir la aplicación de la solución.

El proceso es monitoreado midiendo la temperatura del aire emitido por la cámara; aunque recientemente, se han utilizado sistemas de sensores infrarrojos que junto con un programa computarizado permiten calcular la humedad del polvo dentro de la cámara₍₁₀₎. La temperatura del aire de entrada es medida y usada como control del cambio de calor, dando una temperatura de aire constante al proceso.

Variables involucradas en la granulación

Durante el proceso de granulación en lecho fluido, al polvo se le aplican soluciones acuosas; y después el producto es secado. Normalmente el final del proceso se determina cuando el producto alcanza un nivel de humedad preestablecido.

Si durante el proceso de granulación algunas variables como la concentración del aglutinante y forma de adición, temperatura de aire de entrada y flujo de aire se mantienen constantes de lote a lote, la mayor parte de las características granulométricas del producto permanecerán constantes.

Aulton y Banks₍₁₁₎, clasifican las variables involucradas en un proceso de granulación en lecho fluido en tres grupos básicos:

- 1) Parámetros del aparato
- 2) Parámetros del proceso
- 3) Parámetros del producto

La efectividad de la fluidización durante el proceso de granulación, dependerá en gran medida de los parámetros anteriores y las interacciones entre ellos.

De las tres grupos de variables según Aulton y Banks, los involucrados con el aparato y el producto a fluidizar, permanecen constantes cuando se trabaja en el mismo equipo y la misma formulación, quedando únicamente las variables relacionadas con el proceso; las cuales, una vez establecidas, no deberán cambiarse para garantizar con ello la reproducibilidad del proceso de granulación. De forma general, las variables más comunes que se involucran con la granulación en un equipo de lecho fluidizado son las siguientes:

a) Características del polvo

Este aspecto ha sido ampliamente estudiado por varios investigadores y algunos de ellos, como Geldart *et al* y Dussert *et al*^(12,13), han determinado que los polvos que presentan un tamaño de partícula muy pequeño (debajo de 30 micras) y que presenten una alta cohesividad, difícilmente serán fluidizados de una forma satisfactoria; y esta dependerá principalmente de la temperatura del aire de entrada, la presión de atomización y la velocidad de flujo de atomización del líquido; aunque no son siempre suficientes para garantizar buenos resultados.

b) Características del aglutinante

El tipo de aglutinante utilizado tiene una gran importancia en la dureza y la fuerza del gránulo después de secado. Con niveles altos de aglutinante el gránulo resultará consistente una vez seco. Además del tipo de aglutinante, es necesario considerar la forma de adición de éste, ya que puede realizarse solubilizándolo antes de atomizar, o adicionarlo con la mezcla de polvos y atomizando sólo agua.

El intervalo de crecimiento y dureza del gránulo en la fase húmeda puede ser atribuida a los solventes usados y al tamaño de gota de la solución atomizada sobre las partículas. El aglutinante utilizado casi no tiene efecto sobre el rango de crecimiento del gránulo o sobre la dureza del mezclado húmedo, excepto sobre la tensión superficial y la viscosidad^(14,15,16,17).

c) Velocidad del aire de entrada

Este es un factor importante que permite que el lecho sea fluidizado, sin embargo el exceso podría eventualmente provocar que los polvos húmedos se queden adheridos en el filtro de salida. Cuando se utilizan materiales con alta variación en el tamaño de partícula, o diferencia en sus densidades, se provoca que estos salgan del lecho fluido. Estos problemas generalmente se solucionan cuando el material es humectado, de esta manera las partículas finas forman pequeños agregados y se depositan en la base del lecho, lo cual mejora el mezclado pues se presenta una mejor distribución de partículas^(14,18,19,20).

Además de la velocidad del aire de entrada, es necesario considerar la distribución del mismo, para evitar la formación de un canal hacia el centro o hacia las paredes del cazo; el lecho debe de ser capaz de provocar una turbulencia azarosa de manera que el lecho se colapse tras de la presión de sacudida de los filtros. Este colapso causa que el flujo de aire siga un camino aleatorizado a través del cazo, en lugar de formar un canal, creando una impresión de ebullición a través de este₍₁₄₎.

d) Tamaño de gota de la solución aglutinante

El tamaño de gota representa el control de tensión superficial del área de partículas cubiertas. El número de partículas unidas por una sola gota y la cantidad del tiempo necesario para secar la gota antes de una colisión de unión hacen que el tamaño de gota sea crítico para el intervalo de control de crecimiento, distribución del tamaño y el tipo de granulo resultante; así, el tamaño de gota se ve afectado por la tensión superficial, viscosidad, intervalo de rociado y tipo de atomizador_(14,21,22). La presión de aire de atomización controla la forma en la cual la solución aglutinante es adicionada; el tamaño de gota incrementa cuando la presión de atomización decrece. Una gota grande puede aglutinar mas partículas al mismo tiempo que una pequeña, la disminución de la presión de atomización provoca aglomerados mas grandes, y por lo tanto gránulos mas grandes. Si se mantiene constante la concentración y la temperatura de la solución aglutinante, entonces el tamaño de gota tendrá una correlación lineal al tamaño de gránulo₍₁₄₎.

e) Intervalo de sacudida del filtro

Dentro de este aspecto, se han desarrollado relativamente pocos trabajos; sin embargo, Rowley₍₂₃₎, encontró que con respecto a la distribución de tamaño de partícula, la tendencia del contenido de polvos finos depende en relación directa del aumento del intervalo de sacudida y contrariamente, la formación de gránulos aumenta cuando el intervalo de sacudida disminuye. El ciclo de sacudida también influye en el comportamiento del granulado al ser tableteado; intervalos de sacudida excesivamente largos o cortos producen tabletas de baja calidad. La dureza, la variación de peso y la friabilidad también se ven afectados en presencia de granulados ya sean grandes o pequeños.

Existe un mecanismo probable mediante el cual, el intervalo de sacudida del filtro contribuye a la formación del granulado óptimo; Schaetfer y Worts₍₁₄₎, han clasificado al granulado por su posible ruta de formación. Dos rutas probables fueron descubiertas por observación visual; en la primera se observó que el polvo que cae del filtro sobre el material recientemente atomizado forma gránulos largos, en la segunda, el polvo sacudido se ve influenciado de inmediato por la tobera espreadora y forma nuevos gránulos.

f) Balance entre la atomización y el secado

Este es quizá el parámetro más crítico durante la granulación en lecho fluidizado, ya que de este balance depende el tamaño de los gránulos obtenidos al final. En un lecho fluido, una partícula choca con una gota atomizada; si la gota decrece antes de la colisión con una segunda partícula, la partícula es bien recubierta. Si las gotas no secan antes de la colisión particular, la segunda partícula tal vez se adhiera y forme un gran racimo. El rango de secado se mantiene estable controlando la temperatura y la humedad del aire inyectado; por lo tanto, existe una gran importancia en el proceso de que se remueva o adicione humedad.

En el lecho fluido el aire entra con una determinada temperatura y velocidad, y se extrae a una temperatura menor, ya que ésta energía se pierde al estar en contacto con la mezcla húmeda a secar. Un indicio de que el granulado se encuentra completamente seco es cuando la temperatura de salida es igual a la de entrada; sin embargo, en la práctica y en la mayoría de los casos, no se requiere un granulado exento totalmente de humedad, por lo tanto se determinan ciertas equivalencias empíricas, donde tanto una temperatura de entrada como una de salida corresponden a un porcentaje de humedad. Diversos trabajos^(10,21,23,24), han demostrado que el tamaño promedio de los gránulos obtenidos, dependen en gran medida de la humedad final contenida en el granulado, de tal forma que existe una relación lineal donde el tamaño de partícula aumenta con el incremento de la humedad. Es debido a lo anterior, que diversos autores como Satoru y colaboradores, han establecido una ecuación para predecir el contenido final de humedad en el granulado; y con ello regular el tamaño promedio del mismo; demostrando que sus resultados son consistentes⁽²⁴⁾; la ecuación de Satoru, se basa en el balance de humedad durante la granulación; las cual se escribe de la forma siguiente:

$$(\text{Cantidad de agua acumulada}) = (\text{Cantidad de agua transportada al interior}) - (\text{Cantidad de agua extraída})$$

La cantidad de agua transportada al interior, es calculada por la velocidad de flujo del líquido aglutinante, y la humedad contenida en el aire de entrada y de atomización; la cantidad de agua extraída es calculada por la velocidad de evaporación del agua debida ala transferencia de calor. En otros trabajos, Satoru se ha enfocado a una determinación más precisa de la humedad sin sacar el granulado del equipo, utilizando para ello un sensor infrarrojo conectado a un programa computarizado; obteniendo resultados similares a cuando la humedad se calcula previamente^(10,24).

GRANULADOS DE USO MÚLTIPLE

Definición

Dentro del área de investigación farmacéutica correspondiente a la formulación de tabletas así como el estudio del comportamiento de los excipientes y fármacos en estado sólido, existen una gran cantidad de trabajos enfocados a encontrar una o varias mezclas de excipientes, ya sea para compresión directa o granulación húmeda, que pueda considerarse óptima y sobre todo, que pueda ser compatible con varios principios activos para dar como resultado tabletas que sean física y biofarmacéuticamente aceptables^(26,27,28,29).

Asimismo, existe una amplia investigación en el área correspondiente al desarrollo de nuevos excipientes, así como la modificación de los ya existentes, con el fin de que el formulador tenga disponibles, materiales que cada vez presentan mejores características de compresibilidad, compactación y flujo; pero sobre todo, que sean capaces de conservar sus características cuando son mezclados con fármacos que presentan características de pobre flujo y baja compactación.

Es de esta manera, como se llega a la concepción del “granulado universal”, el cual a grandes rasgos, sería la mezcla óptima de excipientes capaz de originar comprimidos con (al menos) características físicas aceptables, cuando son mezclados con cualquier principio activo⁽³⁰⁾.

Sin embargo, la búsqueda del granulado universal, puede ser la piedra filosofal de nuestros días; ya que las diversas características que presentan la enorme gama de fármacos que pueden ser formulados en tabletas, no permitiría que nuestra mezcla de excipientes funcione de la misma manera con cada uno de los fármacos; pues no solo dependerá del granulado, sino de la cantidad de fármaco por tableta, el estado cristalino, forma, tamaño, cohesividad y flujo que presente cada principio activo.

Ahora, si bien no podemos pensar en un granulado universal capaz de originar tabletas aceptables con todos los principios activos que pueden ser formulados en estas; es posible concebir un granulado que funcionará con varios principios activos; los cuales presentarán características que pueden ser establecidas previamente y permitirán obtener tabletas con características físicas que cumplan con los criterios más comunes; en este caso, estamos hablando de *Granulados de uso múltiple*.

Características

Las características que un granulado de uso múltiple debe tener, tienen que establecerse de acuerdo a los requerimientos del formulador, pues dependerán en gran medida de los principios activos a utilizar, la velocidad de la máquina tableteadora, el proceso de manufactura que se desea y los excipientes con los que se cuenta; sin embargo, es posible establecer las características generales que cualquier buen granulado debe cumplir⁽³⁰⁾; y que, obviamente, el considerado de uso múltiple también deberá presentar:

- 1) Alta velocidad de flujo; ya que esta característica, generalmente disminuye al mezclar el granulado con el principio activo.
- 2) Una alta compresibilidad y una gran capacidad de compactación.
- 3) Tamaño de partícula acorde con las necesidades del formulador.
- 4) Inerte fisiológicamente.
- 5) Compatible con todos los tipos de principio activo, y no interaccionar químicamente con ellos.
- 6) Estable física y químicamente con el tiempo, no susceptible al aire, humedad o a la temperatura.
- 7) Capacidad de "enmascarar" en la mayor medida posible, las características granulométricas no deseadas del fármaco.
- 8) Insípido, y no debe conferir color a la formulación.
- 9) Aceptación uniforme de colorantes.
- 10) Relativamente económico.
- 11) No debe de interferir con la biodisponibilidad del principio activo.

Estas características, son válidas tanto para los granulados obtenidos por vía húmeda o seca, al igual que para una mezcla de compresión directa.

Existen sin embargo, otras características mas complejas, que deben de ser tomadas en cuenta cuando se busca la formulación óptima de un granulado de uso múltiple; entre estas se encuentra la forma y arreglo cristalino, la cohesividad del polvo, el área superficial (que se relaciona con la energía libre, y por lo tanto con la cohesividad), la polaridad y su capacidad electrostática, así como el mecanismo de compresión que presenta^(35,47,48,49). Por otro lado, deberán considerarse las mismas características, pero ahora de los principios activos que desean utilizarse.

Asimismo, es necesario considerar las propiedades de los excipientes cuando van a ser sometidos a un proceso de granulación, pues las características del granulado dependen de todos los excipientes y de las constantes de proceso.

Por otro lado, en base a lo anterior se entiende que difícilmente existirá una sola formulación o una mezcla específica de excipientes que nos dará como resultado un granulado multifuncional para varios activos; pues como ya se comentó, esto dependerá de las características de los principios activos a utilizar; en diversas investigaciones se ha demostrado que un mismo fármaco, puede presentar más de un comportamiento granulométrico y/o de compresión, y dichas variaciones pueden presentarse entre diferentes proveedores y/o países, procesos de síntesis, o tratamiento al que se somete el principio activo^(12,32).

Existen otros trabajos, como los de Rowe y Buckton^(33,34,35,36,37), enfocados a buscar la relación existente entre la energía libre superficial, la cohesividad y el coeficiente de propagación de excipientes, aglutinantes y activos, con sus características de compactación y flujo; de acuerdo a dichas investigaciones, el coeficiente de propagación puede bien ser un indicativo de la compatibilidad de un activo con los excipientes a utilizar; existiendo la posibilidad de predecir su comportamiento durante la compresión. La limitante de esta forma de estudio, es la determinación del coeficiente de propagación, pues para ello es necesario realizar mediciones de ángulos de contacto y determinaciones calorimétricas, las cuales se realizan en equipos que difícilmente se encuentran en un laboratorio farmacéutico.

Ventajas

Existen diversas razones por las cuales se puede buscar el desarrollo de un granulado de uso múltiple; la mayoría de ellas representan ventajas para la industria farmacéutica; entre ellas podemos encontrar las siguientes:

- El manejo de un mismo grupo de excipientes, representa en una empresa la ventaja de manejar sólo volúmenes grandes de unos cuantos y no pequeños volúmenes de una gran cantidad de materias primas
- La reducción del número de materias primas, implicará una reducción en los códigos de identificación de éstas, lo cual se refleja en una mayor sencillez y mayor factibilidad de automatizar los procesos.
- Las operaciones de pesado y granulación pueden realizarse de forma conjunta para varios lotes y de forma más sencilla, lo que se reflejará en menores tiempos de operación y por lo tanto, en un menor costo de producción.

ANTECEDENTES

- Una vez que se establece la formulación del granulado de uso múltiple, el desarrollo de nuevas tabletas puede realizarse estudiando la gran cantidad de tipos del mismo fármaco que existen en el mercado, con el fin de encontrar aquel que sea compatible con el granulado ya establecido.
- La utilización de un granulado de uso múltiple, garantiza la reproducibilidad de los lotes productivos, y por consecuencia facilita la Validación de los procesos involucrados en la manufactura de los medicamentos formulados con el mismo granulado.

Las anteriores son algunas de las principales ventajas que pueden considerarse para el desarrollo de un granulado de uso múltiple; y aunque son pocas las desventajas que pueden encontrarse, la principal podría ser el no contar con varios tipos de polvo para cada fármaco, así como el elevado costo que en ocasiones estos llegan a tener después de que han sido sometidos a algún proceso que mejore sus propiedades granulométricas.

En el presente estudio, se manufacturarán dos granulados, utilizando para ello un sistema de lecho fluidizado; se utilizarán además distintos tipos de aspirina y acetaminofén, con el fin de caracterizarlos por separado y en mezcla. La caracterización de los polvos, deberá permitir conocer su comportamiento y en base a ello el poder predecir el comportamiento de otros activos al utilizar los mismos granulados.

EXPERIMENTAL

IV. EXPERIMENTAL

MATERIALES

- Avicel PH101 de FMC
- Lactosa monohidratada de Helm de México.
- Polivinilpirrolidona K 29/32 de Helm de México
- Eudragit RL30D de Helm de México
- Estearato de magnesio FEUM de Helm de México
- Ácido esteárico FEUM de Helm de México
- Glicolato sódico de almidón de papa (Primojel) de FMC
- Croscarmelos sódica (Ac-Di-Sol) de FMC
- Dioxido de Silicio coloidal. (Aerosil 200) de FMC
- ◇ Aspirina compactada con 13% de almidón de Sanofi Pharma Brasil
- ◇ Aspirina cristal de Sanofi Pharma Brasil
- ◇ Aspirina compactada 100% de Helm de México
- ◇ Aspirina 90% de Helm de México
- ◇ Aspirina USP de Helm de México
- ◇ Aspirina cristal 3040 de Rhône Poulenc
- ◇ Aspirina 3118 de Rhône Poulenc
- ◇ Acetaminofén FEUM de Monfel S.A.
- ◇ Acetaminofén cristales Monfel S.A.
- ◇ Acetaminofén microencapsulado al 92% de Helm de México
- ◇ Acetaminofén DC 90% de Helm de México
- ◇ Acetaminofén USP de Helm de México
- ◇ Dípirona de Química Hoechst
- ◇ Ácido Nalidixico de Chirex Inglaterra
- ◇ Color Rojo #40 FD&C

EQUIPOS

Juego de tamices y vibrador Sonic Sifter modelo L3
Flujómetro de polvos Erweka modelo GWF
Durómetro Erweka modelo TBH-28
Fragilizador de tabletas Erweka modelo TAR-20
Desintegrador de tabletas Erweka modelo ZT6-1 con integrador de datos ZT6-1DP
Compactador de polvos Erweka modelo SVM
Balanza digital Mettler AM460
Balanza analítica Mettler AM100
Termobalanza Mettler modelo LP16
Mezclador-Granulador-Secador de lecho fluidizado Niro Aeromatic Strea I.
Bomba peristáltica Cole Parmer modelo Masterflex 7518-10
Prensa Hidráulica Carver Press con punzones cóncavos standard de ½”
Tabletadora rotativa de 16 estaciones “Stokes” B-2
Molino oscilante Erweka
Equipo y material para manejo de polvos a granel

MÉTODOS

EVALUACIONES GRANULOMÉTRICAS

Tamaño de partícula

Se utiliza el vibrador Sonic Sifter L3, equipado con un juego de tamices de número 20, 40, 60, 80, 100, 200 y 325; apilados de forma descendente; colocar en la parte superior 10 gramos del polvo a determinar el tamaño; colocar la tapa de la torre de tamices e introducirla en el receptáculo del vibrador; liberar el seguro y regular la intensidad de vibración en 8.5 con pulsación cada 4 segundos y activar el cronómetro durante 10 minutos.

Determinar el porcentaje retenido en cada uno de los tamices y calcular el diámetro promedio aritmético (d_{ar}) con la siguiente ecuación:

$$d_{ar} = \sum[(n \chi)/X]$$

donde:

n= Corte de malla en micras

χ = Cantidad retenida del polvo en la malla (gramos)

X= Cantidad total de polvo en gramos

Velocidad de flujo

Se utiliza el flujómetro Erweka modelo GWF; sobre la tolva del aparato, se coloca el polvo hasta enrasar, al activar el flujómetro este se detiene cuando detecta 100 gramos de muestra, en el reporte impreso especifica cantidad, tiempo de flujo y ángulo de caída del polvo. La velocidad de flujo (en g/seg) se obtiene al dividir la cantidad de polvo entre el tiempo de flujo. La determinación se realiza por triplicado.

Densidad aparente

Se pesan previamente dos probetas de vidrio de 100 ml de capacidad; se llenan hasta la marca de 100 ml mediante caída libre del polvo, cuidando que no se provoque una compactación del mismo; determinar el peso de las probetas y obtener por diferencia el peso del polvo. Determinar la densidad aparente del polvo (ρ_a) con la siguiente fórmula:

$$\rho_a = m/V_{ap}$$

donde:

m = Peso del polvo (gramos)

V_{ap} = Volumen del polvo (cm^3)

Densidad compactada

Se utiliza el compactador de polvos Erweka modelo SVM. Se pesan previamente dos probetas de vidrio de 100 ml; se llenan con cuidado hasta la marca de 100 ml por caída libre del polvo, evitando una compactación del mismo; determinar el peso de las probetas y obtener por diferencia el peso del polvo. Colocar las probetas sobre las charolas del compactador programar el cronómetro por 2 minutos y encender. Determinar la densidad aparente del polvo (ρ_c) con la siguiente fórmula:

$$\rho_c = m/V_{comp}$$

donde:

m = Peso del polvo (gramos)

V_{comp} = Volumen final del polvo (cm^3)

Perfil de compresibilidad

Se llenan dos probetas de 100 ml con el polvo a trabajar sin provocar la compactación del mismo; se colocan sobre el compactador de polvos y mediante la ayuda de un cronómetro se detiene el funcionamiento del compactador en intervalos de 4.8 segundos, determinándose así el volumen que ocupa el polvo cada 20 golpes, hasta los 2 minutos. Los datos se grafican para observar el comportamiento del polvo.

Perfil fuerza de compresión-dureza

Se utiliza la prensa hidráulica "Carver Press", utilizando punzones cóncavos standard de ½" para 500 mg de polvo o granulado. El polvo se pesa en la balanza digital Mettler AM460, posteriormente se deposita en el interior de la matriz, se coloca el punzón superior y se comprime en la prensa hidráulica Carver a la fuerza deseada; se obtiene el comprimido y se le determina inmediatamente la dureza, utilizando el durómetro TBH-28. El procedimiento se realiza por triplicado para cada fuerza de compresión.

Porcentaje de humedad

Para esta determinación se utiliza la termobalanza Mettler modelo LP16 bajo las siguientes condiciones:

Peso del polvo: 10 gramos
Temperatura: 120°C
Variación: 2 centésimas/30 segs

El tiempo de determinación varía con respecto al polvo, cuando la variación de pérdida de peso es menor a 2 centésimas de porcentaje en 30 segundos la termobalanza se detiene e imprime el resultado.

Índice de Hausner

Expresa la relación entre las densidad aparente y compactada; se calcula de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$I_H = \rho_c / \rho_a$$

De acuerdo a lo descrito por Hausner, polvos con valores menores de 1.25 tienen una buena probabilidad de flujo, si el valor es mayor a 1.5 el polvo no presentará flujo.

Índice de Carr

Se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$IC = (\rho_a / \rho_c) \cdot 100$$

En este caso, los polvos con valores menores de 15% se consideran con buena probabilidad de flujo; polvos con valores de mas de 25% se consideran cohesivos y sin flujo.

EVALUACIONES A TABLETAS

Variación de peso

Se realiza para una muestra de 20 tabletas, utilizando la balanza analítica modelo Mettler AM100 con el sistema estadístico StatPac-M V15.45.00; el reporte de la balanza proporciona el peso promedio, desviación standard, coeficiente de variación, máximo y mínimo.

Dureza

Se utiliza el durómetro Erweka modelo TBH-28, la determinación se realiza para una muestra de 20 tabletas, determinándose valor promedio, desviación standard, coeficiente de variación, máximo y mínimo.

Desintegración

Se realiza para una muestra de 6 tabletas, utilizando el desintegrador Erweka modelo ZT6-1D, usando como medio agua deionizada a $37 \pm 1^\circ\text{C}$. El integrador de datos del aparato proporciona automáticamente el tiempo de desintegración promedio, tiempos máximo y mínimo, desviación standard, coeficiente de variación y rango comprendido entre el tiempo máximo y mínimo.

Friabilidad

Se determina tomando 20 tabletas, las cuales son sometidas durante 4 minutos a la acción del fragilizador Erweka modelo TAR-20 y determinando el peso de las tabletas antes y después de los 4 minutos en la balanza analítica Mettler AM100. Se realiza por duplicado y se determina de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\%F = [(P_i - P_f) / P_i] \cdot 100$$

donde:

P_i = Peso inicial de las tabletas

P_f = Peso final de las tabletas

Uniformidad de Contenido

Se realizó únicamente para tabletas de bajo peso, para ello se utilizó Rojo #40 FD&C, el cual se utilizó en un 2% en el granulado; en las tabletas se evaluó mediante disolución de cada una en 100 ml de agua deionizada. Después de filtrarse, las muestras se leyeron a 504 nm en un espectrofotómetro, comparándose contra 3 estándares de concentración conocida.

A los datos de contenido de colorante por tableta, se les determina valor promedio, desviación standard, coeficiente de variación y valores máximos y mínimos. El coeficiente de variación promedio, con respecto a la media deberá ser menor al 5% y ninguna tableta deberá estar fuera del 7% de variación.

CARACTERIZACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS

Se trabajaron 7 tipos diferentes de Aspirina, 5 tipos de Acetaminofén, y debido a sus características de pobre compresibilidad y a que no presentan flujo debido a ser polvos finos, se incluyó en el presente trabajo a la Dipirona y el Ácido Nalidíxico

A todos los principios activos se les realizó una caracterización granulométrica, para lo cual se les determinó tamaño de partícula promedio, densidad aparente y compactada, velocidad de flujo, perfil de compresibilidad, Índice de Hausner e Índice de Carr.

El color Rojo #40 FD&C, no es un principio activo, sin embargo dentro del presente trabajo es considerado como *trazador*, ya que sólo se utilizó para determinar su distribución en los granulados (simulando un fármaco de baja concentración), y su contenido en las tabletas resultantes de los granulados trabajados.

