



**Universidad Nacional Autónoma
de México.**

**Facultad de Estudios Superiores
Cuautitlán.**

**“APLICACIÓN DE UN NUEVO TIPO DE
CELULOSA MICROCRISTALINA DE BAJA
HUMEDAD (Avicel® PH-200 LM) EN LA VÍA DE
GRANULACIÓN SECA POR HUMEDAD
ACTIVADA (MADG) PARA LA FABRICACIÓN
DE COMPRIMIDOS DE ACETAMINOFEN.”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO.

PRESENTA:

FLAVIO GUZMÁN SALAZAR.

ASESOR:

DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez.

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO DE MEX.

2010.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Agradecimientos.

Dedicatorias.

Índice General.

Capítulo 1. Tabletas.	1
1.1. Tabletas.....	2
1.2. Formulación de comprimidos. Excipientes y sus funcionalidades.....	2
1.3. Diluentes o “Filler”	4
1.4. Aglutinantes.....	5
1.5. Desintegrantes.	8
1.6. Agentes antifriccionales.....	11
1.7. Otros excipientes.	13
1.8. Propiedades ideales de los API para la formulación de comprimidos.	15
1.9. Pruebas para comprimidos de control de calidad.....	18
Capítulo 2. Granulación.	20
2.1. Granulación.	21
2.2. Mecanismos de granulación.	23
2.3. Mecanismos de granulación.	26
2.4. Equipos para granulación.	29
2.5. Métodos de Granulación.	31
Capítulo 3. Granulación Seca por Humedad Activada (MADG).	38
3.1. Granulación seca por humedad activada (MADG).	39
3.2. Proceso.	40
3.3. Crecimiento y consolidación.	44
3.4. Consolidación de los gránulos.....	52
3.5. Teoría de fraguado.....	52
Capítulo 4. Compresión.	54
4.1. Compresión.	55
4.2. Tableteadoras o prensas.....	55
4.3. Aspectos fundamentales de la compresión de polvos.	57
4.4. Evaluación del comportamiento en la compresión.....	59
4.5. Relación entre las propiedades del material y la resistencia del comprimido.....	66
Objetivos.	70
Capítulo 5. Materiales y Métodos.	71
5.1. Materiales y métodos.....	72
5.2. Metodología.	75
5.3. Pruebas de control.....	79
5.4. Análisis morfológico de los gránulos en sus diferentes formulaciones.	84
Capítulo 6. Resultados.	85
6.1. Resultados.....	86
6.1.1. Reológicos.....	86
6.2. Gráficos.....	87
6.3. Variación de Peso.	92
6.4. Morfología de las formulaciones.....	93
Capítulo 7. Análisis de Resultados.	97
7.1. Análisis de resultados.....	98
7.1.1. Reológicos.....	98
7.2. Gráficos.....	100
7.3. Variación de Peso.	102

7.4. Friabilidad.....	103
7.5. Teoría del fraguado.....	103
7.6. Análisis morfológico de los gránulos en sus diferentes formulaciones.	104
Capítulo 8. Conclusiones.	105
Glosario.....	107
Referencias.....	109
Anexo.	111

Índice de Figuras.

Figura No. 1. Representación esquemática de la desintegración de una tableta y la subsiguiente disolución de API.	8
Figura No. 2. Mecanismo de los superdesintegrantes por hinchamiento.	10
Figura No. 3. Durómetro Varian®.	19
Figura No. 4. Granulado farmacéutico.	22
Figura No. 5. Esquema ilustrativo de la granulación como medio para prevenir la segregación.	22
Figura No. 6. Distribución del agua entre las partículas de un gránulo durante la formación y secado.	24
Figura No. 7. Mecanismos de crecimiento esférico durante la granulación.	27
Figura No. 8. Descripción de la formación de gránulos en los distintos procesos.	29
Figura No. 9. Mezclador planetario para amasado húmedo.	30
Figura No. 10. Granulador oscilante.	31
Figura No. 11. Proceso de granulación húmeda.	32
Figura No. 12. Equipo de granulación seca (granulador de rodillos).	35
Figura No. 13. Proceso de la Granulación Seca por Humedad Activada (MADG)	40
Figura No. 14. Mecanismos de mojado, nucleación y coalescencia de las partículas.	41
Figura No. 15. Mecanismos de nucleación. (a) cuando las gotas de líquido son más pequeñas que las partículas sólidas y (b) cuando las partículas sólidas son más pequeñas que las gotas de líquido.	42
Figura No. 16. Cuatro estados de nucleación en polvos finos.	43
Figura No. 17. Etapas de la humectación de una partícula grande en comparación con el tamaño de gota.	44
Figura No. 18. Proceso de humectación, crecimiento, consolidación y ruptura de los gránulos en un proceso de granulación.	45
Figura No. 19. Mecanismos de coalescencia de los gránulos para sistemas de baja y alta deformabilidad.	46
Figura No. 20. Estructuras resultantes de gránulos, (A) baja, (B) alta deformabilidad de los sistemas, típicos de granulación (atomización del líquido-cama de polvo) en mezcladores de alto corte.	47

Figura No. 21. Fuerzas interparticulares y deformabilidad del gránulo: Fuerzas interparticulares incluyen las fuerzas capilares, las fuerzas viscoelásticas y fuerzas de fricción	48
Figura No. 22. Las colisiones entre superficies de gránulos húmedos.	49
Figura No. 23. Diámetro del gránulo en función del tiempo en un mezclador de alta corte, ilustra la influencia de la deformabilidad en el comportamiento del crecimiento	50
Figura No. 24. Diámetro del gránulo en función de la velocidad del rotor para un equilibrio inicial y en la última fase del equilibrio final de crecimiento en un mezclador de alta corte (cizalladura).	50
Figura No. 25. Mapa del régimen de los mecanismos de crecimiento, basado en la humedad y nivel de deformabilidad de las formulaciones.	51
Figura No. 26. Efecto del aglutinante contenido líquido y tamaño de las partículas primarias sobre la porosidad de los gránulos para un tambor de granulación	52
Figura No. 27. Tableteadora de punzón único.	56
Figura No. 28. Representación esquemática de la deformación elástica y plástica de las partículas durante la compresión.....	57
Figura No. 29. Diagrama esquemático de los pasos implicados en la formación de comprimidos con una prensa rotatoria.	60
Figura No. 30. Relación entre la fuerza y el desplazamiento del punzón superior durante la compresión y descompresión de un polvo.....	60
Figura No. 31. Señales de fuerza-tiempo (de los punzones y matriz) durante la compresión uniaxial del polvo.	62
Figura No. 32. Diagrama esquemático de las fuerzas del punzón y de la pared de la matriz implicadas en la compresión uniaxial del polvo en una matriz cilíndrica.	62
Figura No. 33. Distribución de la presión de compresión (en MPa) durante la compresión del polvo uniaxial.	63
Figura No. 34. Defectos de los comprimidos conocidos como decajado y laminado.	64
Figura No. 35. Representación gráfica de la relación entre la resistencia a la tensión de un comprimido y la presión de compactación cuando los comprimidos no muestran laminación (I) y cuando muestran laminación o decajado (II).....	64
Figura. No. 36. Resistencia a la tensión de los comprimidos formados por gránulos de las varias porosidades y dos formas distintas.....	69
Figura No. 37. Ángulo de reposo dinámico y velocidad de flujo.	80
Figura No. 38. Ángulo de reposo estático.	80

Figura No. 39. Juego de tamizes.	82
Figura No. 40. Tableteadora KORSCH.	83
Figura No. 41. Comprimidos de acetaminofen.....	83
Figura No. 42. Dureza de comprimidos.	84
Figura No. 43. Desintegración de un comprimido.	84
Figura No. 44. Formulación 3%H. Lote: MADGLM/17/02/09/3%H a un campo de 45X.	93
Figura No. 45. Formulación 3%H. Lote: MADGLM/17/02/09/3%H a 450X.	94
Figura No. 46. Formulación 3%H. Lote: MADGLM/17/02/09/3%H a 1KY.....	94
Figura No. 47. Formulación 4%H. Lote: MADGLM/03/03/09/4%H a 100X.	95
Figura No. 48. Formulación del 5%H. Lote: MADGLM/24/02/09/5%H a 450X.	95
Figura No. 49. Formulación 5%H. Lote: MADGLM/24/02/09/5%H a 1KY.....	96

Índice de tablas.

Tabla No. 1. Ventajas y desventajas de las tabletas como una forma de dosificación.	2
Tabla No. 2 Excipientes y funciones.	4
Tabla No. 3. Clasificación de los aglutinantes.	6
Tabla No. 4. Aglutinantes comúnmente utilizados.	6
Tabla No. 5. Características comunes de los aglutinantes utilizados.	7
Tabla No. 6. Lista de desintegrantes.	9
Tabla No. 7. Lista de superdesintegrantes.	10
Tabla No. 8. Lista de lubricantes insolubles.	11
Tabla No. 9. Lista de lubricantes solubles.	12
Tabla No. 10. Antiadherentes comúnmente utilizados.....	12
Tabla No. 11. Algunos colorantes farmacéuticos utilizados (sintéticos).....	14
Tabla No. 12. Pruebas de control de calidad para las diferentes normas.	18
Tabla No. 13. Ventajas y desventajas de la granulación húmeda.	33

Tabla No. 14. Ventajas y desventajas de la granulación seca.....	34
Tabla. No. 15. Ventajas del proceso MADG.....	39
Tabla. No. 16. Mecanismos predominantes de compresion de partículas densas y gránulos.	59
Tabla No. 17. Parámetros usados para describir los procesos de compresión y descompresión.59	
Tabla No. 18. Ventajas y desventajas de los distintos mecanismos de compresión.	67
Tabla No. 19. Excipientes y Principio Activo (formulación).	72
Tabla No. 20. Material de laboratorio (vidrio).	72
Tabla No. 21. Material (varios).	73
Tabla No. 22. Equipos empleados en el trabajo experimental.	74
Tabla No. 23. Formulación del proceso de MADG, porcentajes de los componentes.	75
Tabla No. 24. Caracterización del flujo de los polvos por el ángulo de reposo.	80
Tabla No.25. Caracterización del flujo respecto al índice de Hausner	81
Tabla No. 26. Sistema de caracterización de los polvos según sus propiedades de flujo.	81
Tabla No. 27. Resultados reológicos de las formulaciones.	86
Tabla No. 28. Variación de peso.	92
Tabla No. 29. Variación friabilidad.....	92

Índice de Gráficos.

Gráfico No. 1. Distribución del Tamaño de Partícula.	87
Gráfico No. 2. Gráfico de Kawakita.	88
Gráfico No. 3. Dureza vs Tiempo (días) de la formulación de 3% de humedad.	88
Gráfico No.4. Dureza vs Tiempo para la formulación de 4% de humedad.....	88
Gráfico No. 5. Dureza vs Tiempo de la formulación del 5% de humedad.	89
Gráfico No. 6. Fuerza de compresión vs dureza de las distintas formulaciones (3, 4 y 5% de humedad).	89
Gráfico No. 7. Tiempo de desintegración para el lote: MADGLM/17/02/09/3%H. 6,983 kN (3kp). ...	90
Gráfico No. 8. Tiempo de desintegración para el lote: MADGLM/03/03/09/4%H. 6,013 kN (3kp). ...	90
Gráfico No. 9. Tiempo de desintegración para el lote: MADGLM/24/02/09/5%H. 3,278 kN (3kp).	90

Gráfico No. 10. Tiempo de Desintegración Lote: MADGLM/17/02/09/3%H. 13,509 kN (6kp). 91

Gráfico No. 11. Tiempo de Desintegración. Lote: MADGLM/03/03/09/4%H. 14,459 kN (6kp). 91

Gráfico No. 12. Tiempo de Desintegración. Lote: MADGLM/24/02/09/5%H. 8,441 kN (6kp). 91

Abreviaturas.

API: Active Pharmaceutical Ingredients (API) o principio activo.

BHA: Hidroxibutilanisol.

BHT: Butil hidroxitolueno.

BP: Siglas en inglés de Farmacopea británica.

cGMP: Siglas en inglés de Buenas Prácticas de Manufactura (actuales).

FD&C, D&C: Siglas en inglés es un conjunto de leyes aprobadas por Food and Drug Administration (FDA) para supervisar la seguridad de los alimentos, medicamentos y cosméticos.

DVS: Diámetro, volumen, superficie.

EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético.

FDA: Siglas en inglés Food and Drug Administration. (Administración de Alimentos y Medicamentos), órgano regulador.

ICH: Siglas en inglés, International Conference on Harmonisation (Conferencia internacional de armonización (órgano regulador tripartita).

MCC: Celulosa microcristalina.

mg: Miligramos.

MLS: Lauril sulfato de magnesio.

mm: Milímetros.

PGS: Almidón pregelatinizado.

SLS: Lauril sulfato de sodio.

USP: Siglas en inglés **United States Pharmacopeia (USP)**, Farmacopea de los Estados Unidos.

P/P: Peso/Peso.

µm: Micrómetros.

Capítulo 1. Tabletas.

- **1.1. Tabletas.**

1.1.1. Introducción.¹⁻⁵

Los principios activos (API) se utilizan para el tratamiento de una enfermedad o para fines profilácticos. Un principio activo puede existir en estado sólido, líquido o semisólido. Rara vez se prescribe para los pacientes como tales, es decir, sin añadir excipientes, ya que el efecto deseado no puede ser obtenido de esa manera. Anteriormente, se pensaba que los excipientes eran biológica y químicamente inertes sin embargo, hace un tiempo, es bien sabido que los excipientes pueden modificar el efecto del fármaco. Los API y los excipientes son debidamente procesados para convertirlos en formas de dosificación como tabletas, cápsulas, suspensiones, soluciones, etc. La selección de excipientes, el proceso de fabricación y el principio activo son importantes, ya que pueden existir ciertas incompatibilidades dentro del proceso.

1.1.2. Definición de tableta.

Es una forma farmacéutica sólida, con una unidad de dosis de uno o más principios activos. Las tabletas son planas o discos biconvexos preparados por la compresión de un API o una mezcla de principios activos con o sin excipientes. Los comprimidos pueden ser ingeridos enteros o masticados. Algunos se colocan en la cavidad bucal, donde el principio activo es liberado a una velocidad predeterminada.

Los comprimidos pueden variar en forma, difieren mucho en tamaño y peso dependiendo de la cantidad de API y el modo de administración.

Tabla No. 1. Ventajas y desventajas de las tabletas como una forma de dosificación.¹⁻⁵

<p>La fabricación a gran escala es factible en comparación con otras formas de dosificación. Por lo tanto, los costos se pueden reducir.</p> <p>Precisión de la dosis, ya que la tableta es un sólido de dosis única.</p> <p>Se puede realizar un perfil de liberación.</p> <p>Largo tiempo de caducidad y un mínimo crecimiento microbiano, debido a menor contenido de humedad.</p> <p>No es una forma de dosificación estéril, por lo que estrictas condiciones ambientales no son necesarias en el área de comprimidos.</p> <p>Facilidad de embalaje (blíster o tira) y facilidad de manejo como forma de dosificación.</p> <p>Fácil transporte a granel. Un abastecimiento de suministros de emergencia puede ser transportado por los pacientes.</p> <p>Propiedades organolépticas (sabor, apariencia y olor) pueden ser mejorados por el recubrimiento de la tableta.</p> <p>Es fácil la identificación del producto por marcas hechas en ellas con la ayuda de los punzones y color con tinta comestible.</p> <p>Los diferentes tipos de comprimidos están disponibles como bucal, flotante, efervescente, dispersable, masticable, etc.</p> <p>En la composición de la dosis en formas parenterales, un médico o una enfermera no son necesarios para la administración. Es decir, la libre administración es posible.</p> <p>En comparación con las cápsulas, los comprimidos son más a pruebas de manipulaciones.</p>	<p>Es difícil convertir una alta dosis de un API con índice de compresibilidad bajo en una tableta de tamaño adecuado para el uso humano.</p> <p>Difícil formular un fármaco con pobre humectabilidad, lo que conlleva a una lentitud de la disolución en una tableta.</p> <p>Inicio de acción lento, en comparación con parenterales, líquidos orales y cápsulas.</p> <p>Difícil administración para los niños, enfermos terminales y pacientes geriátricos.</p> <p>Los pacientes sometidos a radioterapia no se les puede administrar las tabletas ya que dicho tratamiento induce el vómito y por lo tanto, no se asegura una dosificación completa.</p>
--	---

- **1.2 Formulación de comprimidos. Excipientes y sus funcionalidades.**⁶⁻⁸

Excipiente: Cualquier componente que no sea el principio activo (s) añadido intencionadamente a la formulación para mejorar las características tecnológicas del granulado o tableta.

Existen muchas directrices para ayudar en la selección de excipientes no tóxicos, tales como IIG (Inactive Ingredient Guide), GRAS (Generally Recognized As Safe), Handbook of Pharmaceutical Excipients y otros. En la selección de los excipientes de la formulación debe ser considerado siempre que sea posible lo siguiente: mantener a un mínimo la cantidad de cada excipiente y utilizar excipientes multifuncionales pero podrá darse preferencia a excipientes unifuncionales.

Los excipientes desempeñan un papel crucial en el diseño del sistema de liberación del API, estos determinan su calidad y rendimiento.

Los excipientes son elegidos en la formulación de un comprimido para realizar una variedad de funciones como:

1. Proporcionar las funciones esenciales en la tecnología de fabricación (aglutinantes, deslizantes, lubricantes pueden ser agregados).
2. Aumentar la aceptación del paciente (pueden añadirse saborizantes y colorantes).
3. Proporcionar ayuda en la identificación del producto (se pueden añadir colorantes).
4. Optimizar o modificar la liberación de los fármacos (pueden añadirse desintegrantes, polímeros hidrófilos, agentes humectantes, polímeros biodegradables).
5. Mejorar la estabilidad (pueden añadirse antioxidantes, absorbentes de rayos ultravioleta).

1.2.1. Diversos excipientes utilizados en la formulación de comprimidos y sus funcionalidades.

Tabla No. 2 Excipientes y funciones.^{1, 4, 9, 10.}

Diluentes o “filler”	Su función es adecuar el peso de la tableta cuando la dosis del API es insuficiente para producir tabletas de suficiente peso y tamaño.
Aglutinantes, agentes adhesivos	Se añaden a las formulaciones de comprimidos para aumentar la cohesión de polvos, proporcionando así la unión necesaria para formar gránulos.
Desintegrantes	Un desintegrante se añade a la mayoría de las formulaciones para facilitar una ruptura o desintegración de la tableta cuando se coloca en un medio acuoso.
Agentes antifriccionales	
Lubricantes	Los lubricantes son destinados a reducir la fricción durante la formación del comprimido durante la compactación y también durante la eyección de la tableta en la matriz.
Antiadherentes	Los antiadherentes se añaden para reducir la adherencia o adhesión de cualquier granulado o polvo a las caras de los punzones o en la matriz.
Deslizantes	Los deslizantes están destinados a promover el flujo del granulado o la mezcla de polvo, de la tolva de alimentación a la matriz por la reducción de la fricción entre las partículas.
Diversos.	
Agentes humectantes	Los agentes humectantes son añadidos a la formulación de comprimidos para ayudar a la absorción de agua, durante la desintegración de fármacos y ayudar a la disolución.
Retardantes de disolución	Retardantes de disolución como el nombre sugiere, retrasa la disolución de los principios activos (s).
Potencializadores de disolución	Potenciadores de disolución como el nombre sugiere, aumenta la velocidad de disolución de los principios activos (s).
Absorbentes	Los absorbentes son capaces de retener grandes cantidades de líquidos sin ser humedecidos, lo que permite la propiedad absorbente de muchos aceites.
Soluciones amortiguadoras	Los buffers se añaden para proporcionar el pH adecuado para conseguir la mejora de la estabilidad y / o biodisponibilidad.
Antioxidantes	Los antioxidantes se añaden para mantener la estabilidad del producto.
Agentes quelantes	Los agentes quelantes se añaden para proteger contra la autooxidación; actúan formando complejos con los iones de metales pesados que se requieren a menudo para iniciar reacciones de oxidación.
Conservadores	Se añaden a la formulación del comprimido, a fin de evitar el crecimiento de microorganismos.
Colorantes	Los colores se añaden a la formulación del comprimido para los siguientes fines: para la identificación del producto y para la producción de productos más elegantes.
Saborizantes	Los saborizantes se añaden a la formulación del comprimido con el fin de hacerlos suficientemente aceptables en el caso de comprimido masticable para mejorar el sabor.
Edulcorantes	Se añaden a la formulación del comprimido para mejorar el sabor de los comprimidos masticables.

- **1.3 Diluentes o “Filler”^{1, 11.}**

A fin de facilitar la manipulación durante la fabricación de tabletas y contenidos orientados a lograr la uniformidad, el tamaño de la tableta debe mantenerse por arriba de 2-3 mm y el peso por arriba de la tableta de 50 mg. Muchos medicamentos tienen potentes dosis pero baja concentración (por ejemplo, diazepam, clorhidrato de clonidina), en tales casos, los diluyentes proporcionan la mayor parte de la tableta cuando la dosis del fármaco en sí es insuficiente para producir tabletas de suficiente peso y tamaño. Por lo general, la gama de diluentes puede variar de 5-80% con respecto al peso de la tableta.

Los diluentes son también conocidos como sinónimo de relleno (filler), a menudo se añaden a las formulaciones de comprimidos como razones secundarias para mejorar las propiedades de las tabletas tales como:

1. Proporcionar la mejora de la cohesión.
2. Permitir la fabricación por compresión directa.
3. Mejorar el flujo.
4. Ajustar el peso de la tableta a la capacidad de la matriz.

No importa con qué propósito los diluentes se añaden, pero deben cumplir con ciertos criterios básicos para la correcta ejecución en la forma de dosificación de un comprimido.

Los criterios son los siguientes. El diluyente no debe tener algunas de las siguientes propiedades:

1. No debe reaccionar con el principio activo.
2. No debería afectar negativamente a la disolución del producto.
3. No debería tener ningún efecto sobre las funciones de otros excipientes.
4. No interferir con la biodisponibilidad de los principios activos.
5. No deberá haber ninguna actividad fisiológica o farmacológica.
6. No contribuir a cualquier carga microbiológica.
7. Deberá haber características coherentes físicas y químicas con los demás excipientes.
8. No deberá promover ni contribuir a la segregación de la mezcla de polvo de la granulación.
9. Debe ser preferentemente incoloro.

- **1.4. Aglutinantes.**

El aglutinante es un excipiente que se adiciona a la formulación de comprimidos. En palabras más sencillas, los aglutinantes o adhesivos son las sustancias que promueve la cohesión. Es utilizado para la conversión de polvo en gránulos a través de un proceso conocido como granulación.

Los polvos o gránulos destinados a la compresión deben poseer dos propiedades esenciales:

1. Flujo
2. Compresibilidad.

Las propiedades de flujo se requieren para producir tabletas de un peso y fuerza uniforme. La compresión es necesaria para formar una masa compacta estable e intacta cuando es aplicada una presión. Estos dos objetivos se obtienen mediante la adición de aglutinante en la formulación del comprimido.

Los gránulos formados deben poseer propiedades aceptables de flujo y de compresibilidad. Algunos API presentan propiedades de fluidez y compresibilidad pobres. En tales casos, los aglutinantes se añaden para mejorar propiedades de flujo y de compresibilidad.

Otras razones en procesos de granulación es para mejorar la apariencia, propiedades de mezclado, a fin de evitar la sobre exposición del polvo, para densificar los materiales, para reducir la segregación, ya sea en general para eliminar propiedades indeseables o para mejorar las propiedades físicas y químicas de los polvos finos.