MANUFACTURA DE GRANULADOS

Para elaborar los granulados, se realizaron pruebas preliminares de Granulación en el aparato de lecho fluidizado, al final se establecieron las siguientes constantes de proceso:

Tabla IV.1, Constantes de proceso en el Sistema de lecho fluidizado

Tamaño de lote	500 g
Temperatura del aire de entrada durante el mezclado	25°C
Tiempo de mezclado	2 min
Temperatura del aire de entrada durante la granulación	60°C
Presión del aire de atomización	1.5 bar
Velocidad de inyección	10 ml/min
Volumen de inyección	100 ml
Presión del aire de sacudida del filtro	4.0 bar
Altura de la tobera de atomización	2° Puerto
Intervalo de sacudida del filtro	6 segundos
Temperatura del aire de entrada durante el secado	65°C

En base a investigación bibliográfica y considerando el objetivo del presente trabajo, se trabajaron dos granulados distintos cuya diferencia principal fue el aglutinante utilizado; las fórmulas se presentan en la tabla siguiente:

Tabla IV 2, Fórmulas de los granulados trabajados.

INGREDIENTE	GRANULADO A	GRANULADO B
Lactosa monohidratada	65%	65%
Avicel PH 101	30%	30%
Polivinilpirrolidona K29/32	5%	----
Eudragit RL 30D	----	5%

Proceso de manufactura del granulado A

- 1) Pesar por separado: lactosa monohidratada, PVP K29/32, y Avicel PH101.
- 2) Colocar las materias primas en el interior del cazo del aparato de lecho fluidizado.
- 3) Programar el Aparato bajo las condiciones previamente establecidas.
- 4) Encender el aparato y mezclar durante 2 minutos, regulando la intensidad del ventilador para obtener una buena fluidización.
- 5) Iniciar la inyección de 100 ml de Agua deionizada a una velocidad de 10 ml/min.
- 6) Una vez inyectado todo el volumen de agua, iniciar el secado hasta que la temperatura del aire de salida sea de 37-40°C.
- 7) Detener el secado obtener una muestra de granulado y determinar contenido de humedad utilizando la termobalanza; ésta deberá ser de $2.0 \pm 0.1\%$.
- 8) En caso necesario continuar el secado hasta obtener la humedad especificada.
- 9) Pasar el granulado seco por molino oscilante Erweka equipado con malla No. 20

Proceso de manufactura del granulado B

- 1) Pesar por separado: lactosa monohidratada y Avicel PH101.
- 2) Colocar las materias primas en el interior del cazo del aparato de lecho fluidizado.
- 3) Programar el Aparato bajo las condiciones previamente establecidas.
- 4) Encender el aparato y mezclar durante 2 minutos, regulando la intensidad del ventilador para obtener una buena fluidización.
- 5) Iniciar la inyección de 83.3 ml de la dispersión al 30% de Eudragit RL 30D a una velocidad de 10 ml/min.
- 6) Una vez inyectado todo el volumen de agua, iniciar el secado hasta que la temperatura del aire de salida sea de 37-40°C.
- 7) Detener el secado obtener una muestra de granulado y determinar contenido de humedad utilizando la termobalanza; ésta deberá ser de $2.0 \pm 0.1\%$
- 8) En caso necesario continuar el secado hasta obtener la humedad especificada.
- 9) Pasar el granulado seco por molino oscilante Erweka equipado con malla No. 20

Una vez obtenidos los granulados, se les realizó al igual que a los principios activos, una caracterización granulométrica.

CARACTERIZACIÓN DE MEZCLAS

Una vez caracterizados los activos y los granulados obtenidos, se procedió a realizar mezclas de ambos granulados con los distintos principios activos en una proporción de 30:70 respectivamente; a las mezclas también se les realizaron evaluaciones granulométricas; y en base a estos resultados, se eligieron los activos con los cuales se realizaría la fase siguiente. Esta proporción activo-granulado de las mezclas fue seleccionada al tomar en cuenta la carga por tableta que normalmente se usa de los activos (500mg), y considerando que la experiencia recomienda que los excipientes deben ir en un porcentaje de 25-35%.

En el caso de la dipirona, y el ácido nalidíxico, la proporción granulado-activo, fue de 40:60; debido a que son polvos mas finos, y que no presentan flujo.

La manufactura de las mezclas se realizó pesando las cantidades correspondientes a 200 g de mezcla de cada uno de los granulados y el activo correspondiente, se mezclaron en una bolsa de plástico durante 5 minutos y se procedió a su caracterización granulométrica.

Las evaluaciones realizadas a las mezclas fueron: tamaño de partícula, velocidad de flujo, densidad aparente y compactada, índice de Carr, índice de Hausner, Perfil de compresibilidad y perfil de fuerza de compresión contra dureza

Además de lo anterior, a las mezclas se les determinó (a este porcentaje de granulado), la cantidad óptima de lubricante y desintegrante; adicionando a una fracción de 100 gramos de la mezcla granulado-activo, la cantidad necesaria para tener diferentes porcentajes de lubricante y desintegrante, evaluando velocidad de flujo y tiempo de desintegración respectivamente.

Para los diferentes tipos de aspirina se utilizó como lubricante el ácido esteárico, ya que de acuerdo a la literatura, se ha observado que el ácido acetil salicílico interacciona con la mayoría de los lubricantes aumentando su velocidad de degradación; siendo el ácido esteárico el que afecta en menor grado la estabilidad de la aspirina.

En el caso del acetaminofén, se utilizó el estearato de magnesio como lubricante. La dipirona es un caso mas complejo aún, ya que este principio activo se caracteriza por adherirse demasiado a los punzones cuando es tableteada, por lo cual se utilizó una mezcla de lubricantes previamente estudiada⁽³⁸⁾; la cual es una mezcla de estearato de magnesio, ácido esteárico y dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200).

En todos los casos el desintegrante utilizado fue el glicolato sódico de almidón de papa (Primojel), por haber presentado un mayor efecto a una menor concentración que la croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol).

MANUFACTURA DE MEZCLAS GRANULADO-ACTIVO

De acuerdo a los resultados obtenidos anteriormente, se realizaron nuevamente mezclas de cada granulado (A y B) pero ahora solamente con 3 activos, un tipo de Aspirina, un tipo de Acetaminofén y Dipirona.

El porcentaje de granulado fue de 10, 15, 20, 25, 30 y 35% para los granulados A y B al mezclarlos con Aspirina y Acetaminofén, y de 20, 25, 30, 35, 40, y 45% para la Dipirona.

Cada mezcla de activo-granulado, consistió de un lote de 2 Kg., el cual fue evaluado como granulado para ser tableteado posteriormente en Tableteadora Stokes B-1 de 16 estaciones equipada con punzones cóncavos standard de 1/2"; para ello, se pesa el activo, el granulado y el desintegrante, los cuales se mezclan durante 15 minutos, posteriormente se adiciona el lubricante (o la mezcla de ellos), y se continua el mezclado por 5 minutos mas.

Durante la compresión de las mezclas, se realizó únicamente el ajuste de peso, ya que la dureza se consideró como un factor de respuesta. Para ello, se mantuvieron las mismas condiciones de compresión en la tableteadora una vez ajustado el peso inicial.

A las tabletas se les evaluó dureza, variación de peso, friabilidad y tiempo de desintegración.

Por otra parte, debido a que todos los activos trabajados son de alta concentración (500 mg por tableta comúnmente); se utilizó un colorante (Rojo #40 FD&C) para observar el comportamiento de los granulados obtenidos en el presente trabajo al utilizar un activo de baja concentración; ya que el problema más común cuando se trabajan tabletas con fármacos de muy bajo porcentaje, es la variación que existe en la uniformidad de contenido.

RESULTADOS

V. RESULTADOS

CARACTERIZACIÓN DE LOS ACTIVOS

⇒ **Aspirina**

En la tabla V.1, se resumen los resultados respecto a la descripción de cada una de los diferentes tipos de aspirina; los datos de la caracterización granulométrica; se muestran en la tabla V.2

Tabla V.1. Descripción de los distintos tipos de aspirina

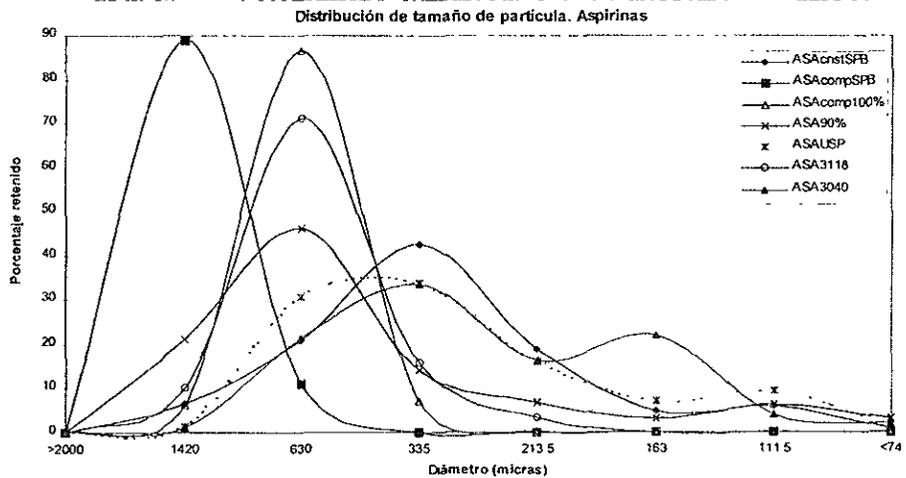
ASPIRINA	DESCRIPCIÓN
Aspirina cristal de Sanofi Pharma Brasil (ASAcristSPB)	Cristales grandes, de color blanco y en forma de aguja.
Aspirina compactada con 13% de almidón de Sanofi Pharma Brasil (ASAcompSPB)	Polvo de color blanco, de partículas grandes en forma irregular.
Aspirina compactada al 100% HELM. (ASAcomp100%)	Polvo blanco, de partículas irregulares y tamaño grande.
Aspirina al 90% de HELM. (ASA90%)	Polvo blanco de partículas pequeñas y forma irregular.
Aspirina USP de HELM (ASAUSP)	Cristales pequeños en forma de agujas y de color blanco.
Aspirina cristal 3040 de Rhone Poulenc (ASA3040)	Cristales pequeños de color blanco en forma de agujas.
Aspirina 3118 de Rhone Poulenc (ASA3118)	Polvo blanco de partículas grandes en forma irregular.

Tabla V.2, Caracterización granulométrica de los distintos tipos de aspirina.

ASPIRINA	Densidad Aparente (g/cm ³)	Densidad Compacta (g/cm ³)	Velocidad de flujo (g/seg)	Índice de Carr (%)	Índice de Hausner	Diámetro aritmético (micras)
ASAcristSPB	0.6455	0.7093	29.23	9.0	1.0988	418.9
ASAcompSPB	0.7365	0.9567	10.67	23.0	1.2990	1332.9
ASAcomp100%	0.6362	0.7069	9.51	10.0	1.1111	656.4
ASA90%	0.7231	0.8034	12.54	10.0	1.1111	662.7
ASAUSP	0.6487	0.7608	10.32	10.0	1.1111	383.1
ASA3040	0.7758	0.8525	24.34	9.0	1.0989	203.5
ASA3118	0.6795	0.7386	9.61	8.0	1.0870	650.0

La distribución del tamaño de partícula de los distintos de aspirina se muestra en los siguientes gráficos:

Gráfico V.1, Distribución de tamaño de partícula para los distintos tipos de Aspirina



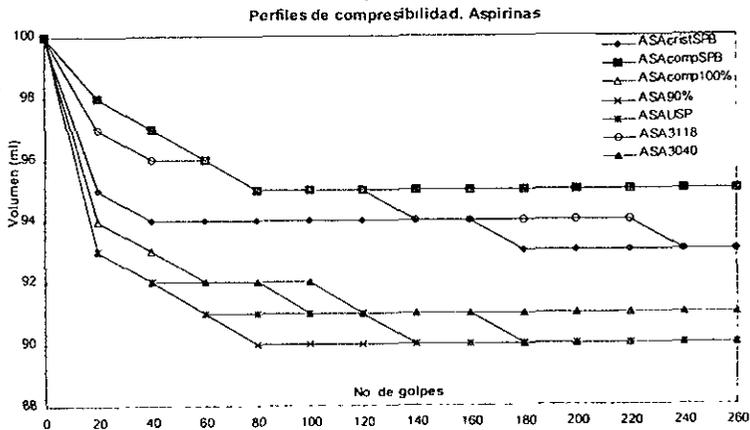
RESULTADOS

En la tabla V.3, se muestran los datos del perfil de compresibilidad para cada uno de los tipos de aspirina trabajados; estos datos a su vez se muestran en el gráfico V.8.

Tabla V.3, Datos del perfil de compresibilidad para los diferentes tipos de aspirina

No. de golpes	Volumen ocupado por el polvo (ml)						
	ASAcrist SPB	ASA comp SPB	ASA comp 100%	ASA 90%	ASA USP	ASA 3118	ASA 3040
0	100	100	100	100	100	100	100
20	95	98	94	93	93	97	93
40	94	97	93	92	92	96	92
60	94	96	92	91	91	96	92
80	94	95	92	90	91	95	92
100	94	95	91	90	91	95	92
120	94	95	91	90	91	95	91
140	94	95	91	90	90	94	91
160	94	95	91	90	90	94	91
180	93	95	90	90	90	94	91
200	93	95	90	90	90	94	91
220	93	95	90	90	90	94	91
240	93	95	90	90	90	93	91
260	93	95	90	90	90	93	91

Gráfico V 2, Perfiles de compresibilidad de aspirinas



⇒ Acetaminofén

En la tabla V.4, se muestra la descripción de cada uno de los distintos tipos de acetaminofén trabajados; los resultados de la caracterización micromerítica se muestran en la tabla siguiente (Tabla V.5).

Tabla V.4, Descripción de los distintos tipos de acetaminofén

ACETAMINOFÉN	DESCRIPCIÓN
Acetaminofén FEUM de Monfel (APAPFEUM)	Polvo cristalino, de color blanco, muy fino, de baja densidad que no presenta flujo.
Acetaminofén cristales de Monfel (APAPcrist)	Cristales opacos de color blanco, en forma de agujas y escamas.
Acetaminofén microencapsulado al 92% de HELM (APAPME)	Polvo blanco, de partículas irregulares pequeñas
Acetaminofén DC90% de HELM. (APAPDC)	Polvo blanco de partículas pequeñas y forma irregular.
Acetaminofén USP de HELM. (APAPUSP)	Polvo cristalino muy fino, de color blanco y baja densidad, sin flujo.

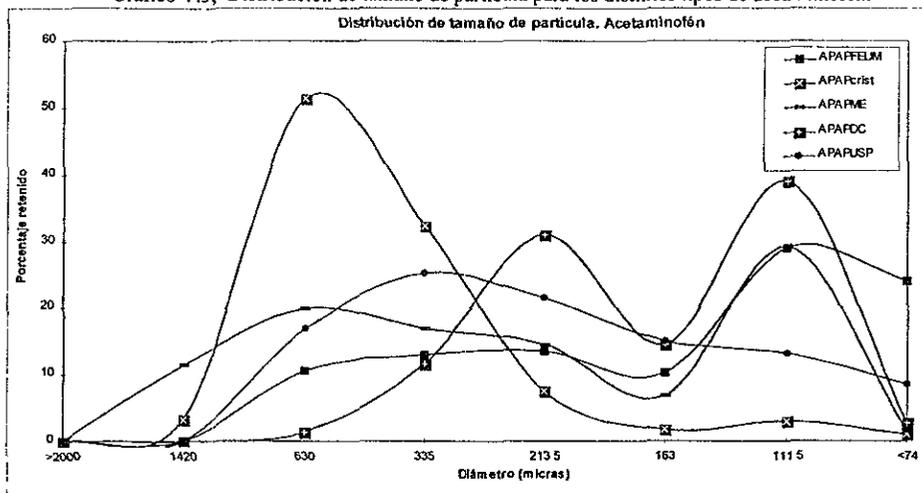
Tabla V.5.- Caracterización granulométrica de los distintos tipos de acetaminofén.

ACETAMINOFÉN	Densidad Aparente (g/cm ³)	Densidad Compacta (g/cm ³)	Velocidad de flujo (g/seg)	Índice de Carr (%)	Índice de Hausner	Diámetro aritmético (micras)
APAPFEUM	0.4405	0.5182	0	15	1.1764	200.2
APAPcrist	0.6552	0.7698	12.46	14.5	1.1749	500.5
APAPME	0.6355	0.7140	13.73	11	1.1235	418.5
APAPDC	0.4794	0.5326	17.37	10	1.1111	180.4
APAPUSP	0.3634	0.4486	0	19	1.2345	279.2

En los gráficos siguientes, se muestra la distribución de tamaño de partícula para cada uno de los diferentes tipos de Acetaminofén trabajados.

RESULTADOS

Gráfico V.3, Distribución de tamaño de partícula para los distintos tipos de acetaminofén.

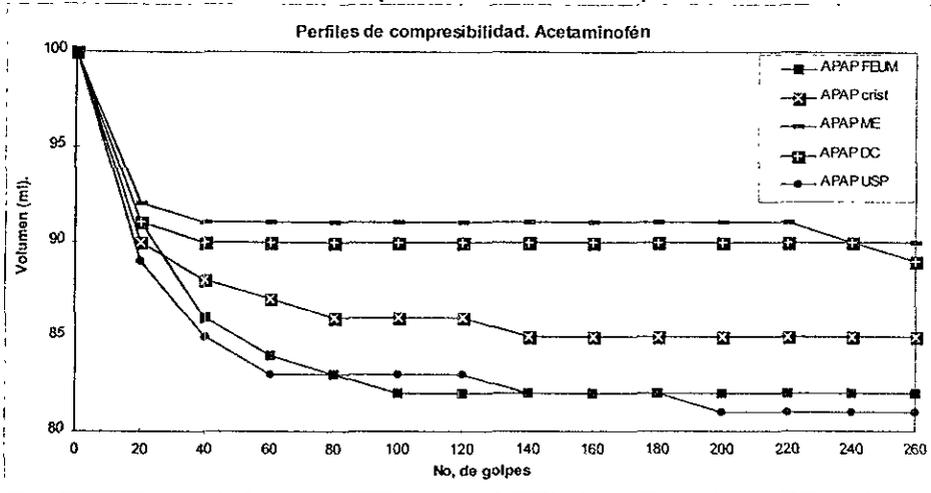


Los resultados obtenidos al determinar el perfil de compresibilidad de cada uno de los distintos tipos de acetaminofén se muestran en la tabla V.6. En el gráfico V.4 se observa la representación gráfica de dichos resultados.

Tabla V.6, Datos del perfil de compresibilidad para los diferentes tipos de acetaminofén

No. de golpes	Volumen ocupado por el polvo (ml)				
	APAP FEUM	APAP crist	APAP ME	APAP DC	APAP USP
0	100	100	100	100	100
20	91	90	92	91	89
40	86	88	91	90	85
60	84	87	91	90	83
80	83	86	91	90	83
100	82	86	91	90	83
120	82	86	91	90	83
140	82	85	91	90	82
160	82	85	91	90	82
180	82	85	91	90	82
200	82	85	91	90	81
220	82	85	91	90	81
240	82	85	90	90	81
260	82	85	90	89	81

Gráfico V.4, Perfiles de compresibilidad de los diferentes tipos de acetaminofén



⇒ Dipirona y Ácido Nalidixico

En la tabla V.7, se muestra la descripción de estos dos principios activos; los resultados de la caracterización micromerítica se muestran en la tabla V.8.

Tabla V.7, Descripción de la dipirona y ácido nalidixico

ACTIVO	DESCRIPCION
Dipirona de Química Hoechst	Polvo cristalino, de color blanco, muy fino, de baja densidad, no presenta flujo.
Acido Nalidixico de ChiRex Inglaterra	Polvo cristalino muy fino, de color amarillento opaco, de baja densidad, no presenta flujo

Tabla V.8, Caracterización granulométrica de dipirona y ácido nalidixico.

PRINCIPIO ACTIVO	Densidad Aparente (g/cm ³)	Densidad Compacta (g/cm ³)	Velocidad de flujo (g/seg)	Índice de Carr (%)	Índice de Hausner	Diámetro aritmético (micras)
Dipirona	0.6589	0.7843	0	16.0	1.1903	68.6
Ac. Nalidixico	0.4790	0.6140	0	22.0	1.1364	139.0

En el gráfico V.5, se muestra la distribución de tamaño de partícula de la dipirona, y el correspondiente al ácido nalidixico:

RESULTADOS

Gráfico V.5, Distribución de tamaño de partícula para Dipirona y ác. nalidíxico

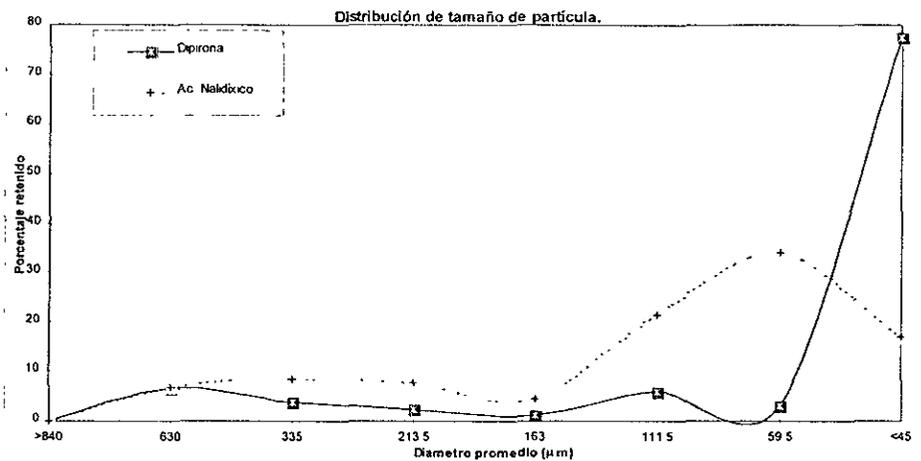
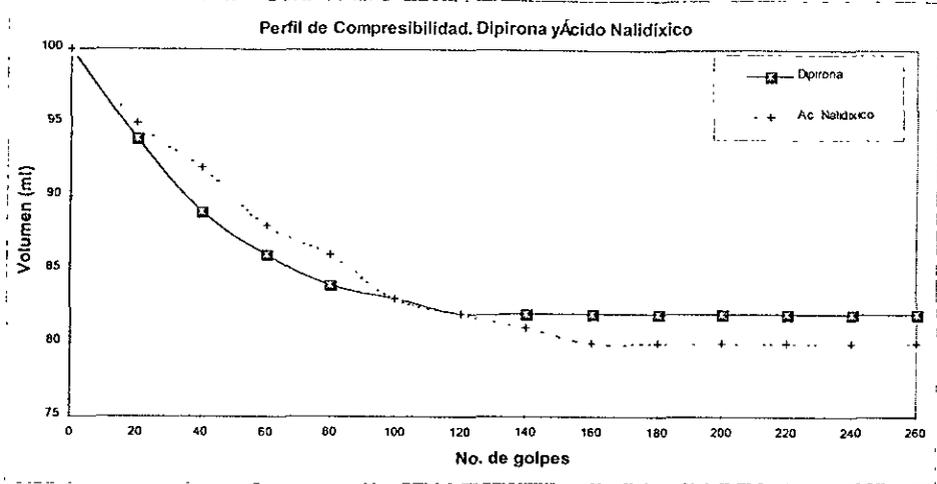


Tabla V 9, Datos del perfil de compresibilidad de dipirona y ácido nalidíxico

No. de golpes	Volumen ocupado por el polvo (ml)	
	Dipirona	Ác. Nalidíxico
0	100	100
20	94	95
40	89	92
60	86	88
80	84	86
100	83	83
120	82	82
140	82	81
160	82	80
180	82	80
200	82	80
220	82	80
240	82	80
260	82	80

RESULTADOS

Gráfico V.6, Perfiles de compresibilidad de dipirona y ácido nalidíxico



CARACTERIZACIÓN DE LOS GRANULADOS

El proceso de manufactura de los granulados, demostró ser reproducible; tanto el Granulado A, como el Granulado B, tuvieron que manufacturarse en varias ocasiones; y en todos los casos se les realizó las evaluaciones correspondientes; los datos mostrados en la tabla V.10, muestran los valores promedio.

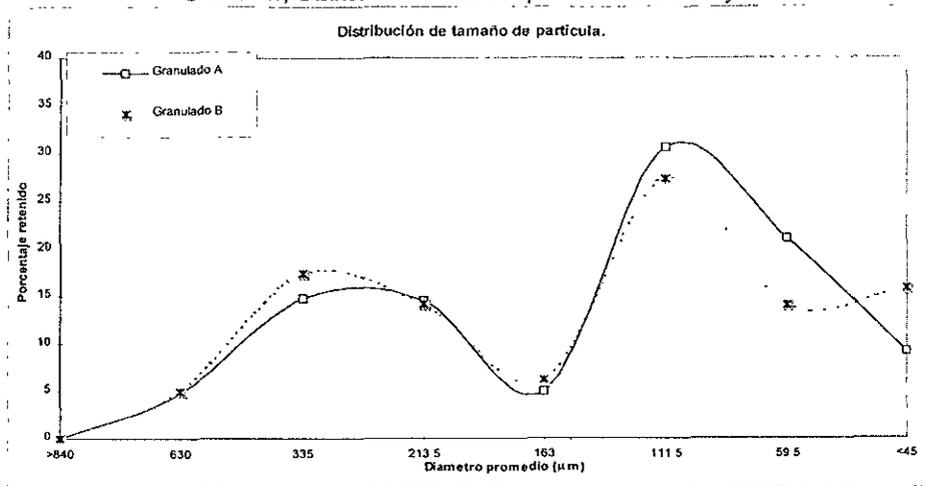
Tabla V.10.: Caracterización granulométrica de los Granulados A y B

GRANULADO	Densidad Aparente (g/cm ³)	Densidad Compacta (g/cm ³)	Velocidad de flujo (g/seg)	Índice de Carr (%)	Índice de Hausner	Diámetro aritmético (micras)
Granulado A	0.4468	0.5416	15.80	17.5	1.2121	165.5
Granulado B	0.4272	0.5339	14.70	20.0	1.2500	169.2

En el gráfico V.7, se muestra la distribución de tamaño de partícula del granulado A, y el correspondiente al granulado B:

SISTEMAS GRANULADOS DE USO MÚLTIPLE
RESULTADOS

Gráfico V.7, Distribución de tamaño de partícula. Granulado A y B.

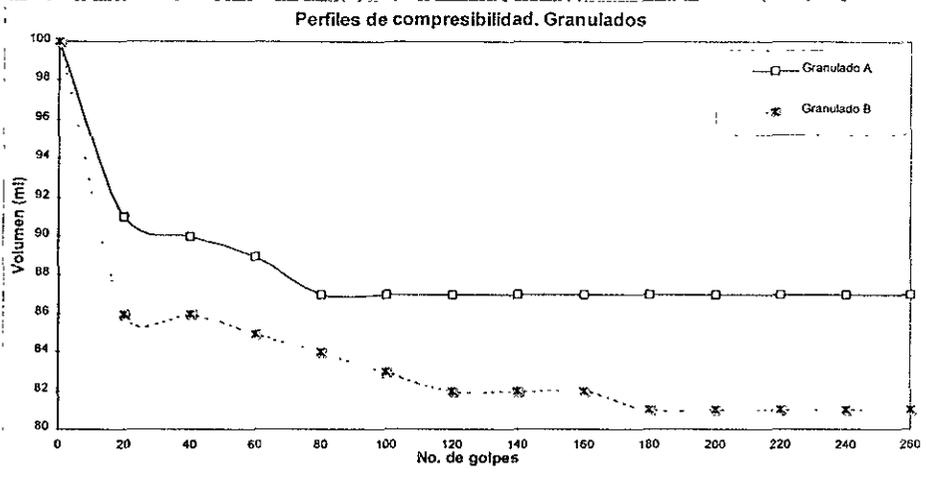


En la tabla V.11 se muestran los datos obtenidos al determinar el perfil de compresibilidad de cada uno de los granulados; estos datos se muestran a su vez en el gráfico V.20

Tabla V.11, Datos del perfil de compresibilidad de los granulados A y B

No. de golpes	Volumen ocupado por el polvo (ml)	
	Granulado A	Granulado B
0	100	100
20	91	86
40	90	86
60	89	85
80	87	84
100	87	83
120	87	82
140	87	82
160	78	82
180	87	81
200	87	81
220	87	81
240	87	81
260	87	81

Gráfico V.8, Perfiles de compresibilidad. Granulado A y B.



CARACTERIZACIÓN DE MEZCLAS

⇒ Aspirina

En todos los casos, la mezcla estuvo compuesta por 70% de cada uno de los tipos de aspirina y 30% de granulado, la mezcla se realizó tanto para el granulado A como para el granulado B. En la tabla V.12, se muestra el resumen de los resultados de la caracterización granulométrica para cada una de las mezclas con granulado A; y en la tabla V.12, los datos correspondientes al granulado B. Las tablas siguientes muestran los resultados de los perfiles de compactación y sus respectivas gráficas.

RESULTADOS

Tabla V.12. Caracterización granulométrica de las mezclas de aspirina con Granulado A

ASPIRINA	Densidad Aparente (g/cm ³)	Densidad Compacta (g/cm ³)	Velocidad de flujo (g/seg)	Índice de Carr (%)	Índice de Hausner	Diámetro aritmético (micras)
ASAcristSPB	0.5025	0.6128	16.24	18.0	1.2346	289.9
ASAcompSPB	0.7125	0.7917	11.93	10.0	1.1111	1007.3
ASAcomp100%	0.5963	0.6626	14.33	10.0	1.1111	515.9
ASA90%	0.6306	0.7507	14.94	16.0	1.1905	572.3
ASAUSP	0.5461	0.6425	9.00	15.0	1.1765	339.1
ASA3040	0.5662	0.6740	16.87	16.0	17.53	206.7
ASA3118	0.5916	0.6723	11.68	12.0	1.1364	505.4

Tabla V.13. Caracterización granulométrica de las mezclas de aspirina con Granulado B

ASPIRINA	Densidad Aparente (g/cm ³)	Densidad Compacta (g/cm ³)	Velocidad de flujo (g/seg)	Índice de Carr (%)	Índice de Hausner	Diámetro aritmético (micras)
ASAcristSPB	0.5451	0.6567	18.19	17.0	1.2048	257.7
ASAcompSPB	0.7227	0.8307	13.24	13.0	1.1494	966.6
ASAcomp100%	0.5942	0.6991	15.79	15.0	1.1765	497.5
ASA90%	0.6441	0.7668	20.24	16.0	1.1905	510.3
ASAUSP	0.5338	0.6678	9.89	20.0	1.2500	332.5
ASA3040	0.5462	0.6828	17.53	20.0	1.2500	180.5
ASA3118	0.6017	0.7079	16.24	15.0	1.1765	486.3

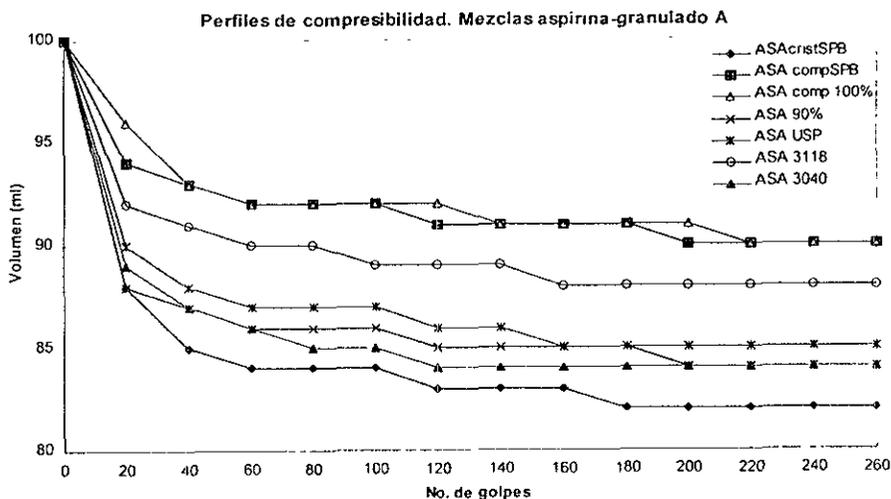
Tabla V.14. Datos del perfil de compresibilidad de las mezclas de aspirina con granulado A

No. de golpes	Volumen ocupado por el polvo (ml)						
	ASAcrist SPB	ASA comp SPB	ASA comp 100%	ASA 90%	ASA USP	ASA 3118	ASA 3040
0	100	100	100	100	100	100	100
20	88	94	96	88	90	92	89
40	85	93	93	87	88	91	87
60	84	92	92	86	87	90	86
80	84	92	92	86	87	90	85
100	84	92	92	86	87	89	85
120	83	91	92	85	86	89	84
140	83	91	91	85	86	89	84
160	83	91	91	85	85	88	84
180	82	91	91	85	85	88	84
200	82	90	91	84	85	88	84
220	82	90	90	84	85	88	84
240	82	90	90	84	85	88	84
260	82	90	90	84	85	88	84

Tabla V.15, Datos del perfil de compresibilidad de las mezclas de aspirina con granulado B

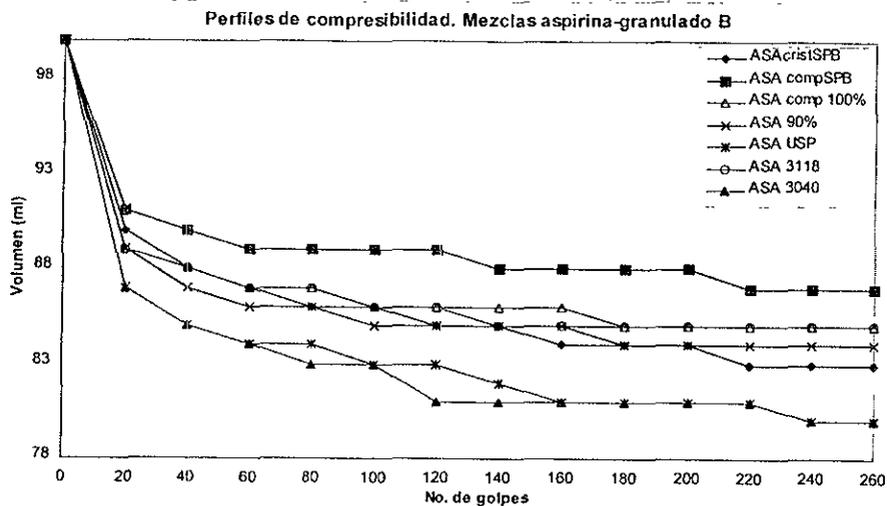
No. de golpes	Volumen ocupado por el polvo (ml)						
	ASAcrist SPB	ASA comp SPB	ASA comp 100%	ASA 90%	ASA USP	ASA 3118	ASA 3040
0	100	100	100	100	100	100	100
20	90	91	89	89	87	89	87
40	88	90	88	87	85	88	85
60	87	89	87	86	84	87	84
80	86	89	87	86	84	87	83
100	86	89	86	85	83	86	83
120	85	89	86	85	83	86	81
140	85	88	86	85	82	85	81
160	84	88	86	85	81	85	81
180	84	88	85	84	81	85	81
200	84	88	85	84	81	85	81
220	83	87	85	84	81	85	81
240	83	87	85	84	80	85	80
260	83	87	85	84	80	85	80

Gráfico V 9. Perfiles de compresibilidad, mezclas aspirina-granulado A



RESULTADOS

Gráfico V.10, Perfiles de compresibilidad, mezclas aspirina-granulado B



Tanto a las mezclas de granulado con cada uno de los activos, como a cada uno de los distintos tipos de aspirina, se les realizó un perfil de fuerza de compresión contra dureza; los resultados se muestran en las tablas y gráficos siguientes

Tabla V.16, Datos de los perfiles de fuerza de compresión contra dureza

ASA crist SPB				ASA compSPB			
Dureza (Kp)				Dureza (Kp)			
Presión (Tons)	ASA crist	Granulado A	Granulado B	Presión (Tons)	ASA comp	Granulado A	Granulado B
0	0	0	0	0	0	0	0
0.5	1.220	4.056	5.260	0.5	2.135	3.180	2.640
1	2.235	6.985	8.495	1	3.715	5.030	4.260
1.5	2.635	10.060	11.460	1.5	5.860	7.680	7.370
2	3.000	12.700	13.545	2	7.480	10.575	10.025
3	4.175	17.215	16.430	3	8.815	14.125	15.045
4	4.780	20.805	17.650	4	11.670	21.780	15.82

SISTEMAS GRANULADOS DE USO MÚLTIPLE
RESULTADOS

Gráfico V.11, Perfil fuerza de compresión-dureza para ASAcrist SPB y sus mezclas con Granulados A y B.

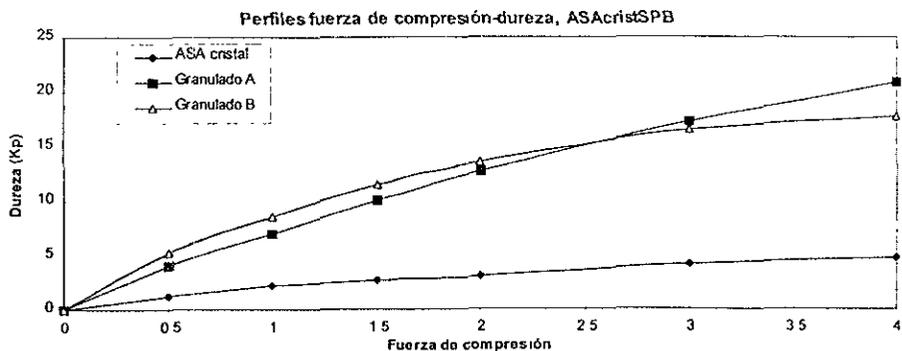


Gráfico V.12, Perfil fuerza de compresión-dureza para ASAcampSPB y sus mezclas con Granulados A y B.

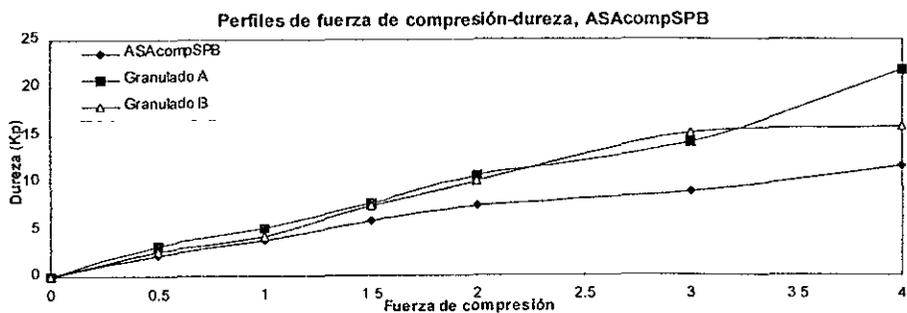


Tabla V.17, Datos de los perfiles de fuerza de compresión contra dureza

ASA comp 100%				ASA 90%			
Dureza (Kp)				Dureza (Kp)			
Presión (Tons)	ASAcamp 100%	Granulado A	Granulado B	Presión (Tons)	ASA 90%	Granulado A	Granulado B
0	0	0	0	0	0	0	0
0.5	2.440	2.632	2.830	0.5	1.930	2.965	2.786
1	4.885	4.410	6.310	1	3.310	6.345	6.165
1.5	6.930	8.57	9.690	1.5	4.800	8.510	9.680
2	8.150	13.095	13.435	2	5.965	10.420	13.295
3	11.055	18.615	19.450	3	9.325	16.350	16.035
4	11.670	24.425	24.845	4	10.395	20.050	20.625

SISTEMAS GRANULADOS DE USO MÚLTIPLE
RESULTADOS

Gráfico V.13, Perfil fuerza de compresión-dureza para ASAcomp100% y sus mezclas con Granulados A y B

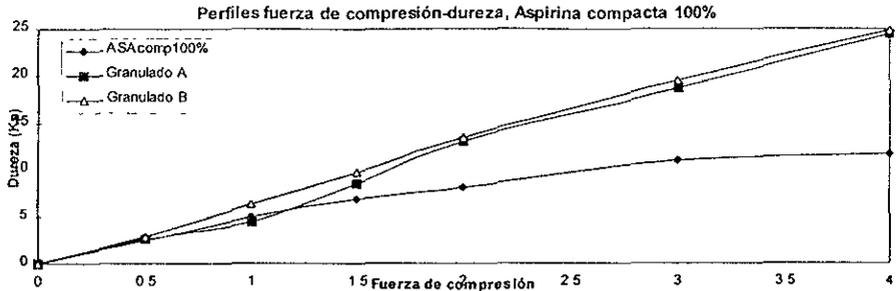


Gráfico V.14, Perfil fuerza de compresión-dureza para ASA90% y sus mezclas con Granulados A y B.

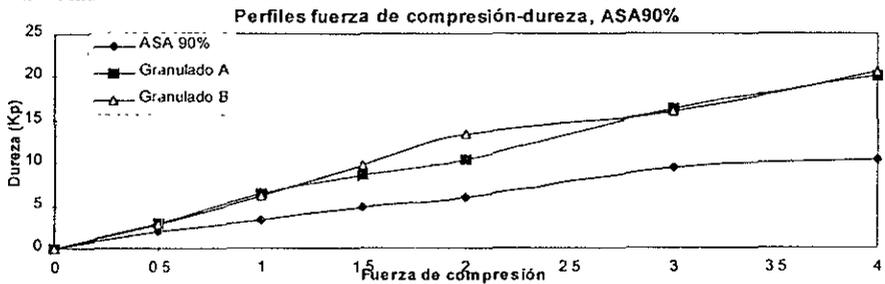


Tabla V.18, Datos de los perfiles de fuerza de compresión contra dureza

ASA USP				ASA 3040			
Dureza (Kp)				Dureza (Kp)			
Presión (Tons)	ASA USP	Granulado A	Granulado B	Presión (Tons)	ASA 3040	Granulado A	Granulado B
0	0	0	0	0	0	0	0
0.5	1.220	3.810	3.031	0.5	1.115	3.225	3.075
1	1.730	7.290	6.520	1	2.075	6.970	6.465
1.5	2.035	9.270	9.447	1.5	2.540	9.930	9.790
2	2.635	11.090	11.325	2	2.905	12.160	13.785
3	3.255	17.235	13.545	3	3.155	16.065	16.410
4	3.440	18.370	16.025	4	5.090	19.050	18.300

RESULTADOS

Gráfico V.15, Perfil fuerza de compresión-dureza para ASAUSP y sus mezclas con Granulados A y B.

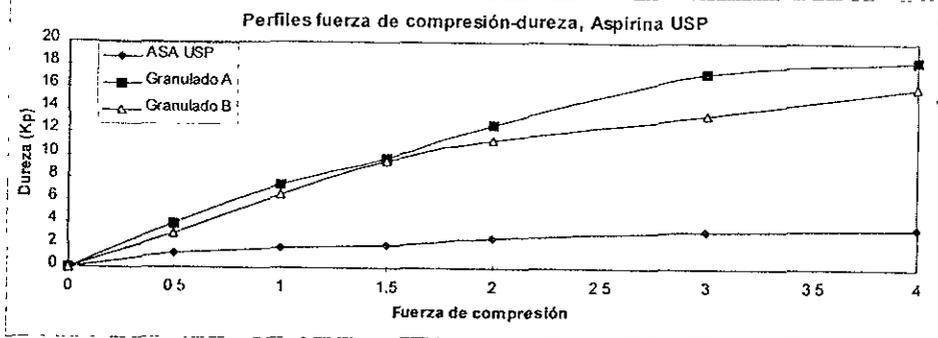


Gráfico V.16, Perfil fuerza de compresión-dureza para ASA3040 y sus mezclas con Granulados A y B.

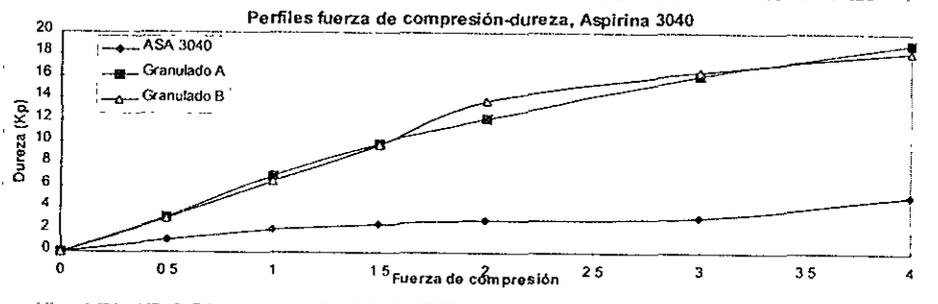
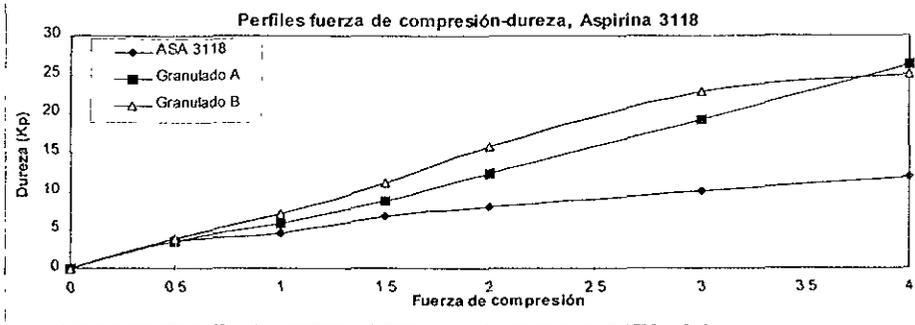


Tabla V.19, Datos de los perfiles de fuerza de compresión contra dureza

ASA 3118			
Dureza (Kp)			
Presión (Tons)	ASA 3118	Granulado A	Granulado B
0	0	0	0
0.5	3.360	3.425	3.860
1	4.590	5.695	6.960
1.5	6.775	8.740	11.080
2	8.040	12.215	15.690
3	10.005	19.075	22.835
4	11.830	26.115	24.965

Gráfico V.17, Perfil fuerza de compresión-dureza para ASA3118 y sus mezclas con Granulados A y B



⇒ Acetaminofén

Al igual que en con los distintos tipos de aspirina; los 5 tipos de acetaminofén se mezclaron con cada a uno de los granulados en una proporción de 70% de activo y 30% de granulado. En las tablas siguientes, se muestra el resumen de los resultados de la caracterización granulométrica para cada una de las mezclas con granulado A y B, así como los resultados de los perfiles de compactación y sus respectivas gráficas.

Tabla V.20- Caracterización granulométrica de las mezclas de acetaminofén con Granulado A

ACETAMINOFÉN	Densidad Aparente (g/cm ³)	Densidad Compacta (g/cm ³)	Velocidad de flujo (g/scg)	Índice de Carr (%)	Índice de Hausner	Diámetro aritmético (micras)
APAPFEUM	0.4472	0.5388	0	17.0	1.2048	197.7
APAPcríst	0.4907	0.5912	8.342	17.0	1.2048	286.0
APAPME	0.5405	0.6359	18.949	15.0	1.1765	322.5
APAPDC	0.4362	0.5702	17.712	14.0	1.1628	190.9
APAPUSP	0.3756	0.4815	0	22.0	1.2819	192.07

Tabla V.21- Caracterización granulométrica de las mezclas de acetaminofén con Granulado B

ACETAMINOFÉN	Densidad Aparente (g/cm ³)	Densidad Compacta (g/cm ³)	Velocidad de flujo (g/seg)	Índice de Carr (%)	Índice de Hausner	Diámetro aritmético (micras)
APAPFEUM	0.4162	0.5203	0	20.0	1.2501	182.5
APAPcríst	0.4487	0.5752	8.022	22	1.2819	281.6
APAPME	0.5113	0.6087	17.991	16.0	1.1905	318.9
APAPDC	0.4199	0.5121	16.664	18.0	1.2196	184.5
APAPUSP	0.3666	0.4641	0	21.0	1.2658	192.53

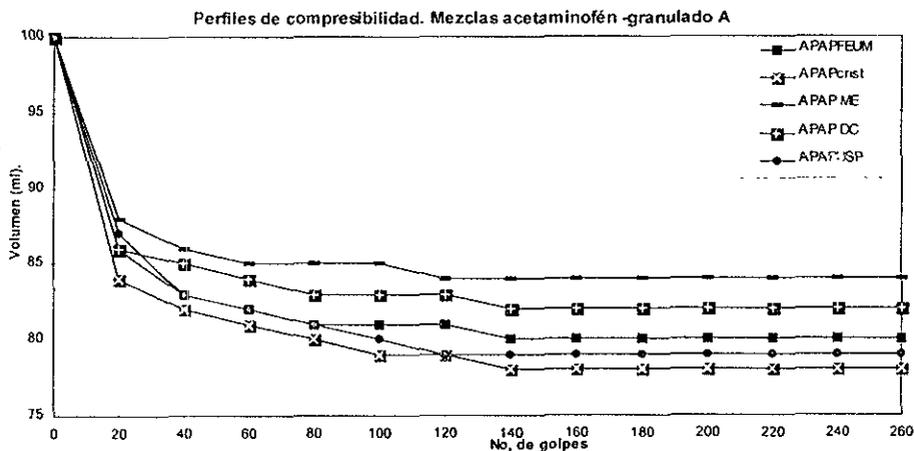
Tabla V.22, Datos del perfil de compresibilidad de las mezclas de acetaminofén con granulado A

No. de golpes	Volumen ocupado por el polvo (ml)				
	APAP FEUM	APAP críst	APAP ME	APAP DC	APAP USP
0	100	100	100	100	100
20	89	88	89	90	89
40	86	87	88	89	84
60	85	85	86	88	82
80	85	84	85	88	81
100	85	83	85	87	80
120	84	83	85	87	79
140	84	83	84	86	78
160	84	83	84	86	78
180	83	83	84	86	78
200	83	83	84	86	78
220	83	83	84	86	78
240	83	83	84	86	78
260	83	83	84	86	78

Tabla V.23, Datos del perfil de compresibilidad de las mezclas de acetaminofén con granulado B

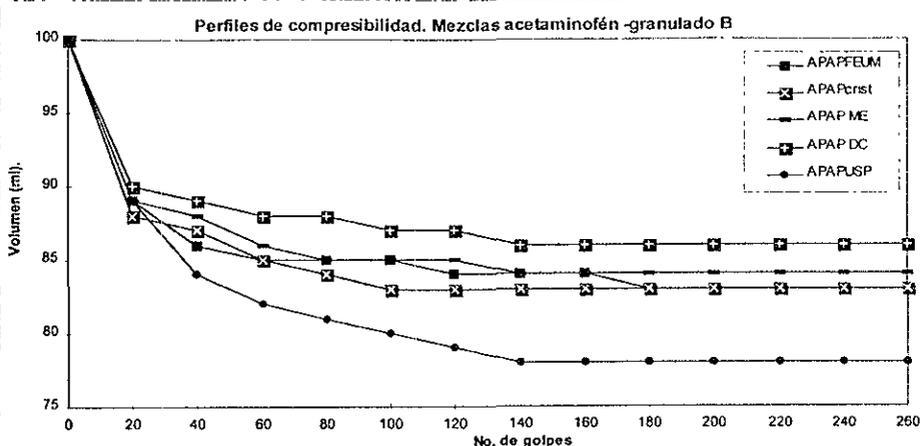
No. de golpes	Volumen ocupado por el polvo (ml)				
	APAP FEUM	APAP crist	APAP ME	APAP DC	APAP USP
0	100	100	100	100	100
20	86	84	88	86	87
40	83	82	86	85	83
60	82	81	85	84	82
80	81	80	85	83	81
100	81	79	85	83	80
120	81	79	84	83	79
140	80	78	84	82	79
160	80	78	84	82	79
180	80	78	84	82	79
200	80	78	84	82	79
220	80	78	84	82	79
240	80	78	84	82	79
260	80	78	84	82	79

Gráfico V 18, Perfiles de compresibilidad de las mezclas acetaminofén-Granulado A



RESULTADOS

Gráfico V.19, Perfiles de compresibilidad de las mezclas acetaminofén-Granulado B



A continuación se muestran los resultados obtenidos al realizar los perfiles de fuerza de compresión-dureza para las mezclas de los diferentes tipos de acetaminofén con los granulados A y B.