1.4.1. Tipos de aglutinantes.

Tabla No. 3. Clasificación de los aglutinantes.¹⁰

Sacarosa	Acacia	Metil Celulosa
Glucosa líquida	Tragacanto	Etilcelulosa
	Gelatina	Hidroxi Propil Metil celulosa (HPMC)
	Pasta de almidón	Hidroxi Propil Celulosa
	Almidón pregelatinizado	Carboximetil celulosa sódica
	Ácido algínico	Polivinilpirrolidona (PVP)
	Celulosa	Polietilenglicol (PEG)
		Alcoholes de polivinilo

Tabla No. 4. Aglutinantes comúnmente utilizados.¹⁰

Starch 1500	Almidón de maíz parcialmente pregelatinizado	Colorcon
Methocel	Hidroxipropilmetil celulosa	Dow Chemicals
Walocel	Hidroxipropilmetil celulosa	Wolff-Cellulosics
Luvitec	Polivinilpirrolidona	Natural Starch and Chemical Company
Luvicross	Polivinilpirrolidona	BASF Company
Luvicaprolactam	Polyvinylcaprolactam	BASF Company

Tabla No. 5. Características comunes de los aglutinantes utilizados.^{10, 12, 13, 14}

Pasta de almidón.	5-25% P / P	<ul style="list-style-type: none"> - Pasta de almidón recién preparado se utiliza como aglutinante. - método de preparación es crucial. 	Su
Almidón pregelatinizado (PGS) [Parcialmente totalmente PGS]	5-10% P / P (Compresión Directa) y 5-75% P / P (Granulación Húmeda)	<ul style="list-style-type: none"> - Es almidón que se ha procesado químicamente y/o mecánicamente para la ruptura de la totalidad o parte de los gránulos en la presencia de agua y posteriormente en el secado. - Contiene 5% de amilosa libre, el 15% de amilopectina libre y un 80% de almidón no modificado. - Obtenido de almidón de maíz, arroz o papa. - Es un excipiente multifuncional que se utiliza como aglutinante, diluyente y desintegrante. - Mejora el flujo, la compresibilidad y puede utilizarse como aglutinante en compresión directa, así como en granulación húmeda. - PGS de alta pureza permitirá simplificar el procesamiento, ya que se hinchan en agua fría y, por tanto, reduce el tiempo y costo en comparación con la preparación tradicional de la pasta de almidón. 	
Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)	2-5% P / P	<ul style="list-style-type: none"> - Comparables a Metil Celulosa. - utiliza como aglutinante, ya sea en procesos de granulación húmeda o seca. 	Se
Polivinilpirrolidona (PVP)	0.5-5% P / P	<ul style="list-style-type: none"> - Soluble en agua y alcohol. - Utilizada en el proceso de granulación húmeda. - También se añade a la mezcla en polvo seco y se granula <i>in situ</i> por la adición de agua, alcohol o solución hidroalcohólica. - Valioso aglutinante para comprimidos masticables. - liberación de principios activos no se altera. 	La
Polietilenglicol 6000 (PEG)	10-15% P / P	<ul style="list-style-type: none"> - Se utiliza como aglutinante termo fundible. - Agente anhidro donde el agua o alcohol, no se puede utilizar. - Se puede prolongar el tiempo de desintegración cuando la concentración es del 5% o 	

superior.

a la plasticidad de otros aglutinantes.

Mejor

• 1.5. Desintegrantes.

La biodisponibilidad de un fármaco depende de la absorción del API, que se ve afectada por la solubilidad del API en el fluido gastrointestinal y la permeabilidad a través de la membrana gastrointestinal. La solubilidad del API depende principalmente de sus características fisicoquímicas. Sin embargo, la velocidad de disolución del API está fuertemente influenciada por la desintegración de la tableta.

La prueba de desintegración es una prueba oficial y, por tanto, un lote de comprimidos deberá cumplir con esta determinación.

Los desintegrantes, son un excipiente importante en la formulación, se añade siempre a la tableta para inducir la desintegración de la misma, cuando entra en contacto con fluidos acuosos se produce un proceso de disgregación de las partículas constituyentes del comprimido antes de la disolución, se conoce como proceso de desintegración y los excipientes que inducen este proceso se conocen como desintegrantes. Entre algunos otros objetivos del desintegrante son: incrementar la superficie de la tableta y superar las fuerzas de cohesión que mantienen las partículas en un comprimido.

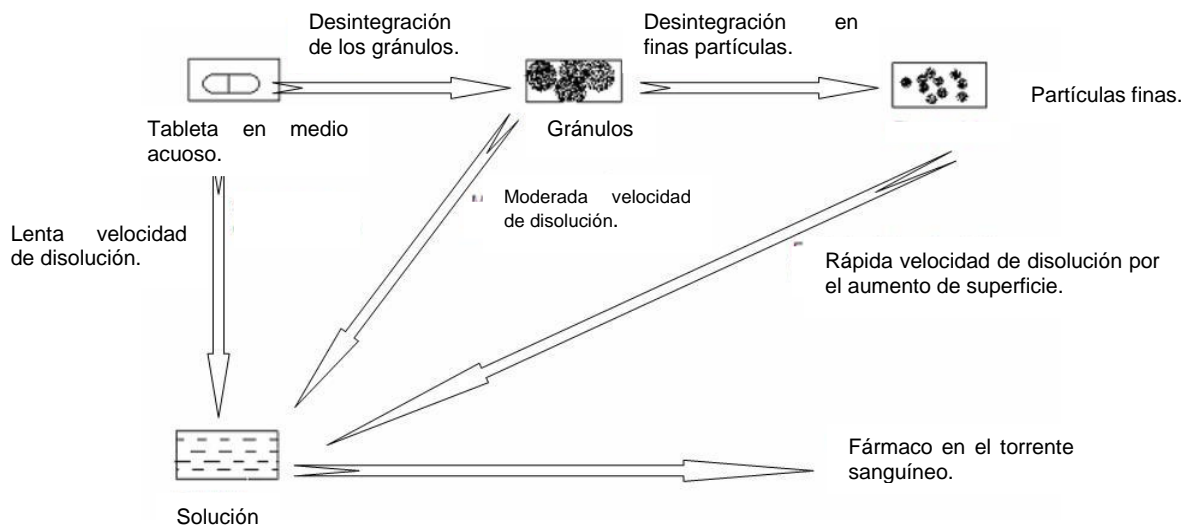


Figura No. 1. Representación esquemática de la desintegración de una tableta y la subsiguiente disolución de API.¹⁰

1.5.1. Mecanismo de desintegración de la tableta.

Los comprimidos se rompen a partículas primarias por uno o más de los mecanismos que se enlistan a continuación:

1. Por la acción capilar.

2. Por hinchamiento.
3. Debido al calor de humectación.
4. Debido a las fuerzas repulsivas partículas / partícula.
5. Debido a la deformación.
6. Debido a la liberación de gases.
7. Por acción enzimática.

1.5.2. Método de adición de los desintegrantes. ^{9, 15, 16-20}

El método de adición de desintegrantes también es una parte crucial. El agente de desintegración se puede añadir ya sea antes de la granulación (intragranular) o antes de la compresión, es decir, después de la granulación (extragranular) o en el procesamiento de ambos pasos.

La fracción extragranular de desintegrante (requiere por lo general, el 50% del total de desintegrante) facilita la disgregación de gránulos y tabletas, para la parte intragranular la adición de desintegrantes produce una mayor erosión de los gránulos para formar las partículas finas.

1.5.3. Tipos de desintegrantes.

Tabla No. 6. Lista de desintegrantes. ¹⁰

Almidón USP	5-20	Una cantidad mayor es necesaria, poco compresibles.
Almidón 1500	5-15	--
Avicel[®] (PH 101, PH 102)	10-20	Propiedades de lubricante y directamente compresible.
Solka floc[®]	5-15	Purificado de celulosa.
Ácido algínico	1-5	Mecanismo por hinchamiento.
Alginato de Na	2.5-10	Mecanismo por hinchamiento.
Explotab[®]	2-8	Glicolato de Almidón sódico, superdesintegrante.
Polyplasdone[®] (XL)	0.5-5	PVP.
Amberlite[®] (DPI 88)	0.5-5	Resina de intercambio iónico.
Metil celulosa, Na CMC, HPMC	5-10	--
AC-Di-Sol[®]	1-3	Compresión directa, superdesintegrante.

1.5.4. Superdesintegrantes. ^{17, 21-23.}

Actualmente, la demanda de un tiempo más rápido de desintegración en las formulaciones es mayor. Por lo tanto, es necesario que el farmacéutico formule con desintegrantes mucho más eficientes, es decir, superdesintegrantes que son eficaces en bajas concentraciones e intragranularmente. Pero tienen un inconveniente, son higroscópicos, por lo tanto, no se usan con principios activos sensibles a la humedad. Estos superdesintegrantes actúan por la inflamación e hinchamiento debido a la presión ejercida en dirección al exterior o dirección radial, esto causa la ruptura del comprimido o la aceleración de la absorción de agua, lo que supone un enorme aumento en el volumen de los gránulos para promover la desintegración.



Gránulos con superdesintegrante en medio acuoso.

Hinchamiento de los gránulos debido a los superdesintegrantes.

Figura No.2. Mecanismo de los superdesintegrantes por hinchamiento.¹⁰

Tabla No. 7. Lista de superdesintegrantes.¹⁰

Croscamelosa [®]	Celulosa	-Hincha 4-8 pliegues en <10 segundos.	-Se hincha en dos dimensiones.
Ac-Di-Sol [®]		-Hinchamiento y por capilaridad ambos.	-Compresión directa o granulación.
Nymce ZSX [®]			
Primellose [®]			
Solutab [®]			-Almidón libre
Vivasol [®]			
Crospovidona.	PVP	-Hincha muy poco y vuelve a su tamaño original después de la compresión, actúa por acción capilar.	-Insolubles en agua y naturaleza esponjosa a fin de obtener un comprimido poroso.
Crospovidona M [®]			
Kollidon [®]			
Polyplasdne [®]			
Glicolato sódico de almidón	Almidón	-Hincha 7-12 pliegues en <30 segundos.	-Se hincha en tres dimensiones y de alto nivel servirá para mantener la liberación de la matriz.
Explotab [®]			
Primogel [®]			
Ácido algínico NF	Ácido algínico	-Un rápido hinchamiento en medio acuoso o de acción capilar.	-Promueve la desintegración tanto en granulación húmeda o seca.
Satialgine [®]			
Polisacáridos	Superdesintegrante natural	-----	-No contiene almidón o azúcar. Utilizados en productos nutricionales.
Emcosoy [®]			
Silicato de calcio	-----	- Acción capilar.	-Altamente porosa, -Peso ligero -Concentración óptima es entre 20-40%.

- **1.6. Agentes antifriccionales.**

- **1.6.1. Lubricantes.**

Los lubricantes son los agentes que actúan mediante la reducción de la fricción por la interposición de una capa intermedia entre la tableta y los constituyentes de la pared de la matriz durante la compresión y expulsión. Los lubricantes sólidos, actúan por el siguiente mecanismo, por adhesión de las partes polares de las moléculas del lubricante con largas cadenas de carbono a la superficie metálica de la pared de la matriz. Otro mecanismo es el hidrodinámico, es decir, cuando participa un fluido de lubricación, exactamente cuando dos superficies en movimiento son separadas por una fina y continua capa de fluido de lubricante. Los lubricantes sólidos son más eficaces y más frecuentemente utilizados. Los lubricantes actúan principalmente en la interfaz de los materiales o piezas metálicas (punzones y matriz), los lubricantes deben incorporarse en la etapa final de la mezcla, después de terminada la granulación.

Cuando se añaden lubricantes hidrófobos a una granulación en una concentración alta, forman una capa alrededor de las partículas individuales (gránulos), que puede causar un aumento en el tiempo de desintegración y una disminución en la velocidad de disolución de los principios activos. La presencia de lubricantes puede resultar en una tableta menos cohesionada y mecánicamente más débil ya que puede interferir con la unión partícula-partícula. La superficie es un parámetro importante para decidir la eficiencia del lubricante. Los lubricantes con alta superficie son más sensibles a los cambios en el tiempo de mezclado que los lubricantes con poca superficie. El tiempo de mezclado, debe mantenerse al mínimo. Los componentes metálicos (punzones y matriz) utilizados para comprimir, son importantes para decidir el tipo y el nivel de lubricante a utilizar. A menudo se adiciona más lubricante a las formulaciones cuando se comprime con punzones de cara curvos. Además, la cantidad de lubricante aumenta a medida que el tamaño de las partículas de la granulación disminuye, pero su concentración no debe exceder el 1% para la producción de la máxima velocidad de flujo. Una falta de lubricante produce resultados de adhesión en los componentes de la tableteadora y daños a los punzones inferior, superior y matriz. Y también puede producir comprimidos con ralladuras en los bordes y con frecuencia fracturas en la parte superior de los bordes. Con un exceso de aglutinante la tableta puede ser resquebrajada y fragmentada por la eyección.¹⁻¹¹

1.6.1.1. Clasificación de los lubricantes.

Los lubricantes se clasifican según su solubilidad en agua, es decir, insolubles y solubles. La selección de un lubricante depende en parte del modo de administración, el tipo de tableta, las propiedades de desintegración y disolución deseada, las propiedades fisicoquímicas de los gránulos o polvo y el costo.

1.6.1.2. Lubricantes insolubles en agua.

Los lubricantes insolubles en agua, son más eficaces y usados en concentraciones más bajas que los lubricantes solubles en agua. Dado que estos lubricantes funcionan como revestimiento, su eficacia se relaciona con su superficie, con la medida en la reducción del tamaño de las partículas, el tiempo, además del procedimiento de adición y la duración de mezclado.

Tabla No. 8. Lista de lubricantes insolubles.¹⁰

Estearatos (estearato de magnesio, calcio y sodio)	0.25 -1	- Reduce la fricción del tableteado; prolonga la desintegración, ampliamente utilizado.
Talco	1 - 2	- Insolubles, pero no hidrófobo; moderadamente eficaz.
Sterotex	0,25 - 1	--

Ceras	1 - 5	--
Stearowet	1 - 5	--
Gliceril behapate(Compritol®888)	1 - 5	- Lubricante y aglutinante.
Parafina líquida	Hasta 5	- Problema de dispersión; inferior a estearatos.

1.6.1.3. Lubricantes solubles en agua.

Los lubricantes solubles en agua se utilizan cuando un comprimido es totalmente soluble o cuando la desintegración y la disolución son las características obligatorias. Un comprimido que contiene un lubricante soluble muestra mayor velocidad de disolución que una tableta que contiene un lubricante insoluble. Una mezcla física de este lubricante como, **SLS** (lauril sulfato de sodio) o **MLS** (lauril sulfato de magnesio) con estearatos, puede conducir a una mejor lubricidad, fuerza y desintegración del comprimido.^{4,9}

Tabla No. 9. Lista de lubricantes solubles.¹⁰

Ácido bórico	1
Benzoato de sodio	5
Oleato de sodio	5
Acetato de sodio	5
Lauril sulfato de sodio (SLS)	1 – 5
Lauril sulfato de magnesio (MLS)	1 – 2

- 1.6.2. Antiadherentes.^{4,9}

Algunos materiales tienen fuertes propiedades adhesivas hacia el metal de los punzones y matriz o cuando la formulación del comprimido contiene una humedad excesiva que tiende a un problema de picking y sticking (pegado).

Por lo tanto, los antiadherentes se añaden para impedir que se pegue a las paredes de los punzones y matrices. El talco, estearato de magnesio y almidón de maíz tienen excelentes propiedades antiadherentes.

Tabla No. 10. Antiadherentes comúnmente utilizados.¹⁰

Talco	1 - 5	Lubricante con excelentes propiedades antiadherentes.
Almidón de maíz	3 - 10	Lubricante con excelentes propiedades antiadherentes.
Sílice coloidal	0.1 – 0.5	No da resultados satisfactorios debido a la pequeña superficie, Cab-O-Sil® y Syloid®.
DL-Leucina	3 - 10	Lubricante soluble en agua; excelentes propiedades antiadherentes.

Lauril sulfato de sodio	<1	Antiadherente y lubricante soluble en agua.
Estearatos	<1	Antiadherente y lubricante insoluble en agua.

- **1.6.3. Deslizantes.**^{4,9}

Los deslizantes se añaden a la formulación para mejorar las propiedades de flujo de los materiales que se introducen en la matriz y ayuda al reordenamiento de las partículas dentro de la matriz durante las primeras etapas de compresión. El almidón es un deslizante muy popular porque tiene un valor adicional de desintegrante. La concentración de almidón es común hasta en un 10%, pero debe ser limitado, de lo contrario se agravará el flujo del material. El talco es un deslizante que es superior al almidón y su concentración debe ser limitada ya que tiene efecto retardante sobre el perfil desintegración-disolución.

Los silicatos como el sílice coloidal, también se utilizan con éxito para inducir el flujo. Los deslizantes actúan por la interposición de sus partículas entre los materiales y disminuye la fricción interparticular en el sistema en virtud de reducir las tendencias adhesivas.

- **1.7. Otros excipientes.**^{1,4,9}

1.7.1. Agentes humectantes.

Los agentes humectantes en la formulación de un comprimido ayudan a la absorción de agua, mejorando así la desintegración de los comprimidos y ayuda a la disolución de los principios activos. La incorporación de tensoactivos aniónicos como lauril sulfato de sodio (SLS) es conocido para aumentar la disolución. Se ha comprobado que SLS mejora la permeabilidad de los principios activos a través de la membrana biológica. Los agentes humectantes son principalmente añadidos cuando el principio activo es hidrofóbico. El SLS y Disobutil sulfosuccinato de sodio se utilizan como agentes humectantes en las formulaciones de comprimidos.

1.7.2. Retardantes de la disolución.

Los retardantes de la disolución se incorporan en la formulación de comprimidos de liberación controlada únicamente cuando se requiere controlar la liberación de principios activos. Materiales cerosos como el ácido esteárico y sus ésteres pueden ser usados como retardantes de disolución.

1.7.3. Potencializadores de la disolución.

Son los agentes que alteran las fuerzas moleculares entre los ingredientes para mejorar la disolución del soluto en el disolvente. La fructosa, povidona y algunos surfactantes son utilizados como potenciadores de la disolución.

1.7.4. Adsorbentes.

Los adsorbentes son los agentes que pueden retener grandes cantidades de líquidos. Por lo tanto, líquidos como la vitamina E pueden ser incorporados en los comprimidos por adición de adsorbentes. Los adsorbentes más comúnmente utilizados en los productos farmacéuticos son fosfato de calcio anhidro, almidón, carbonato de magnesio, bentonita, caolín, silicato de magnesio, óxido de magnesio y dióxido de silicio. Cuando se añade dióxido de silicio puede jugar dos papeles como un adsorbente y deslizante en la fórmula.

1.7.5. Soluciones amortiguadoras (buffers).

Los buffers son adicionados para mantener el pH requerido ya que un cambio de pH puede causar importantes alteraciones en la estabilidad. Los buffers más comúnmente utilizados en la formulación de tabletas incluye el bicarbonato de sodio, carbonato de calcio y citrato de sodio.

1.7.6. Antioxidantes.

Los antioxidantes se añaden a la formulación de comprimidos para proteger los principios activos de la oxidación. Los antioxidantes se someten a la oxidación, en lugar de los principios activos o ellos bloquean la reacción de oxidación o actúan sinérgicamente con otros antioxidantes.

Los agentes quelantes también pueden actuar como antioxidantes. Los más comúnmente utilizados como antioxidantes son el ácido ascórbico y sus ésteres, alfa-tocoferol, ácido etilendiamino tetra acético (EDTA), metabisulfito de sodio, bisulfito de sodio, butil hidroxil tolueno (BHT), butil hidroxil anisol (BHA), ácido cítrico y ácido tartárico.

1.7.7. Agentes quelantes.

Los agentes quelantes tienden a formar complejos con pequeñas cantidades de iones de metales pesados inactivando su actividad catalítica en la oxidación de los medicamentos. El ácido etilendiamina tetracético (EDTA) y sus sales, dihidroxil etil glicina, ácido cítrico y ácido tartárico son más comúnmente utilizados como agentes quelantes.

1.7.8. Conservadores.⁴

Los conservadores pueden ser una parte de la formulación de comprimidos, a fin de evitar el crecimiento de microorganismos en el comprimido. Los parabenos como metil y propilparabeno, benzoato, butil p-hidroxil benzoato son los más utilizados como conservantes.

1.7.9. Colorantes.

Los colorantes no contribuyen a la actividad terapéutica ni mejoran la biodisponibilidad del producto o la estabilidad, pero se incorporan a los comprimidos para facilitar la identificación de productos similares en una línea de producción y evitar mezclarlos, para facilitar la identificación de los productos de apariencia similar que existe en las líneas de diferentes fabricantes, para enmascarar el color de los principios activos (API), para enmascarar el mal sabor de algunos API, para la imagen de la marca en el mercado, para mejorar el aspecto estético del producto y para tener una mejor aceptación del paciente.

Los colorantes más ampliamente utilizados son los FD&C y D&C en la industria alimentaria y farmacéutica. Los colorantes son generalmente aplicados en la solución de granulación. Las lacas suelen ser empleados para la coloración de polvos secos. Los colorantes naturales pueden ser utilizados y, en general, no requieren la certificación de la FDA antes de su uso en medicamentos.

Una de las mas importantes ventajas en el uso de lacas es que se reduce el riesgo de interacción entre el fármaco y otros ingredientes, así como el desarrollo del color es rápido, lo que reduce el tiempo del procesamiento. Si bien cuando es empleada la granulación húmeda, se debe tener cuidado para evitar la migración de color durante el secado.

Tabla No. 11. Algunos colorantes farmacéuticos utilizados (sintéticos).¹⁰

--

Rojo 3	Eritrosina
Rojo 40	Rojo allura AC
Amarillo 5	Tartrazina
Amarillo 6	Sunset Yellow
Azul 1	Azul brillante
Azul 2	Indigotina
Verde 3	Fast Green

1.7.10. Saborizantes. ^{1, 4}

Los saborizantes son comúnmente utilizados para mejorar el sabor de los comprimidos masticables, así como para disolver los comprimidos en la boca. Los saborizantes se incorporan, ya sea en forma de sólidos (spray dried), en aceites o en forma acuosa (soluble en agua).

Los saborizantes sólidos son más fáciles de manejar y en general, más estables que los saborizantes en aceites. Los aceites usualmente son añadidos en el paso de lubricación a causa de su sensibilidad a la humedad y su tendencia a volatilizarse cuando se calienta durante el secado. También puede ser adsorbido en un excipiente y añadido durante el proceso de lubricación. La cantidad máxima de aceite que puede ser añadido en la granulación, sin afectar las características de las tabletas es de 0.5 a 0.75% P/P. Saborizantes acuosos son menos utilizados debido a su inestabilidad.

- **1.8. Propiedades ideales de los API para la formulación de comprimidos.**

1.8.1. Alta pureza.

El API debe ser puro de otra manera sus impurezas puede catalizar una serie de reacciones químicas, por ejemplo, en el caso de la hidrocortisona, impurezas de iones de cobre causa la oxidación de los grupos funcionales cetona.

Los API deben cumplir las especificaciones indicadas en las respectivas Farmacopeas.

1.8.2. Alta estabilidad.

El API debe ser estable frente a la fotólisis, la oxidación, la hidrólisis, etc. para mantener una formulación simple. Partículas sensibles requieren un manejo cuidadoso durante el proceso de fabricación.

1.8.3. Buena compatibilidad con los excipientes.

Con el fin de formular comprimidos con buenas características surge la necesidad de añadir excipientes a los API. No deberá haber ningún tipo de interacción entre el excipiente y API. Los excipientes deben ser de material inerte en la naturaleza.

Para comprobar la interacción de API y excipientes, se prepara una mezcla 1:1 y se almacena bajo condiciones aceleradas de estabilidad (norma ICH 8). La cantidad de API degradados se determinará para seleccionar excipiente más adecuado.