Tabla V.24, Datos de los perfiles de fuerza de compresión contra dureza

APAP FEUM				APAP cristales			
Dureza (Kp)				Dureza (Kp)			
Presión (Tons)	APAP FEUM	Granulado A	Granulado B	Presión (Tons)	APAP crist	Granulado A	Granulado B
0	0	0	0	0	0	0	0
0.5	0.010	0.515	0.625	0.5	0.010	0.715	0.952
1	0.320	1.115	1.265	1	0.490	1.385	1.575
1.5	0.470	1.427	1.853	1.5	0.540	1.795	2.146
2	0.580	1.875	2.390	2	0.660	2.340	2.695
3	0.728	4.41	4.410	3	0.825	3.905	4.215
4	0.983	4.865	4.865	4	1.060	5.090	4.735

RESULTADOS

Gráfico V.20, Perfil fuerza de compresión-dureza para APAP FEUM y sus mezclas con Granulados A y B

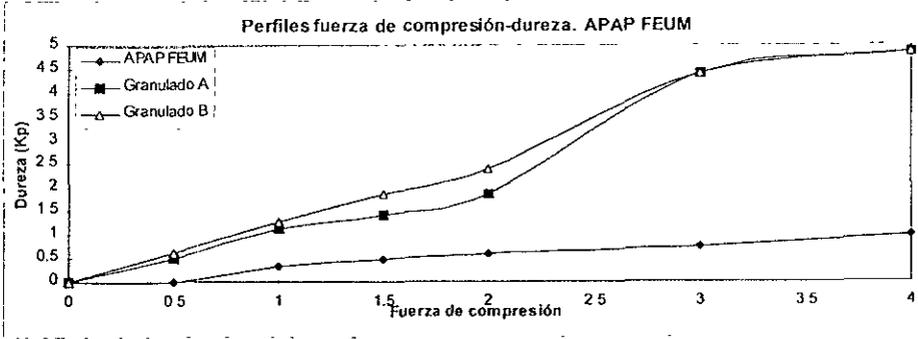


Gráfico V.21, Perfil fuerza de compresión-dureza para APAPcríst y sus mezclas con Granulados A y B

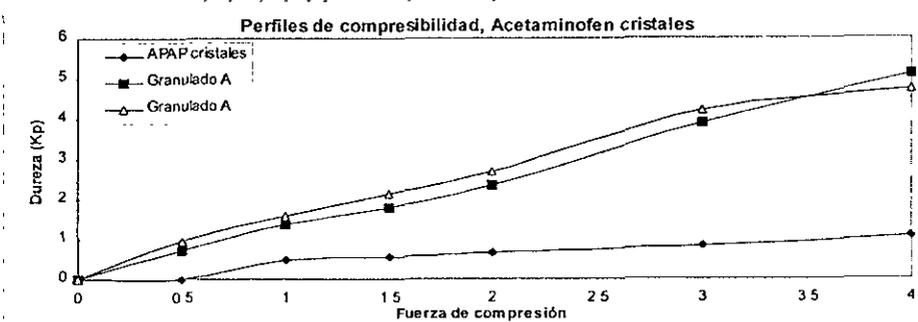


Tabla V.25, Datos de los perfiles de fuerza de compresión contra dureza

APAP ME				APAP DC			
Presión (Tons)	Dureza (Kp)			Presión (Tons)	Dureza (Kp)		
	APAP ME	Granulado A	Granulado B		APAP DC	Granulado A	Granulado B
0	0	0	0	0	0	0	0
0.5	1.575	1.738	1.985	0.5	1.864	3.769	3.918
1	2.645	3.155	3.105	1	3.992	7.255	7.575
1.5	3.410	4.983	4.586	1.5	6.264	11.543	11.473
2	4.015	6.725	5.705	2	9.208	15.756	15.080
3	5.350	9.225	9.090	3	16.792	24.260	19.950
4	6.690	12.175	11.860	4	18.568	31.095	24.970

Gráfico V.22, Perfil fuerza de compresión-dureza para APAP ME y sus mezclas con Granulados A y B

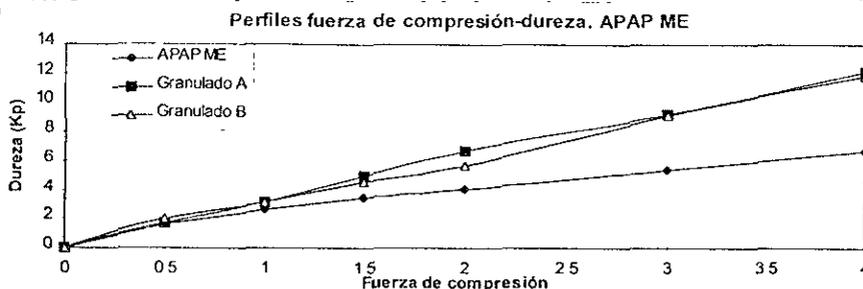


Gráfico V.23, Perfil fuerza de compresión-dureza para APAP DC y sus mezclas con Granulados A y B

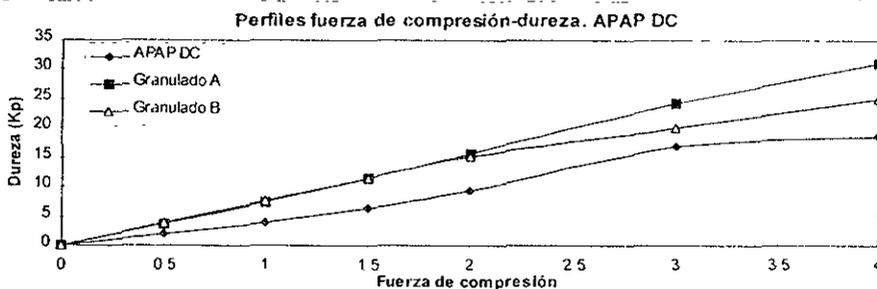
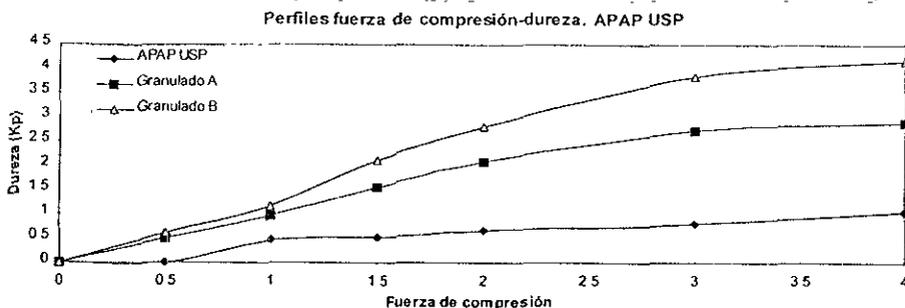


Tabla V.26, Datos de los perfiles de fuerza de compresión contra dureza

APAP USP			
Dureza (Kp)			
Presión (Tons)	APAP USP	Granulado A	Granulado B
0	0	0	0
0.5	0.010	0.498	0.622
1	0.480	0.970	1.175
1.5	0.530	1.563	2.109
2	0.673	2.085	2.795
3	0.819	2.710	3.845
4	1.046	2.880	4.165

RESULTADOS

Gráfico V.24, Perfil fuerza de compresión-dureza para APAP USP y sus mezclas con Granulados A y B



⇒ Dipirona y Ácido Nalidixico

A continuación se muestran los resultados correspondientes a las mezclas de los granulados A y B, con dipirona y ácido nalidixico; en el caso de la dipirona la mezcla estaba compuesta por 60% del activo y 40% de cada granulado; el ácido nalidixico se trabajó a los mismos porcentajes que aspirina y acetaminofén (70% y 30% respectivamente).

Tabla V.27. Caracterización granulométrica de las mezclas de dipirona y ac. nalidixico con Granulado A

ACTIVO	Densidad Aparente (g/cm ³)	Densidad Compacta (g/cm ³)	Velocidad de flujo (g/seg)	Índice de Carr (%)	Índice de Hausner	Diámetro aritmético (micras)
Dipirona	0.5955	0.7538	6.8	21.0	1.2658	196.9
Ac. Nalidixico	0.5034	0.6454	0	22.0	1.2821	183.5

Tabla V.28. Caracterización granulométrica de las mezclas de dipirona y ac. nalidixico con Granulado B

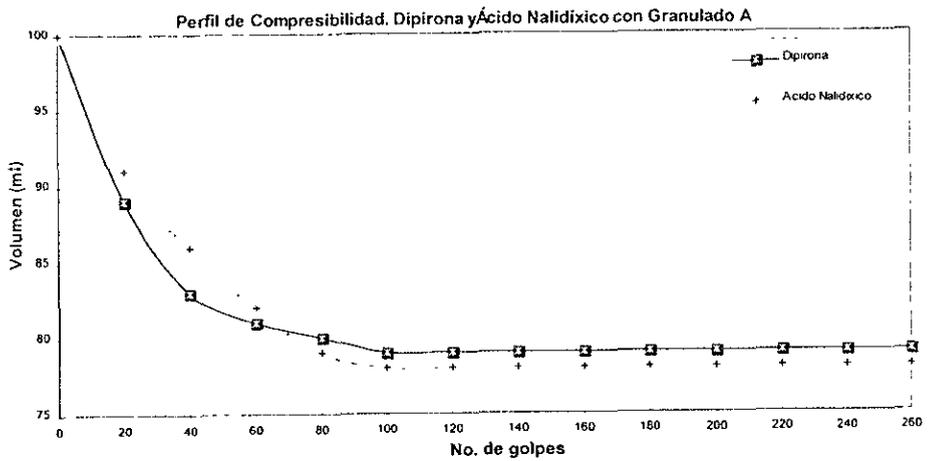
ACTIVO	Densidad Aparente (g/cm ³)	Densidad Compacta (g/cm ³)	Velocidad de flujo (g/seg)	Índice de Carr (%)	Índice de Hausner	Diámetro aritmético (micras)
Dipirona	0.5770	0.7397	7.2	22.0	1.2821	190.3
Ac. Nalidixico	0.4775	0.6367	0	25.0	1.3333	175.2

SISTEMAS GRANULADOS DE USO MÚLTIPLE
RESULTADOS

Tabla V.29, Datos del perfil de compresibilidad de las mezclas de dipirona y ácido nalidíxico.

No. de golpes	Volumen ocupado por el polvo (ml) [Granulado A]		Volumen ocupado por el polvo (ml) [Granulado B]	
	Dipirona	Acido Nalidíxico	Dipirona	Acido Nalidíxico
0	100	100	100	100
20	89	91	89	88
40	83	86	83	81
60	81	82	80	78
80	80	79	79	76
100	79	78	78	75
120	79	78	78	75
140	79	78	78	75
160	79	78	78	75
180	79	78	78	75
200	79	78	78	75
220	79	78	78	75
240	79	78	78	75
260	79	78	78	75

Gráfico V 25, Perfil de compresibilidad para dipirona y ac. nalidíxico



RESULTADOS

Gráfico V.26, Perfil de compresibilidad para dipirona y ac. nalidixico

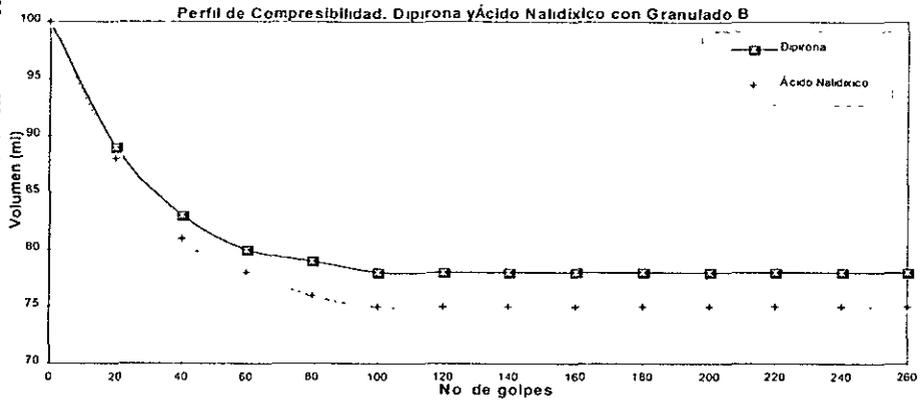


Tabla V.30, Datos de los perfiles de fuerza de compresión contra dureza

DIPIRONA				ACIDO NALIDIXICO			
Dureza (Kp)				Dureza (Kp)			
Presión (Tons)	Dipirona	Granulado A	Granulado B	Presión (Tons)	Ácido Nalidixico	Granulado A	Granulado B
0	0	0	0	0	0	0	0
0.5	0.896	3.146	2.788	0.5	0.420	1.021	0.861
1	1.574	5.270	4.821	1	0.760	1.970	1.575
1.5	2.031	6.653	6.716	1.5	0.894	2.754	3.697
2	2.89	7.595	7.610	2	1.121	3.980	5.645
3	3.232	10.295	11.010	3	1.764	8.110	7.530
4	4.074	15.050	14.530	4	2.090	9.285	8.125

Gráfico V.27, Perfil fuerza de compresión-dureza para dipirona, y sus mezclas con Granulados A y B

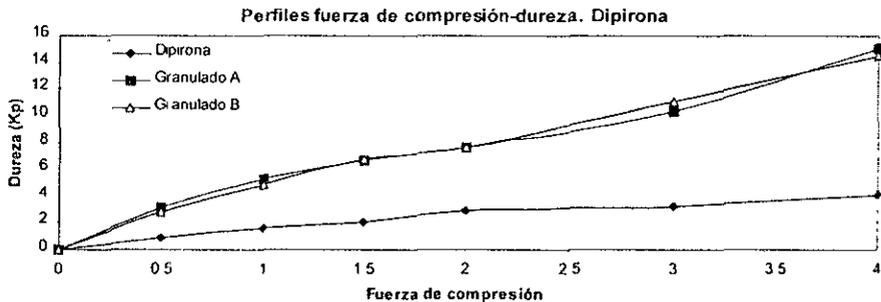
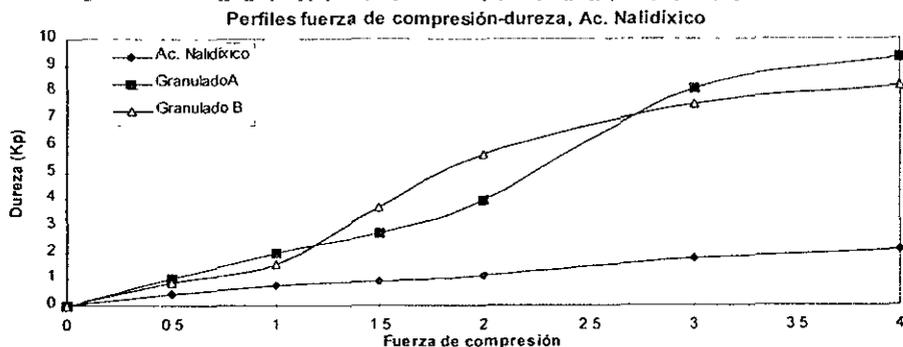


Gráfico V.28, Perfil fuerza de compresión-dureza para ác. nalidixico y sus mezclas con Granulados A y B



MANUFACTURA DE MEZCLAS

Una vez caracterizadas las mezclas de todos los activos con los granulados A y B, se procedió a realizar la manufactura de tabletas con 3 de los activos. Los tres activos trabajados fueron elegidos al considerar sus características granulométricas, su costo y su disponibilidad; dichos activos fueron la Aspirina cristal de Sanofi Pharma Brasil, el Acetaminofén microencapsulado de HELM y la Dipirona de ChiRex. Las mezclas a comprimir, contenían diferentes porcentajes de cada granulado; dentro de dichas mezclas, el porcentaje de lubricante y desintegrante previamente determinado, se mantuvo constante; la compresión se realizó en la Tableteadora Stokes de 16 estaciones.

A continuación se muestran los resultados al determinar las cantidades óptimas de lubricante y desintegrante, así como los datos obtenidos al evaluar las tabletas correspondientes a cada mezcla

Aspirina Cristal de SPB

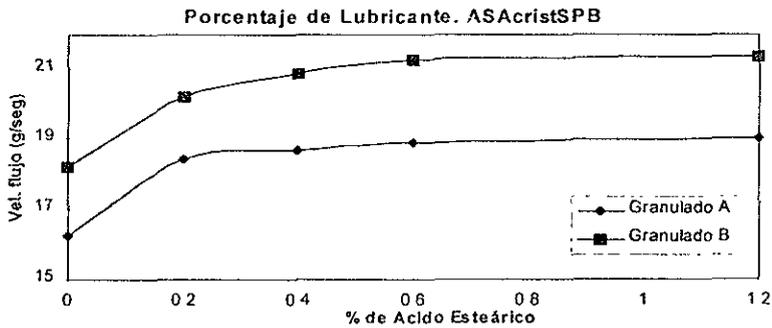
Para la optimización, se consideró una mezcla de 70% aspirina y 30% cada uno de los granulados; el lubricante utilizado fue el ácido esteárico.

Optimización de lubricante:

Tabla V.31, Optimización de lubricante para Aspirina

% de ácido esteárico	Velocidad de flujo (g/seg)	
	Granulado A	Granulado B
0	16.238	18.18
0.2	18.4188	20.213
0.4	18.6629	20.8745
0.6	18.8993	21.2687
1.2	18.9994	21.3574

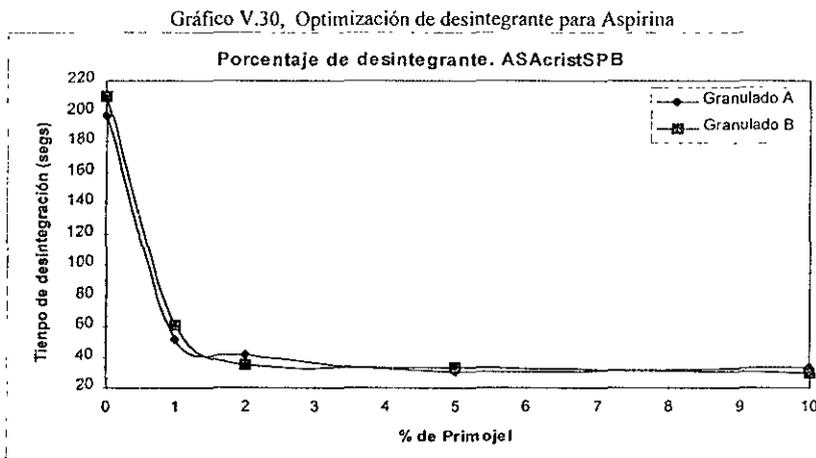
Gráfico V 29, Optimización de lubricante para Aspirina



Optimización de desintegrante:

Tabla V.32, Optimización de desintegrante para Aspirina

% de Primojel	Tiempo de desintegración (segs)	
	Granulado A	Granulado B
0	196.62	210.00
1.0	51.33	61.25
2.0	41.33	35.06
5.0	30.00	33.42
10.0	32.67	29.68



En base a los resultados anteriores, se determina que las concentraciones óptimas son: 2% de primojel para ambos granulados; 0.5% de ácido esteárico para la mezcla con granulado A y 0.6% para el granulado B; como ya se mencionó anteriormente, estos porcentajes se mantuvieron constantes.

Los porcentajes que se manejaron para la manufactura de tabletas fue de 10, 15, 20, 25, 30 y 35% de cada granulado; el peso promedio de tableta fue considerando siempre 500 mg del activo. En las tablas siguientes se muestran los resultados al evaluar los granulados y las tabletas de cada uno de los distintos porcentajes trabajados:

Tabla V.33, Características de los granulados de aspirina a diferente porcentaje. Granulado A

Porcentaje Granulado A	Densidad aparente (g/cm ³)	Densidad compactada (g/cm ³)	Velocidad de flujo (g/seg)	Índice de Carr (%)	Índice de Hausner
10%	0.5903	0.6708	22.727	12	1.1364
15%	0.5749	0.6608	20.954	13	1.1497
20%	0.5467	0.6432	19.770	15	1.1765
25%	0.5376	0.6400	17.657	16	1.1905
30%	0.5025	0.6128	16.239	18	1.2192
35%	0.5026	0.6205	14.165	19	1.2346

RESULTADOS

Tabla V.34, Características de los granulados de aspirina a diferente porcentaje. Granulado B

Porcentaje Granulado B	Densidad aparente (g/cm ³)	Densidad compactada (g/cm ³)	Velocidad de flujo (g/seg)	Índice de Carr (%)	Índice de Hausner
10%	0.6087	0.6814	23.864	11	1.1236
15%	0.5842	0.6788	21.478	12	1.1364
20%	0.5517	0.6540	20.647	14	1.1628
25%	0.5483	0.6437	18.542	16	1.1905
30%	0.5451	0.6567	18.185	17	1.2048
35%	0.5097	0.6308	16.778	18	1.2195

Tabla V.35, Compresibilidad de los granulados de aspirina a diferente porcentaje. Granulado A

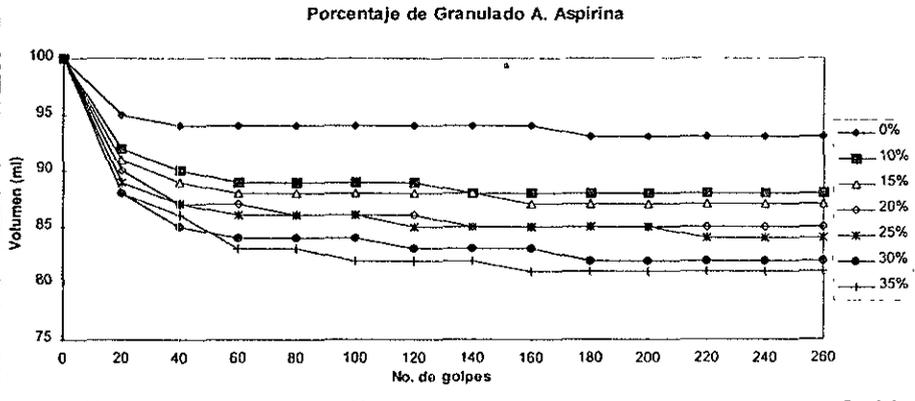
No. de golpes	Porcentaje de granulado volumen ocupado por el polvo (ml)					
	10%	15%	20%	25%	30%	35%
0	100	100	100	100	100	100
20	92	91	90	89	88	88
40	90	89	87	87	85	86
60	89	88	87	86	84	83
80	89	88	86	86	84	83
100	89	88	86	86	84	82
120	89	88	86	85	83	82
140	88	88	85	85	83	82
160	88	87	85	85	83	81
180	88	87	85	85	82	81
200	88	87	85	85	82	81
220	88	87	85	84	82	81
240	88	87	85	84	82	81
260	88	87	85	84	82	81

SISTEMAS GRANULADOS DE USO MÚLTIPLE
RESULTADOS

Tabla V.36, Compresibilidad de los granulados de aspirina a diferente porcentaje. Granulado B

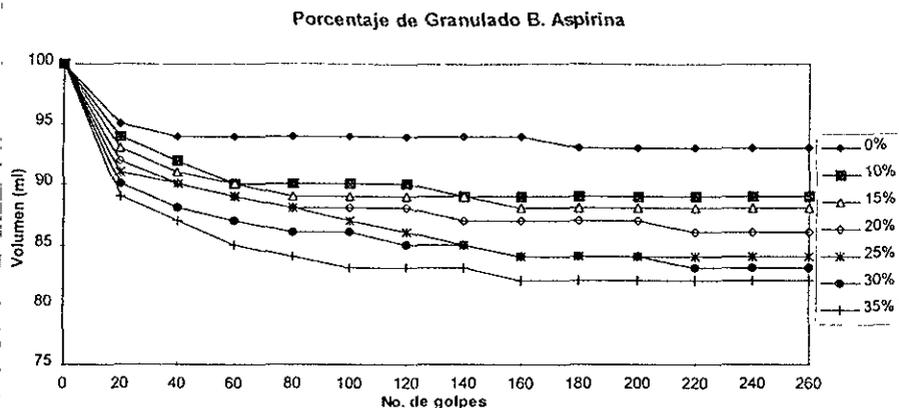
No. de golpes	Porcentaje de granulado volumen ocupado por el polvo (ml)					
	10%	15%	20%	25%	30%	35%
0	100	100	100	100	100	100
20	94	93	92	91	90	89
40	92	91	90	90	88	87
60	90	90	89	89	87	85
80	90	89	88	88	86	84
100	90	89	88	87	86	83
120	90	89	88	86	85	83
140	89	89	87	85	85	83
160	89	88	87	84	84	82
180	89	88	87	84	84	82
200	89	88	87	84	84	82
220	89	88	86	84	83	82
240	89	88	86	84	83	82
260	89	88	86	84	83	82

Gráfico V.31, Perfiles de compresibilidad para diferentes porcentajes de aspirina con Granulado A



RESULTADOS

Gráfico V.32, Perfiles de compresibilidad para diferentes porcentajes de aspirina con Granulado B



En las tablas siguientes, se muestran los resultados obtenidos al evaluar las tabletas correspondientes a las mezclas de cada granulado con aspirina.

Tabla V.37, Características de peso de tabletas de aspirina a diferente porcentaje. Granulado A

10%		25%	
Promedio (mg)	530.79	Promedio (mg)	659.94
Desv. Std.	12.73	Desv. Std.	5.164
C.V. (%)	2.4	C.V. (%)	0.78
Máximo	569.8	Máximo	668.5
Mínimo	509.6	Mínimo	652.6
15%		30%	
Promedio (mg)	586.67	Promedio (mg)	712.88
Desv. Std.	6.65	Desv. Std.	4.68
C.V. (%)	1.13	C.V. (%)	0.65
Máximo	598.1	Máximo	722.6
Mínimo	568.7	Mínimo	703.5
20%		35%	
Promedio (mg)	615.41	Promedio (mg)	759.89
Desv. Std.	5.91	Desv. Std.	4.45
C.V. (%)	0.96	C.V. (%)	0.59
Máximo	628.1	Máximo	768.9
Mínimo	606.5	Mínimo	753.5

SISTEMAS GRANULADOS DE USO MÚLTIPLE
RESULTADOS

Tabla V.38, Características de peso de tabletas de aspirina a diferente porcentaje. Granulado B

10%		25%	
Promedio (mg)	550.79	Promedio (mg)	666.21
Desv. Std.	13.42	Desv. Std.	5.37
C.V. (%)	2.44	C.V. (%)	0.81
Máximo	587.7	Máximo	673.5
Mínimo	530.8	Mínimo	657.9
15%		30%	
Promedio (mg)	588.57	Promedio (mg)	716.74
Desv. Std.	7.03	Desv. Std.	4.94
C.V. (%)	1.19	C.V. (%)	0.69
Máximo	600.7	Máximo	728.4
Mínimo	569.8	Mínimo	707.5
20%		35%	
Promedio (mg)	623.22	Promedio (mg)	763.48
Desv. Std.	5.88	Desv. Std.	4.78
C.V. (%)	0.94	C.V. (%)	0.63
Máximo	636.8	Máximo	778.5
Mínimo	608.4	Mínimo	759.4

Tabla V.39, Características de dureza de tabletas de aspirina a diferente porcentaje. Granulado A

10%		25%	
Promedio (Kp)	2.7045	Promedio (Kp)	5.573
Desv. Std.	0.5873	Desv. Std.	0.4067
C.V. (%)	21.72	C.V. (%)	7.30
Máximo	3.56	Máximo	6.1
Mínimo	1.63	Mínimo	5.09
15%		30%	
Promedio (Kp)	3.9455	Promedio (Kp)	6.7832
Desv. Std.	0.7859	Desv. Std.	0.7531
C.V. (%)	19.92	C.V. (%)	11.10
Máximo	4.68	Máximo	7.46
Mínimo	2.95	Mínimo	5.76
20%		35%	
Promedio (Kp)	4.57	Promedio (Kp)	7.044
Desv. Std.	0.3425	Desv. Std.	0.9345
C.V. (%)	7.49	C.V. (%)	13.27
Máximo	4.97	Máximo	8.76
Mínimo	3.96	Mínimo	5.09

Tabla V.40, Características de dureza de tabletas de aspirina a diferente porcentaje. Granulado B

10%		25%	
Promedio (Kp)	2.7045	Promedio (Kp)	5.573
Desv. Std.	0.5873	Desv. Std.	0.4067
C.V. (%)	21.72	C.V. (%)	7.30
Máximo	3.56	Máximo	6.1
Mínimo	1.63	Mínimo	5.09
15%		30%	
Promedio (Kp)	3.9455	Promedio (Kp)	6.7832
Desv. Std.	0.7859	Desv. Std.	0.7531
C.V. (%)	19.92	C.V. (%)	11.10
Máximo	4.68	Máximo	7.46
Mínimo	2.95	Mínimo	5.76
20%		35%	
Promedio (Kp)	4.57	Promedio (Kp)	7.044
Desv. Std.	0.3425	Desv. Std.	0.9345
C.V. (%)	7.49	C.V. (%)	13.27
Máximo	4.97	Máximo	8.76
Mínimo	3.96	Mínimo	5.09

Tabla V.41, Características de desintegración y friabilidad de tabletas de aspirina a diferente porcentaje

% de granulado	Granulado A		Granulado B	
	Desintegración (min:segs)	Friabilidad (%)	Desintegración (min:segs)	Friabilidad (%)
10%	00:35.6	1.821	00:28.7	1.932
15%	00:28.4	1.532	00:31.2	1.624
20%	00:30.1	1.057	00:38.4	1.098
25%	00:29.7	0.638	00:27.8	0.657
30%	00:31.7	0.399	00:25.0	0.488
35%	00:32.5	0.198	00:28.4	0.247

⇒ Acetaminofén microencapsulado de HELM

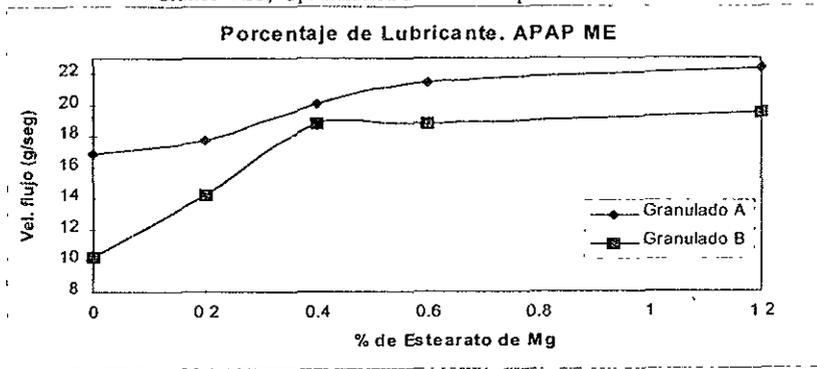
Para la optimización, se consideró, al igual que con la aspirina, una mezcla de 70% de activo y 30% cada uno de los granulados; el lubricante utilizado fue el estearato de magnesio.

Optimización de lubricante:

Tabla V.42, Optimización de lubricante para Acetaminofén

% de estearato de magnesio	Velocidad de flujo (g/seg)	
	Granulado A	Granulado B
0	16.82	10.2685
0.2	17.7118	14.1976
0.4	20.0696	18.8087
0.6	21.4803	18.8581
1.2	22.3568	19.48

Gráfico V.33, Optimización de lubricante para Acetaminofén



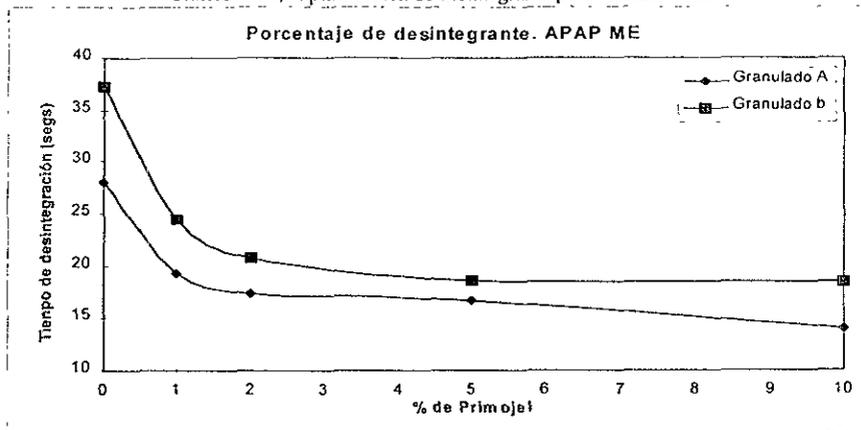
Optimización de desintegrante:

Tabla V.43, Optimización de desintegrante para Acetaminofén

% de Primojel	Tiempo de desintegración (segs)	
	Granulado A	Granulado B
0	28	37.33
1.0	19.33	24.51
2.0	17.33	20.77
5.0	16.67	18.57
10.0	14	18.389

RESULTADOS

Gráfico V.34, Optimización de desintegrante para Acetaminofén



Considerando los resultados anteriores, se determina que las concentraciones óptimas son: 2% de primojel para ambos granulados; 0.5% de ácido esteárico para la mezcla con granulado A y 0.4% para el granulado B; y al igual que con la aspirina, estos porcentajes se mantuvieron constantes.

De la misma forma que en los lotes anteriores, los porcentajes manejados fueron de 10, 15, 20, 25, 30 y 35% de cada granulado; el peso promedio de tableta fue considerando siempre 500 mg del activo. En las tablas siguientes se muestran los resultados al evaluar los granulados y las tabletas de cada uno de los distintos porcentajes trabajados:

Tabla V.44, Características de los granulados de acetaminofén a diferente porcentaje. Granulado A

Porcentaje Granulado A	Densidad aparente (g/cm^3)	Densidad compactada (g/cm^3)	Velocidad de flujo (g/seg)	Índice de Carr (%)	Índice de Hausner
10%	0.6629	0.7285	18.258	9	1.0989
15%	0.6419	0.7028	18.145	10	1.1111
20%	0.6271	0.7246	17.970	11	1.1236
25%	0.5897	0.7398	17.657	13	1.1494
30%	0.5405	0.7359	18.949	15	1.1765
35%	0.5427	0.7408	18.453	16	1.1905

RESULTADOS

Tabla V.45, Características de los granulados de acetaminofén a diferente porcentaje. Granulado B

Porcentaje Granulado B	Densidad aparente (g/cm ³)	Densidad compactada (g/cm ³)	Velocidad de flujo (g/seg)	Índice de Carr (%)	Índice de Hausner
10%	0.6104	0.6789	18.452	11	1.1236
15%	0.5941	0.6819	19.214	13	1.1494
20%	0.5612	0.6641	19.897	14	1.1628
25%	0.5791	0.6508	19.458	15	1.1765
30%	0.5113	0.6087	17.994	16	1.1905
35%	0.5607	0.7054	18.058	17	1.2048

A continuación, se muestran los resultados correspondientes a los perfiles de compresibilidad de cada una de las mezclas de acetaminofén con diferentes porcentajes de granulado.

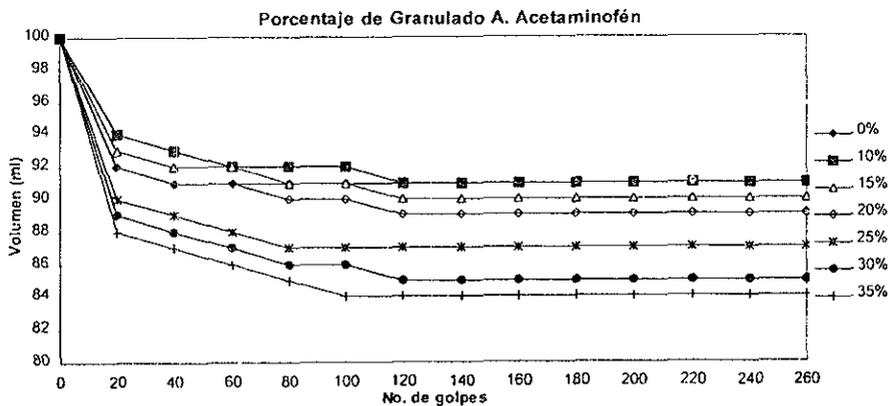
Tabla V.46, Compresibilidad de los granulados de acetaminofén a diferente porcentaje. Granulado A

No. de golpes	Porcentaje de granulado volumen ocupado por el polvo (ml)					
	10%	15%	20%	25%	30%	35%
0	100	100	100	100	100	100
20	94	93	92	90	89	88
40	93	92	91	89	88	87
60	92	92	91	88	87	86
80	92	91	90	87	86	85
100	92	91	90	87	86	84
120	91	90	89	87	85	84
140	91	90	89	87	85	84
160	91	90	89	87	85	84
180	91	90	89	87	85	84
200	91	90	89	87	85	84
220	91	90	89	87	85	84
240	91	90	89	87	85	84
260	91	90	89	87	85	84

Tabla V.47, Compresibilidad de los granulados de acetaminofén a diferente porcentaje. Granulado B

No. de golpes	Porcentaje de granulado volumen ocupado por el polvo (ml)					
	10%	15%	20%	25%	30%	35%
0	100	100	100	100	100	100
20	92	91	90	89	88	87
40	91	89	88	87	86	86
60	90	88	87	86	85	85
80	89	87	86	85	85	84
100	89	87	86	85	85	83
120	89	87	86	85	84	83
140	89	87	86	85	84	83
160	89	87	86	85	84	83
180	89	87	86	85	84	83
200	89	87	86	85	84	83
220	89	87	86	85	84	83
240	89	87	86	85	84	83
260	89	87	86	85	84	83

Gráfico V.35, Perfiles de compresibilidad para diferentes porcentajes de acetaminofén con Granulado A



SISTEMAS GRANULADOS DE USO MÚLTIPLE
RESULTADOS

Gráfico V.36, Perfiles de compresibilidad para diferentes porcentajes de acetaminofén con Granulado B

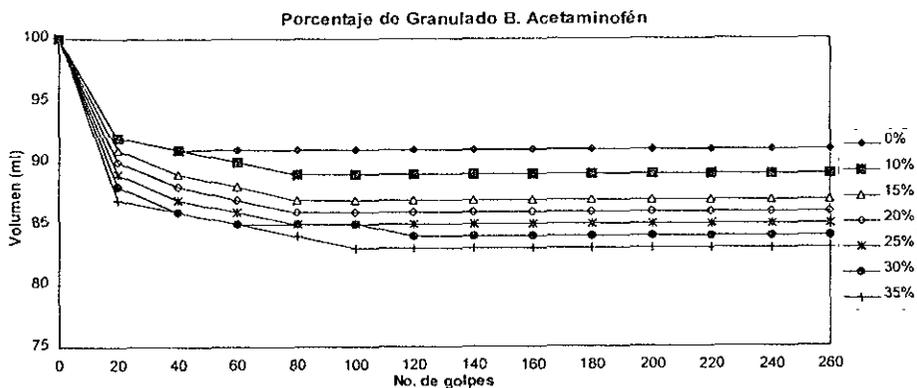


Tabla V 48, Características de peso de tabletas de acetaminofén a diferente porcentaje. Granulado A

10%		25%	
Promedio (mg)	551.99	Promedio (mg)	663.25
Desv. Std.	4.67	Desv. Std.	8.187
C.V. (%)	0.85	C.V. (%)	1.23
Máximo	561.2	Máximo	678.5
Mínimo	545.2	Mínimo	653.4
15%		30%	
Promedio (mg)	582.14	Promedio (mg)	713.9
Desv. Std.	6.42	Desv. Std.	9.47
C.V. (%)	1.10	C.V. (%)	1.33
Máximo	600.1	Máximo	725.1
Mínimo	569.3	Mínimo	694.1
20%		35%	
Promedio (mg)	606.97	Promedio (mg)	764.18
Desv. Std.	8.51	Desv. Std.	8.98
C.V. (%)	1.40	C.V. (%)	1.18
Máximo	631.2	Máximo	776.8
Mínimo	597.7	Mínimo	755.4

RESULTADOS

Tabla V.49, Características de peso de tabletas de acetaminofén a diferente porcentaje. Granulado B

10%		25%	
Promedio (mg)	558.91	Promedio (mg)	662.15
Desv. Std.	6.02	Desv. Std.	4.62
C.V. (%)	1.08	C.V. (%)	0.70
Máximo	571.2	Máximo	676.2
Mínimo	569.8	Mínimo	655.8
15%		30%	
Promedio (mg)	585.98	Promedio (mg)	712.89
Desv. Std.	5.67	Desv. Std.	4.05
C.V. (%)	0.97	C.V. (%)	0.57
Máximo	597.2	Máximo	721.7
Mínimo	573.8	Mínimo	703.3
20%		35%	
Promedio (mg)	626.87	Promedio (mg)	766.8
Desv. Std.	5.08	Desv. Std.	3.75
C.V. (%)	0.81	C.V. (%)	0.49
Máximo	634.9	Máximo	780.1
Mínimo	607.9	Mínimo	756.4

Tabla V.60, Características de dureza de tabletas de acetaminofén a diferente porcentaje. Granulado A

10%		25%	
Promedio (Kp)	1.6552	Promedio (Kp)	5.0897
Desv. Std.	0.215	Desv. Std.	0.6102
C.V. (%)	12.99	C.V. (%)	11.99
Máximo	2.05	Máximo	5.84
Mínimo	1.12	Mínimo	4.69
15%		30%	
Promedio (Kp)	2.1316	Promedio (Kp)	6.642
Desv. Std.	0.242	Desv. Std.	1.113
C.V. (%)	11.35	C.V. (%)	16.76
Máximo	3.05	Máximo	8.35
Mínimo	1.68	Mínimo	5.29
20%		35%	
Promedio (Kp)	3.4261	Promedio (Kp)	6.819
Desv. Std.	0.3621	Desv. Std.	0.927
C.V. (%)	10.57	C.V. (%)	13.59
Máximo	3.92	Máximo	8.42
Mínimo	3.08	Mínimo	5.37

SISTEMAS GRANULADOS DE USO MÚLTIPLE
RESULTADOS

Tabla V.51, Características de dureza de tabletas de acetaminofén a diferente porcentaje. Granulado B

10%		25%	
Promedio (Kp)	2.0487	Promedio (Kp)	7.7051
Desv. Std.	0.2689	Desv. Std.	1.048
C.V. (%)	13.13	C.V. (%)	13.60
Máximo	3.18	Máximo	8.86
Mínimo	1.58	Mínimo	6.54
15%		30%	
Promedio (Kp)	4.1164	Promedio (Kp)	8.131
Desv. Std.	0.512	Desv. Std.	0.497
C.V. (%)	12.44	C.V. (%)	6.11
Máximo	4.65	Máximo	9.48
Mínimo	2.99	Mínimo	7.13
20%		35%	
Promedio (Kp)	6.2518	Promedio (Kp)	8.2971
Desv. Std.	0.784	Desv. Std.	0.427
C.V. (%)	12.54	C.V. (%)	5.15
Máximo	7.19	Máximo	9.62
Mínimo	5.08	Mínimo	7.42

Tabla V.52, Características de desintegración y friabilidad de tabletas de acetaminofén a diferente porcentaje

% de granulado	Granulado A		Granulado B	
	Desintegración (min:segs)	Friabilidad (%)	Desintegración (min:segs)	Friabilidad (%)
10%	00:56.7	1.489	01:52.4	0.963
15%	01:06.1	1.024	01:44.7	0.7624
20%	01:10.4	0.7654	02:12.8	0.4325
25%	00:59.4	0.4896	01:38.9	0.3281
30%	01:02.7	0.3258	02:28.2	0.2046
35%	01:08.9	0.2512	02:18.3	0.0986

⇒ Dipirona de Hoechst

Para la optimización, se consideró una mezcla de 60% de activo y 40% cada uno de los granulados; se utilizó una mezcla de lubricantes que consistió en 1.0% de ácido esteárico, 0.5% de dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200) y 0.5% de estearato de magnesio, los cuales se mantuvieron siempre constantes

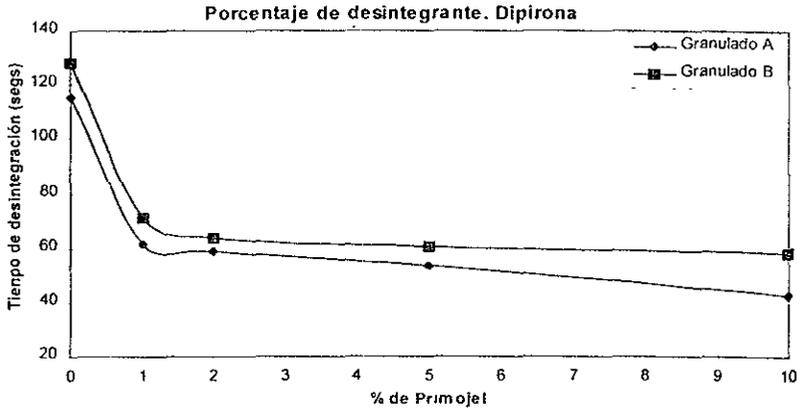
SISTEMAS GRANULADOS DE USO MÚLTIPLE
RESULTADOS

Optimización para desintegrante:

Tabla V.53, Optimización de desintegrante para Dipirona

% de Primojel	Tiempo de desintegración (segs)	
	Granulado A	Granulado B
0	115.2	128.4
1.0	61.33	71.25
2.0	58.67	63.45
5.0	53.33	60.18
10.0	42.67	58.24

Gráfico V.37, Optimización de desintegrante para Dipirona



Considerando los resultados obtenidos, se determina que las concentraciones óptimas son: 2% de primojel para ambos granulados; los porcentajes de la mezcla de lubricantes ya se mencionó anteriormente, y al igual que con la aspirina y el acetaminofén, estos porcentajes se mantuvieron constantes.