1.8.4. Propiedades óptimas de polvos a granel.

Las propiedades del polvo a granel tienen que ser óptimas para:

1. Evitar la segregación.
2. Disponer de tamaño óptimo del comprimido en particular para los API de baja potencia y de baja densidad.
3. Tener buen flujo.

1.8.5. Uniformidad óptima de tamaño y distribución del tamaño de partícula.

Los principios activos (API) deben tener un tamaño de partículas uniforme y estrecha distribución de tamaño de partícula, ya que dichas propiedades tienen un impacto sobre la uniformidad de contenido, la uniformidad de peso, tiempo de desintegración, friabilidad del gránulo, velocidad de secado de una granulación húmeda, fluidez, compresión, estabilidad, disolución, biodisponibilidad, etc.

Las características de flujo y compresión son importantes desde el punto de vista en la industria farmacéutica. Si se utilizan partículas finas, se obtienen comprimidos fuertes debido al aumento de superficie y energía superficial.

1.8.6. Forma esférica.²⁴

La forma de las partículas decide su fluidez. Las partículas de forma esféricas exhiben un buen flujo en comparación con partículas de forma en aguja. Partículas con forma irregular pueden presentar flujo obstaculizado debido al bloqueo entre las partículas. Este punto es muy importante, ya que está directamente relacionada con el peso de la tableta y la uniformidad.

1.8.7. Buena fluidez.²⁵⁻²⁷

El flujo es importante para tener uniformidad de peso y la uniformidad de contenido del API. Puede medirse utilizando el ángulo de reposo, el índice de Carr y la relación de Hausner.

Los métodos utilizados para mejorar el flujo se resumen a continuación:

1. Adición de aglutinantes.
2. Adición de finos: la adición de finos hasta en cierta medida, mejora la circulación. Esto se debe a que llena los espacios vacíos y disminución de la rugosidad de la superficie.
3. Por granulación húmeda: la granulación húmeda da gránulos en forma esférica y elimina la carga estática si está presente en la superficie de las partículas. Por lo tanto, mejora la propiedad de flujo.
4. Por densificación con la ayuda de “slugging” (precompactación).

1.8.8. Contenido óptimo de humedad.^{28,29}

El contenido de humedad tiene que ser óptimo debido a las razones siguientes:

1. Una total falta de humedad da como resultado comprimidos frágiles.
2. La humedad afecta el flujo, que a su vez afecta a la uniformidad de contenido.
3. Alta cantidad de humedad da una masa pegajosa, que afectarán a la compactación.
4. Picking/sticking (pegado) pueden ser observados.

El contenido de humedad puede ser controlado por:

1. La utilización de sales anhidros.
2. La utilización de disolventes no acuosos.
3. El tiempo de secado óptimo.
4. Adición de fino polvo de óxido de magnesio como adsorbente.

1.8.9. Buena compresibilidad.^{1, 2, 4, 5, 29.}

En los API debe tener buena compresibilidad. Sin embargo, esto depende de su naturaleza intrínseca como:

A. Elasticidad.

Las partículas se deforman bajo el efecto de la presión en una matriz, pero vuelven a su estado original en cuanto se elimina esta presión aplicada, es decir, en la eyección. Tales tabletas pueden presentar capping o laminación. La naturaleza intrínseca de las partículas puede ser cambiado por:

- Masa húmeda.
- Pre-compresión.
- Una matriz plástica (celulosa microcristalina).

B. Plasticidad.

Con el material plástico se obtienen puentes viscoelásticos después de la deformación. La deformación viscoelástica es dependiente del tiempo. Por lo tanto, la resistencia depende del tiempo que pasa un comprimido en la matriz. Materiales plásticos pueden presentar deformación viscoelástica.

C. Fractura frágil.

Pequeñas partículas fracturadas por la aplicación de presión en la matriz, promueven la ruptura de tabletas frágiles. Materiales frágiles son menos sensibles al lubricante en comparación con los materiales plásticos. Una mezcla de lactosa y MCC (carboximetilcelulosa) se utiliza ampliamente en la industria para obtener materiales quebradizos y plásticos.

1.8.10. Ausencia de carga en la superficie.

Es importante por las siguientes razones:

1. Afecta a la uniformidad de la dosis y la variación de peso (el flujo empeorará con fuerzas atractivas generadas).
2. Durante la mezcla puede provocar segregación entre API- excipientes y conducir a la falta de uniformidad de contenido.
3. Los API que tienen carga pueden adherirse a las piezas de los equipos y en consecuencia causarles graves daños.

Con el fin de eliminar la carga, ciertos tratamientos se pueden dar como la granulación, la adición de diluyentes o lubricante.

1.8.11. Buenas propiedades organolépticas.

Muchos de los API son desagradables en su sabor y poco atractivos en vista u olor en su forma natural. En tales casos, la formulación de comprimido requiere ciertos cuidados. En los API se ha de comprobar el color y sabor.

A. Color.

Lo ideal sería que el API fuera incoloro. Para los API de color, se considerarán los siguientes puntos:

1. Seleccionar excipientes adecuados para evitar manchas.
2. Incorporar el API en partículas pequeñas.
3. Incorporar el color en seco junto con el aglutinante y activar la mezcla por adición de agua u otro activador.
4. El recubrimiento puede aplicarse para ocultar el color no uniforme (recubierto con azúcar para comprimidos multivitamínicos).

B. Sabor.

Es muy importante en las tabletas, ya que entran en contacto con las papilas gustativas. Lo ideal sería que el API no tuviera sabor. Pero a veces pueden tener sabores desagradables, amargos como por ejemplo cloranfenicol, clindamicina, etc.

Las siguientes opciones pueden ser recomendadas para enmascarar el sabor:

1. El uso de profarmacos para disminuir la solubilidad del API en la saliva o para reducir la afinidad por los receptores de sabor.
2. Recubrimiento con azúcar o recubrimiento de película.
3. La adición de edulcorantes como el manitol, éste causa una rápida disolución de la tableta o comprimido masticable.
4. Complejos de β -ciclodextrina pueden presentar un buen gusto y buena compresibilidad también.

• **1.9. Pruebas para comprimidos de control de calidad.**

1.9.1. Normas oficiales B.P. / U.S.P. ^{10, 28, 29}

Tabla No. 12. Pruebas de control de calidad para las diferentes normas.

FARMACOPEA BRITÁNICA	Para todos los comprimidos	Contenido de ingredientes activos
		Desintegración
		Uniformidad de contenido
		Etiquetado
	Tableta sin recubrimiento	Prueba de desintegración
	Tableta efervescente	Uniformidad de peso Prueba de desintegración
	Tableta recubierta	Uniformidad de peso Prueba de desintegración
	Comprimido resistente gastrointestinal	Prueba de desintegración
	Comprimido de liberación modificada	Uniformidad de peso
	Comprimido sublingual	Uniformidad de peso
	Comprimido soluble	Prueba de desintegración Uniformidad de peso
Comprimido dispersable	Prueba de desintegración	
FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS	Ensayos físicos aplicables a la formulación de comprimido	Uniformidad de la dispersión Uniformidad de peso Densidad consolidada / densidad aparente Polvo finos (análisis de mallas) Pérdida de secado Prueba de desintegración
		Tableta.
		Friabilidad
		Ensayo de disolución
		Ensayo de contenido de API
		Uniformidad de contenido
		Desintegración

1.9.2. Pruebas contempladas.

La medición de las propiedades mecánicas no es descrita en las farmacopeas. Sin embargo, forman parte de la medición de la calidad de los comprimidos.

1.9.3. Pruebas de dureza / resistencia.

La prueba mide la propiedad de la fuerza de aplastamiento y está definida como la fuerza aplicada en posición diametral de una tableta hasta la fractura. Existen un gran número de aparatos, que miden la dureza del comprimido.



Figura No. 3. Durómetro Varian®.

1.9.4. Friabilidad (Prueba oficial de la USP.)^{2, 6}

Los comprimidos se someten a un movimiento oscilante, que hacen que se golpeen entre si y contra un cuerpo. Se trata de reproducir una situación como si la tableta estuviera en un envase, transporte, o una situación extrema en donde el comprimido no pueda ser fracturado completamente, pero que pueda causar la abrasión o desgaste de las partículas en la superficie de la tableta. Para examinar esto, los comprimidos son expuestos a volteretas en un tiempo determinado y se mide la pérdida de peso. El máximo de peso perdido es de 25% en relación a su peso inicial.

1.9.5. En el Proceso de Control de Calidad.⁶

El control de las tabletas en el proceso de producción se refiere a los siguientes puntos:

1. Peso de la tableta - Individual a un número determinado y se le promedia.
2. Resistencia - Controles de friabilidad y tiempo de desintegración.
3. Dimensiones - Diámetro y espesor.
4. Tiempo de disgregación.

Como parte de las actuales Buenas Prácticas de Manufactura (cGMP), la producción es supervisada bajo control gráfico. A intervalos regulares (10 - 15 minutos), el operador deberá de especificar el número de muestras de las tabletas, se pesan individualmente, se comprueban el espesor, resistencia y todas las propiedades como se mencionó anteriormente. El proceso se puede automatizar. Estos datos promueven la mejora de procesos.⁶

Capítulo 2. Granulación.

- **2.1. Granulación.**²

2.1.1. Introducción.

La granulación es el proceso por el cual **las partículas primarias de polvo** se preparan para adherirse y formar estructuras mayores con múltiples partículas, que se conocen como **gránulos**. Los gránulos farmacéuticos tienen habitualmente un intervalo de tamaño entre 0,2 y 4 mm, dependiendo de su uso futuro. En la mayoría de los casos, el proceso tiene lugar durante la fabricación de comprimidos o cápsulas, donde los gránulos se elaboran como un producto intermedio y tienen un tamaño normal entre 0,2 y 0,5 mm, aunque se usan gránulos de mayor tamaño como formas posológicas.

Las razones por las que a menudo es necesario efectuar una granulación son las siguientes:

1. Prevenir la segregación de los componentes de la mezcla de polvo.
2. Mejorar las propiedades de deslizamiento de la mezcla.
3. Mejorar las características de compactación de la mezcla.

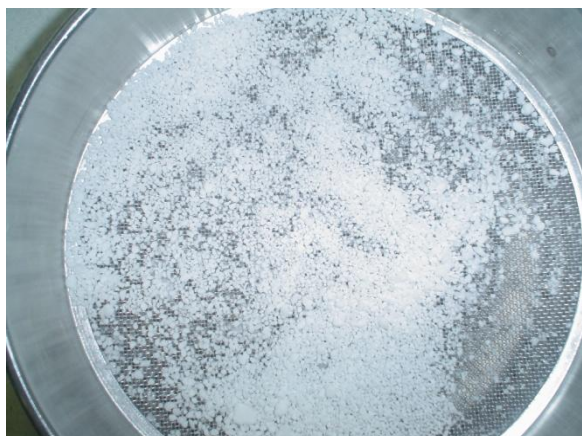


Figura No. 4. Granulado farmacéutico.

2.1.2. Prevenir la segregación de los componentes de la mezcla de polvo.²

La segregación (o desmezclado) se debe principalmente a las diferencias de tamaño o densidad de los componentes de la mezcla, concentrándose las partículas más pequeñas o más densas en la base del envase y las más grandes o menos densas por encima de ellas. Una granulación ideal contendrá todos los componentes de la mezcla en la proporción correcta dentro de cada gránulo y no se producirá la segregación de los componentes (Figura No.5.).

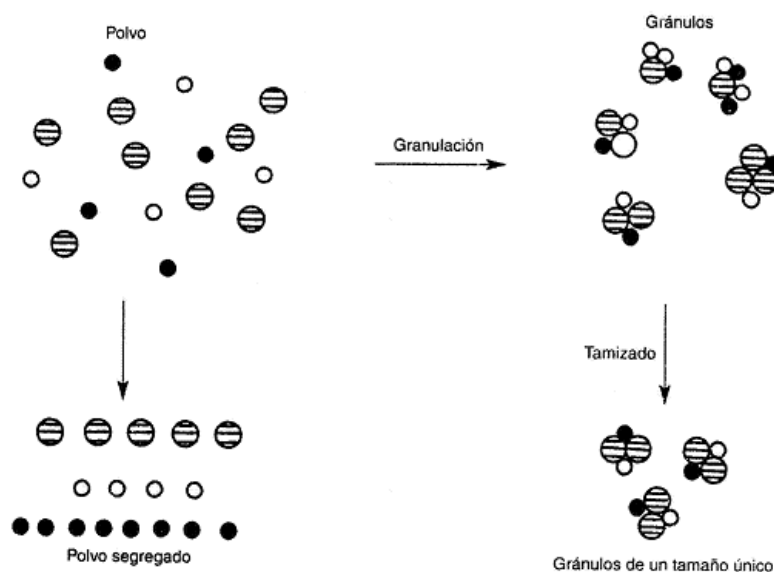


Figura No.5. Esquema ilustrativo de la granulación como medio para prevenir la segregación.²

También es importante controlar la distribución del tamaño de partículas de los gránulos porque, aunque los componentes no se puedan segregar por separado, si la distribución de tamaño de los gránulos es amplia, se pueden segregar. Si esto sucede en las tolvas de las tableteadoras, se obtendrá un producto con grandes variaciones de peso porque estas máquinas se llenan por volumen y no por peso; si las diferentes regiones de la tolva contienen gránulos de distinto tamaño (y, por tanto, de diferente densidad), un volumen dado de cada región contendrá gránulos de pesos diferentes, lo que provocará una distribución inaceptable del contenido del fármaco dentro del lote de producto terminado, aunque el fármaco se distribuya homogéneamente, en peso, en todos los gránulos.

2.1.3. Mejorar las propiedades de deslizamiento de la mezcla.²

Debido a su pequeño tamaño, a su forma irregular o a las características de superficie, muchos polvos son cohesivos y no se deslizan bien. A menudo, un deslizamiento malo dará lugar a una variación amplia de peso dentro del producto final, debido al llenado variable de las matrices, entre otras causas. Los gránulos producidos a partir de un sistema cohesivo de este tipo serán de mayor tamaño y con un diámetro más homogéneo, ambos factores contribuyen a mejorar las propiedades de deslizamiento.

2.1.4. Mejorar las características de compactación de la mezcla.

Algunos polvos son difíciles de compactar aunque se incluya un aglutinante con propiedades altas de compresibilidad en la mezcla, los gránulos de la misma formulación se compactarán también más fácilmente y producirán comprimidos más fuertes. Este efecto se asocia a la distribución del aglutinante dentro del gránulo y depende del método utilizado para producir el gránulo.

A menudo, la migración de solutos que se produce durante la etapa de secado por pulverización que tiene lugar después de la granulación da lugar a la formación de una capa externa rica en aglutinante sobre los gránulos. A su vez, esto provoca una unión directa entre el aglutinante de cada gránulo, lo que ayuda a la consolidación de los materiales de unión más débil.

2.1.5. Otras razones.²

Otras razones que pueden obligar a la granulación del material son:

1. La granulación de los materiales tóxicos reducirá el riesgo que se asocia a la generación de polvo tóxico que puede surgir cuando se manipula el polvo. Se deben tomar las precauciones adecuadas para garantizar que este polvo no constituye un peligro durante el proceso de granulación. Por tanto, los gránulos no deben ser friables y tendrán una fuerza mecánica adecuada.
2. Los materiales que son ligeramente higroscópicos pueden adherirse para formar una pasta si se almacenan en forma de polvo. La granulación puede reducir este problema, ya que los gránulos podrán absorber parte de la humedad mientras mantienen su fluidez debido a su tamaño.
3. Los gránulos, al ser más densos que la mezcla de polvo original, ocupan menos volumen por unidad de peso. Por tanto, son más cómodos de almacenar y transportar.

• 2.2. Mecanismos de granulación.²

2.2.1. Mecanismos de enlace entre partículas.

Para formar los gránulos se deben formar enlaces entre las partículas de polvo para que se adhieran entre sí y estos enlaces deben ser lo suficientemente fuertes como para prevenir la fragmentación del gránulo en polvo durante las operaciones de manipulación sucesivas.

Hay cinco mecanismos principales de unión entre las partículas:

1. Fuerzas de adhesión y cohesión en las películas de líquido inmóvil entre cada partícula individual del polvo primario.
2. Fuerzas interfaciales en películas de líquido móvil dentro de los gránulos.
3. Formación de puentes sólidos después de la evaporación del disolvente.
4. Fuerzas de atracción entre partículas sólidas.
5. Entrelazamiento mecánico.

En cada grupo se han identificado distintos mecanismos; a continuación se comentan los más relevantes en relación con las granulaciones farmacéuticas.

2.2.1.1. Fuerzas de adhesión y cohesión en películas inmóviles.²

Si hay líquido suficiente en un polvo como para formar una capa inmóvil muy fina, habrá un descenso eficaz de la distancia entre las partículas y un aumento de la superficie de contacto entre las partículas. En consecuencia, aumentará la fuerza del enlace entre las partículas, ya que las fuerzas de atracción de Van der Waals son proporcionales al diámetro de la partícula e inversamente proporcionales al cuadrado de la distancia de separación entre ellas.

Esta situación se producirá con la humedad adsorbida y explica la cohesión de los polvos ligeramente humedecidos. Aunque tales películas pueden aparecer como líquido residual después de que se hayan secado los gránulos preparados por granulación húmeda, no es probable que contribuyan significativamente a la fuerza final del gránulo. No obstante, las presiones usadas durante la granulación seca aumentarán la superficie de contacto entre las capas de adsorción y disminuirán la distancia entre partículas, lo que contribuirá a la fuerza final del gránulo.

También pueden formarse capas inmóviles finas por soluciones de adhesivos muy viscosas, por lo que la fuerza del enlace será mayor que la producida por las películas móviles que se han comentado anteriormente. El uso de mucílago de almidón en los granulados farmacéuticos puede producir este tipo de película.

2.2.1.2. Fuerzas interfaciales en películas de líquidos móviles.²

Durante la granulación por vía húmeda se añade un líquido a la mezcla de polvos y se distribuirá como películas que rodean y se introducen entre las partículas. Habitualmente, se añade líquido en exceso con respecto al que sería necesario para una capa inmóvil y para producir una película móvil. Hay tres estados de distribución del agua entre las partículas, como se puede ver en la Figura No.6.

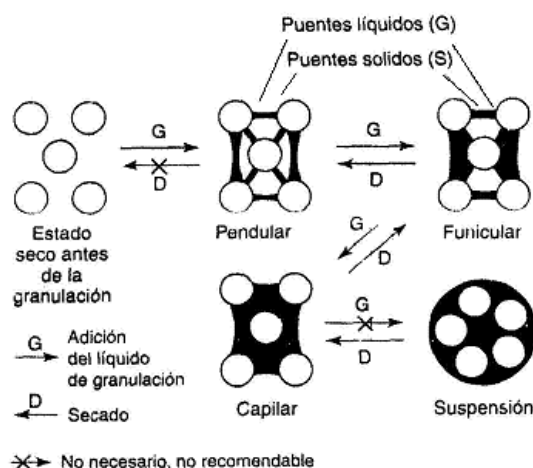


Figura No.6. Distribución del agua entre las partículas de un gránulo durante la formación y secado.²

Con niveles de humedad bajos, conocidos como **estado pendular**, las partículas se mantienen unidas con anillos de líquido que tienen forma de lente y provocan la adhesión como consecuencia de las fuerzas de tensión superficial de la superficie de contacto líquido-aire y de la presión hidrostática de aspirado que se produce en el puente líquido. Cuando se ha desplazado todo el aire que había entre las partículas se alcanza un **estado capilar** y las partículas se mantienen por aspiración capilar en la superficie de contacto líquido-aire, aunque ahora se encuentra sólo en la superficie de los gránulos.

El **estado funicular** representa un estado intermedio entre los estados pendular y capilar. La fuerza tensil de la humedad de los gránulos aumenta unas tres veces entre el estado pendular y el funicular.

Puede parecer que el estado del lecho en polvo depende del contenido total de humedad de los polvos humectados, pero el estado capilar también puede alcanzarse si disminuye la separación de las partículas.

Durante el proceso de amasado que tiene lugar en una granulación húmeda, el amasado o mezclado constante del material que se encuentra originalmente en un estado pendular aumentará la densidad de la masa húmeda, disminuyendo el tamaño del poro ocupado por aire y llevará, finalmente, hasta un estado funicular o capilar sin que haya que añadir más líquido. Además de estos tres estados hay uno más, **la gota**, que se ve en la Figura No.6.

Este estado es importante en el proceso de granulación cuando se seca una suspensión por pulverización. En este estado, la fuerza de la gota dependerá de la tensión superficial del líquido utilizado.

Estos puentes húmedos son sólo estructuras temporales en el proceso de granulación por vía húmeda, porque los gránulos húmedos acabarán secándose. Sin embargo, hay un requisito previo para la formación de puentes sólidos formados por los adhesivos presentes en el líquido o por los materiales que se disuelven en el líquido de granulación.

2.2.1.3. Puentes sólidos.²

Pueden formarse por:

1. Fusión parcial.
 2. Endurecimiento de los aglutinantes.
 3. Cristalización de las sustancias disueltas.
- *Fusión parcial.* Aunque no se considera un mecanismo predominante dentro de los materiales farmacéuticos, es posible que las presiones usadas en los métodos de granulación por vía seca puedan provocar la fusión de los materiales que tengan un punto de fusión bajo en los que se desarrolla el contacto entre las partículas y altas presiones. Cuando se alivia la presión, se producirá la cristalización y unión de las partículas.
 - *Endurecimiento de los aglutinantes.* Éste es el mecanismo más frecuente en las granulaciones farmacéuticas por vía húmeda cuando se incluye un adhesivo en el disolvente de granulación. El líquido formará puentes líquidos, como se ha comentado anteriormente y el adhesivo se endurecerá o cristalizará cuando se seque para formar puentes sólidos que unirán las partículas. Los adhesivos, como polivinilpirrolidona, los derivados de celulosa (como carboximetilcelulosa) y el almidón pregelatinizado, actúan de este modo.
 - *Cristalización de sustancias disueltas.* El disolvente usado para amasar el polvo durante la granulación húmeda puede disolver parte de alguno de los componentes en polvo. Cuando se secan los gránulos se producirá la cristalización de este material y la sustancia disuelta actuará como un aglutinante que se endurece. Cualquier material soluble que se encuentre en el líquido de granulación actuará de esta forma, por ejemplo, la lactosa incorporada en los polvos secos granulados con agua.

El tamaño de los cristales producidos en el puente dependerá de la velocidad de secado de los gránulos: cuanto más lento sea el tiempo de secado, mayor será el tamaño de las partículas. Por tanto, es importante que el fármaco no se disuelva en el líquido de granulación y se recristalice,

porque puede afectar negativamente a la velocidad de disolución del fármaco si se producen cristales mayores que los que aparecen en la materia prima.

2.2.1.4. Fuerzas de atracción entre partículas sólidas.²

En ausencia de líquidos y puentes sólidos formados por los agentes aglutinantes, hay dos tipos de fuerzas de atracción que pueden actuar entre las partículas de los sistemas farmacéuticos.

Las **fuerzas electrostáticas** pueden ser importantes para provocar la cohesión del polvo y la formación inicial de los aglomerados, por ejemplo, durante el mezclado. En general, no contribuyen significativamente a la fuerza final del gránulo.

Sin embargo, las **fuerzas de Van der Waals** son aproximadamente cuatro órdenes de magnitud mayores que las fuerzas electrostáticas y contribuyen significativamente a la fuerza de los gránulos producidos por granulación por vía seca. La magnitud de estas fuerzas aumentará a medida que disminuya la distancia entre las superficies adyacentes y la granulación por vía seca se consigue aplicando una presión que fuerce la unión entre las partículas.

2.2.1.5. Entrelazamiento Mecánico.

Las partículas regularmente no son esféricas, tienen cierta rugosidad en su estructura, un entrelazamiento mecánico se presenta cuando a este tipo de partículas le es aplicada cierta fuerza por ejemplo en el proceso de compresión, cuando entran en contacto estas estructuras rugosas forman uniones parecidas a las de los eslabones de las cadenas que a la postre son muy difíciles de separar, formando así grupos de gránulos.

- **2.3. Mecanismos de granulación.²**

En los métodos secos tiene lugar la adhesión de partículas por efecto de la presión aplicada. Se genera un producto compacto o laminado que tiene un tamaño mayor que el tamaño requerido del gránulo y por tanto, el tamaño necesario puede alcanzarse mediante triturado y tamizado.

En los métodos de granulación por vía húmeda, el líquido que se añade a los polvos secos debe distribuirse por todo el polvo mediante la agitación mecánica que crea el granulador.

Las partículas se adhieren unas a otras por las películas de líquido y una nueva agitación o adición de líquido hace que se adhieran más partículas. El mecanismo preciso por el que un polvo seco se transforma en un lecho de gránulos varía según el tipo del equipo de granulación, pero el mecanismo que se comenta a continuación sirve como generalización del proceso.

El mecanismo de granulación propuesto se puede dividir en tres etapas.²

1. **Nucleación**
2. **Transición.**
3. **Crecimiento esférico.**

1. **Nucleación.**

La granulación comienza con el contacto y adhesión entre partículas debido a los puentes de líquido. Varias partículas se unirán para formar un estado pendular como se ilustra en la Figura No.6. Al continuar la agitación, aumenta la densidad de los cuerpos pendulares hasta formar el estado capilar y estos cuerpos actúan como núcleos para el crecimiento posterior de los gránulos.

2. **Transición.**

Los núcleos pueden crecer de dos formas: se pueden añadir partículas aisladas a los núcleos con formación de puentes pendulares o se pueden combinar dos o más núcleos. Los núcleos combinados volverán a cambiar de forma por la agitación del lecho.

Esta etapa se caracteriza por la presencia de un gran número de gránulos pequeños con una distribución de tamaño bastante amplia. Dado que esta distribución no es excesivamente grande, se trata de un objetivo adecuado para los gránulos que se usan en la fabricación de cápsulas y comprimidos, ya que los gránulos relativamente pequeños permitirán conseguir un llenado homogéneo de la matriz de comprimidos y de la cápsula. Los gránulos de mayor tamaño pueden dar lugar a problemas con las matrices pequeñas debido a la formación de puentes entre la matriz y el relleno irregular.

3. Crecimiento esférico.

Si el gránulo sigue creciendo se producen gránulos esféricos grandes y el tamaño medio de partículas del sistema de granulación irá aumentando con el tiempo. Si continúa la agitación, continuará también la coalescencia de gránulos y se producirá un sistema sobreamasado que será inutilizable, aunque este resultado depende de la cantidad de líquido añadido y de las propiedades del material que se va a granular.

Aunque el crecimiento esférico produce gránulos que pueden ser demasiado grandes para su uso farmacéutico, se producirá un cierto grado de crecimiento de bola en los mezcladores planetarios y es una característica esencial de algunos equipos de esferonización.

Los cuatro mecanismos posibles del crecimiento esférico se muestran en la Figura No.7.

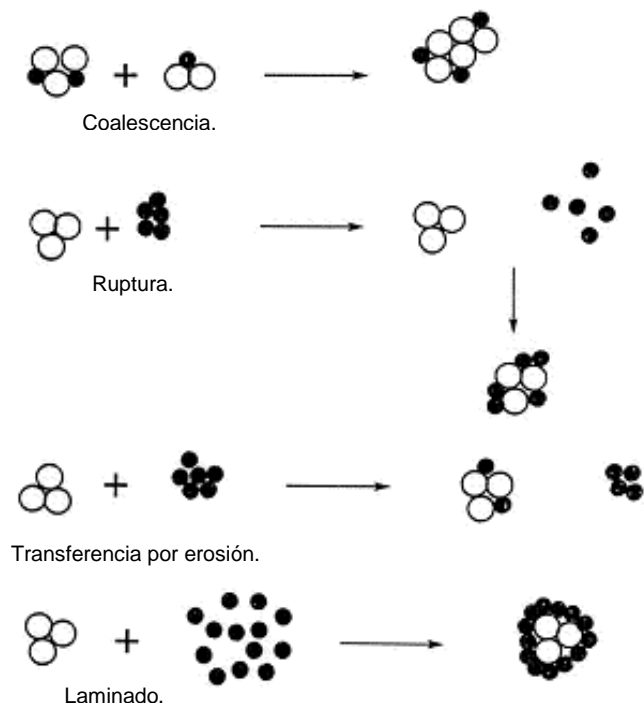


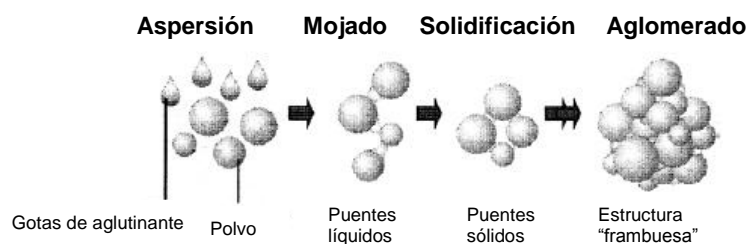
Figura No.7. Mecanismos de crecimiento esférico durante la granulación.²

1. *Coalescencia.* Dos o más gránulos se unen para formar un gránulo mayor.
2. *Ruptura.* Los gránulos se rompen en fragmentos que se adhieren a los demás gránulos, formando una capa de material sobre el gránulo superviviente.
3. *Transferencia por erosión.* La agitación del lecho de gránulos provoca el desgaste de los materiales de los gránulos. Este material erosionado se adhiere a los demás gránulos, aumentando su tamaño.
4. *Laminación.* Cuando se añade un segundo lote de mezcla de polvo al lecho de gránulos, el polvo se adherirá a los gránulos formando una capa sobre su superficie y aumentando el tamaño de los mismos. Este mecanismo sólo es relevante para la producción de gránulos laminados en un equipo de esferonización.

Siempre hay un cierto grado de superposición entre estas etapas y será muy difícil identificar una etapa dada por la inspección del sistema de granulación. Para la uniformidad del producto final es deseable terminar cada lote de formulación en la misma etapa, lo que puede ser un problema importante dentro de la producción farmacéutica.

Cuando se usan procesos más lentos, como el mezclador planetario, suele haber tiempo suficiente para detener el proceso antes de que se produzca un sobreamasado. Si se usa un equipo de granulación más rápido, sólo se puede usar la duración de la granulación como parámetro de control cuando la formulación es tal que el crecimiento de gránulos es lento y tiene lugar con una velocidad bastante uniforme. No obstante, en muchos casos la transición entre un sistema no granulado y uno sobreamasado es muy rápida y es necesario vigilar el equipo para detener la granulación en un punto predeterminado, lo que se conoce como control de granulación a punto final. (Figura No. 8).

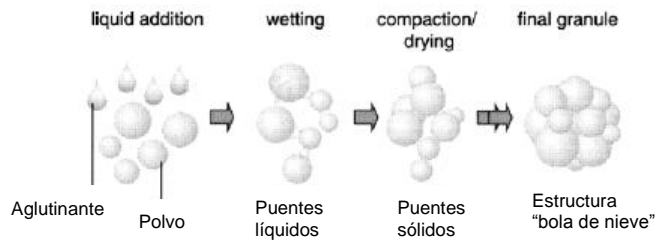
Aglomeración.



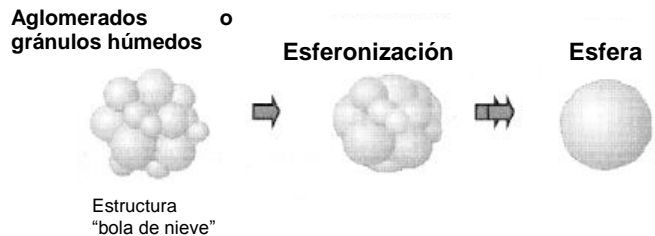
Granulación Húmeda.



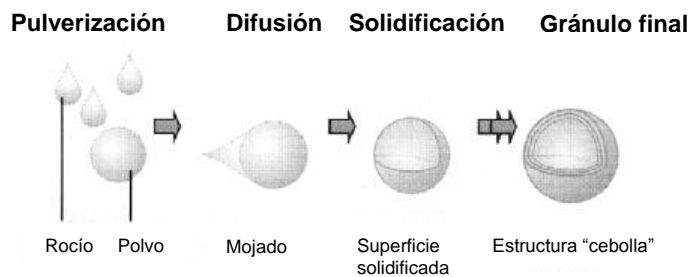
Wet granulation



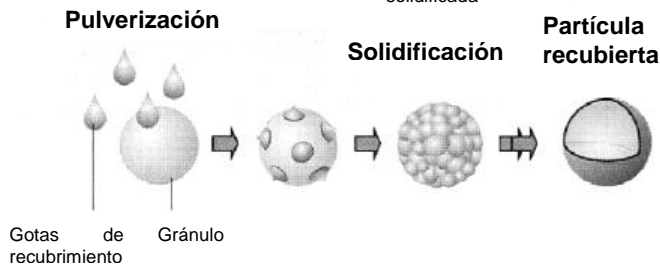
Esferonización.



Granulación por aspersión.



Recubrimiento por aspersión.



Capas de polvo.

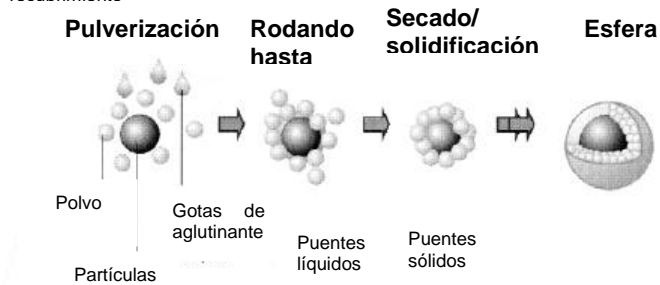


Figura. No. 8. Descripción de la formación de gránulos en los distintos procesos.³⁰

• 2.4. Equipos para granulación.³⁰

2.4.1. Granuladores húmedos.

Dependiendo de la tecnología utilizada para crear estos productos, tienen diferentes estructuras internas.

Para llevar a cabo estos procesos de granulación, diferentes equipos pueden ser utilizados. Especialmente para aglomeración y granulación húmeda, se dispone de diferentes aparatos de laboratorio para la producción a gran escala. Las principales diferencias están en los principales

mecanismos de crecimiento de partículas, la intensidad de la agitación, el uso de las fuerzas de compactación y el tiempo de procesamiento.

En la industria farmacéutica se usan tres tipos principales de granuladores, para el caso de la granulación húmeda. Pero para este trabajo solo se hablará del mezclador planetario, ya que este es el equipo utilizado en la parte experimental de este trabajo.

2.4.2. Granuladores por cizallamiento.

En el proceso tradicional de granulación se usa un mezclador planetario para el amasado húmedo de los polvos, por ejemplo, Hobart, Collette o Beken (Figura No.9). La mezcla del polvo habitualmente se debe realizar como una operación independiente utilizando el equipo de mezclado adecuado. Con algunas formulaciones, como las que contienen dos o tres ingredientes en cantidades aproximadamente iguales, puede conseguirse una mezcla adecuada en un mezclador planetario sin una etapa independiente.

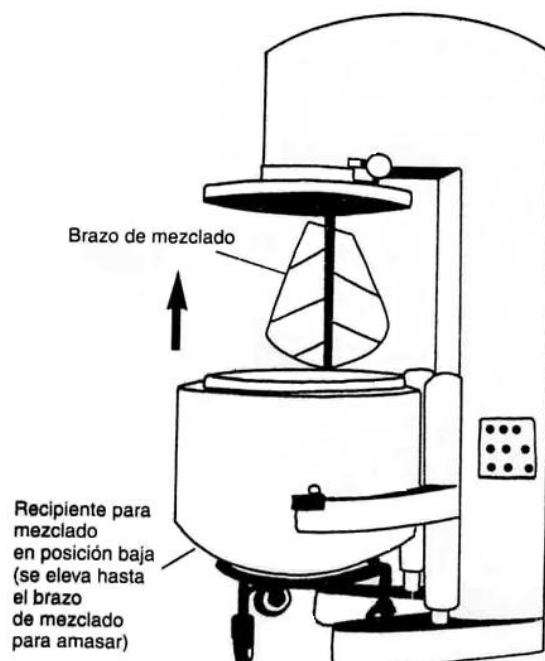


Figura No.9. Mezclador planetario para amasado húmedo.²

Los polvos mezclados se introducen en el recipiente del mezclador planetario y se añade el líquido de granulación, mientras la pala del mezclador agita los polvos. La acción planetaria de la hoja durante la mezcla es similar a la de un mezclador doméstico.

La masa húmeda se transfiere a continuación a un granulador, por ejemplo, a uno oscilante (Figura No.10.). Las barras del rotor oscilan y obligan a la humedad a atravesar el tamiz, cuyo tamaño determina el tamaño del gránulo. La masa debe estar suficientemente húmeda como para formar gránulos separados cuando se tamiza. Si se añade demasiado líquido, se formarán hebras de material y si la mezcla está demasiado seca se tamizará hasta polvo y los gránulos no se formarán.

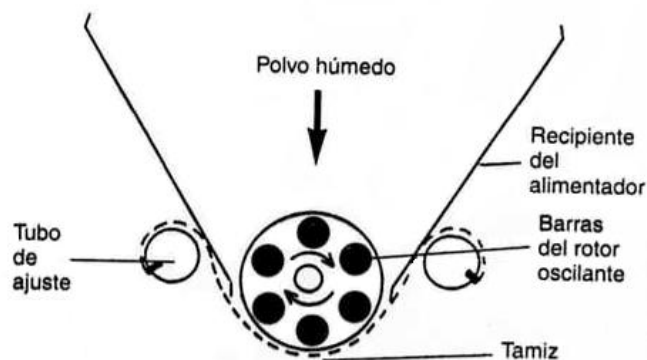


Figura No. 10. Granulador oscilante.²

Los gránulos se recogen en bandejas y se transfieren a un horno de secado, aunque el secado en bandeja adolece de tres desventajas principales:

1. El tiempo de secado es largo.
2. El material disuelto puede migrar hacia la superficie del lecho de gránulos, ya que el disolvente sólo se elimina de esa superficie en la bandeja de secado.
3. Los gránulos pueden agregarse por la formación de puentes en los puntos de contacto de los gránulos.

Para desagregar los gránulos y volver a mezclarlos, es necesaria una etapa de tamizado después del secado.

Como alternativa, se secan los gránulos en un secador de lecho fluido, que es un proceso más rápido y que mantiene los gránulos separados durante el secado, reduce los problemas de agregación y la migración intergranular de solutos, con lo que se reduce la necesidad de la fase de tamizado después del secado.

Las desventajas de este proceso tradicional de granulación son su larga duración, la necesidad de varios equipos y las importantes pérdidas de material que pueden producirse en las etapas de transferencia. Las ventajas son que el proceso no es muy sensible a los cambios de las características de los componentes de los gránulos (p. ej., las variaciones de la superficie de diferentes lotes de un excipiente) y que el punto final del proceso de amasado se puede determinar a menudo por una simple inspección.

• 2.5. Métodos de Granulación.²

Los métodos de granulación se pueden dividir en dos tipos:

- 1) Los métodos **por vía húmeda**, que usan un líquido en el proceso,
- 2) y **por vía seca**, en los que no se usan líquidos.

Para conseguir una formulación adecuada se pueden necesitar varios excipientes diferentes, además del fármaco. Los más utilizados son los diluyentes, que producen un peso de dosis unitaria del tamaño adecuado, y los desintegrantes, que se añaden para facilitar la fragmentación del gránulo cuando alcanza el medio líquido, por ejemplo, cuando el paciente lo ingiere. También se pueden añadir aglutinantes en forma de polvo seco, en particular si se utiliza la granulación seca. Estos componentes se mezclarán antes de la granulación (Estos excipientes y sus características, funciones y tipos se describen en el cap. 1).

• 2.5.1. Granulación vía húmeda.³¹

El proceso más utilizado de aglomeración en la industria farmacéutica es la granulación húmeda.

La granulación por vía húmeda implica el amasado de una mezcla de las **partículas primarias de polvo** usando un **líquido de granulación**. El líquido contiene un disolvente que debe ser volátil para que pueda eliminarse durante el secado, y no debe ser tóxico. Los líquidos que se usan habitualmente son agua, etanol e isopropanol, solos o en combinación. El líquido de granulación puede usarse solo o, más habitualmente, como un disolvente que contiene un **adhesivo** disuelto (también conocido como **aglutinante**) que se usa para garantizar la adhesión de partículas una vez que el granulado está seco.

El agua se usa habitualmente por razones económicas y ecológicas. Como disolvente, tiene algunas desventajas como que puede afectar negativamente a la estabilidad del fármaco, provocando la hidrólisis de los productos sensibles, y que necesita un tiempo de secado más prolongado que los disolventes orgánicos, con lo que aumenta la duración del proceso y de nuevo afecta la estabilidad por la exposición prolongada al calor. La principal ventaja del agua es que no es inflamable, lo que significa que no se deben tomar precauciones de seguridad caras, como son el uso de equipos a prueba de incendio.

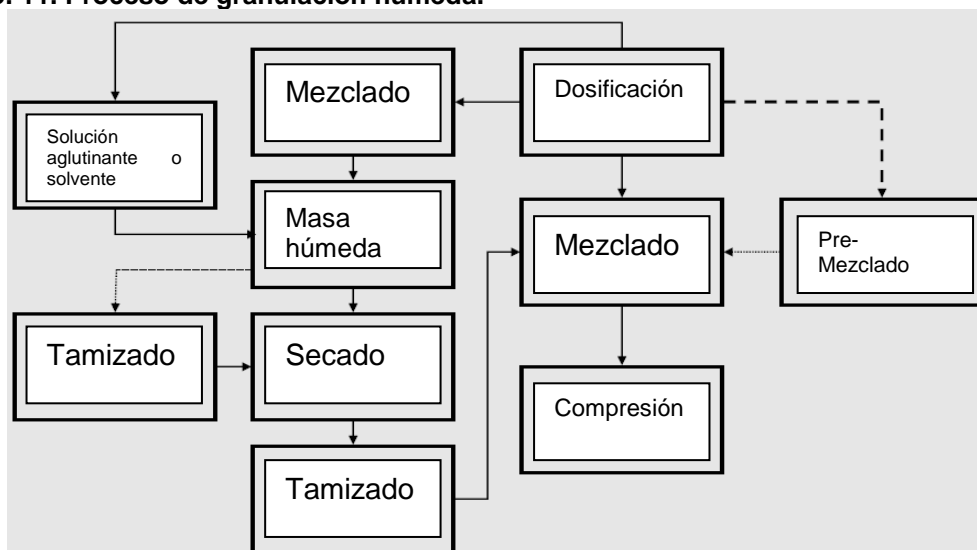
Los disolventes orgánicos se usan cuando se procesan fármacos sensibles al agua, como alternativa existe la granulación seca, o cuando se requiere un tiempo de secado rápido.

En el método tradicional de granulación por vía húmeda, se obliga a la masa húmeda a atravesar un tamiz para producir gránulos húmedos que se secan a continuación. El paso posterior de tamizado rompe los aglomerados de gránulos y elimina el material demasiado fino, que se puede reciclar. Las variaciones de este método tradicional dependen del equipo utilizado, pero el principio general de agregación inicial de partículas con un líquido se mantiene durante todo el proceso.

Pasos importantes que participan en la granulación húmeda.³¹

- La mezcla del principio activo (s) y excipientes.
- Preparación de la solución aglutinante.
- La mezcla de solución aglutinante con la mezcla de polvo para formar masa húmeda.
- Tamizado de la masa húmeda utilizando un tamiz (6-12).
- El secado de granos húmedos.
- El tamizado de gránulos secos a través de un tamiz (14-20).
- La mezcla de gránulos tamizados con desintegrante, deslizante y lubricante.

Figura No. 11. Proceso de granulación húmeda.³⁵



Limitación de la granulación húmeda.³¹

- La mayor desventaja de granulación húmeda es su costo. Es un proceso costoso a causa de trabajo, tiempo, equipos, energía y las necesidades de espacio.
- Pérdida de material durante las distintas fases de transformación.
- Estabilidad puede ser motivo de gran preocupación para principios activos hidrolábiles o termolábiles.
- Múltiples pasos de procesamiento que añade complejidad, y hace una validación y control difícil.
- Una limitación inherente de la granulación húmeda es que cualquier incompatibilidad entre la formulación de los componentes se ve agravada.

Tabla No. 13. Ventajas y desventajas de la granulación húmeda.^{32.}

Las características físicas del principio activo normalmente no son importantes.	Gran número de etapas del proceso, cada paso requiere de limpieza y validación.
La coalescencia de las partículas conduce a una uniformidad de mezcla.	Largo tiempo de proceso, en particular para secado.
Una amplia variedad de materiales en polvo será transformada en una mezcla uniforme con mejorar el flujo.	Alta mano de obra y costos de fabricación.
Optimización de llenado por densidad se puede lograr ajustando el proceso para crear la óptima distribución de tamaño de partícula final.	Algunas pérdidas de materiales durante el procesamiento.
Compresibilidad y consolidación son mejorados a través de la elección correcta de aglutinante y el contenido de humedad de los gránulos.	Problemas relacionados con el calor y API sensibles a los disolventes.
La disolución se modifica a través de hidrofiliación para mejorar la humectación o, con la elección de aglutinantes más insolubles, para obtener un patrón de liberación modificada.	Los requisitos de capital adicional para la construcción espacio y equipo.
Los polvos finos y las tendencias de segregación son reducidas.	Al paso del tiempo, la disolución de los gránulos puede ser más lento después del tableteo Problemas en determinación de API pueden ocurrir en dosis baja debida a la incompleta extracción si el ingrediente activo es acomplexado por el aglutinante, o adsorbido en uno de los otros excipientes.

Técnicas especiales de granulación húmeda.

³¹

- Granulación en mezclador de alto corte.
- Granulación de lecho fluidizado.
- Extrusión-esferonización.
- Spray drying.

2.5.1.2. Efecto del método de granulación sobre la estructura del gránulo.

²

El tipo y capacidad de los mezcladores de granulación influyen significativamente en los costos de trabajo y tiempo necesarios para producir una masa cohesiva, una distribución adecuada del líquido y una porosidad intragranular de la masa granulada. El método y las condiciones de granulación afectan a la estructura del poro intergranular e intragranular al cambiar el grado de relleno dentro de los gránulos. Se ha demostrado que los gránulos precomprimidos, formados por el fármaco comprimido y partículas de aglutinante, se mantienen unidos por un enlace sencillo durante la compactación.

Los gránulos preparados por amasado húmedo consisten en partículas intactas del fármaco que se mantienen unidas en una matriz de aglutinante similar a una esponja. Los gránulos obtenidos en el lecho fluido son similares a los preparados por el proceso de amasado húmedo, pero poseen una mayor porosidad y la superficie del gránulo queda cubierta por una película del agente aglutinante. Con los sistemas de pulverización en seco, los gránulos obtenidos consisten en partículas esféricas

compuestas por una cubierta exterior y un núcleo interno de las partículas. Por tanto, las propiedades del gránulo están influidas por el proceso de fabricación.

- **2.5.2 Granulación por vía seca.**³¹

- **2.5.2.1. Introducción.**

En el proceso de granulación seca se comprime la mezcla de polvo sin el uso de calor y de disolventes. Es el menos deseable de todos los métodos de granulación. Los dos procedimientos básicos son para formar un compacto de material por compresión y luego a un molino para obtener un pacto de gránulos. Dos métodos se utilizan para granulación seca. El método más ampliamente usado es “slugging”, donde el polvo se pre-comprime y el consiguiente comprimido o “slug”, es pasado por un molino para producir los gránulos. El otro método es el polvo con pre-compresión por rollos utilizando una máquina el Chilosonator.