A diferencia de los lotes de aspirina y acetaminofén, los porcentajes manejados fueron de 20, 25, 30, 35, 40 y 45% de cada granulado; el peso promedio de tableta fue considerando siempre 500 mg del activo. En las tablas siguientes se muestran los resultados al evaluar los granulados y las tabletas de cada uno de los distintos porcentajes trabajados:

RESULTADOS

Tabla V.54. Características de los granulados de dipirona a diferente porcentaje Granulado A

Porcentaje Granulado A	Densidad aparente (g/cm ³)	Densidad compactada (g/cm ³)	Velocidad de flujo (g/seg)	Índice de Carr (%)	Índice de Hausner
20%	0.6271	0.7938	0	21	1.2658
25%	0.6117	0.7743	0	21	1.2658
30%	0.5955	0.7358	4.57	21	1.2658
35%	0.5643	0.7143	5.18	21	1.2658
40%	0.5329	0.6746	6.82	21	1.2658
45%	0.5449	0.6986	7.19	22	1.1364

Tabla V.55. Características de los granulados de dipirona a diferente porcentaje. Granulado B

Porcentaje Granulado A	Densidad aparente (g/cm ³)	Densidad compactada (g/cm ³)	Velocidad de flujo (g/seg)	Índice de Carr (%)	Índice de Hausner
20%	0.6124	0.7561	0	19	1.2346
25%	0.5938	0.7422	4.62	20	1.2500
30%	0.577	0.7397	5.22	22	1.2821
35%	0.5558	0.7126	6.57	22	1.2821
40%	0.5413	0.7030	7.23	23	1.2987
45%	0.5287	0.6957	7.48	24	1.3158

Tabla V.56. Compresibilidad de los granulados de dipirona a diferente porcentaje. Granulado A

No. de golpes	Porcentaje de granulado volumen ocupado por el polvo (ml)					
	20%	25%	30%	35%	40%	45%
0	100	100	100	100	100	100
20	91	90	89	87	85	84
40	86	84	83	83	83	82
60	82	81	81	82	82	81
80	81	80	80	82	81	80
100	81	79	79	81	81	80
120	80	79	79	81	80	79
140	80	79	79	80	80	79
160	79	79	79	80	80	79
180	79	79	79	79	80	78
200	79	79	79	79	79	78
220	79	79	79	79	79	78
240	79	79	79	79	79	78
260	79	79	79	79	79	78

Tabla V.57, Compresibilidad de los granulados de dipirona a diferente porcentaje. Granulado B

No. de golpes	Porcentaje de granulado volumen ocupado por el polvo (ml)					
	20%	25%	30%	35%	40%	45%
0	100	100	100	100	100	100
20	92	91	89	88	87	86
40	87	85	83	82	81	80
60	85	82	80	80	80	79
80	83	81	79	80	80	79
100	82	80	78	79	80	78
120	81	80	78	78	79	78
140	81	80	78	78	79	77
160	81	80	78	78	79	77
180	81	80	78	78	78	76
200	81	80	78	78	78	76
220	81	80	78	78	78	76
240	81	80	78	78	77	76
260	81	80	78	78	77	76

Gráfico V.38, Perfiles de compresibilidad para diferentes porcentajes de dipirona con Granulado A

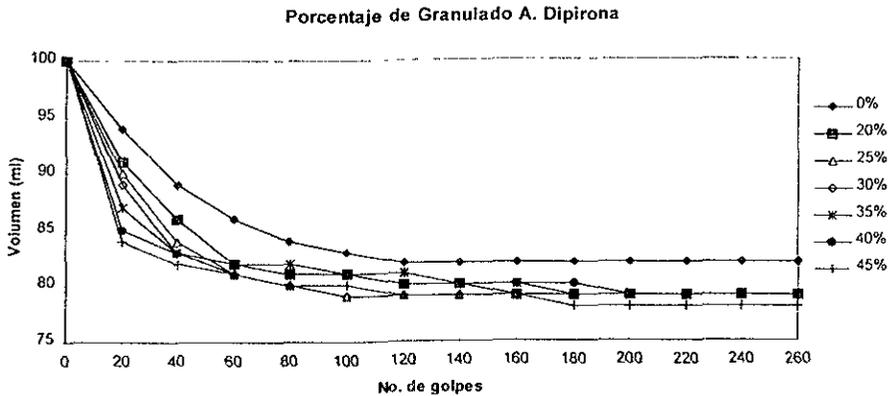


Gráfico V 39, Perfiles de compresibilidad para diferentes porcentajes de acetaminofén con Granulado B

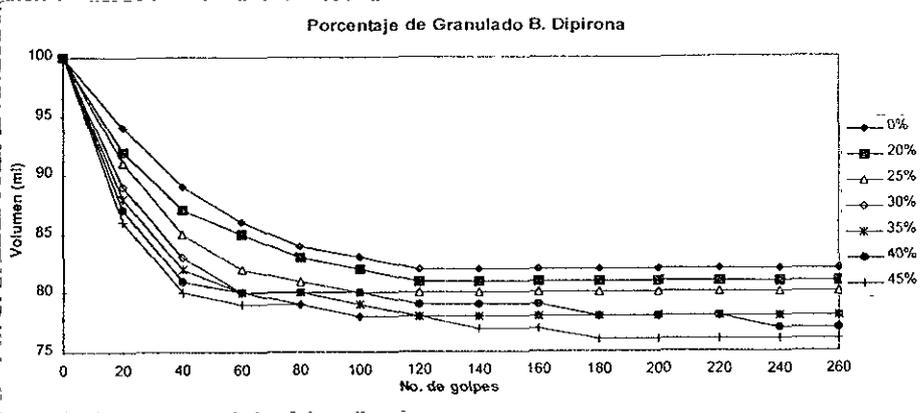


Tabla V.58, Características de peso de tabletas de dipirona a diferente porcentaje. Granulado A

20%		35%	
Promedio (mg)	623.42	Promedio (mg)	771.02
Desv. Std.	6.45	Desv. Std.	7.56
C.V. (%)	1.03	C.V. (%)	0.98
Máximo	636.8	Máximo	782.6
Mínimo	617.2	Mínimo	764.3
25%		40%	
Promedio (mg)	661.53	Promedio (mg)	830.36
Desv. Std.	7.53	Desv. Std.	9.29
C.V. (%)	1.14	C.V. (%)	1.12
Máximo	672.8	Máximo	847
Mínimo	602.4	Mínimo	811.4
30%		45%	
Promedio (mg)	718.47	Promedio (mg)	908.45
Desv. Std.	7.67	Desv. Std.	8.53
C.V. (%)	1.07	C.V. (%)	0.94
Máximo	725.1	Máximo	918.24
Mínimo	706.4	Mínimo	897.9

SISTEMAS GRANULADOS DE USO MÚLTIPLE
RESULTADOS

Tabla V.59, Características de peso de tabletas de dipirona a diferente porcentaje Granulado B

20%		35%	
Promedio (mg)	622.31	Promedio (mg)	771.3
Desv. Std.	6.68	Desv. Std.	6.98
C.V. (%)	1.07	C.V. (%)	0.90
Máximo	628.4	Máximo	789.9
Mínimo	610.5	Mínimo	762.8
25%		40%	
Promedio (mg)	660.21	Promedio (mg)	833.48
Desv. Std.	6.92	Desv. Std.	9.87
C.V. (%)	1.05	C.V. (%)	1.18
Máximo	673.8	Máximo	848.2
Mínimo	654.1	Mínimo	813.1
30%		45%	
Promedio (mg)	710.66	Promedio (mg)	907.46
Desv. Std.	8.02	Desv. Std.	8.54
C.V. (%)	1.13	C.V. (%)	0.94
Máximo	729.1	Máximo	921.3
Mínimo	698.6	Mínimo	896.7

Tabla V.60, Características de dureza de tabletas de dipirona a diferente porcentaje Granulado A

20%		35%	
Promedio (Kp)	1.4862	Promedio (Kp)	7.2566
Desv. Std.	0.189	Desv. Std.	0.8025
C.V. (%)	12.72	C.V. (%)	11.06
Máximo	2.12	Máximo	8.52
Mínimo	1.06	Mínimo	6.22
25%		40%	
Promedio (Kp)	3.2468	Promedio (Kp)	8.117
Desv. Std.	0.384	Desv. Std.	0.655
C.V. (%)	11.83	C.V. (%)	8.07
Máximo	3.857	Máximo	9.48
Mínimo	1.95	Mínimo	7.03
30%		45%	
Promedio (Kp)	4.7688	Promedio (Kp)	8.2294
Desv. Std.	0.468	Desv. Std.	0.895
C.V. (%)	9.81	C.V. (%)	10.88
Máximo	5.86	Máximo	9.66
Mínimo	3.67	Mínimo	7.36

SISTEMAS GRANULADOS DE USO MÚLTIPLE
RESULTADOS

Tabla V 61, Características de dureza de tabletas de dipirona a diferente porcentaje Granulado B

20%		35%	
Promedio (Kp)	1.0987	Promedio (Kp)	6.8874
Desv. Std.	0.1757	Desv. Std.	0.8821
C.V. (%)	15.99	C.V. (%)	12.81
Máximo	2.25	Máximo	7.66
Mínimo	0.68	Mínimo	6.02
25%		40%	
Promedio (Kp)	3.5987	Promedio (Kp)	7.21
Desv. Std.	0.4653	Desv. Std.	0.759
C.V. (%)	12.93	C.V. (%)	6.11
Máximo	4.36	Máximo	9.58
Mínimo	2.72	Mínimo	6.01
30%		45%	
Promedio (Kp)	5.5439	Promedio (Kp)	7.3368
Desv. Std.	0.6022	Desv. Std.	0.5027
C.V. (%)	10.86	C.V. (%)	6.85
Máximo	6.86	Máximo	9.76
Mínimo	4.76	Mínimo	6.24

Tabla V.62, Características de desintegración y friabilidad de tabletas de dipirona a diferente porcentaje

% de granulado	Granulado A		Granulado B	
	Desintegración (min:segs)	Friabilidad (%)	Desintegración (min:segs)	Friabilidad (%)
20%	02:36.8	1.107	02:39.6	1.254
25%	02:16.5	0.854	02:06.3	0.931
30%	01:55.9	0.621	01:45.7	0.680
35%	02:10.8	0.488	02:18.2	0.506
40%	02:03.7	0.253	02:28.2	0.326
45%	01:53.1	0.195	02:08.4	0.265

TABLETAS CON BAJO CONTENIDO DE ACTIVO

Con el fin de observar el comportamiento de los granulados A y B al trabajar con principios activos de baja concentración; se utilizó en lugar de un fármaco, el colorante Rojo #40 FD&C.

El colorante se utilizó al 2% con cada uno de los granulados, la mezcla contenía además 2% de Primojel y 0.5% de ácido esteárico. El peso promedio de tableta fue de 50mg (1mg de Rojo #40 FD&C por tableta); y se utilizaron punzones planos biselados de 5mm. A continuación se muestran los resultados obtenidos al evaluar las tabletas.

Tabla V.63, Evaluaciones realizadas a las tabletas de Rojo #40

	PESO			DUREZA	
	Granulado A	Granulado B		Granulado A	Granulado B
Promedio (mg)	50.36	49.86	Promedio (Kp)	6.16	6.48
Desv. Std.	0.46	0.48	Desv. std.	0.4197	0.5213
C.V. (%)	0.91	0.96	C.V. (%)	6.81	8.05
Máximo	51.6	51.7	Máximo	7.13	7.34
Mínimo	49.6	48.8	Mínimo	5.4	5.53

Los resultados obtenidos al determinar uniformidad de contenido, fueron los siguientes:

Tabla V 63, Uniformidad de contenido de tabletas con Rojo #40.

	Granulado A	Granulado B
Promedio	1.0947	1.0578
Desv. std.	0.0344	0.0433
Maximo	1.1422	1.1625
Mínimo	1.0047	0.9688
C.V.	3.1407	4.0915

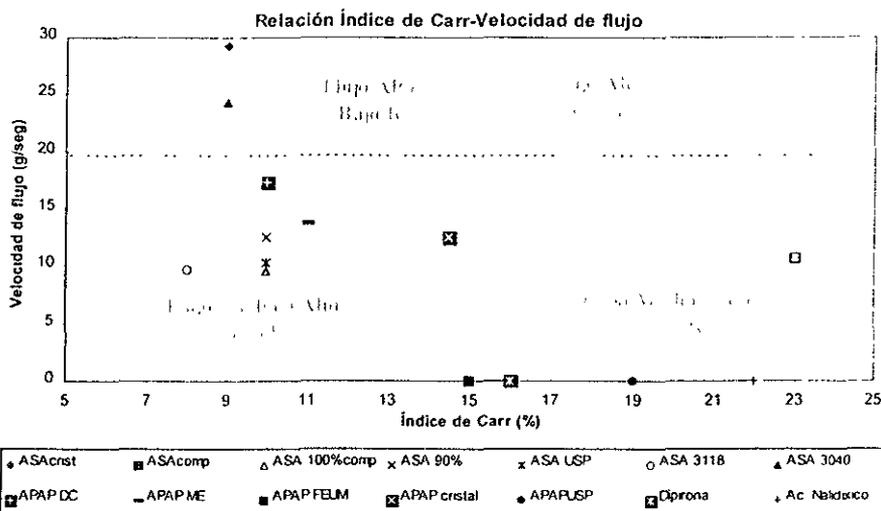
DISCUSIÓN

VI. DISCUSIÓN

CARACTERIZACIÓN DE ACTIVOS

Las características granulométricas de todos los activos trabajados, varían aún cuando se trata del mismo fármaco, como puede observarse en las tablas V.1 a V.9. Diversos autores, han tratado de establecer parámetros granulométricos que establezcan las características de flujo, compresibilidad y compactabilidad que presentará una mezcla de polvos_(refs); ejemplos de ello, son el índice de Carr y el índice de Hausner. El índice de Carr, es sinónimo de la porosidad del polvo, y el índice de Hausner, es el inverso de la fracción de volumen que ocupa el polvo. En el gráfico VI.1 se muestra la relación que existe entre el índice de Carr (o porosidad) y la velocidad de flujo de todos los activos.

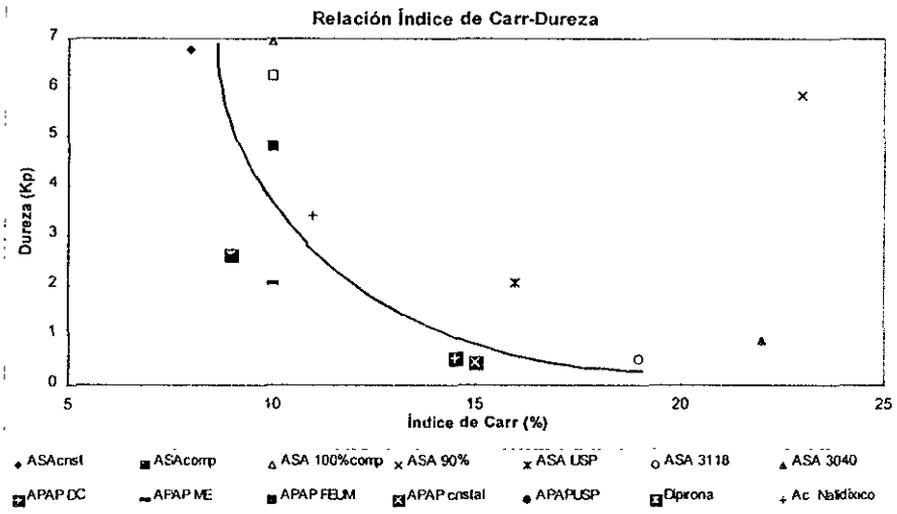
Gráfico VI.1. Relación entre índice de Carr y velocidad de flujo, para todos los activos



De acuerdo a lo descrito por Carr, los polvos que poseen valores menores al 15%, fluirán libremente (lo cual se cumple con todos los activos que poseen valores similares); aquellos que se encuentren entre 15 y 25% no pueden ser predichos con facilidad, y ningún polvo con valor de su índice mayor a 25, podrá fluir.

Como se puede observar, los activos estudiados en el presente trabajo cumplen con lo descrito por Carr, ya que los polvos que presentan buen flujo se encuentran con valores menores al 15%, existe un caso, en el cual a pesar de tener una porosidad del 23% el polvo fluye libremente; lo anterior no es tan ilógico si se considera que el índice de Carr se basa únicamente en la porosidad, la cual a su vez esta relacionada con la forma y el tamaño de las partículas que conforman el polvo; sin embargo, siempre es necesario considerar otros factores como lo son la polaridad de la molécula del fármaco, la cual a su vez impactará de forma directa con la carga eléctrica y la capacidad electrostática de un polvo, la cual se relaciona con el flujo del mismo. El índice de Carr es a su vez un indicativo de la capacidad del polvo para formar un compacto (compactabilidad), ya que al involucrar la forma y el tamaño del polvo, se relaciona con el área superficial, y por lo tanto con la energía libre y la cohesividad del granulado. En el gráfico VI.2, se muestra la relación entre el índice de Carr y la dureza promedio de tres comprimidos (de cada activo) de 500mg obtenidos a una fuerza de compresión de 1.5 Tons. En la prensa hidráulica Carver Press.

Gráfico VI.2, Relación entre índice de Carr y dureza, para todos los activos



En el gráfico VI.2, es posible observar de forma cualitativa, que la dureza de los comprimidos formados por un polvo, aumentan conforme el índice de Carr disminuye, y por lo tanto, tienen mayor probabilidad de presentar flujo. Tanto lo observado en el gráfico anterior, como en el gráfico VI.1, deben relacionarse además, con la forma y el arreglo cristalino que presentan los polvos, ya que este factor afecta directamente el flujo y la compactabilidad de un polvo; pues al ser los cristales estructuras geométricas, fluyen con mayor dificultad, y es debido a su mayor estado energético que presentan una pobre deformación para formar un comprimido.

Ahora bien, considerando de acuerdo a Ann W. Newman⁽⁵¹⁾ que el perfil de compactabilidad de un polvo sigue una tendencia logarítmica de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$\ln(V-V_i) = \ln(V_0-V_i) - Kc \cdot n \quad [1]$$

donde:

V= volumen ocupado por el polvo al golpe n

V_i = volumen final de compactación del polvo

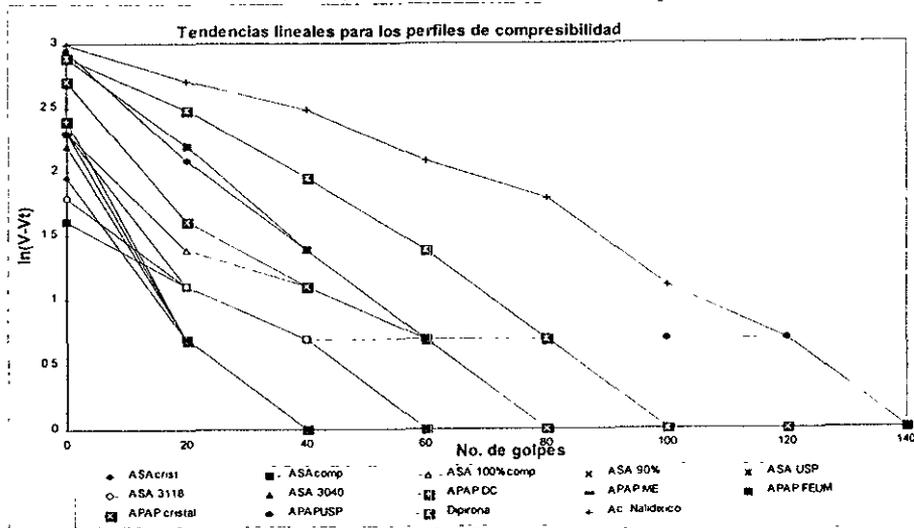
V_0 = volumen inicial del polvo

Kc= constante de compresibilidad del polvo

n= número de golpes

En el gráfico VI.3, se muestran las tendencias de los valores de $\ln(V-V_i)$ para todos los activos; así como una tabla de la nomenclatura de identificación para cada uno de ellos.

Gráfico VI.3, Tendencias lineales de todos los activos.



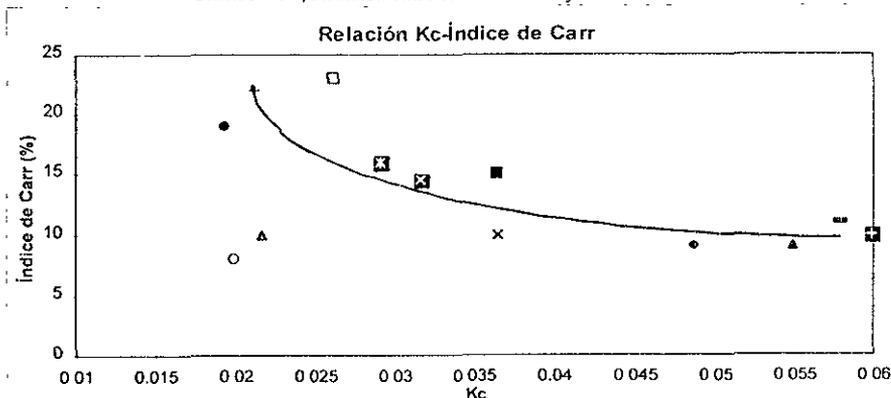
En la tabla VI.1, se muestra el valor de K_c , que corresponde a la pendiente de la ecuación lineal, así como las características de la regresión lineal para cada uno de los activos trabajados.

Tabla VI.1, Valores de K_c y de características de regresión lineal para todos los activos

Activo	K_c [m]	$\ln(V_0 - V_D)$ [b]	r	r^2
ASAcristSPB	0.0486478	1.8526409	-0.98649437	0.97317113
ASAcompSPB	0.0261689	1.6353662	-0.99419731	0.98842829
ASAcomp100%	0.0216029	2.0466531	-0.97544156	0.95148624
ASA90%	0.0365661	2.1205692	-0.97755201	0.95560794
ASAUSP	0.0365661	2.1205692	-0.97755201	0.95560794
ASA3040	0.0549306	2.0620695	-0.97804281	0.95656773
ASA3118	0.0199325	1.6521343	-0.96148749	0.92445818
APAPFEUM	0.0364241	2.8903717	-0.99960811	0.99921637
APAPcris	0.0316620	2.4883277	-0.98337507	0.96702654
APAPME	0.0575646	2.1498700	-0.97460822	0.94986118
APAPDC	0.0599474	2.2292951	-0.97159533	0.94399747
APAPUSP	0.0192645	2.5657685	-0.96291095	0.92719750
Dipirona	0.0291239	3.0229683	-0.99566817	0.99135501
Ac. Nalidixico	0.0211257	3.2102564	-0.98543392	0.97108000

La relación entre el valor de K_c , y el índice de Carr, velocidad de flujo y dureza de los activos, se observa en los gráficos VI.4 VI.5 y VI.6.

Gráfico VI 4, Relación entre el valor de K_c y el índice de Carr



ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

DISCUSIÓN

Gráfico VI.5, Relación entre el valor de Kc y la velocidad de flujo de todos los activos

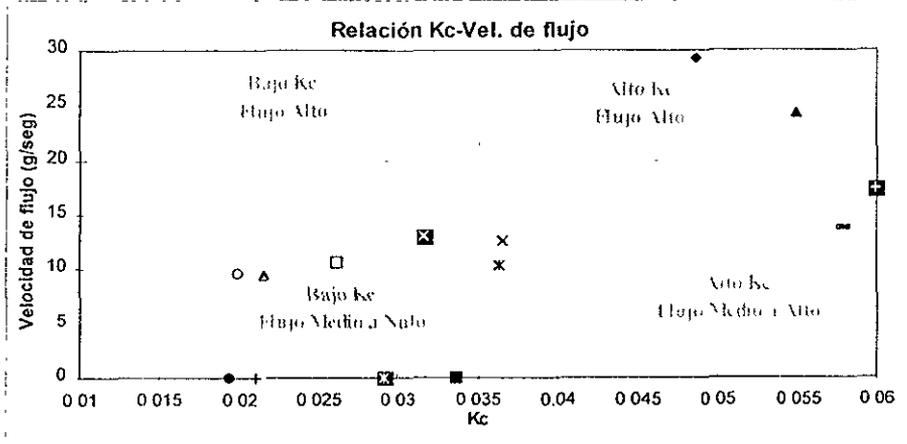
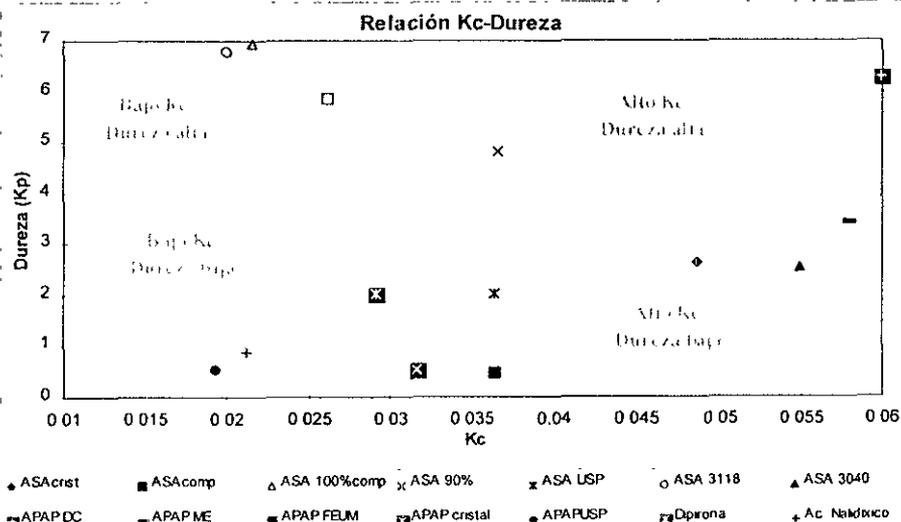


Gráfico VI.6, Relación entre el valor de Kc y la dureza (a 1.5 Tons) de todos los activos



- ASAcret ■ ASAcomp ▲ ASA 100%comp x ASA 90% x ASA USP ○ ASA 3118 ▲ ASA 3040
- APAP DC ■ APAP ME ■ APAP FELM ■ APAP cristal ● APAP USP ■ Dprona + Ac Naldixico

En el gráfico VI. 4, es posible observar de una manera cualitativa, que el valor del índice de Carr de cada uno de los activos disminuye conforme el valor de K_c aumenta; es decir, entre mas rápido es el acomodo de las partículas al golpearlas, mayor será la probabilidad de que el polvo presente flujo, de acuerdo al valor del Índice de Carr que este presenta. Lo anterior puede constatare en el gráfico VI.5, en el cual puede establecerse además unos cuadrantes similares a los mostrados en el gráfico VI.1, que permiten establecer que polvos con K_c menor a 0.04 presentarán un flujo medio a nulo, mientras que con valores superiores, presentarán flujo medio a alto. En el gráfico VI.6, no se observa ninguna tendencia; debido a la diferente naturaleza de los polvos. En los gráficos VI.7 y VI.8, se observan las tendencias de la relación K_c -Flujo y K_c -dureza para la aspirina; y en los gráficos VI.9 y VI.10, los correspondientes al acetaminofén.