Este proceso requiere de cinco pasos:³²

- Mezcla del API y excipientes.
- Compactación por rodillo.
- Molienda.
- Tamizado.
- Mezclado final.

El proceso es continuo y no se aplican calor o humedad, sin embargo, el tamaño de las partículas de la mezcla se incrementa.

Ventajas y desventajas de la granulación seca.³¹

Las principales ventajas de la granulación seca o “slugging” es que se utiliza menos equipo y espacio, elimina la necesidad de una solución aglutinante, un equipo de mezclado pesado y costoso, el tiempo necesario para el paso de secado en granulación húmeda.

Tabla No.14. Ventajas y desventajas de la granulación seca.^{31, 32.}

Para materiales sensibles a la humedad.	Alta cantidad por reciclar o reprocesamiento (disolución, friabilidad, control del lote).
Para materiales sensibles al calor.	Posible pérdida de compresión del material durante la compactación en el rodillo.
Para mejorar la desintegración de las partículas de polvo ya que no están unidas por un agente aglutinante. Permite la manipulación mecánica, sin pérdida de calidad en la mezcla.	La erosión de partículas y la segregación durante el mezclado y manipulación (contenido uniformidad). Limitaciones en variedad de colores (cuando se utiliza un colorante).
Elimina los problemas debido al calor y la humedad.	
Mejora el flujo de polvo por el aumento de tamaño de las partículas.	
Disminuye la recuperación elástica de determinados compuestos, con lo que aumenta la compactabilidad final.	
Facilita la extracción de principios activos en la forma de dosificación durante el análisis (muestra menos tendencia a interferir debido a polímero aglutinante).	

Existen dos principales procesos de granulación en seco.³¹

1. Slugging (lingotes).
2. Roller compactión (rodillos de compactación).

1. Por compresión “**Slugging**”: Aquí se comprimen los polvos secos ya mezclados utilizando una tableteadora u otro aparato similar. Como resultado se producen **lingotes** que son tabletas grandes de cerca de una pulgada de diámetro. Posteriormente estos lingotes se tamizan o se muelen para producir un material granular que fluye mucho más fácil que el polvo original. Este proceso se puede llevar a cabo más de una vez hasta que se adquieran las propiedades de flujo del granulado para la producción de comprimidos. La eficiencia depende de la cohesividad del material, densidad, distribución del tamaño de partícula y de las características del equipo (tipo, diámetro de punzón, capacidad, altura de matrices, velocidad de compresión, presión aplicada, etc.). Este proceso de granulación es lento y como el caso de la compresión normal, necesita de lubricantes.
2. Por **compactación de rodillos** (Chilsonator): Consiste de un equipo que posee dos rodillos juntos dentados que rotan en direcciones opuestas. El material se agrega en la tolva de la parte superior que posee un tornillo helicoidal que regula la velocidad de entrada del material. Los lingotes formados se expulsan en la parte inferior que posteriormente se tamizan o se muelen para producir los gránulos. Este equipo es recomendable para empresas que fabrican un monoproducto debido a los problemas de limpieza que tiene. Este método es mejor que el de compresión o Slugging, porque tiene mayor capacidad de producción, se controla el tiempo de residencia, facilita la automatización y requiere menos lubricante. (Figura No. 12).

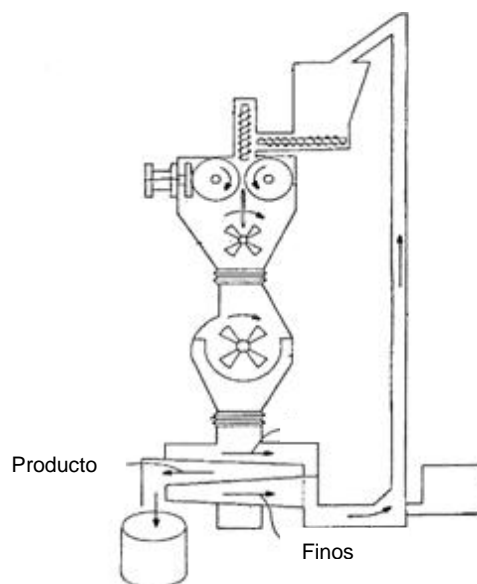


Figura No.12. Equipo de granulación seca (granulador de rodillos).

Avances en granulaciones:³¹

La industria farmacéutica está en constante evolución tal es la evidencia que ahora contamos con equipos y excipientes sofisticados y modificados respectivamente, pero dicha evolución no solo compete a dichos ámbitos si no también a el desarrollo de nuevos procesos que reduzcan el tiempo y costo de producción, tal es el caso en las formas farmacéuticas sólidas en las cuales se han desarrollado nuevas técnicas de granulación que son:

- Granulación por vapor.
- Granulación por fusión / granulación termoplástica.
- **Granulación seca por humedad activada (MADG).**
- Técnica de granulación húmeda (MGT).
- Proceso de granulación por adhesión térmica (TAGP).
- Granulación por espuma.

Siendo la Granulación Seca por Humedad Activada el tema de este trabajo.

Capítulo 3. Granulación Seca por Humedad Activada (MADG).

• **3.1. Granulación seca por humedad activada (MADG).**

3.1.1. Introducción.^{33,34}

La granulación húmeda es el método de granulación que se utiliza más comúnmente en la industria farmacéutica. Una desventaja de este método es un largo y costoso paso de secado; sin embargo, es necesario. Si la granulación seca o compresión directa se usa en su lugar, a fin de evitar la adición de agua o solución aglutinante, desventajas como la falta de fluidez y la insuficiencia de las propiedades de compresión pueden ocurrir además de una pobre uniformidad de contenido.

La granulación seca por humedad activada (MADG) es un proceso que implica las ventajas de granulación húmeda sin necesidad de un paso de secado. El proceso de MADG consiste de dos etapas, una etapa de **aglomeración** y una etapa de **distribución de humedad**.

- La **aglomeración** se produce durante la primera etapa mediante la adición de una cantidad de agua a una mezcla de polvo (API, aglutinante, diluyente, etc.).
- En la **distribución de humedad**, un grado de esta absorbida por el material se mezcla con los aglomerados no humedecidos con el fin de redistribuir cualquier exceso de humedad.

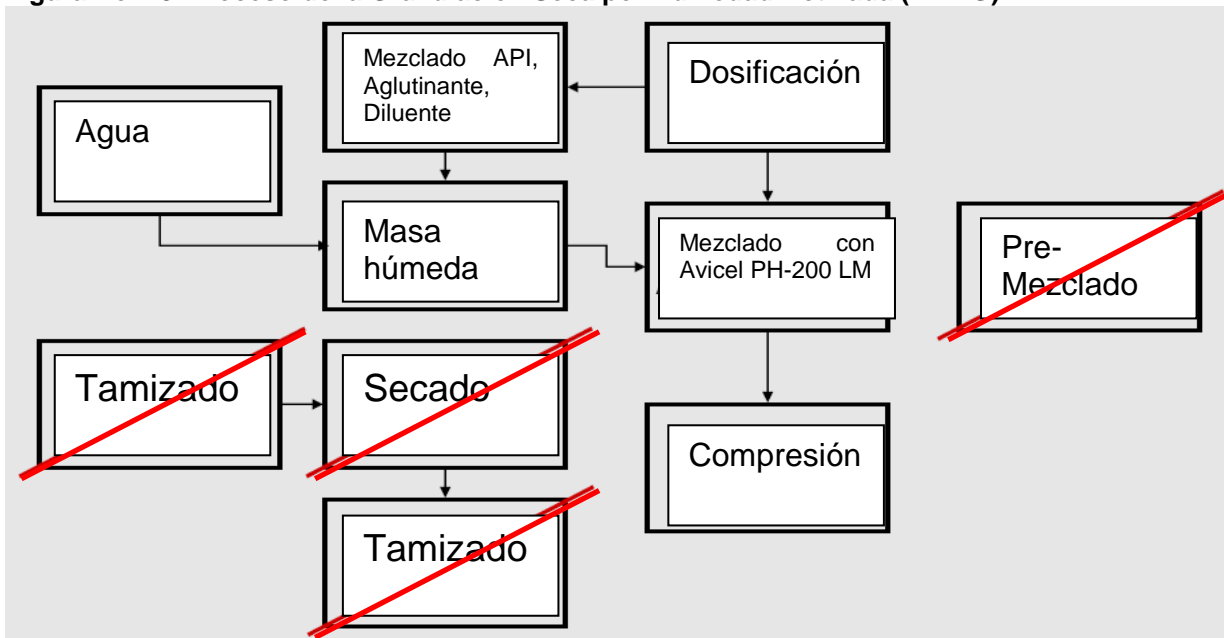
La cantidad de agua utilizada para MADG es igual a 1 - 4% de la formulación. En los experimentos descritos en la literatura, se utilizó celulosa microcristalina como material de absorción de humedad y el proceso se llevó a cabo en un mezclador planetario. El método MADG fue desarrollado para producir gránulos con características que son equivalentes a los de los gránulos producidos por granulación húmeda convencional o los métodos de granulación en seco, y que eran superiores a las de una formulación de compresión directa.³⁵

- Se trata de la distribución de la humedad y aglomeración.³⁵
- Las tabletas preparadas con este método (MADG) tienen una mejor uniformidad de contenido.
- Este método utiliza muy poco líquido (solvente) para la granulación.
- Disminuye el tiempo de secado y produce gránulos con excelente fluidez.

Tabla. No. 15. Ventajas del proceso MADG.³⁵

Menor cantidad de humedad agregada (1 al 4% del total)	No existe un secado	Proceso más rápido, mayor eficiencia, menores costos de producción
Único equipo de producción (granulador de alto corte)	Menores inversiones y mantenimiento	Mayor eficiencia, menores costos de producción
Ningún cambio de equipo	Reduce el tiempo de proceso	Desarrollo de productos más rápido, más rápida salida al mercado.
No requiere molienda	Sin finos	Mayores rendimientos, menores costos
Bajo capping del comprimido (Peso / baja humedad)	Menor tasa de rechazo en los comprimidos	Mayores rendimientos, menores costos
No existe una sobre o baja granulación	Menos lotes rechazados	Mayor utilización del capital, disminución de costos

Figura No. 13. Proceso de la Granulación Seca por Humedad Activada (MADG).³⁵



- 3.2. Proceso.³⁵

Como su nombre lo indica, este es un proceso donde la humedad se utiliza para activar la formación de los gránulos, pero a diferencia de la granulación húmeda estos no son secados.

3.2.1 Aglomeración.

En este proceso el principio activo es mezclado con los ingredientes de la formulación, que forma una cama de polvo seca, en esta se adiciona una pequeña cantidad de agua o líquido aglutinante dicha cantidad es de 1-4% de la formulación, la forma de adición es atomizada en la cual se debe controlar el tamaño de gota, la velocidad de flujo, así como la velocidad del mezclador.

Las gotas de agua hidratan a la cama de polvo y crean núcleos viscosos de masa húmeda, las partículas de polvo seco se adhieren a estos para crear aglomerados, que son de apariencia pequeña en comparación a los observados en la granulación húmeda convencional. (Figura No.14).

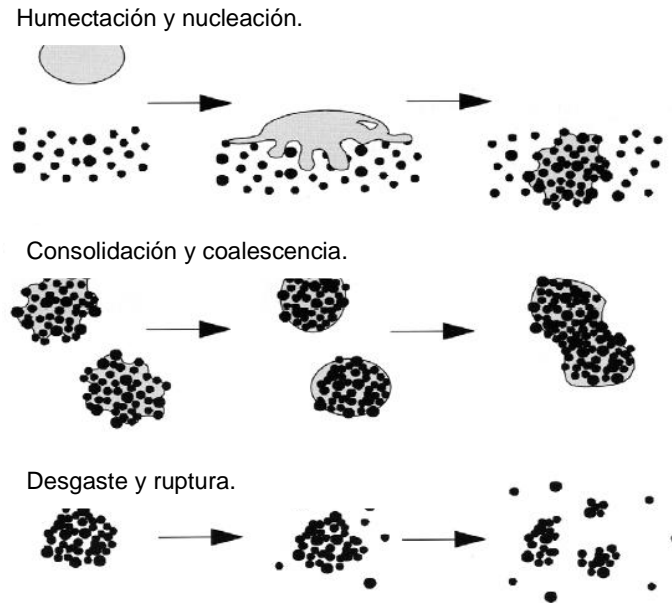


Figura. No. 14. Mecanismos de mojado, nucleación y coalescencia de las partículas.³⁰

Para comprender un poco el mecanismo de aglomeración y los factores que dependen de ello se describe la forma de aglomeración (nucleación).

3.2.2. Distribución de la humedad.

3.2.2.1 Mojado y nucleación.

³⁰

Es importante la humectación inicial y distribución del líquido para producir núcleos o partículas de tamaño uniforme por varias razones:

- Un pobre mojado conduce a una muy amplia distribución del tamaño de los núcleos y en casos extremos, una mezcla muy humedecida un sobregranulado.
- La granulación a menudo conserva una "memoria" de la etapa de nucleación, con una amplia distribución del tamaño de los núcleos principales y una amplia distribución del tamaño de gránulo.
- Preferencias de la distribución del líquido entre los distintos ingredientes pueden causar segregación de componentes con el tamaño del gránulo.
- Fenómenos de humectación también influyen en los procesos de gránulo, como secado y dispersión en fluidos.

Una mala distribución del líquido puede afectar el promedio del tamaño de los gránulos, la amplitud de la distribución de tamaño de los gránulos y crear grandes grupos de aglomerados. En algunos casos, los cambios de variables del proceso tales como tamaño de gota y velocidad de flujo pueden ayudar a eliminar dichos problemas.

En otros casos, los cambios en las propiedades del material por ejemplo, los ángulos de contacto de los polvos o propiedades de la solución, tales como la viscosidad, demostró que afecta a la dispersión de líquidos en la granulación.

Cuando el tamaño de la gota es más grande que el tamaño de las partículas, el mojado del polvo con el líquido ofrece una distribución grande de gránulos o núcleos. Cuando el tamaño de la gota es pequeño en comparación con la unidad del tamaño de las partículas, el líquido cubre a las partículas.

El recubrimiento se produce por la colisión entre la gota y la partícula, seguida por la difusión del líquido sobre la superficie de la partícula. Si la partícula es porosa, esta puede aspirar el líquido por acción capilar. El control de la dinámica de mojado, la distribución del material de revestimiento tiene una fuerte influencia en las etapas posteriores del crecimiento. Para estos sistemas, el núcleo es la partícula primaria humedecida.

Existen dos mecanismos de nucleación conceptual basado en el tamaño relativo de la gota para las partículas de polvo (Fig. No. 15). Si la gota es grande en comparación con las partículas, la nucleación se producirá por inmersión de las partículas más pequeñas en la gota grande. Esto produce núcleos con poros saturados. La nucleación con gotas relativamente pequeñas, producirá la distribución de las gotas sobre la superficie de las partículas, lo que permitirá a partículas húmedas unirse con otras partículas secas que chocan entre sí. Esto producirá núcleos que pueden tener aire atrapado dentro de los gránulos y por tanto, no será totalmente saturado ($s < 100\%$).

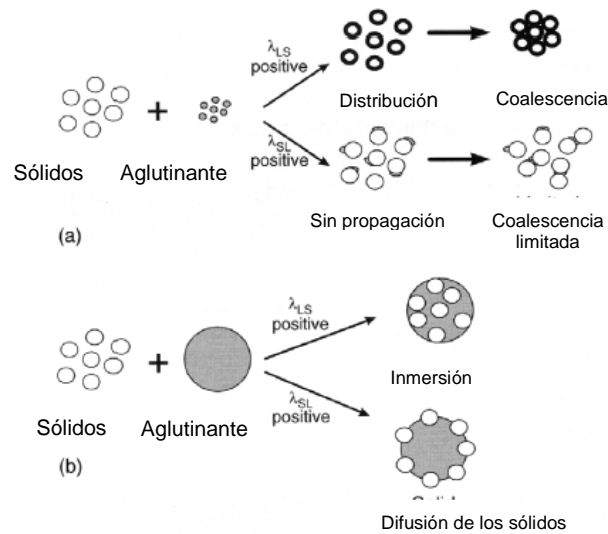


Figura. No. 15. Mecanismos de nucleación. (a) Cuando las gotas de líquido son más pequeñas que las partículas sólidas y (b) cuando las partículas sólidas son más pequeñas que las gotas de líquido.³⁰

3.2.2.2 Humectación, nucleación y regímenes de granulación.

El proceso de nucleación se puede dividir en cuatro fases (Fig. 16):

1. Se forman gotas en la boquilla, de cierta distribución de tamaño.
2. Gotas de aglutinante impactan en la superficie de polvo. Se unen a la cama de polvo y aumentan la superficie efectiva del tamaño de gota.
3. Cada gota se extiende en la cama y penetra en la superficie de la cama por acción capilar para producir un núcleo.
4. Fuerzas de corte en la cama puede romper grandes y húmedos grupos en entidades de tamaño pequeño.

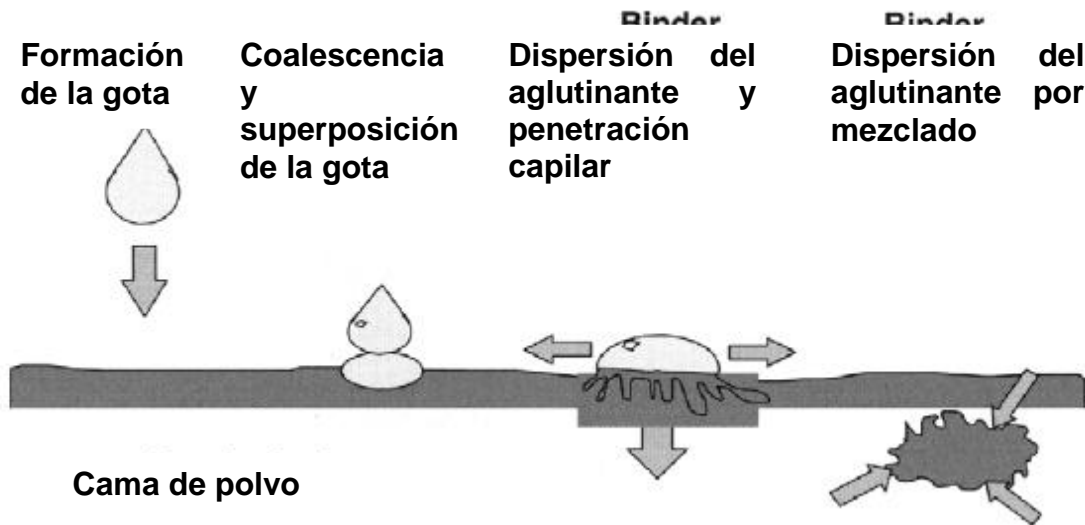


Figura. No. 16. Cuatro estados de nucleación en polvos finos.³⁰

Estos procesos se combinan para definir la distribución del tamaño de los núcleos producidos por el polvo cuando pasa por la zona de aspersion en la granulación. El núcleo es el primer agregado humedecido que se forma cuando el líquido llega a la superficie o se distribuye a través del polvo por las fuerzas de corte. El tamaño de los núcleos depende en gran medida del tamaño de la gota y la cantidad de líquido presente en los núcleos.

Para el caso de que las gotas son más grandes que las partículas, definimos tres regímenes de nucleación:

1. Gotas controladas: Cada gota moja por completo rápidamente la cama de polvo para formar un solo gránulo (núcleo). La distribución del tamaño de los núcleos es esencialmente controlada por la distribución del tamaño de gota.
2. Corte controlado: Un líquido estancado se produce cuando el rocío se reúne en la cama de polvo. La distribución del aglutinante se produce sólo por la ruptura de trozos o gránulos debido a las fuerzas de corte en la cama de polvo y la distribución del tamaño de los "núcleos" es independiente de la distribución del tamaño de gota.
3. Intermedio: Este régimen es intermedio entre la gota y el control de corte. La distribución del tamaño de los núcleos será sensible a muchas de las propiedades de la formulación y parámetros de funcionamiento.

3.2.2.3 Otros modos de formación de la nucleación.

3.2.2.3.1 Partículas porosas.

Muchos procesos industriales de granulación contienen grandes proporciones de partículas porosas. Si la partícula es porosa puede aspirar líquido por la acción capilar (Fig. 17). Los pequeños capilares dentro de las partículas porosas absorben líquido al interior de las partículas, dejando menos líquido disponible en la superficie para formar enlaces de puentes líquidos con otras partículas.

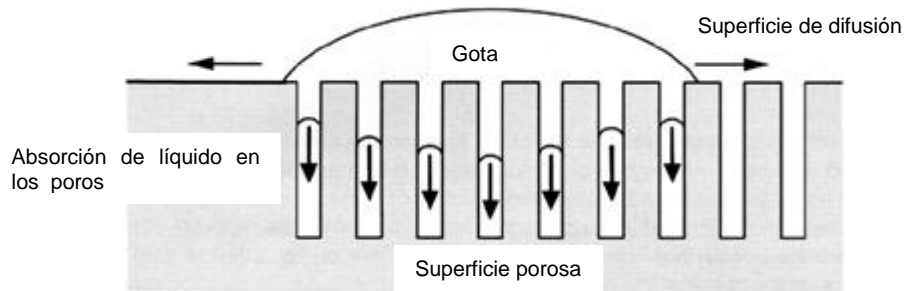


Figura. No.17. Etapas de la humectación de una partícula grande en comparación con el tamaño de gota.³⁰

La celulosa microcristalina (MCC) es porosa en forma de partículas esta puede absorber varias veces su propio peso en agua, y es comúnmente utilizada como ingrediente en productos farmacéuticos en granulaciones. En un caso particular, el Avicel® PH-200 LM contiene un bajo porcentaje de humedad no más de 1.5%, lo que lo hace absorber cierto grado de humedad y distribuirla uniformemente en todo el granulado además de poseer un tamaño de partícula mayor alrededor de 180 μm lo que proporciona al granulado una buena fluidez.

3.2.2.3.2 Estructura de los núcleos.

Una vez que la gota ha sido adsorbida por el polvo, la estructura del núcleo depende de las propiedades de la formulación, así como la cinética de consolidación y por la re-humectación en el granulador.

En la morfología de núcleos, es un complejo equilibrio de varios factores, entre ellos:

1. Tamaño de partícula.
2. La velocidad de penetración de la gota.
3. La velocidad de difusión secundaria.
4. La velocidad de secado.

En los núcleos formados a partir de fluidos de baja viscosidad como el agua, la penetración de la gota y la difusión de las etapas secundarias se producen a un ritmo similar o a más rápida velocidad que la etapa de secado, y los núcleos formados generalmente son esféricos.

- **3.3. Crecimiento y consolidación.**

En la siguiente figura (No. 18.) se describe el proceso de aglomeración así como el de **humectación, crecimiento, consolidación y ruptura de los gránulos**. Estos procesos se combinan para el control del tamaño, porosidad del gránulo, y puede estar influenciada por la formulación o cambios del diseño.

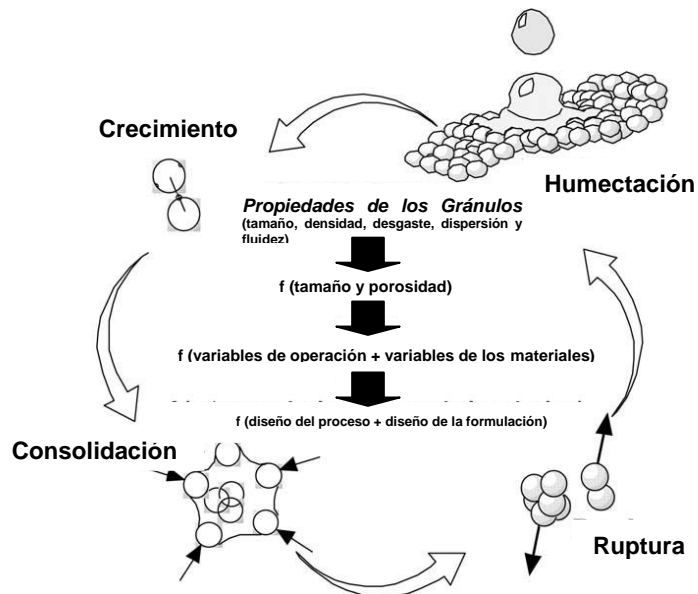


Figura No. 18. Proceso de humectación, crecimiento, consolidación y ruptura de los gránulos en un proceso de granulación.³⁰

Como ya se indica en la figura anterior, la evolución del gránulo a través de la distribución del tamaño de partículas en el proceso de granulación está controlada por varios mecanismos, incluyendo humectación y nucleación; la coalescencia, consolidación y la ruptura de gránulo. Aquí, nos centramos sobre todo en los mecanismos de crecimiento y de consolidación.

El crecimiento del gránulo incluye la coalescencia de los gránulos, así como las capas de polvo fino formados previamente en los núcleos o gránulos. El rompimiento de grupos húmedos de núcleos estables también puede ser incluido entre los mecanismos de coalescencia. El crecimiento de gránulos por coalescencia, son al mismo tiempo compactados por los mecanismos de consolidación, estos reducen en el interior del gránulo la porosidad.

Existen fuertes interacciones entre estos procesos. En este caso, se ilustra el tamaño de los gránulos a través de tres etapas de crecimiento, incluyendo el rápido crecimiento exponencial en la fase inicial de la nucleación, seguido por el crecimiento lineal en la fase de transición, y por último, con un crecimiento muy lento en una fase final esférico. El crecimiento de los gránulos y la consolidación están íntimamente relacionados; con el aumento en el tamaño de los gránulos pueden ser asociados con una disminución de la porosidad del gránulo. Este es un tema dominante en la granulación húmeda.

Mecanismos específicos de crecimiento pueden llegar a dominar un proceso o veces a la exclusión de otros. Sin embargo, lo que todos los procesos tienen en común es que los mecanismos predominantes son dictados por un equilibrio crítico de las propiedades de las partículas, con el control de deformabilidad de la formulación y variables de funcionamiento que controlan el nivel local de corte, o la intensidad de la agitación de la cama.

3.3.1. Mecanismos de crecimiento y velocidad de proceso.

Con el fin de hacer chocar dos gránulos para unirse en lugar de dividirse, la energía cinética de colisión debe ser disipada para evitar un rebote como se ilustra en la Figura No. 19.

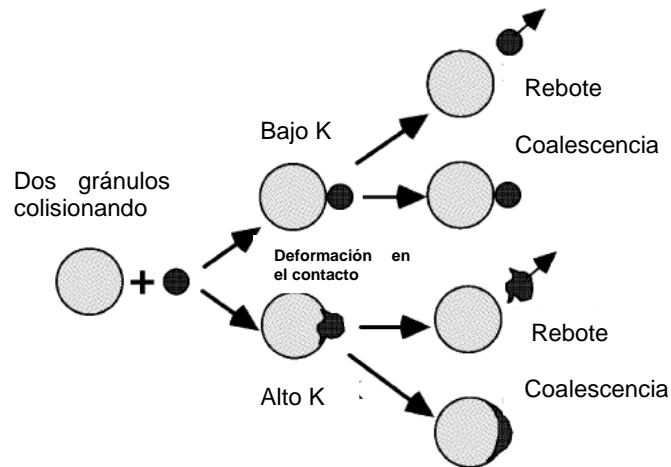


Figura. No. 19. Mecanismos de coalescencia de los granulos para sistemas de baja y alta deformabilidad. El rebote puede ocurrir por medio del granulo de mayor tamaño.³⁰

Además, la fuerza del puente debe resistir cualquier fuerza de ruptura en el proceso. La capacidad de los granulos durante el proceso de deformación puede ser referida como la deformabilidad de la formulación, y esta tiene un gran efecto sobre la tasa de crecimiento.

Aumenta la deformabilidad al aumentar el área de contacto o vinculación, con ello disipa y resiste las fuerzas de ruptura.

Los granulos al chocar son compactados. Estos expulsan líquido del poro a la superficie del granulo de tal modo que aumenta la saturación de líquido en la superficie de contacto, este líquido de la superficie aumenta la resistencia a la tracción de la unión y aumenta la superficie de plasticidad además de deformabilidad (k).

Por lo tanto, es posible que la colisión de dos grandes granulos se pierda, su promedio va más allá de su tamaño, mientras que la colisión de un gran y pequeño granulo lleva al éxito de la coalescencia. El límite de crecimiento se considera con el aumento de la deformabilidad de la formulación (que se mostrará en una fuerte función de la humedad y la distribución del tamaño de partículas primarias), el aumento de las fuerzas de compresión (que se relacionan con los niveles locales de corte en el proceso) y el aumento de las fuerzas de tracción (que están relacionados con las fuerzas interparticulares). La deformación del granulo es inicialmente dominado por el comportamiento inelástico de los contactos durante la colisión.

3.3.2. Tipos de crecimiento del granulo.

La importancia de la deformabilidad en el proceso de crecimiento depende de la intensidad de agitación de la cama. El crecimiento es en gran parte controlada por la amplitud de la superficie de la capa de fluido y la superficie de deformabilidad, la superficie de fluido juega un gran papel en la disipación de la energía cinética de colisiones. El crecimiento generalmente se produce a una rápida escala de tiempo que abarca la deformación y consolidación del granulo. Esto se representa en la Figura No. 20, donde los pequeños granulos pueden todavía distinguirse como parte de una estructura de granulos, o "pop-corn" apariencia como a menudo ocurre en un granulador de lecho fluido. (Tenga en cuenta que esta estructura no podrá ser observada en caso de capas y la nucleación solo podrá ser observada con poca coalescencia de grandes granulos).

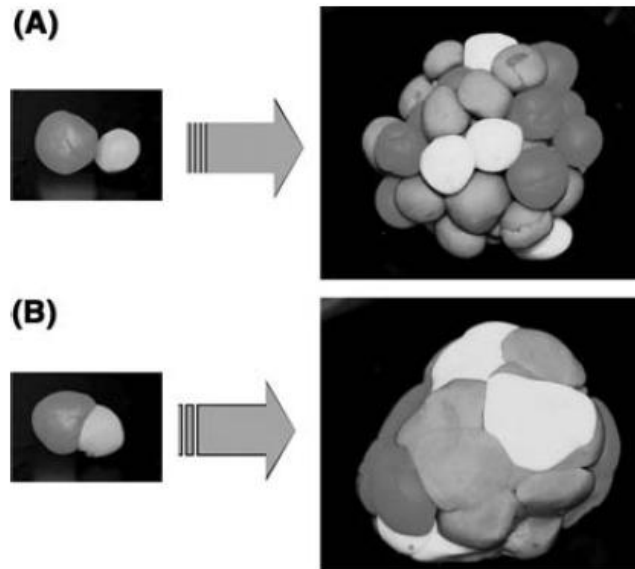


Figura No. 20. Estructuras resultantes de granulos, (A) baja, (B) alta deformabilidad de los sistemas, típicos de granulación (atomización del líquido-cama de polvo) en mezcladores de alto corte.³⁰

En el caso de granuladores de alto corte o camas de alta intensidad de agitación, grandes deformaciones del gránulo se produce durante las colisiones de estos y el crecimiento y la consolidación del gránulo se producen en la misma escala de tiempo. A esto se le conoce como un sistema deformable, generalmente incluye mezcladores farmacéuticos de alto corte (cizalladura). En estos casos, la energía cinética de colisiones se disipa con la deformación de la masa húmeda que compone el gránulo. Más que un proceso de "sticking" (pegado) como ocurre con mayor frecuencia en el proceso de baja deformabilidad en camas fluidas, los gránulos se "rompen" en el mezclador de alto corte, y los gránulos pequeños no se distinguen en la estructura del gránulo, como se muestra en la Figura No. 20, sin embargo, en el proceso de MADG ocurren los dos fenómenos uno en el cual las partículas viscosas producen un aglomerado con otras partículas pero por el corte del mezclador se rompen uniéndose con partículas primarias para formar un gránulo de mayor tamaño.

En procesos de alta agitación y alta deformación generalmente se producen gránulos más densos que en aquellos con baja deformación o baja intensidad de agitación. Ambos, coalescencia y consolidación, incrementan con el aumento de la velocidad de corte (shear) y la deformabilidad, en vista de que los gránulos se densifican, se vuelven menos deformables, para reducir la coalescencia en las últimas etapas de crecimiento.

La intensidad de la agitación de la cama es controlada por las variables mecánicas del proceso, tales como la velocidad del fluido, o la velocidad del impulsor del mezclador. La intensidad de agitación controla las colisiones relativas y las velocidades de corte (shear) de los gránulos en el proceso de crecimiento y, por tanto, la ruptura, la consolidación y la densidad del producto final.

3.3.3 Deformabilidad del gránulo.

La deformabilidad del gránulo es una fuerte función de la humedad, por el marcado aumento en el promedio de tamaño del gránulo. La deformabilidad (K) está relacionada con ambos al límite de elasticidad del material σ_y , es decir, la capacidad del material para resistir la fuerza y la capacidad de la superficie a permanecer tensas sin degradación o ruptura de los gránulos. El aumento de la humedad incrementa la deformabilidad para la reducción de la resistencia friccional interparticular, lo que significa que también aumenta el tamaño de gránulos.

En la mayoría de los casos, la deformabilidad del gránulo aumenta con el aumento de la humedad, con la disminución de la viscosidad del aglutinante, la disminución de la tensión superficial, la disminución de la fricción interparticular con lo que aumenta el tamaño medio de la partícula (específicamente d_{vs} , o del tamaño medio volumen-superficie). Las importantes contribuciones de la viscosidad del aglutinante, fricción del gránulo para la deformabilidad y el crecimiento están ilustradas por fracciones de la energía disipada durante la colisión del gránulo. Tenga en cuenta que el 60% de la energía se disipa a través de la pérdida de viscosidad, la mayoría del resto a través de la fricción interparticular. Es muy poco esta pérdida debido a las fuerzas capilares controladas por la tensión superficial. Por lo tanto, los enfoques modernos en la coalescencia de gránulos descansan en la comprensión del impacto de la deformabilidad del gránulo en el crecimiento, en lugar del sistema original, presentadas por Rumpf en relación a las fuerzas pendular, capilar y funicular debido a puentes líquidos interparticulares.³⁴

3.3.4. Fuerzas interparticulares debido a puentes pendulares.

El líquido intersticial y los puentes pendulares juegan un papel muy importante tanto en el crecimiento y deformabilidad del gránulo. Los puentes pendulares entre partículas, que están compuestos por gránulos, dan lugar a fuerzas viscosas y capilares interparticulares. Estas fuerzas interparticulares desarrollan presión, lo que permite también actuar a una fricción en el punto de contacto (Figura No.21).

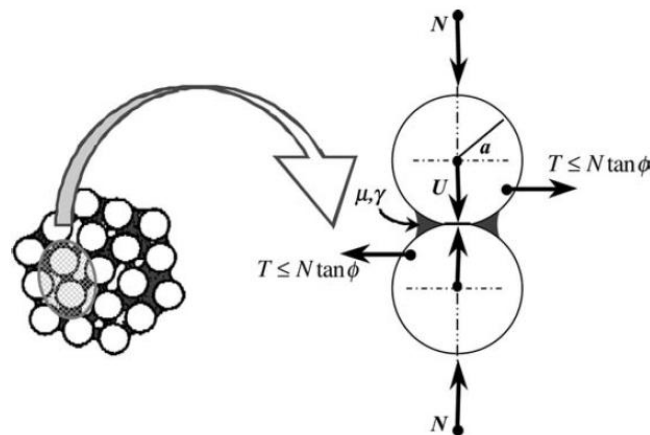


Figura No. 21. Fuerzas interparticulares y deformabilidad del gránulo: Fuerzas interparticulares incluyen las fuerzas capilares, las fuerzas viscoelásticas y fuerzas de fricción.³⁰

Tenga en cuenta que las fuerzas capilares para un pequeño ángulo de contacto atrae partículas (pero repele a un ángulo $>90^\circ$), mientras que las fuerzas de rozamiento y de viscosidad actúan para resistir a la dirección del movimiento.

Considere la posibilidad de dos partículas esféricas de radio a separadas por una distancia $2h_0$ acercándose una a la otra a una velocidad U . Las dos partículas pueden representar dos partículas primarias dentro del gránulo, en cuyo caso nos preocupa la contribución de las fuerzas interparticulares para la resistencia y deformabilidad del gránulo. O puede representarse el choque de dos gránulos, en cuyo caso se refieren a la capacidad del puente pendular para disipar la energía cinética del gránulo y resistir las fuerzas de separación en el proceso de granulación. Las dos esferas están unidas por un puente pendular de viscosidad μ , densidad ρ , y una tensión superficial γ . El puente pendular consiste de la unión de fluidos en el proceso, que incluye un solvente agregado y cualquier otro disuelto como componentes.

Para el caso de un puente líquido estático, con una perfecta humectación, la tensión superficial induce una atractiva fuerza capilar entre las dos partículas, debido a una fuerza contacto lineal trifásica y una deficiencia de presión derivada de la curvatura interfacial.

Es importante reconocer que en la mayoría de los procesos, las partículas se mueven entre sí y por lo tanto, el puente líquido está en movimiento. Esto da lugar a fuerzas de una resistencia viscosa que puede contribuir significativamente para el total de la fuerza entre puentes.

3.3.5. Dinámica, reología de la masa húmeda y deformabilidad.

La dependencia de las fuerzas interparticulares sobre la velocidad de corte claramente impacta en la reología de la masa húmeda y, por tanto, en la deformabilidad. El flujo máximo o límite de elasticidad aumenta proporcionalmente con la velocidad de compresión. De hecho, en forma similar a las fuerzas de puentes líquidos dinámicos, la tensión de flujo máximo en compactos húmedos insaturados (inicialmente estado pendular), puede verse incrementado y si a eso consideramos que existen partículas viscosas dentro de la cama de polvo podríamos visualizar que al aumentar la velocidad en el mezclador las uniones entre estas partículas serán más resistentes a las fuerzas de corte.

Al igual que con el puente pendular, existen dos regiones que pueden ser definidas. Una región gruesa del capilar, la fuerza o el límite de elasticidad del compacto depende de la estática del puente pendular, y por lo tanto, a la tensión superficial, tamaño de las partículas y de la carga líquida. Y en otra región, la fuerza depende del puente pendular dinámico y por lo tanto de la viscosidad del aglutinante y tensión, además del tamaño de las partículas.

Propiedades como la saturación y la porosidad del compacto afectan a la fuerza. La disminución en la porosidad generalmente aumenta la fuerza del compacto a través del aumento en la fricción interparticular, mientras que los incrementos en la saturación disminuyen la fuerza.

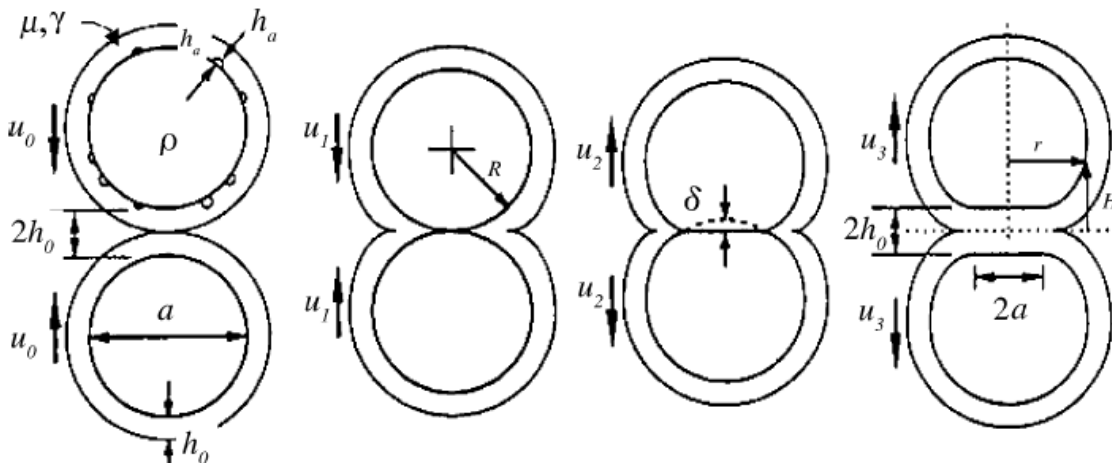


Figura No. 22. Las colisiones entre superficies de gránulos húmedos.³⁰

Con el aumento de límite de elasticidad los gránulos son más fuertes pero también disminuye la deformabilidad. Por lo tanto, la alta resistencia podría implicar una baja deformabilidad en el mecanismo de crecimiento para procesos de bajo corte como un lecho fluido. Por otro lado, podría implicar menores tasas de crecimiento en los procesos de alto corte que son capaces de superar este límite de elasticidad y lograr la acción de amasar un flujo plástico en el proceso. Por lo tanto, es importante tener en cuenta que el aumento de la saturación de líquido puede inicialmente tener menor límite de elasticidad, lo que permite más deformación plástica durante colisiones de los gránulos. Sin embargo, como el crecimiento, consolidación de los gránulos y la disminución de porosidad, también fortalecen y aumenta el límite de elasticidad, cada vez son menos deformables con el tiempo y resisten las fuerzas de corte (shear) en la granulación. Por lo tanto, la fuerza del gránulo y deformabilidad está vinculada en una forma compleja a las fuerzas de corte del granulador y el comportamiento de consolidación.

3.3.6. Alta intensidad de agitación-Crecimiento de la deformabilidad.

Para procesos de alta agitación con la participación de un mezclador de alto corte (high-shear) o de formulaciones fácilmente deformables, la deformabilidad de gránulos, deformación plástica y gránulos consolidados ya no pueden ser tomadas a la ligera a medida que se producen al mismo ritmo que el crecimiento de los gránulos. Los perfiles típicos de crecimiento para los mezcladores de alto cizallamiento se ilustran en la Figura No. 23.

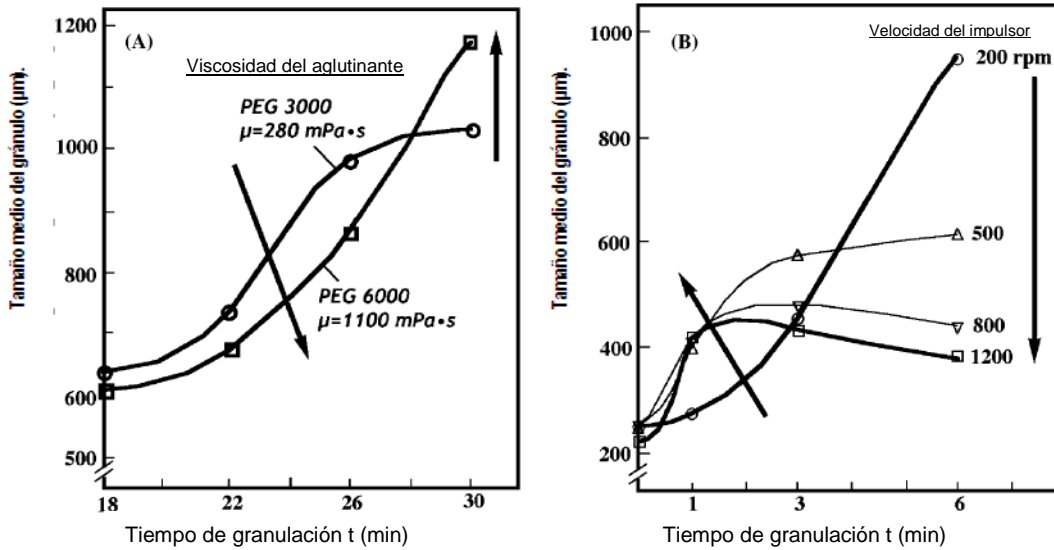


Figura No. 23. Diámetro del gránulo en función del tiempo en un mezclador de alta corte, ilustra la influencia de la deformabilidad en el comportamiento del crecimiento. Las direcciones de las flechas indican el aumento de la viscosidad y la velocidad del impulsor. (A) Diez litros en granulación por fusión de lactosa con 15% en peso de aglutinante y una velocidad de 1400 rpm del impulsor para dos diferentes grados de viscosidad de polietilén glicol como aglutinante. (B) Diez litros en un mezclador vertical de alta corte de fosfato dicálcico con un 15% en peso de solución aglutinante de PVP / PVA Kollidon® VA 64, de carga líquida de 16,8% en peso y una velocidad de 1000 rpm con velocidad variable.³⁰

Dos etapas de crecimiento son evidentes, que ponen de manifiesto los posibles efectos de la viscosidad del aglutinante y velocidad del impulsor, como se muestra para los datos reportados vs velocidad de rotor en la Figura No. 24. La primera, etapa de no equilibrio del crecimiento está controlada por la deformabilidad del gránulo y es la más importante en la práctica en la fabricación para mezcladores de alto corte. Aumentos en St debido a la disminución de la viscosidad o a la alta velocidad del impulsor aumenta la velocidad de crecimiento, ya que el sistema se vuelve más deformable y más fácil de amasar en grandes estructuras de gránulos.

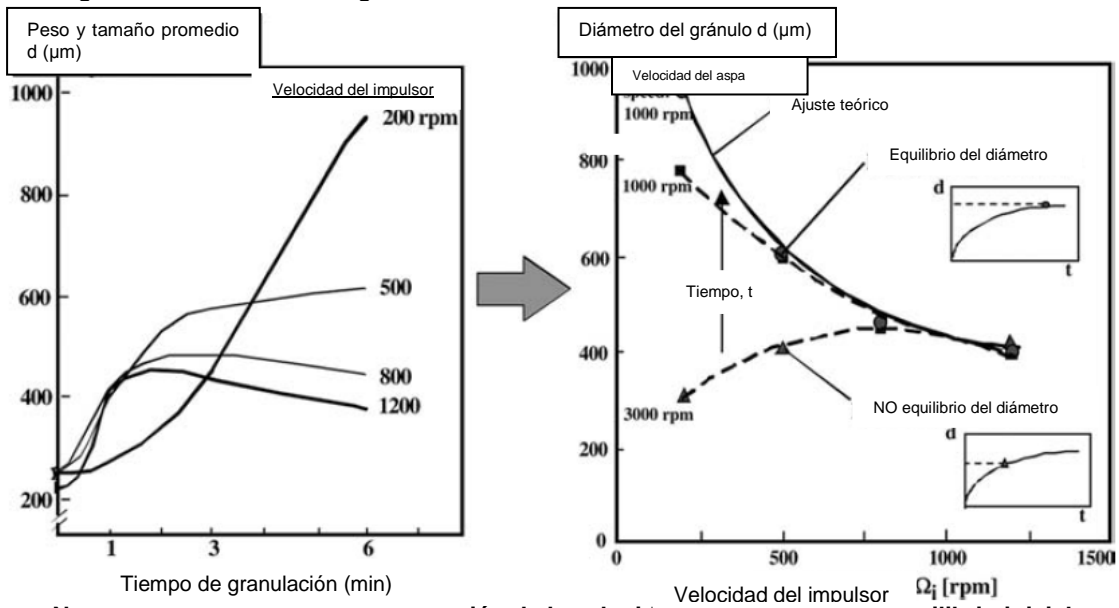


Figura No. 24. Diámetro del gránulo en función de la velocidad del rotor para un equilibrio inicial y en la última fase del equilibrio final de crecimiento en un mezclador de alta corte (cizalladura).³⁰

El crecimiento continúa hasta que las fuerzas destructivas y de crecimiento están equilibradas en el proceso. Esta última fase de equilibrio de crecimiento representa un equilibrio entre la disipación y la energía cinética de colisiones, por lo que aumenta St , la disminución del tamaño final del gránulo, como se esperaba en el análisis de Stokes. Tenga en cuenta que el equilibrio del diámetro del gránulo disminuye con la inversa de la raíz cuadrada de la velocidad del rotor.