Gráfico VI.7, Gráfico K_c vs Velocidad de flujo. Aspirina

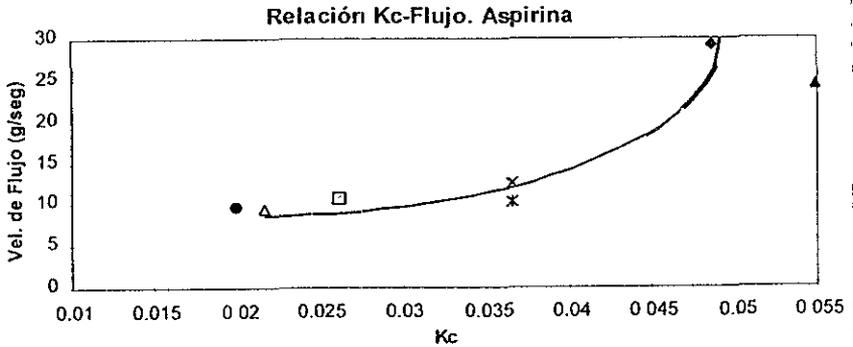


Gráfico VI.8, Gráfico K_c vs Dureza. Aspirina

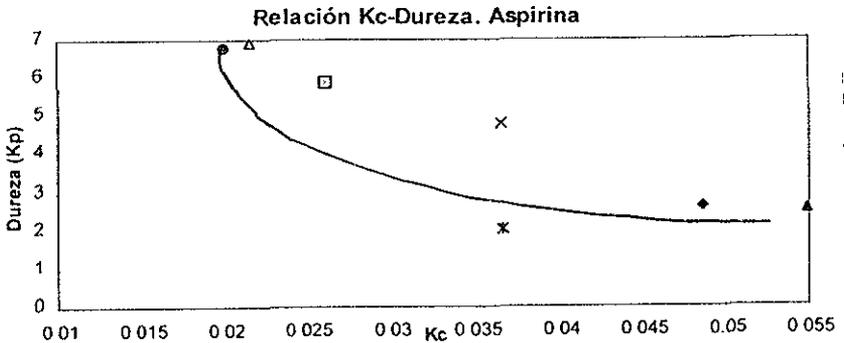


Gráfico VI.9, Gráfico Kc vs Velocidad de flujo. Acetaminofén

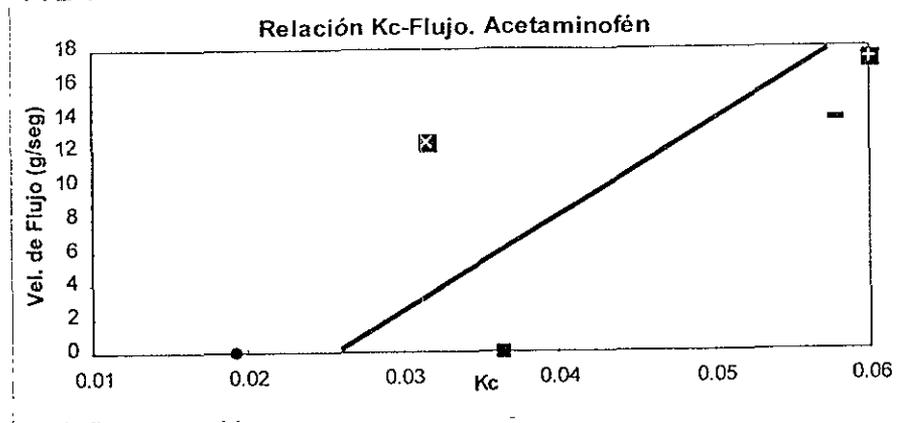
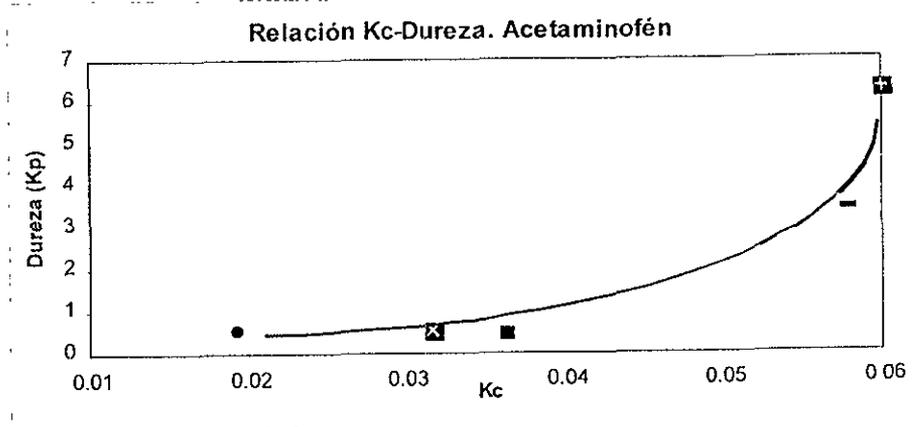


Gráfico VI.10, Gráfico Kc vs Dureza. Acetaminofén



Tanto en el caso de la aspirina como con el acetaminofén; al aumentar Kc, el flujo del polvo también aumenta; lo anterior es debido a que el valor de Kc refleja la velocidad con la que las partículas que conforman el polvo, desplazan el aire que se encuentra entre ellas, este desplazamiento dependerá a su vez de la forma y tamaño de las partículas; entre mayor sea la regularidad de las partículas, y el tamaño, la velocidad de compactación al golpear el polvo aumentará. Por lo tanto, es de esperarse que cuando el valor de Kc se incrementa, el flujo también aumente.

El aumento de la velocidad de flujo con respecto al aumento de K_c , no es lineal ni tiene la misma tendencia con la aspirina y el acetaminofén, debido a que el flujo dependerá también de otros factores, como lo es la naturaleza química del activo, su capacidad electrostática y su energía libre superficial^(33,36,40).

En el gráfico VI.8, se observa que conforme el valor de K_c aumenta, la dureza de las aspirinas disminuye; esto es debido principalmente a la forma de los diferentes tipos de aspirina; pues aquellos que no compactan rápidamente presentan una cierta cantidad de finos; mientras que las que compactaron a una mayor velocidad, fueron las que se encontraban en forma de cristales. Como es bien sabido, los polvos que se encuentran en forma cristalina forman comprimidos de muy baja dureza, debido a que en esta forma presentan una mayor resistencia a la deformación.

En la gráfica VI.10, se observa que el acetaminofén tiene un comportamiento contrario al de la aspirina, puesto que este principio activo se caracteriza por ser un polvo muy fino, y tener características de compactación muy bajas, además de que sus comprimidos presentan laminación⁽⁴⁵⁾. Los polvos finos del acetaminofén, debido a su tamaño y a que son electrostáticos y cohesivos, no compactan con rapidez, además de presentar una baja dureza. Los tipos de acetaminofén que presentaron mayor velocidad de compactación son los que ya han sido sometidos a tratamiento de microencapsulación y chilsonización (APAPME y APAPDC), y que por lo tanto, tienen una mayor dureza cuando son sometidos a un proceso de compresión.

Con respecto al comportamiento de la dipirona y al ácido nalidíxico, ambos son polvos extremadamente finos y cohesivos, que no presentan flujo, además por contar sólo con un tipo de cada uno de estos activos, no es posible realizar una análisis comparativo como los realizados con la aspirina y el acetaminofén.

CARACTERIZACIÓN DE LOS GRANULADOS

Como puede observarse en la tabla V.10, y en el gráfico V.7; los dos granulados trabajados, presentan características granulométricas muy similares respecto a velocidad de flujo y tamaño de partícula, siendo el granulado B, ligeramente menos denso que el A. Esta diferencia se ve reflejada en el gráfico V.8, donde puede observarse que el granulado B, reduce su volumen con una mayor velocidad que el granulado A, cuando son sometidos a un golpeteo.

El granulado A tiene como aglutinante Polivinilpirrolidona, mientras que en el granulado B se utilizó como aglutinante, un polímero derivado de los metacrilatos (Eudragit RL 30D); el primero, es un polímero ampliamente conocido por sus características aglutinantes, mientras que el Eudragit (comúnmente utilizado para recubrimientos de película), es un polímero cuya aplicación en esta área apenas comienza a investigarse^(32,34,35,36,37).

Las similitudes de los granulados en cuanto a tamaño promedio y distribución de tamaño de partícula, es debido a que ambos están constituidos básicamente por la misma fórmula; y las constantes de proceso en el equipo de lecho fluidizado durante la manufactura, fueron las mismas.

La diferencia observada entre los granulados en el perfil de compresibilidad, puede deberse a la energía libre superficial de cada aglutinante; ya que de acuerdo a R.C. Rowe, L. Zajic y G. Buckton ^(34,36), ésta se relaciona directamente con la cohesividad de las partículas obtenidas en la granulación; y si bien esta interacción entre partículas no se observa en el resto de las evaluaciones granulométricas, si es notoria en el perfil de compresibilidad. En base a lo anterior, es posible considerar que la energía libre correspondiente a la PVP, es mayor que la del Eudragit, pues la interacción interparticular en el granulado A, es también mas grande, por lo que su capacidad para desplazar el aire contenido dentro del polvo es menor.

CARACTERIZACIÓN DE MEZCLAS

Al realizar las mezclas de los activos con cada uno de los granulados, se observa que en la mayoría de los casos hay un aumento de la velocidad de flujo, excepto en la aspirina cristal de Sanofi Pharma Brasil, ya que en éste caso, disminuye tanto con el granulado A como con el B (tablas V.12, V.13, V.20, V.21, V.27 y V.28). Lo anterior, puede ser debido a que este activo, es el polvo cristalino (en forma de agujas) con mayor tamaño de todos los trabajados, y es precisamente el tamaño y la forma alargada de los cristales, la que dificulta su desplazamiento a través de un embudo.

El tamaño promedio de partícula, tiene un comportamiento aditivo, aumentando en los casos en los cuales el tamaño promedio del principio activo es menor, y viceversa.

El porcentaje de compresibilidad de las mezclas, aumenta en todos los casos, debido a que las partículas más finas de ambos granulados ocupan espacios interparticulares de los activos, y esto se refleja en la disminución del volumen ocupado por el polvo; lo anterior repercute también en la compactabilidad del activo, pues la capacidad de todos ellos para formar una tableta, aumenta conforme se incrementa la fuerza de compresión.

El efecto de los granulados sobre el flujo, la compresibilidad y la compactabilidad de los activos, es similar para ambos granulados, es decir, no se observan diferencias significativas en el comportamiento de las mezclas de un activo con granulado A y con granulado B (ver Apéndice A).

De los resultados obtenidos al realizar las mezclas, es posible asegurar que los activos que no pueden ser utilizados para compresión directa con los granulados son el ácido nalidíxico, y de los distintos tipos de acetaminofén: el USP, cristales y FEUM, debido a que todos estos activos no presentan flujo, tienen una densidad muy baja, y sus comprimidos no alcanzan durezas adecuadas. El acetaminofén cristales, si presenta flujo con las mezclas de granulado, pero no alcanza una buena dureza, y presenta laminación de sus comprimidos. La dipirona en mezcla fluye con dificultad, pero es factible que sus comprimidos alcancen una buena dureza.

Para la manufactura de comprimidos a diferentes porcentajes de granulado, en la tableteadora Stokes B2, se utilizaron sólo tres activos, estos fueron la aspirina cristal de Sanofi Pharma Brasil, la Dipirona, y el acetaminofén microencapsulado.

MANUFACTURA DE MEZCLAS

Con los tres activos, durante la optimización de lubricante y desintegrante, se observa un punto interesante, ya que existe una gran similitud en el porcentaje de ácido esteárico (o estearato de magnesio) y primojel (gráficos V.29, V.30, V.33, V.34, V.37 y V.38); el primero, se encuentra dentro del rango de porcentaje recomendado por la bibliografía (0.25-2.0%); el primojel se encuentra dentro del rango (1-20%), pero no coincide con el porcentaje óptimo recomendado (4%), ya que es menor a éste. El comportamiento de primojel, es prácticamente el mismo en las mezclas de cada granulado, con los tres activos trabajados, de lo anterior se deduce que su capacidad de hinchamiento es independiente de cualquiera de los excipientes o activos trabajados.

SISTEMAS GRANULADOS DE USO MÚLTIPLE

DISCUSIÓN

El aumento del porcentaje de granulado, ya sea A o B, incrementa la velocidad de flujo de la mezcla, esto sucede con el acetaminofén y la dipirona, sin embargo con la aspirina no sucede así, debido a que este activo (como ya se mencionó anteriormente) es el que presenta los cristales mas grandes. El efecto mencionado, puede observarse en los gráficos VI.11 y VI.12

Gráfico VI,11, Efecto del granulado A sobre la velocidad de flujo

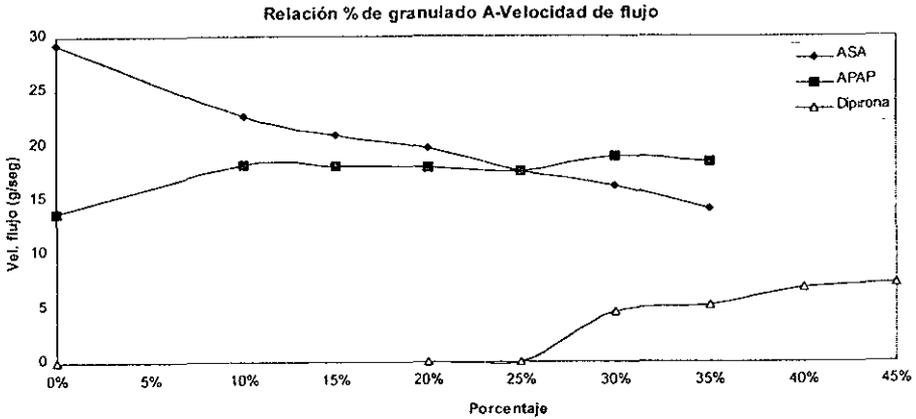
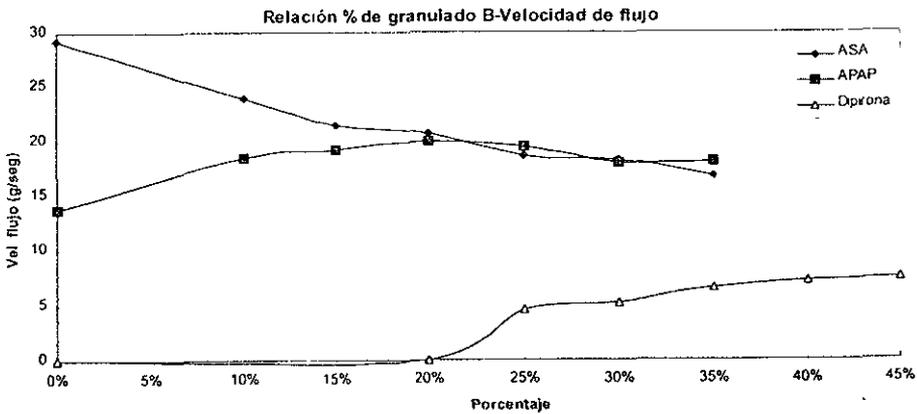


Gráfico VI,12, Efecto del granulado B sobre la velocidad de flujo



El aumento en la velocidad de flujo, es atribuible a las partículas finas contenidas dentro de cada granulado, así como al efecto lubricante del estearato de magnesio, ya que el ácido esteárico no mejora el flujo de las mezclas de aspirina.

Considerando que los perfiles de compresibilidad mostrados en los gráficos V.31, V.32, V.35, V.36, V.37 y V.38; siguen el mismo comportamiento descrito anteriormente (ecuación [1]), y calculando los valores correspondientes a la ecuación lineal, para cada porcentaje de las mezclas de granulado A y B con cada uno de los activos, se obtienen las tablas VI.2 y VI.3

Tabla VI.2, Valores de Kc para las mezclas de activo con Granulado A

Porcentaje Granulado A	Kc [m]	ln (V0-Vt) [b]	Aspirina	
			r	r ²
10	0.04073934	2.36326712	-0.992653	0.9853592
15	0.04192165	2.41783104	-0.989892	0.9798862
20	0.03158647	2.51423073	-0.985906	0.9720446
25	0.02041507	2.29634088	-0.943820	0.8907966
30	0.02170376	2.42337348	-0.947443	0.8976491
35	0.02777104	2.60051259	-0.960690	0.9229245
Acetaminofén				
10	0.03498569	2.04681684	-0.982264	0.9648424
15	0.02674398	1.95962541	-0.945815	0.8945663
20	0.02769721	2.01682352	-0.938406	0.8806066
25	0.04050157	2.30422418	-0.965262	0.9317307
30	0.03054624	2.39907032	-0.964330	0.9299328
35	0.03119162	2.43779344	-0.960945	0.9234147
Dipirona				
20	0.02628667	2.94647196	-0.988163	0.9764665
25	0.03896896	3.10775915	-0.998487	0.9969755
30	0.03849241	3.02500637	-0.998662	0.9973260
35	0.01954772	2.55653291	-0.953568	0.9092911
40	0.02301169	2.5630127	-0.958125	0.9180040
45	0.02327752	2.58494357	-0.955037	0.9120957

DISCUSIÓN

Tabla VI.3, Valores de Kc para las mezclas de activo con Granulado B

Porcentaje- Granulado A	Kc [m]	ln (V0-Vt) [b]	r	r ²
Aspirina				
10	0.0385226	2.4321628	-0.989798	0.9797006
15	0.0294305	2.3544416	-0.991651	0.9833711
20	0.0169128	2.2829120	-0.969934	0.9407717
25	0.0166515	2.5778238	-0.972157	0.9450886
30	0.0156377	2.4389579	-0.972105	0.9449882
35	0.0267442	2.7101256	-0.989930	0.9799615
Acetaminofén				
10	0.0379958	2.1872863	-0.973131	0.9469036
15	0.0419394	2.4192970	-0.990098	-0.9802950
20	0.0430516	2.4711726	-0.987563	0.9752815
25	0.0440865	2.5194676	-0.985092	0.9704066
30	0.0450546	2.5646446	-0.982708	0.9657143
35	0.0317979	2.4741682	-0.957736	0.9172586
Dipirona				
20	0.0289170	2.9814395	-0.997385	0.9947772
25	0.0384811	3.0784851	-0.997850	0.9957049
30	0.0394342	3.1356712	-0.998924	0.9978488
35	0.0314320	2.8792343	-0.977979	0.9564426
40	0.0148861	2.5772893	-0.935091	0.8743951
45	0.0207931	2.6907035	-0.949972	0.9024454

El valor de Kc disminuye conforme aumenta el porcentaje de granulado, debido a que las partículas finas de los mismos, ocupan espacios interparticulares del activo, y este acomodo necesitará de un mayor número de golpes en comparación de cuando el granulado no esta presente; el aumento del valor de Kc, bien podría representar el porcentaje óptimo del granulado en la mezcla, puesto que en este caso, la proporción óptima entre los diversos tamaños de partícula, permite el acomodo rápido de las partículas sin necesitar demasiados golpes.

Pero además del valor de Kc, es necesario considerar la dureza que presentan los comprimidos de cada una de las mezclas; en los gráficos VI.13 VI.14, se muestra la forma en la que el porcentaje de granulado, afecta la dureza promedio de los comprimidos obtenidos.

Como puede observarse, la dureza de los comprimidos aumenta conforme se incrementa el porcentaje de ambos granulados, y la dureza que pudiera considerarse como óptima, no coincide en todos los casos con los porcentajes en los cuales el valor de K_c es alto.

Gráfico VI.13 Efecto del porcentaje de granulado A sobre la dureza de todos los activos

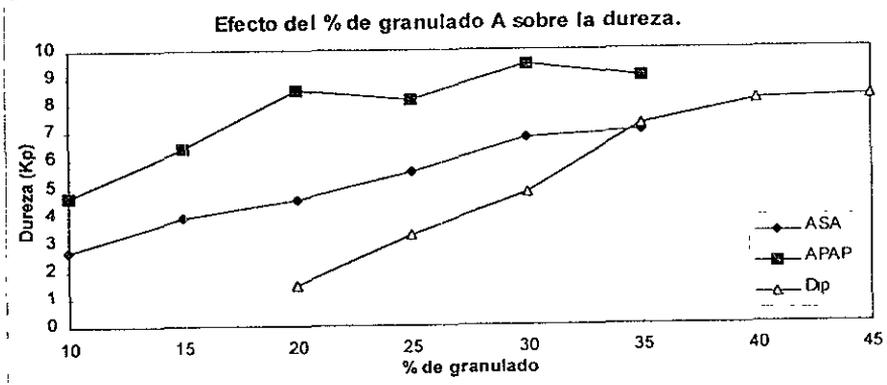
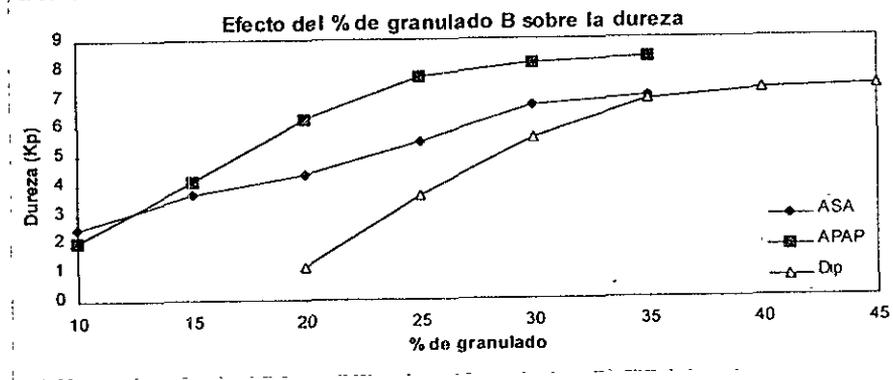
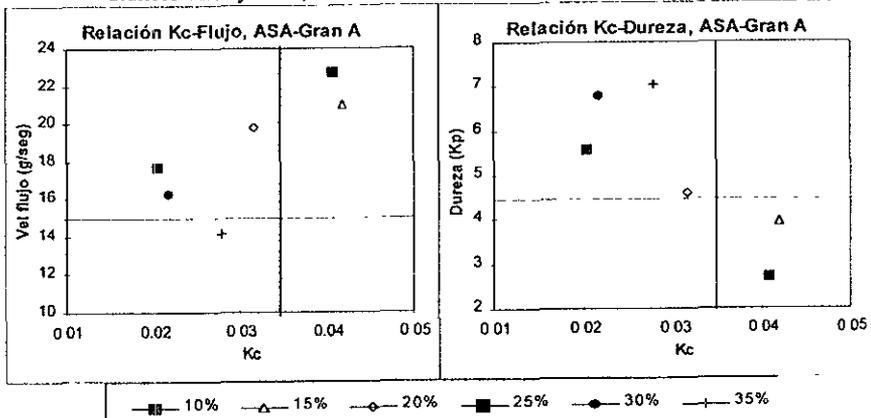


Gráfico VI.14, Efecto del porcentaje de granulado B sobre la dureza de todos los activos

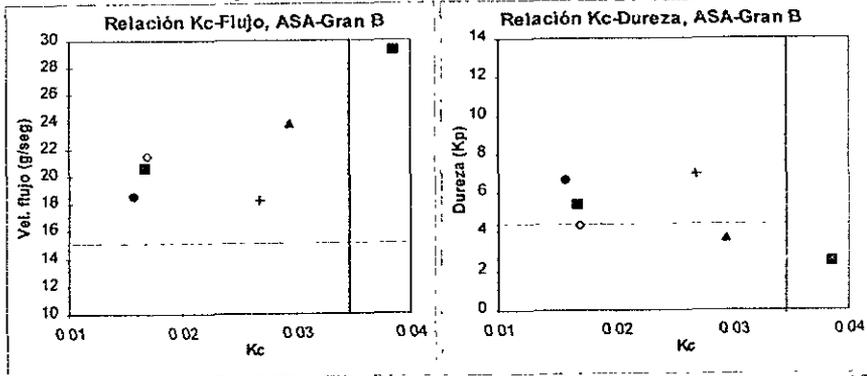


En los gráficos siguientes, se muestra la manera en la que se relaciona el valor de K_c con el flujo y la dureza de cada mezcla. En los gráficos, la línea vertical se encuentra en el valor de 0.035 de K_c , el cual, como ya se realizó anteriormente, establece una referencia para el flujo del polvo; la línea horizontal marca el valor considerado como mínimo para que la manufactura se realice de manera satisfactoria; así, considerando los cuadrantes resultantes encontramos que el valor de K_c óptimo para la mezcla Aspirina-Granulado A corresponde a un porcentaje comprendido entre 20 y 35% (gráficos VI.15 y VI.16).

Gráficos VI.15 y VI.16, Relación entre K_c , dureza y flujo. ASA-Granulado A



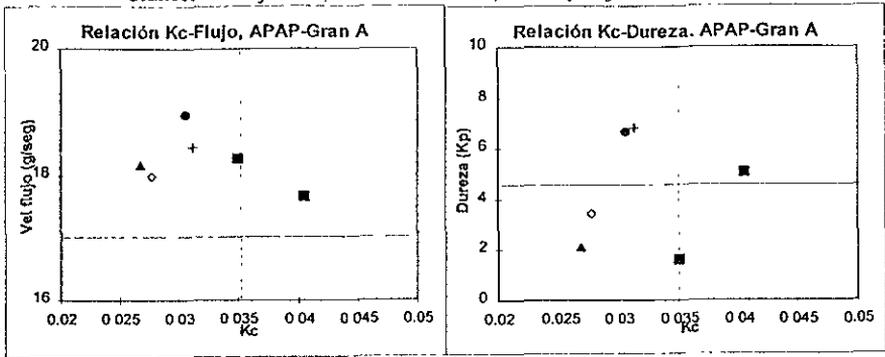
Gráficos VI.17 y VI.18, Relación entre K_c , dureza y flujo. ASA-Granulado B



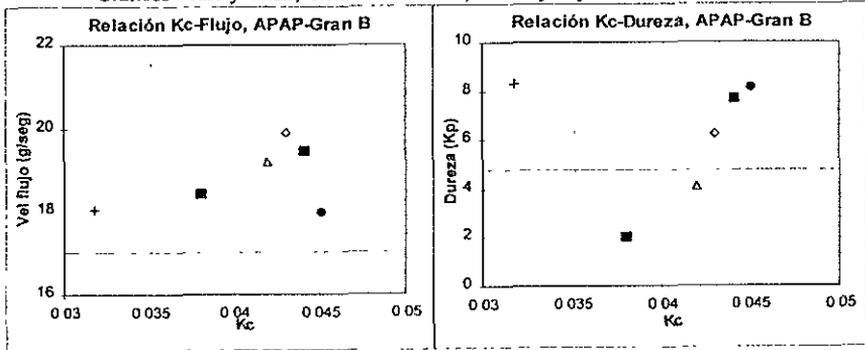
Siguiendo el mismo razonamiento para todas las mezclas mostradas en los gráficos siguientes, se obtienen los porcentajes de granulado óptimo para cada activo. Los resultados se resumen en la tabla VI.4.