Recién formados, sin compactar los gránulos son de fácil deformación y como producto puede ocurrir el crecimiento y consolidación de los gránulos, la superficie se endurece y se convierten más resistentes a la deformación. Esto aumenta la importancia de la elasticidad para la unión de los gránulos. Por lo tanto, en etapas posteriores de crecimiento, los gránulos mayores toman el enfoque ideal del modelo Stokes para colisiones rígidas.

Como se indica anteriormente, el límite de elasticidad está relacionado con la deformabilidad de la masa húmeda y es una función de la velocidad de corte (shear), viscosidad del aglutinante, tensión superficial, tamaño de las partículas primarias, fricción, saturación y porosidad.

Una visión global del impacto de la deformabilidad sobre el comportamiento del crecimiento puede ser obtenida de la Figura No. 25, donde varios tipos de crecimiento de gránulo se representan gráficamente vs la deformabilidad en un mapa de régimen, el límite de elasticidad se ha medido por experimentos de compresión. El mecanismo de crecimiento depende sobre efectos de la competencia de alto corte (shear) promoviendo el crecimiento por deformación por un lado y la ruptura de los gránulos con un límite de crecimiento, por el otro.

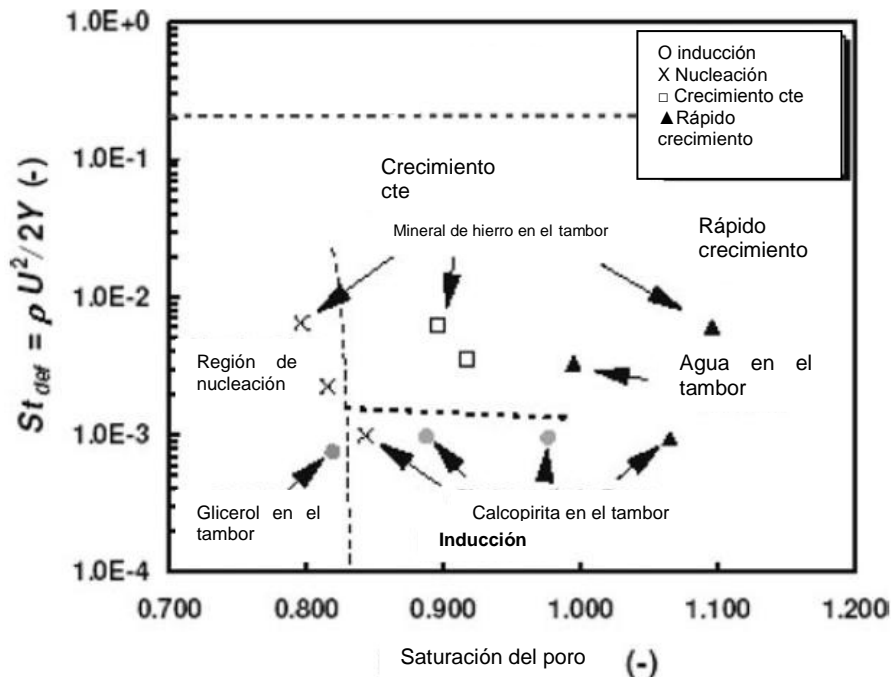


Figura No. 25. Mapa del régimen de los mecanismos de crecimiento, basado en la humedad y nivel de deformabilidad de las formulaciones.³⁰

Para una baja saturación en los poros, el crecimiento sólo es posible por la humectación inicial y nucleación, con el resto del polvo que rodea a un gránulo. En los niveles intermedios de humedad, el crecimiento se produce a un ritmo moderado de deformabilidad, tiene un retraso en el crecimiento por la baja deformabilidad. Este retraso, o la inducción de tiempo, están relacionados con el tiempo necesario para trabajar la humedad de la superficie para promover el crecimiento. Para alta humedad, ocurre un muy rápido crecimiento pero potencialmente inestable.

El crecimiento global depende de la mecánica del crecimiento local, así como el patrón general de mezcla / distribución global de la humedad. Niveles de corte son poco conocidos en los procesos de alta corte (shear). Además, el crecimiento, por ambos, deformación y el modelo rígido de crecimiento es

posible. Por último, la deformabilidad está íntimamente vinculada a ambos: porosidad y humedad. Estos no son una constante para la formulación, sino que dependen del tiempo y el proceso de crecimiento a través de la interacción entre el crecimiento y consolidación.

• 3.4. Consolidación de los gránulos.

La consolidación de los gránulos es determinada por la porosidad de los gránulos y, por tanto, la densidad del gránulo. Los gránulos se pueden consolidar por largo tiempo y alcanzar altas densidades. El alcance y el ritmo de consolidación se determinan por el equilibrio entre la energía de la colisión y de resistencia a la deformación de los gránulos.

El efecto de la viscosidad del aglutinante y el líquido contenido son complejos e interrelacionados. Para una baja viscosidad de aglutinantes, aumenta la consolidación con el contenido del líquido, como se muestra en la Figura No. 26.

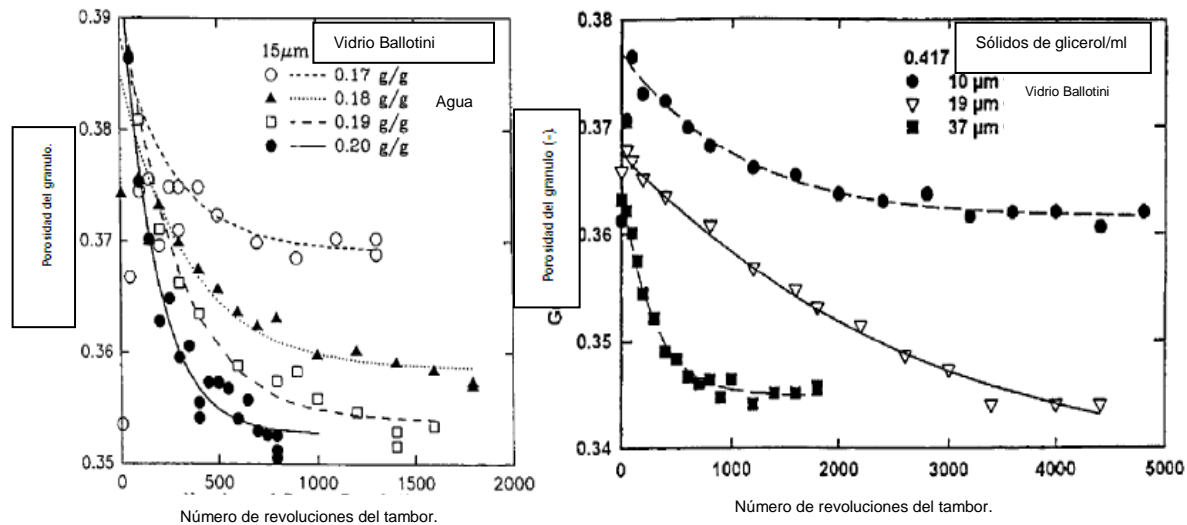


Figura No. 26. Efecto del aglutinante contenido líquido y tamaño de las partículas primarias sobre la porosidad de los gránulos para un tambor de granulación de Ballotini de vidrio: La disminución de la porosidad del gránulo corresponde al grado cada vez mayor de la consolidación de gránulos.³⁰

Con el aumento de tamaño de gota y el flujo de atomización, también se sabe que aumenta la consolidación. Aglutinantes muy viscosos, disminuyen la consolidación con el creciente contenido del líquido. Como segundo efecto importante, la disminución del tamaño de las partículas disminuye la velocidad de consolidación debido a la alta superficie específica y la baja permeabilidad de los polvos finos, disminuyendo la porosidad de los gránulos. Por último, el aumento de la intensidad de la agitación y tiempo de proceso aumenta el grado de consolidación por el aumento de la energía de la colisión y compactación.

• 3.5. Teoría de fraguado.

Dentro del estudio del desempeño de los comprimidos (dureza, friabilidad y tiempo de desintegración), en el cual se desea monitorear el comportamiento de los comprimidos con respecto a las variables introducidas como humedad del granulado, porcentaje de API y eficiencia del diluyente extragranular, se observa un fenómeno que despierta cierto interés, el cual es el endurecimiento gradual de los comprimidos después de monitorear la dureza por varios días, se observó que al transcurrir el tiempo la dureza se incrementa, lo que nos lleva a estudiar dicho fenómeno y el cual suponemos que existe un fenómeno de fraguado, teóricamente conocemos que existen ciertos mecanismos de enlace entre partículas para la formación de gránulos, pero en el caso particular podemos asumir que la formación de nuestros gránulos al aplicarles el solvente para humedecer y granular, excipientes como la lactosa y PVP fueron disueltos en poca cantidad recubriendo partículas de acetaminofen formando puentes

líquidos móviles y después de sufrir una aplicación de presión puede formar puentes sólidos por los 2 siguientes mecanismos:

1. Endurecimiento de los aglutinantes.
 2. Cristalización de las sustancias disueltas.
- *Endurecimiento de los aglutinantes.* Este es el mecanismo más frecuente en las granulaciones farmacéuticas por vía húmeda cuando se incluye un adhesivo en el disolvente de granulación. El líquido formará puentes líquidos, como se ha comentado anteriormente y el adhesivo se endurecerá o cristalizará cuando se seque para formar puentes sólidos que unirán a las partículas. Los adhesivos, como polivinilpirrolidona, los derivados de celulosa (como carboximetilcelulosa) y el almidón pregelatinizado, actúan de este modo.
 - *Cristalización de sustancias disueltas.* El disolvente usado para amasar el polvo durante la granulación húmeda puede disolver parte de alguno de los componentes en polvo. Cuando se secan los gránulos se producirá la cristalización de este material y la sustancia disuelta actuará como un aglutinante que se endurece. Cualquier material soluble que se encuentre en el líquido de granulación actuará de esta forma como, por ejemplo, la lactosa incorporada en los polvos secos granulados con agua.

Capítulo 4. Compresión.

- **4.1. Compresión.**²

4.1.1. Introducción.

Los comprimidos se preparan forzando a las partículas a mantenerse estrechamente unidas entre sí por compresión del polvo, que permite que las partículas cohesionen en una muestra porosa sólida de una geometría definida. La compresión se produce en una matriz por la acción de dos punzones o troqueles, el inferior y el superior, a través de los cuales se aplica la fuerza compresiva. La compresión del polvo se define como la reducción del volumen de un polvo por la aplicación de una fuerza. Dada la proximidad de las superficies de las partículas mediante compresión, se forman enlaces entre ellas que proporcionan la cohesión del polvo, es decir, se forma una estructura compacta.

4.1.2. Ciclo de compresión.

³⁶

El proceso de tableteado se puede dividir en tres etapas (ciclo de compresión).

1. Etapa 1. Descenso del punzón inferior dentro de la matriz, lo que da lugar a una cavidad en la que el polvo o granulado fluirá por gravedad. La profundidad a la que se sitúa el punzón inferior en la matriz determinará el volumen de la cámara de compresión y en consecuencia, el peso del comprimido.
2. Etapa 2. Aplicación de fuerza por descenso del punzón superior únicamente o por acción simultánea de ambos punzones, ejerciendo sobre las partículas la presión necesaria para formar un comprimido consolidado.
3. Etapa 3. Asenso del punzón superior, al tiempo que sube el punzón inferior hasta alcanzar el tope de la matriz y eyección del comprimido.

4.1.2.1. Llenado de matriz.

Se realiza normalmente por un flujo gravitacional del polvo desde una tolva a través de la mesa de la matriz hasta el interior de la misma. La matriz está cerrada en su extremo inferior por el punzón inferior.

4.1.2.2. Formación del comprimido.

El punzón superior desciende entra en la matriz y el polvo se comprime hasta formar el comprimido. Durante la fase de compresión, el punzón inferior puede estar fijo o desplazarse hacia arriba dentro de la matriz. Después de alcanzar la fuerza máxima aplicada, el punzón superior asciende, en la denominada fase de descompresión.

4.1.2.3. Eyección del comprimido.

Durante esta fase se eleva el punzón inferior hasta que su punta alcanza el nivel de la parte superior de la matriz. El comprimido se expulsa a continuación de la matriz y de la mesa de la matriz por un dispositivo de empuje.

- **4.2. Tableteadoras o prensas.**³⁶

Hay dos tipos de prensas o tableteadoras de uso habitual durante la producción de comprimidos: la tableteadora de troquel único y la rotatoria. Además, en trabajos de investigación y desarrollo se usan tableteadoras hidráulicas como equipo avanzado para la evaluación de las propiedades de compresión de los polvos y para predicción del efecto del escalado sobre las propiedades de los comprimidos formados. En este trabajo sólo se expondrá en caso particular la tableteadora excéntrica.

4.2.1. Tableteadora de troquel único (prensa excéntrica).

Una tableteadora de troquel único posee una matriz y un par de punzones (Figura No. 27). El polvo se mantiene en una tolva que está conectada a una zapata situada en la mesa de la matriz. La zapata de la tolva se desplaza acercándose y alejándose de la matriz, por movimiento giratorio o traslacional. Cuando la zapata de la tolva se sitúa sobre la matriz, el polvo se introduce en ella por gravedad. La cantidad de polvo que se introduce en la matriz se controla por la posición del punzón inferior. Cuando la zapata de la tolva se encuentra al lado de la matriz, el punzón superior desciende y el polvo se comprime. El punzón inferior se mantiene fijo durante la compresión y la presión se aplica entonces a través del punzón superior y se controla por el desplazamiento del punzón superior. Después de la eyección, la zapata de la tolva aleja el comprimido cuando retrocede hasta la matriz para formar el siguiente.

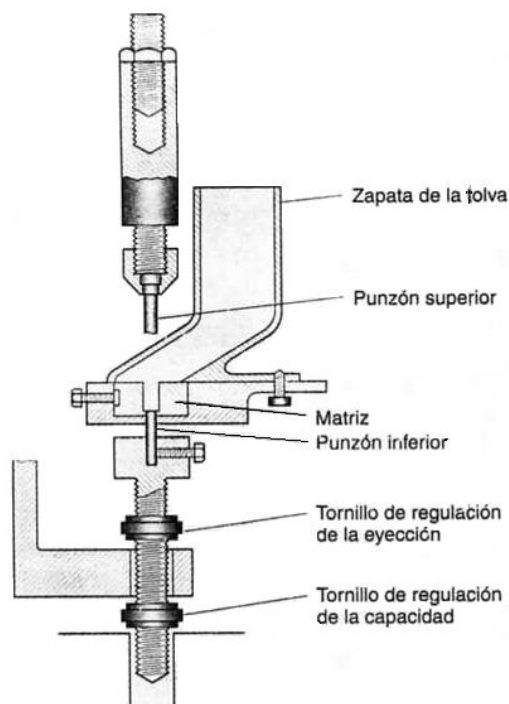


Figura No. 27. Tableteadora de punzón único.²

La producción de comprimidos en una tableteadora de este tipo es de aproximadamente 200 comprimidos por minuto, por lo que una prensa de punzón único tiene su uso principal en la producción de lotes pequeños de comprimidos, por ejemplo, durante el desarrollo de la formulación y durante la producción a pequeña escala.

4.2.2. Instrumentación en las tableteadoras.

La investigación en torno al proceso de preparación de los comprimidos es la introducción de tableteadoras instrumentales. Con esta instrumentación se puede registrar las fuerzas implicadas en el proceso de compactación, es decir, las fuerzas de presión ejercidas desde el punzón superior e inferior y la fuerza transmitida a la matriz, así como el desplazamiento de ambos punzones desde las fases de compresión y descompresión.

Las tableteadoras instrumentales se usan en investigación y desarrollo en la producción de comprimidos en el primer caso, estas máquinas se usan para obtener información fundamental sobre las propiedades mecánicas y de compactación de los polvos que se deberían usar en las formulaciones de comprimidos. Con esta aplicación, el trabajo se realiza normalmente con tableteadoras instrumentales de punzón único o con prensas hidráulicas instrumentales (simuladores de compactación). Las dos aplicaciones principales de una tableteadora instrumental de investigación y desarrollo son:

1. Preparar comprimidos en condiciones definidas, por ejemplo, en cuanto a la fuerza aplicada durante la compactación. A continuación estos comprimidos se identifican por diferentes procesos, como técnicas de imagen, medición de la superficie y análisis de resistencia a la tensión.
2. Describir y analizar las propiedades de compresión de los materiales mediante el estudio de las fuerzas y los desplazamientos de los punzones durante las fases de compresión y descompresión. Están involucrados varios procedimientos diferentes, por ejemplo, la evaluación de la conducta de deformación de las partículas durante la compresión y las propiedades de fricción durante la eyección.

- **4.3. Aspectos fundamentales de la compresión de polvos.**³⁶

- **4.3.1. Mecanismos de compresión de partículas.**

Inicialmente, las partículas de la matriz se redistribuyen con un acercamiento de la estructura de relleno y una menor porosidad. Bajo una carga determinada, la reducción del espacio y el aumento de la fricción entre partículas impedirán que se desplacen entre sí. La reducción de volumen del comprimido se asocia, en consecuencia, con cambios en las dimensiones de las partículas.

Toda o una parte de una partícula puede cambiar su forma temporalmente por la deformación elástica y de forma permanente por la deformación plástica (Figura No. 28). Las partículas también se pueden fragmentar en varias partículas separadas de menor tamaño. Estos fragmentos pueden encontrar entonces nuevas posiciones que disminuirán aún más el volumen del lecho de polvo. Cuando la presión que se aplica aumenta aún más, las partículas más pequeñas que se han formado podrían sufrir una nueva deformación. De esta manera, una sola partícula puede sufrir este ciclo de sucesos varias veces durante la compresión y, como resultado de la compresión, las superficies de las partículas se acercan estrechamente entre si y se pueden formar enlaces entre ellas.

¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.

Figura No. 28. Representación esquemática de la deformación elástica y plástica de las partículas durante la compresión.²

La deformación elástica y plástica de las partículas son procesos independientes del tiempo, es decir, el grado de deformación está relacionado con la fuerza aplicada y no con el tiempo que dure la carga. Sin embargo; también pueden depender del tiempo cuando el grado de deformación está relacionado con la tensión aplicada y el tiempo que dure la carga. Este comportamiento ante la deformación se denomina deformación viscoelástica y viscosa de un material. Como resultado, el comportamiento ante la compresión de un material podría depender de las condiciones de carga que se aplican durante la formación de un comprimido, específicamente el desplazamiento del punzón en el tiempo.

La deformación elástica se puede describir como un aumento de densidad de las partículas debido a un pequeño movimiento de los grupos de moléculas o iones que forman la partícula. Se considera que se produce una deformación plástica por deslizamiento de las moléculas en los planos de deslizamiento que aparecen en el interior de las partículas.

La mayoría de los polvos que se manejan en la producción de la industria farmacéutica no están formados por partículas primarias no porosas sino por gránulos, es decir, partículas porosas secundarias formadas a partir de partículas densas primarias más pequeñas. Los gránulos requieren un número mayor de procesos para su compresión, que se pueden clasificar en dos grupos:

- Cambios físicos de los gránulos, es decir, de las partículas secundarias.
- Cambios físicos de las partículas primarias a partir de las cuales se forman los gránulos.

Estos últimos cambian las dimensiones de las partículas primarias por deformación elástica, plástica y fragmentación. Estos procesos pueden tener gran importancia para la resistencia de los comprimidos. No obstante, los cambios físicos de los gránulos que se producen durante la compresión tienen una gran importancia para la evolución de la estructura del comprimido.

La reducción del volumen del lecho de gránulos puede producirse con fuerzas de compresión bajas, cuando se redistribuyen en la matriz. No obstante, los gránulos son normalmente bastante gruesos, lo que significa que forman espontáneamente un lecho de polvo con un espacio muerto relativamente bajo (es decir, la porosidad de los espacios intergranulares). En consecuencia, es probable que esta fase de redistribución inicial tenga una escasa importancia de cara al cambio total del volumen de la masa. Cuando aumenta la carga se requieren cambios en la estructura de los gránulos para conseguir una mayor reducción de volumen del lecho. Los gránulos se pueden deformar, tanto elástica como permanentemente, pero también pueden aumentar su densidad, es decir, reducir su porosidad intragranular. Con estos procedimientos, los gránulos se pueden describir aun como unidades coherentes, pero cambiarán su forma y porosidad.

Los gránulos también se pueden fragmentar en unidades más pequeñas por mecanismos diferentes:

1. Las estructuras primarias podrían eliminarse de los gránulos cuando se deslizan unos con otros o contra la pared de la matriz. Es lo que se describe como desgaste o erosión, más que ruptura. Este mecanismo se produce principalmente en los gránulos que tienen una superficie de textura rugosa.
2. Los gránulos se pueden fragmentar en varios gránulos más pequeños, es lo que se denomina fragmentación del gránulo.

Los estudios efectuados sobre propiedades de compresión de los gránulos formados a partir de sustancias farmacéuticas han indicado que los gránulos no son propensos a fragmentarse en unidades más pequeñas durante la compresión en un intervalo normal de presiones. En consecuencia, la deformación y el aumento de densidad son los procesos dominantes en la compresión. Sin embargo, cuando los gránulos son irregulares y rugosos podría ocurrir cierto desgaste. Se ha sugerido que podría ocurrir una deformación y aumento de densidad de los gránulos cuando se recolocan las partículas primarias en su interior, es decir, estos procesos implicarían un flujo interno de partículas primarias. En este contexto se han usado los términos *grado* y *modo* de deformación para describir la deformación del gránulo. El grado de deformación se refiere a un determinado cambio cuantitativo en la forma de los gránulos, mientras que el modo de deformación se refiere al tipo de cambio de la forma que se obtiene, como el aplanamiento del gránulo o un cambio más complicado hacia gránulos irregulares. (Tabla No. 16.)

Tabla. No. 16. Mecanismos predominantes de compresión de partículas densas y gránulos.²

Partículas densas.	Gránulos.
Recolocación de las partículas.	Recolocación de los gránulos.
Deformación de la partícula.	Deformación del gránulo (permanente).
Elástica.	Aumento de densidad del gránulo.
Plástica.	Desgaste del gránulo.
Viscosa o viscoelástica.	
Fragmentación de la partícula.	Deformación de las partículas primarias.

La ocurrencia relativa de fragmentación y deformación de las partículas sólidas durante la compresión está relacionada con las características mecánicas básicas de la sustancia, como su elasticidad y porosidad. En cuanto a los gránulos, tanto las propiedades mecánicas de las partículas a partir de las

que se forman como la estructura física del gránulo, es decir, su porosidad y su forma, afectarán a la importancia relativa de cada mecanismo de compresión. (Figura No. 29).

- **4.4. Evaluación del comportamiento en la compresión.**³⁶

4.4.1. Procedimientos.

Los procedimientos que se usan en los trabajos de investigación y desarrollo para evaluar el comportamiento de las partículas ante la compresión y los mecanismos de compresión implicados en el proceso de reducción de volumen son de dos tipos:

- Identificación de los comprimidos eyectados.
- Identificación de los pasos de compresión y descompresión.

Con respecto a la identificación de los comprimidos eyectados, los procedimientos más importantes son la inspección y la determinación de la estructura del poro en el comprimido, su tamaño medio, distribución del tamaño del poro y superficie específica. Un método menos utilizado consiste en calcular la relación entre las resistencias mecánicas de los comprimidos medidas en direcciones diferentes.

Con respecto a la identificación de los pasos de compresión y descompresión, ambos procedimientos se basan en unas relaciones entre los parámetros que se pueden derivar del proceso de compactación (Tabla No. 17).