SISTEMAS GRANULADOS DE USO MÚLTIPLE
DISCUSIÓN

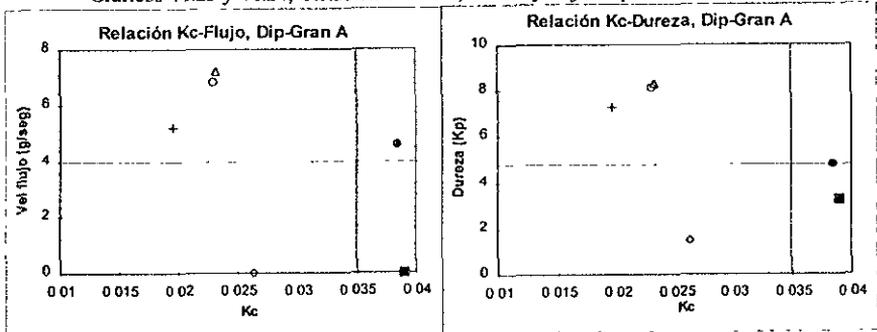
Gráficos VI.19 y VI.20, Relación entre Kc, dureza y flujo. APAP-Granulado A



Gráficos VI.21 y VI.22, Relación entre Kc, dureza y flujo. APAP-Granulado B



Gráficos VI.23 y VI.24, Relación entre Kc, dureza y flujo. Dipirona-Granulado A



DISCUSIÓN

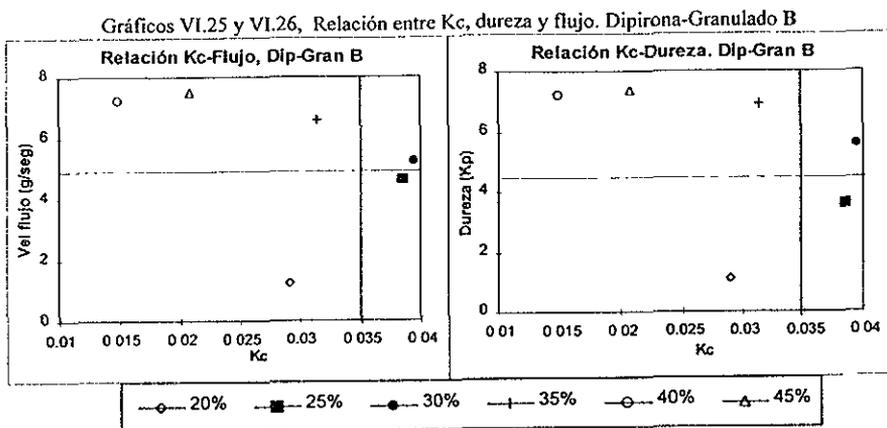


Tabla VI.4, Proporciones óptimas de granulado-activo

Principio Activo	Granulado A		Granulado B	
	Kc	% granulado	Kc	% granulado
Aspirina	<0.035	20-35	<0.035	25-35
Acetaminofén	>0.035	25	<0.035	35
Dipirona	<0.035	35-45	<0.035	35-45

En la tabla VI.4, se observa que el valor de Kc que establece las mayores diferencias en comportamiento de las mezclas, es el mismo que el de los gráficos VI.5 y VI.6 (Kc=0.035), el cual establece un indicativo del flujo y la dureza que la mezcla presentará; en la mayoría de los casos, el valor de Kc óptimo es menor a 0.035, excepto en la mezcla APAP-Granulado A, en la cual sucede lo contrario.

Como puede observarse, en este caso el comportamiento es inverso al de los gráficos VI.5 y VI.6, en los cuales el mejor flujo lo presentan los polvos cuyo Kc es mayor a 0.035.

Hasta aquí, se obtienen 3 posibles fórmulas de tabletas con cada granulado; sin embargo, para tratar de entender mejor el comportamiento de las mezclas de granulado y cada activo, es necesario hacer algunas consideraciones.

Analizando los gráficos VI.13 y VI.14, se observa que el comportamiento de la dureza al aumentar el porcentaje de granulado, sigue básicamente una tendencia lineal, para posteriormente mantenerse en una etapa en la cual el cambio de dureza con respecto al porcentaje es poco significativo.

Si consideramos que la fase lineal para todos los activos, esta dada por la ecuación:

$$D = D_0 + K_g G \quad [2]$$

Donde:

D = Dureza promedio de las tabletas (Kp).

D₀ = Dureza obtenida con el menor porcentaje de granulado.

K_g = Constante característica del granulado con el activo (en Kp).

G = Porcentaje del granulado

En la tabla VI.5, se resumen las características de las ecuaciones lineales de cada activo, así como los valores correspondientes y el número de datos iniciales considerados para la regresión.

Tabla VI.5. Características de las ecuaciones lineales de cada activo. % granulado-dureza

Aspirina					
	K _g (Kp) [m]	D ₀ (Kp) [b]	r	r ²	n
Granulado A	0.195698	0.801280	0.995103597	0.990231168	5
Granulado B	0.203464	0.446520	0.995338075	0.990697883	5
Acetaminofén					
	K _g (Kp) [m]	D ₀ (Kp) [b]	r	r ²	n
Granulado A	0.258634	-1.38376	0.984226221	0.968701254	5
Granulado B	0.382092	-1.65611	0.996661000	0.993333315	4
Dipirona					
	K _g (Kp) [m]	D ₀ (Kp) [b]	r	r ²	n
Granulado A	0.376664	-6.16866	0.994277298	0.988587345	4
Granulado B	0.386226	-6.33904	0.991149746	0.982377819	4

La dureza de los comprimidos, depende de forma directa del porcentaje de granulado; de tal manera que la dureza aumentará al inicio, de forma lineal al incrementar el porcentaje de granulado, siendo mayor cuando se trabaja con el granulado B, pues tiene un mayor valor de K_g en todos los casos.

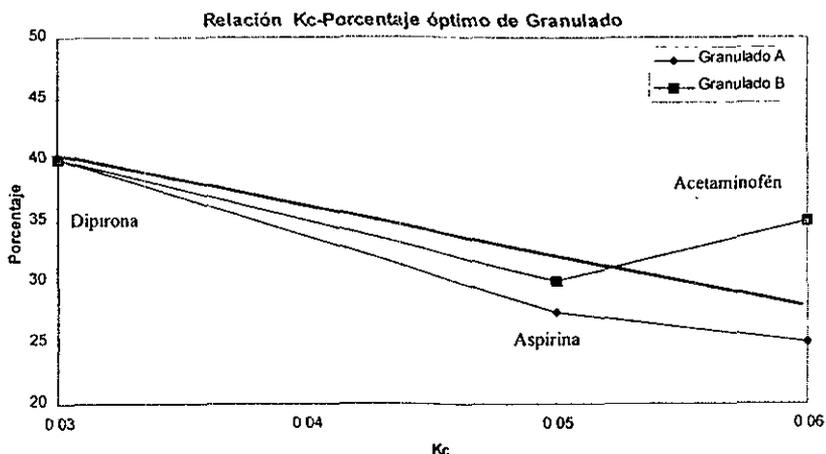
De lo anterior se deduce que la capacidad como aglutinante del Eudragit, es mayor que la de la PVP, puesto que proporciona una mayor dureza con un menor porcentaje de granulado, por lo cual, la mezcla alcanza más rápidamente su dureza máxima (lo anterior puede confirmarse en el análisis del apéndice A).

La diferencia más significativa entre los valores de Kg de cada granulado, se observa con el acetaminofén. Lo anterior bien puede ser debido a las interacciones intermoleculares que se dan entre el activo y el aglutinante, puesto que la similitud en la estructura básica de dos sustancias, juega un papel importante en la aportación de posibles interacciones de tipo puentes de hidrógeno y fuerzas de Van der Waals_(30,31,47); lo que favorece la formación del comprimido; sin embargo, en ocasiones más que una similitud, sólo se requiere que las moléculas de las sustancias se "acoplen" entre sí, favoreciendo su interacción.

Ahora bien, si consideramos que el porcentaje óptimo de granulado para cada activo depende de sus características micromeríticas, es posible que exista una relación entre el valor de Kc al considerarla como un parámetro de caracterización micromerítica, y el porcentaje óptimo del granulado para cada activo.

En el gráfico VI.25, se observa la relación existente entre el valor de Kc, y el porcentaje óptimo de granulado para cada activo (en los casos en los cuales se trataba de un rango, se consideró el valor promedio).

Gráfico VI.25, Relación entre Kc y Kg de los activos trabajados



Como puede observarse en el gráfico anterior, el porcentaje óptimo de granulado para cada activo, disminuye conforme el valor de K_c aumenta. Lo anterior coincide con lo observado en la relación entre la K_c y el flujo que presentan los polvos, en los cuales, a valores altos de K_c (mayores a 0.035) existe mayor probabilidad de buen flujo.

Ambos granulados, tienen un comportamiento similar, sin embargo, cuando la K_c aumenta el porcentaje requerido por el granulado A es menor que el del granulado B. La mayor diferencia en cuanto a porcentaje de granulado, se observa con el acetaminofén; esta diferencia se manifiesta también en el valor de K_g , lo cual ya fue discutido anteriormente.

Así, se deduce que los activos que presentan valores de constante de compresibilidad bajos, requerirán de un mayor porcentaje del granulado, debido a sus pobres características de compactación, debido a que los activos con K_c pequeñas, son polvos cohesivos que dan como resultado comprimidos de baja dureza.

La línea gris del gráfico VI.25, indica la tendencia de la disminución de porcentaje de granulado conforme aumenta la K_c . La tendencia del gráfico VI.25, bien puede utilizarse para interpolar los valores de K_c de cualquier otro activo, y con ello predecir el porcentaje de granulado que dicho activo requerirá para que pueda obtenerse una mezcla de polvo que presente un flujo aceptable y pueda dar como resultado, comprimidos de dureza adecuada.

Obviamente, la utilización del gráfico VI.25 para predecir el porcentaje óptimo de granulado para el activo que quisiera interpolarse, sólo aplica con los granulados trabajados en el presente estudio; y un granulado de fórmula o proceso de manufactura diferentes, requerirá de un gráfico distinto, el cual puede dar como resultado una tendencia similar o totalmente diferente.

TABLETAS CON BAJO CONTENIDO DE ACTIVO

Cuando se trabajan principios activos de baja dosis, generalmente la formulación de las tabletas se realiza por compresión directa, pues aprovechando el bajo porcentaje en el cual el activo será formulado, permite que las características de flujo y compactabilidad dependan directamente de los excipientes; sin embargo, el principal problema en estos casos, es que el tamaño de partícula y la densidad del principio activo, no es similar a la de los excipientes, por lo que durante la compresión, puede presentarse un demezclado que provocará que las tabletas no sea uniformes en su contenido del fármaco. Como puede observarse en la tabla V.63; los dos granulados cumplen con la uniformidad de contenido al utilizar rojo #40 como principio activo; esto es debido a que la distribución de tamaño de partícula de ambos granulados contienen una cierta cantidad de finos (gráfico V.7), lo cual favorece la distribución de partículas finas y poco densas, evitando así el demezclado₍₃₈₎.

CONCLUSIONES

VII. CONCLUSIONES

- * Las características de un comprimido, tales como dureza, friabilidad y desintegración, dependen en gran medida de todos los componentes de la formulación, activo(s) y excipientes; sin embargo, cuando se trabaja con fármacos cuya cantidad por tableta es considerable, dichas características dependerán básicamente del principio activo; por lo cual, es necesario realizar un estudio mas a fondo sobre que tipo de fármaco es el más adecuado para una formulación.

- * El valor de la constante de compresibilidad (K_c), de un polvo, es un parámetro que no se utiliza mucho cuando se realiza el estudio de polvos y/o granulados; sin embargo, ésta bien puede ser utilizada como un indicativo del comportamiento del polvo para fluir y compactarse en una tableta; y por lo tanto, puede ser usada en el desarrollo de nuevas formulaciones.

- * El valor de K_c , será indicativo de la dureza que cada granulado o mezcla de polvos presentará al ser sometido a compresión; aunque no es un indicativo cuantitativo del valor de dureza que tendrán los comprimidos; siendo preferibles polvos con valores de K_c menor a 0.035.

- * Los dos granulados desarrollados en el presente estudio, demostraron poseer excelentes propiedades de flujo y compactación; sin embargo, el Eudragit demostró tener mejores características como aglutinante.

- * Se obtuvieron dos granulados con los cuales se desarrollaron seis posibles fórmulas de tabletas, utilizando sólo tres de los catorce activos en estudio, por lo cual es posible concluir que los granulados de uso múltiple son sistemas viables, cuyo desarrollo dependerá básicamente de los estudios futuros que se realicen en este campo; y representan una alternativa de desarrollo de formulaciones, cuyo fin es el disminuir los costos y el tiempo que en esta área comúnmente se aplica.

REFERENCIAS

VIII. REFERENCIAS

1. Metin Çelik. "The Past, Present, and Futur of Tableting Technology". Drug Dev. And Ind. Pharm. 22(1), 1-10 (1996)
2. R.C. Moreton. "Tablet excipients to the year 2001: A Look into the Crystal Ball". Drug Dev. And Ind. Pharm. 22(1), 11-23 (1996)
3. S. Bouckaert, D.L. Massart, B. Massart, J.P. Remon. "Optimization of a Granulation Procedure for a Hydrophilic Matrix using Experimental Design". ". Drug Dev. And Ind. Pharm. 22(4), 321-327 (1996)
4. Alan Royce, Jiwaji Suryawanshi, Udayan Shah, Krishna Vishnupad. "Alternative Granulation Technique: Melt Granulation". ". Drug Dev. And Ind. Pharm. 22(9&10), 917-924 (1996)
5. Lachman L, Lieberman H., Schwartz J.. "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Vol. 1" 3ª de., Edit. Marcel Decker. U.S.A. pag. 75-130. (1993)
6. R. Gordon, D. Fonner. En "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Vol. 1" 3ª de., Edit. Marcel Decker. U.S.A. pag. 225-245. (1993)
7. A. Royce, J. Suryawanshi. "Alternative Granulation techniques: Melt Granulation" 1992 AAPS Eastern Regional Meeting Poster No. 48. (1992)
8. J. Suryawanshi, R. Sandry, A. Royce, U. Shah. "Process characterization of a wax granulation technique in a high shear mixer" 1994 AAPS Eastern Regional Meeting Poster No. 117. (1994)
9. David Jones. "Air Suspension coating for multiparticulates". Drug Dev. And Ind. Pharm. 20(20), 3175-3206 (1994)
10. Satoru Watano, Hidep Takashima, Yoshinobu Sato, Teruhito Yasumoto, Kei Miyanami. "Measurement of moisture content by IR sensor in fluidized bed granulation. Effects of operating variables on the relationship between granule misture content and absorbance of IR spectra". Chem. Pharm. Bull. 44(6) 1267-1269 (1996).

11. Kangwen Lin, Garnet E. Peck. "Development of agglomerated talc. I. Evaluation of fluidized bed granulation parameters on the physical properties of agglomerated talc". *Drug Dev. And Ind. Pharm.* 21(4), 447-460 (1995)
12. A. Dussert, D. Chulia, C. Jeannin, P. Ozil. "Parametric study of fluidized-bed granulation of a low density micronized powder". *Drug Dev. And Ind. Pharm.* 21(12), 1439-1452 (1995)
13. D. Geldart. *Powder Technology.* 19(133). 1978.
14. Queb R., V.H.. "Desarrollo y optimización de una formulación en lecho fluido de un analgésico antipirético en tabletas". Tesis de Licenciatura QFB. FESC-UNAM. México. (1995)
15. Campbell Robert J. "Fluid bed control based on Moisture content". Suplemento de Vector Corp., Marion Iowa U.S.A. (1990)
16. Olsen Kenneth W. "Batch Fluid bed processing equipment. A design overview: Part I". *Pharm Tech. Int. No. 1.* 34-36. (1989)
17. Rankell Albert S., Scott Morton W., "Continuous production of tablet granulations in a fluidized bed II". *J. Pharm. Sci.* 53(3) 320-324 (1994)
18. Liftman H. "An overview of flow regimes in fluidized beds". *Inst. Chem. Engrs.* 4(1), 56-59. (1993)
19. Propst Cecil W. "Granulation and drying techniques" Suplemento de Lewis/Home company, 319 South Fourth, St. Louis Missouri. pag 2-22. (1993)
20. Carstensen J.T., Zoglio M.A. "Tray drying of pharmaceutical wet granulations". *J. Pharm. Sci.* 71(1) 34. (1982)
21. Schaeffer, O. Worts. "III Effects of inlet air temperature and liquid flow rate on granule size and granule distribution". *Arch. Chem. Sci.* 6th Dec. Pag. 14-25. (1978)
22. W. Olsen Kenneth. "Batch Fluid bed processing equipment. A design overview: Part II". *Pharm. Tech. No. 6,* 39-46. (1989).

23. Rowley Fred A. "Effects of the bag-shaking cycle on the particle size distributions of granulations". *J. Pharm. Sci.* 71(1) (1992)
24. Satoru Watano, Toru Fukushima, Kei Miyanami. "Heat transfer and granule growth rate in fluidized bed granulation". *Chem. Pharm. Bull.* 44(3) 572-576 (1996)
25. Y. Miyamoto, S. Ogawa, M. Miyajima, H. Sato, K. Takayama, T. Nagai. "An evaluation of process variables in wet granulation". *Drug Dev. And Ind. Pharm.* 21(19), 2213-2225 (1995)
26. R. Renoux, J. A. Demazieres, J.M. Cardot, J.M. Aiache. "Experimentally designed optimization of direct compression tablets". *Drug Dev. And Ind. Pharm.* 22(2), 103-109 (1996)
27. D. Vojnovic, M. Moneghini, D. Chicco. "Nonclassical experimental design applied in the optimization of a Placebo granulate formulation in high shear mixer" *Drug Dev. And Ind. Pharm.* 22(9&10), 997-1004 (1996)
28. E. Doelker, D. Massuelle, F. Veuillez, P. Humbert-Droz. "Morphological, packing, flow and tableting properties of new Avicel types". *Drug Dev. And Ind. Pharm.* 21(6), 643-661 (1995)
29. D. Vojnovic, M. Moneghimi, F. Rubessa. "Experimental design for a granulation process with 'A priori' criterias". *Drug Dev. And Ind. Pharm.* 21(7), 823-831 (1995)
30. Jiménez C., O. "Desarrollo de un granulado universal para principios activos de baja concentración por compresión directa". Tesis de licenciatura, QFB. FESC-UNAM. México (1991).
31. Jiménez O., E. "Estudio del proceso de manufactura por granulación húmeda de un antiinflamatorio hecha en un sistema de lecho fluido". Tesis de licenciatura, QFB. FESC-UNAM. México (1993)
32. Nkere K. Ebube, Ahmed H. Hikai, Christy M. Wyadnt, Don C. Beer. "Effect of Drug, Formulation, and process variables on granulation and compaction characteristics of heterogeneous matrices: Part II. HPMC and PVP systems". *Drug Dev. And Ind. Pharm.* 22(7), 561-567 (1996)

33. Graham Buckton. "The estimation and application of surface energy data for powdered systems". *Drug Dev. And Ind. Pharm.* 22(7), 561-567 (1996)
34. Lovorka Zajic, Graham Buckton. "The use of surface energy values to predict optimum binder selection for granulations". *Int. J. Pharm.* 59, 155-164 (1990)
35. R. C. Rowe. "Polar/non polar interactions in the granulation of organic substrates with polymer binding agents". *Int. J. Pharm.* 56, 117-124. (1989)
36. R. C. Rowe. "Binder-substrate interactions in granulation: a theoretical approach based on surface free energy and polarity". *Int. J. Pharm.* 52, 149-154. (1989)
37. C.W. Symecko, C.T. Rhodes. "Binder functionality in tableted systems". *Drug Dev. And Ind. Pharm.* 21(9), 1091-1114 (1995)
38. Estrada F., L. "Desarrollo de una tableta de Dipirona por compresión directa utilizando técnicas alternativas de diseño de experimentos". Tesina de especialidad. FESZ-UNAM. (1997)
39. J. B. Schwartz, N.H. Nguyen, R.L. Schnaare. "Compaction studies on beads: Compresión and consolidation parameters". *Drug Dev. And Ind. Pharm.* 20(20), 3105-3129 (1994)
40. P.J. Sheskey, R. T. Robb, R.D. Moore, B.M. Boyce. "Effects of lubricant level, method of mixing, and duration of mixing on a controlled-release matrix tablet containing HPMC". *Drug Dev. And Ind. Pharm.* 21(19), 2151-2165 (1995)
41. A. Delacourte, J. C. Guyot, P. Colombo, P.L. Catellani. "Effectiveness of lubricants and lubrications and lubrication mechanism in tablet technology". *Drug Dev. And Ind. Pharm.* 21(19), 2187-2199 (1995)
42. C. Wang, G. Zhang, N.H. Shah. "Compaction properties of spheronized binary granular mixtures". *Drug Dev. And Ind. Pharm.* 21(7), 753-779 (1995)
43. O.D. Opota, J. Joachim, H. Maillols. "Effect of temperature on characteristics of HPMC tablets prepared by wet granulation". *Drug Dev. And Ind. Pharm.* 22(4), 185-188 (1996)

44. G. Duschler, W. Carius, K.H. Bauer. "Single-step granulation method with microwaves: preliminary studies and pilot scale results". *Drug Dev. And Ind. Pharm.* 21(14), 1599-1610 (1995)
45. Evone S. Ghaly, Nanette R. Ruiz. "Compressibility characteristics of matrices prepared with ethylcellulose aqueous dispersion". *Drug Dev. And Ind. Pharm.* 22(2), 91-95 (1996)
46. G.K. Bolhuis, K. Zuurman. "Tableting properties of experimental and commercially available lactose granulations for direct compression". *Drug Dev. And Ind. Pharm.* 21(18), 2057-2071 (1995)
47. C. Andrès, A. Ndiaye, C. Thomas, A. Tromelin, B. Chaillot, V. Pourcelot "Influence of the parameters molecular structure and granularity on the compactability of a powder". *Drug Dev. And Ind. Pharm.* 21(16), 1875-1885 (1995)
48. Coenraad F. Lerk. "Consolidation and compaction of Lactose". *Drug Dev. And Ind. Pharm.* 19(17&18), 2359-2398 (1993)
49. E. Doelker. "Comparative compaction properties of various microcrystalline cellulose types and generic products". *Drug Dev. And Ind. Pharm.* 19(17&18), 2399-2471 (1993)
50. S.S.A. "Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos". Sexta Edición. México (1995).
51. Ann W. Newman. "Micromeritics". Chapter 9 of *Physical Characterization of Pharmaceutical Solids*. 1st Edition. Marcel Decker USA. 70(253-280). (1995).

APÉNDICE

APÉNDICE A

Análisis de varianza de velocidad de flujo y dureza.
Mezclas de Activos con Granulados A y B.

Tablas de Datos

FLUJO (g/seg)			DUREZA (Kp) (a 1.5 Tons)		
Activo	Granulado A	Granulado B	Activo	Granulado A	Granulado B
ASAcristSPB	16.24	18.19	ASAcristSPB	10.06	11.46
ASAcompSPB	11.93	13.24	ASAcompSPB	7.68	7.37
ASAcomp100%	14.33	15.79	ASAcomp100%	8.57	9.69
ASA90%	14.94	20.24	ASA90%	8.51	9.68
ASAUSP	9	9.89	ASAUSP	9.27	9.447
ASA3040	16.87	17.53	ASA3040	9.93	9.79
ASA3118	11.68	16.24	ASA3118	8.74	11.08
APAPFEUM	0	0	APAPFEUM	1.427	1.853
APAPcrist	8.342	8.022	APAPcrist	1.795	2.146
APAPME	18.949	17.991	APAPME	4.983	4.586
APAPDC	17.712	16.664	APAPDC	11.543	11.473
APAPUSP	0	0	APAPUSP	1.563	2.109
Dipirona	6.8	7.2	Dipirona	6.653	6.716
AC. Nalidixico	0	0	AC. Nalidixico	2.754	3.697

Análisis para velocidad de flujo:

Por filas:

Ho: Los resultados de velocidad de flujo entre los activos, son iguales

Ha: Al menos uno de los datos de velocidad de flujo de los activos, es distinto

Por columnas:

Ho: Los resultados de velocidad de flujo entre los granulados, son iguales

Ha: Los resultados de velocidad de flujo entre los granulados, no son iguales

En ambos casos, se rechaza Ho, si el valor de F es mayor que el valor crítico para F

APÉNDICE A

Análisis de Varianza para velocidad de flujo

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	1263.4047	13	97.1850	55.3773	3.3871E-09	2.57692534
Columnas	7.2055	1	7.2055	4.1058	0.063763011	4.667185749
Error	22.8145	13	1.7550			

Total	1293.4247	27
-------	-----------	----

Por lo tanto: Para filas, se rechaza H_0
 Para columnas, no se rechaza H_0

Análisis para dureza:

Por filas.

H_0 : Los resultados de dureza entre los activos, son iguales

H_a : Al menos uno de los datos de dureza de los activos, es distinto

Por columnas:

H_0 : Los resultados de dureza entre los granulados, son iguales

H_a : Los resultados de dureza entre los granulados, no son iguales.

En ambos casos, se rechaza H_0 , si el valor de F es mayor que el valor crítico para F

Análisis de Varianza para dureza

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	331.5647	13	25.5050	85.9190	2.09321E-10	2.57692534
Columnas	2.0732	1	2.0732	6.9840	0.020290813	4.667185749
Error	3.8590	13	0.2968			

Total	337.4970	27
-------	----------	----

Por lo tanto: Para filas, se rechaza H_0
 Para columnas, se rechaza H_0