Tabla No. 17. Parámetros usados para describir los procesos de compresión y descompresión.²

Fuerza y presión del punzón superior frente a tiempo de compresión.*
Fuerza y presión del punzón inferior frente a tiempo de compresión.+
Fuerza y presión del punzón superior frente a fuerza y presión del punzón inferior.
Fuerza del punzón superior frente a fuerza de la pared de la matriz.
Fuerza del punzón frente a desplazamiento del punzón (principalmente, del punzón superior).
Volumen del comprimido frente a presión y fuerza del punzón superior.
Porosidad del comprimido frente a presión o fuerza del punzón superior.

*se usa durante la compresión normal y también durante la carga prolongada después de que se han alcanzado el máximo de fuerza o presión aplicada (se conoce como medición de la relajación ante la tensión).

+se usa principalmente para describir la fase de eyección.

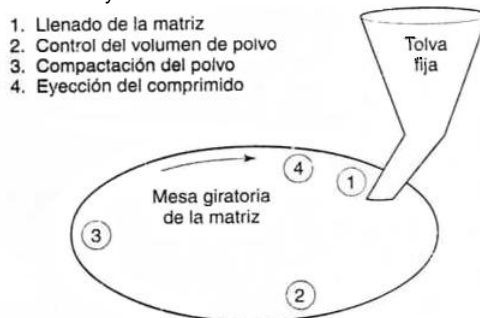


Figura. No. 29. Diagrama esquemático de los pasos implicados en la formación de comprimidos con una prensa rotatoria.²

4.4.2. Perfiles de dureza y desplazamiento.

La relación entre la fuerza y el desplazamiento del punzón superior durante la compresión, que se conoce como perfil de dureza y desplazamiento, se ha usado como medio para obtener información sobre el comportamiento ante la compresión de un polvo y predecir su capacidad para formar un

comprimido. El área bajo la curva fuerza-desplazamiento representa el trabajo o energía implicada en el proceso de descompresión. Para analizar las curvas se han usado distintos procedimientos. Uno de los métodos se basa en la división de la curva de fuerza-desplazamiento en diferentes regiones (indicadas como E1, E2 y E3 en la Figura No. 30). Se ha sugerido que las áreas E1 y E3 deberían ser lo más pequeñas posibles si el polvo se comportase bien en la operación de compresión, obteniendo comprimidos con una resistencia mecánica elevada. Otro método propuesto se basa en el análisis matemático de la curva fuerza-desplazamiento desde la fase de compresión.

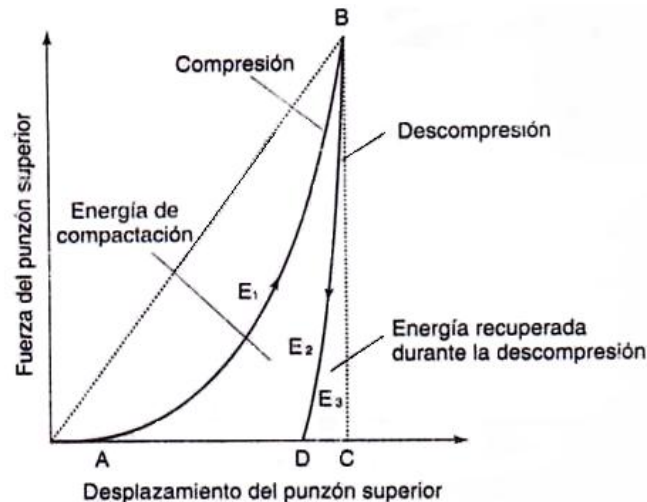


Figura. No. 30. Relación entre la fuerza y el desplazamiento del punzón superior durante la compresión y descompresión de un polvo.²

Las curvas fuerza-desplazamiento tienen su aplicación en el desarrollo farmacéutico para indicar la capacidad que tienen los polvos de formar comprimidos, incluida la evaluación de las propiedades elásticas de los materiales a partir de la curva de descompresión. También se puede usar como forma de monitoriar el comportamiento ante la compresión de una sustancia para documentar y evaluar la reproducibilidad entre lotes.

No obstante, no está clara la interpretación de la relación fuerza y desplazamiento con respecto a su aplicación en la mecánica de compresión de partículas, o mecánica de compresión, lo que limita el uso de este tipo de curvas en los estudios básicos de compresión.

4.4.3. Perfiles de presión-volumen aplicada de los comprimidos.

Tanto en las aplicaciones de ingeniería y farmacia, la relación entre el volumen y la presión aplicada durante la compresión es el método principal por el que se deriva la representación matemática del proceso de compresión. Hay un gran número de relaciones entre el volumen del comprimido y la presión aplicada, y además de estas dos en las fórmulas se incluyen algunas constantes que, a menudo, se definen con términos físicos. No obstante, el significado físico de estas constantes solo se ha aceptado en algunas ecuaciones.

Ecuación de Kawakita. Un método prometedor que evalúa la mecánica de compresión de los gránulos consiste en calcular la fuerza de cizallamiento durante la compresión a partir de la **ecuación de Kawakita**, que parte de la suposición de que el sistema se encuentra en equilibrio durante todas las etapas durante la compresión de un polvo en un espacio cerrado, por lo que el producto de un término de presión por un término de volumen será constante. La ecuación tiene la siguiente forma inicial:

$$\frac{P}{G} = \left(\frac{1}{ab}\right) + \left(\frac{P}{a}\right)$$

Donde P es la presión aplicada, G es el grado de reducción de volumen y a y b son constantes. El grado de reducción de volumen se refiere a la altura inicial de la columna de polvo (h_0) en relación con la altura de la columna de polvo (compacta) con una presión aplicada $P(h_p)$ de la forma:

$$G = \frac{h_0 - h_p}{h_0}$$

La ecuación se ha aplicado principalmente a polvos de partículas sólidas pero se ha sugerido que el parámetro de compresión $1/b$ corresponde a la fuerza de los granúlos referida a la fuerza de compresión.

4.4.4. Evaluación de la fricción matriz-pared durante la compresión.

La fricción es un problema grave durante la compresión, por lo que se han desarrollado varios procedimientos con el objetivo de evaluar la fricción entre el polvo o el comprimido y la pared de la matriz durante la compresión y eyección. Estos métodos se pueden usar durante la formulación de comprimidos para evaluar el efecto de los lubricantes y se basan principalmente en el uso de señales de fuerza durante la compresión del polvo o la eyección del comprimido. El tipo más frecuente de compresión en este contexto utiliza una presión con un punzón único que tiene la parte superior móvil y la parte inferior fija. Con este diseño, la fuerza se aplica por el punzón superior y se transmite axialmente hasta el punzón inferior, y también lateralmente hacia la matriz. La eyección del comprimido se debe a que el punzón inferior aplica una fuerza eyección. Los perfiles normales de la fuerza aplicada durante la compresión en una prensa de punzón único con el punzón inferior fijo se muestran en la Figura No.31.

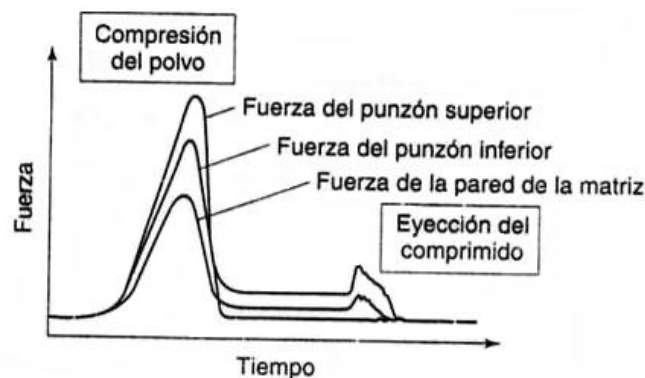


Figura. No. 31. Señales de fuerza-tiempo (de los punzones y matriz) durante la compresión uniaxial del polvo.²

Cuando el punzón superior establece contacto con el lecho de polvo de la matriz al descender, la fuerza aumenta con el tiempo. La fuerza aplicada aumenta hasta un valor máximo y después disminuye durante la fase de descompresión hasta cero, paralelamente al trazado de la fuerza del punzón inferior y la matriz. Ambas se pueden describir como fuerzas transmitidas y los valores serán, en general, más bajos que la fuerza aplicada. Se considera que la fuerza transmitida por el punzón superior hacia el inferior depende de varios factores, como son la fricción entre el polvo y la pared de la matriz. Estos factores se pueden resumir en la siguiente expresión:

$$F_a = F_b e^{\left(\frac{KL}{D}\right)}$$

Donde F_a y F_b son las fuerzas aplicadas y transmitidas L y D son la longitud y el diámetro en la columna del polvo que se encuentra dentro de la matriz cilíndrica (Figura No. 32) y K es una constante que es la función del coeficiente de fricción entre las partículas y la pared de la matriz. Por tanto, la transmisión de las fuerzas desde el punzón superior al inferior depende de la fricción entre el polvo de la pared de la

matriz. Tanto la diferencia de la fuerza transmitida, es decir, fuerza del punzón superior menos fuerza del punzón inferior, como la relación entre las fuerzas de ambos punzones, es decir, fuerza del punzón superior / fuerza del punzón inferior (como a menudo se conoce como valor R) se usan como medidas de fricción en la pared de la matriz durante la compresión. Para un polvo bien lubricado, la transmisión de la fuerza corresponde a $R > 0,9$.

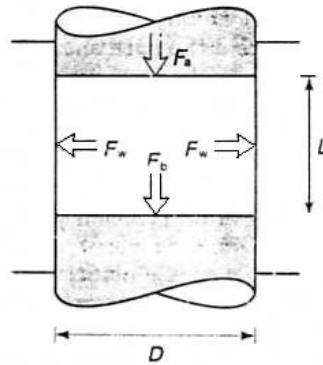


Figura. No. 32. Diagrama esquemático de las fuerzas del punzón y de la pared de la matriz implicadas en la compresión uniaxial del polvo en una matriz cilíndrica.²

Además de los estudios efectuados sobre fuerzas transmitidas durante la compresión uniaxial de un polvo, se han efectuados otros con la intención de describir con más detalle la distribución de la presión de la compresión en el interior de una columna de polvo. Durante la compresión se desarrollará un patrón de presión complejo, en el que se muestra en el ejemplo de la Figura No.33. Esta distribución de la presión probablemente se asociará con variaciones locales de la porosidad, tamaño del poro y resistencia en el interior del comprimido, causadas por ejemplo por las variaciones del grado de deformación de partículas en el interior del comprimido en relación con la presión.

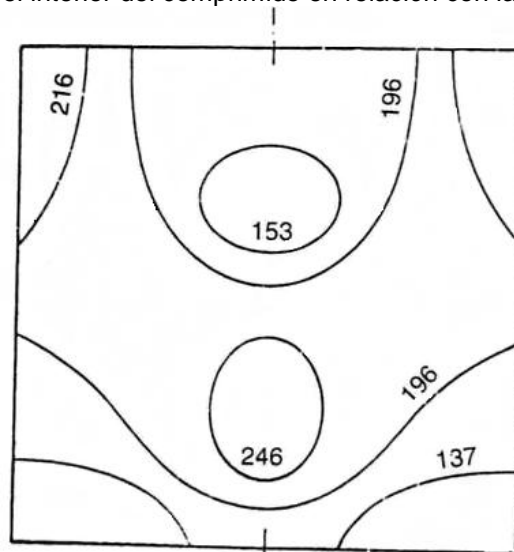


Figura. No. 33. Distribución de la presión de compresión (en MPa) durante la compresión del polvo uniaxial.²

Después que el punzón superior a perdido el contacto con el comprimido y su fuerza a descendido hasta cero, el comprimido estará en la matriz en el contacto en el punzón inferior y en la pared de la matriz ejercerá una fuerza sobre ambos cuya magnitud dependerá del carácter mecánico de las partículas que entren a formar parte del comprimido pero también de las condiciones de fricción en la superficie de contacto en el comprimido y la pared de la matriz.

La eyección del comprimido dará aumento de la señal de fuerza procedente del punzón inferior, que se conoce como fuerza de eyección y es función de la fuerza de la pared lateral de la matriz pero también de las condiciones de fricción en la superficie de contacto entre el comprimido y la pared de la matriz. Un método que permite evaluar la fricción durante la eyección consiste en calcular el coeficiente de fricción adimensional (μ) como la relación entre la fuerza de eyección (F_e) y la fuerza de la pared de la matriz (F_w) al comienzo de la fase de eyección, es decir:

$$\mu = \frac{F_e}{F_w}$$

Resumiendo, los siguientes procedimientos se usan principalmente para medir la fricción entre el polvo o el comprimido y la pared de la matriz a partir de las señales de fuerza emitidas durante la compresión en una prensa de punzón único:

- Diferencia de fuerza entre el punzón superior e inferior.
- Relación de fuerza entre el punzón superior e inferior.
- Fuerza de eyección máxima.
- Coeficiente de fricción durante la eyección.

4.4.5. Compactibilidad de polvos y resistencia de los comprimidos

La compactibilidad de un polvo se refiere a su propensión a formar un comprimido coherente y, en consecuencia, representa una propiedad crítica del polvo para el éxito de las operaciones de compresión. En este contexto, la capacidad que tenga un polvo de cohesionarse se entiende en sentido amplio, es decir, un polvo que tiene una compactibilidad elevada forma comprimidos que tienen una resistencia elevada frente a la fractura y no tienen tendencia a decaparse o laminarse (Figura. No.34).

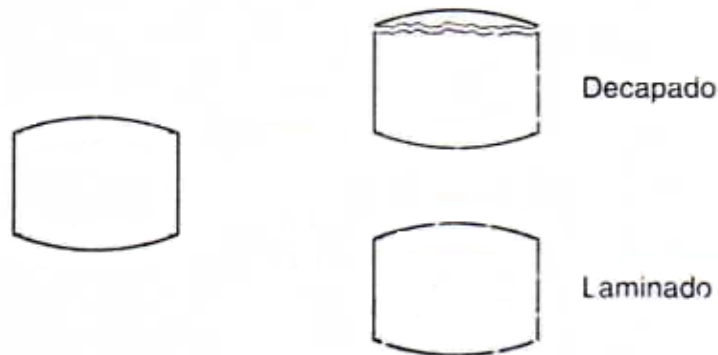


Figura. No. 34. Defectos de los comprimidos conocidos como decapado y laminado.²

En la práctica la forma más habitual de evaluar la compactibilidad de un polvo consiste en estudiar el efecto de la presión de compactación sobre la resistencia del comprimido resultante, evaluada por la fuerza necesaria para fracturar un comprimido formado mientras ejerce una carga diametral o la resistencia del comprimido a la tensión. A menudo, esta relación es casi lineal (Figura. No. 35) por encima de un umbral de presión más bajo necesario para formar un comprimido y hasta la presión correspondiente a un comprimido de una porosidad porcentual baja. Con porosidades bajas, la relación entre la resistencia del comprimido y la presión de compactación estará a menudo nivelada, por lo que se puede describir simplemente en términos de una relación entre tres regiones que se caracterizan por unos umbrales bajo y alto de la resistencia del comprimido y una región intermedia en la cual la resistencia del comprimido depende de la presión en un modelo casi lineal.

No obstante, si se forman grietas en el comprimido durante el tableteado, por ejemplo, durante la fase de eyección, a menudo se afectará a la resistencia. El agrietamiento y decapado pueden inducirse con presiones de compactación relativamente altas, lo que a menudo se refleja en un descenso en el perfil la resistencia –compactación de un comprimido.

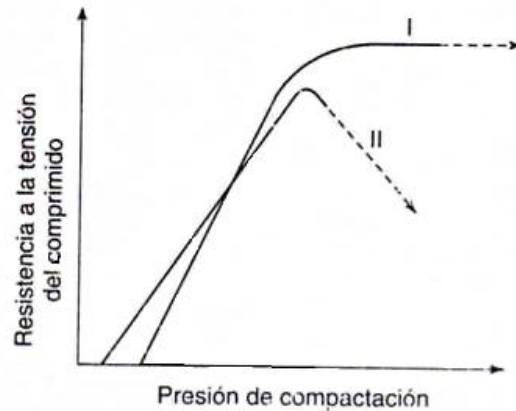


Figura. No. 35. Representación gráfica de la relación entre la resistencia a la tensión de un comprimido y la presión de compactación cuando los comprimidos no muestran laminación (I) y cuando muestran laminación o decapado (II).²

Cuando se termina la resistencia a la tensión del comprimido tirando directamente en la dirección axial, se puede observar la debilidad del comprimido provocadas por pequeñas grietas, con una disminución de la resistencia a la tensión axial sin un efecto paralelo en la resistencia a la tensión del comprimido. Como alternativa a las relaciones entre resistencia y presión de compactación se usan otros métodos para representar la compatibilidad de los polvos con la relación entre la resistencia del comprimido y su porosidad; y la relación entre la resistencia del comprimido y el trabajo realizado por los punzones durante la compresión.

La compactación es fundamentalmente un proceso de unión, es decir, la resistencia procede de los enlaces formados de las uniones entre partículas o en los puntos de contacto que aparecen durante el proceso de compresión. Los estudios sobre la estructura de los comprimidos fracturados indican que un comprimido fracasa por la ruptura de los enlaces entre partículas, es decir, es un proceso de fracturas entre ellas. No obstante, y especialmente cuando se trata de comprimidos de porosidad baja, el comprimido también se puede fracturar por rupturas de las partículas. En términos generales, parecen que los contactos que existen entre partículas en el comprimido representa la principal vía de fallo durante la fractura. Esta conclusión es aplicable tanto a los comprimidos formados a partir de las partículas sólidas como los comprimidos formados a partir de partículas secundarias porosas (gránulos y microsferas). En consecuencia, los factores que afectan a la microestructura de las uniones entre partículas se han considerado significativos para la compactabilidad de un polvo.

Nuestro conocimiento sobre la resistencia mecánica de un sólido se basa en la resistencia de un cuerpo sólido a la fractura durante una carga. Parecería razonable que la suma de las fuerzas de enlace que cohesionan las moléculas que forman el sólido representasen la resistencia de ese sólido. Sin embargo, los sólidos fallan por un proceso de propagación de grietas, es decir, la fractura se inicia en un punto específico desde el sólido y desde allí se propaga en un plano provocando su fractura. La consecuencia para la resistencia del sólido es que la suma de las fuerzas de unión que actúa sobre la superficie de fractura será mayor que la fuerza requerida para provocar la ruptura. Se sabe que, por ejemplo, la resistencia teórica de los sólidos cristalinos debida a la suma de los enlaces intermoleculares es mucho mayor que la resistencia medida del sólido.

En este contexto, factores importantes que se asocian con el proceso de fractura y de resistencia de una muestra son del tamaño del defecto en el que se inicia la grieta y la resistencia del sólido durante la fractura.

Esta última propiedad se describe como *el factor crítico de intensidad de la tensión*, indica cual es la tensión necesaria para que la grieta se propague. Otro parámetro de la mecánica de fractura que ésta relacionado con el factor crítico de intensidad de la tensión es la tasa de liberación de energía de tensión, que mide la energía que se libera durante una propagación de la grieta. Al utilizar un factor

crítico de la intensidad de la tensión se considera que la resistencia del sólido está relacionada con el tamaño del defecto (c) y con el factor crítico de intensidad de la tensión (K_{1c}) de la siguiente forma:

$$\sigma_t = f\left(\frac{K_{1c}}{c^{4.2}}\right)$$

El factor crítico de intensidad de la tensión varía con la porosidad del comprimido, por lo que se ha sugerido que este factor depende de otros como el tamaño de las partículas dentro del comprimido y la energía de superficie del material en los productos compactos, como los comprimidos. También se considera que estos factores controlan la estructura del enlace entre las partículas de un comprimido.

Además de los estudios básicos sobre la resistencia de los sólidos, se han obtenido índices y expresiones para la industria farmacéutica que se pueden describir como indicadores de la compatibilidad de un polvo. Estos indicadores tienen varias ampliaciones durante el desarrollo farmacéutico, como son:

- La evaluación de la compactibilidad de las cantidades pequeñas de partículas.
- La selección de los fármacos candidatos durante la preformulación, según su comportamiento técnico.
- La detección de variaciones en el lote de fármacos y excipientes.
- La selección de excipientes y la evaluación de la compactibilidad de las formulaciones.

Otros métodos que permiten obtener un indicador de la compactibilidad de un polvo intentan describir la microestructura del comprimido mediante la estructura de los enlaces entre las partículas. Se basan en la opinión de que la formación de un enlace durante la compactación es un proceso significativo para el desarrollo de cohesión, es decir, se propone que la resistencia a la tensión de un comprimido guarda alguna relación proporcional con los enlaces entre las partículas que actúan sobre la zona de fractura. Este último concepto puede adoptar la forma, por ejemplo, del número eficaz de enlaces y la superficie eficaz de contacto entre las partículas. Estos métodos se pueden describir como métodos de suma de enlaces y llevan implícito que todos los enlaces se separan simultáneamente, lo que no es compatible con el modo real de fractura de un sólido, por lo que los modelos no constituyen abordajes fundamentales para entender la resistencia de un comprimido. Pero también pueden definirse como modelos pragmáticos que pretenden describir la importancia que tiene el comportamiento ante la compresión de las partículas para la evolución de la estructura de enlaces y la resistencia del comprimido.

- **4.5. Relación entre las propiedades del material y la resistencia del comprimido.**³⁶

4.5.1. Factores importantes para la compactibilidad del polvo.

En la bibliografía farmacéutica hay varios estudios empíricos que intentan establecer un mapa de los factores que afectan a la estructura de un comprimido y a su resistencia mecánica, es decir, la resistencia de la tensión, resistencia al desgaste y tendencia al decaído. Estos factores se pueden clasificar en tres grupos: factores que dependen del material y de formulación, factores de proceso (elección de la tableteadora y condiciones de funcionamiento) y factores ambientales (humedad relativa, etc.).

Después la perspectiva de la formulación tiene una especial importancia las propiedades físicas y mecánicas de las partículas que se utilizan en la formulación y cómo se combinan en los pasos de granulado y mezclado. En este contexto, se han comentado las relaciones existentes en los polvos que contienen tanto uno como dos componentes, como un material de relleno y un lubricante o un aglutinante seco.

4.5.2. Compactación de partículas sólidas.

Es frecuente asumir que la evolución de la estructura entre partículas de un comprimido, de los enlaces que existen en los poros que se forman entre ellas, tendrá una gran importancia para la resistencia

mecánica del comprimido. Ya se ha comentado la importancia que tienen los factores relacionados con el material para el control de la evolución de la microestructura del comprimido y la compactibilidad del polvo. En este contexto, el comportamiento de la compresión y las dimensiones originales de las partículas han sido objeto de un interés especial.

Como se ha comentado anteriormente, el grado de fragmentación y la deformación permanente que sufren las partículas durante la compresión son importantes para la estructura y resistencia del comprimido. Se ha sugerido que ambas características son consecuencias del método de compresión e influyen en la resistencia del comprimido. Por un lado, se cree que la importancia de la fragmentación de las partículas está relacionada con la formación de pequeñas partículas que constituyen el comprimido, con lo que se desarrollará un gran número de puntos de contacto entre las partículas en la que se formarán los enlaces. En cuanto a la deformación permanente, se ha explicado como un efecto sobre la superficie de contacto en los puntos adecuados entre las partículas, con el consiguiente incremento de la fuerza de los enlaces, aunque la importancia relativa que tienen estos mecanismos para la unión entre partículas en el comprimido y la resistencia que el comprimido ejerce contra la fractura aún no está totalmente aclarada. Con respecto a la deformación elástica, que es recuperable, que se considera como mecanismo perturbador más que inductor de enlaces. Una mala compactibilidad, definida como una baja resistencia del comprimido y decapado o laminado, se ha atribuido a las propiedades elásticas del sólido. En la Tabla No.18 se resumen las ventajas y desventajas de los distintos mecanismos de compresión en relación con la capacidad de las partículas de formar comprimidos.

Tabla No. 18. Ventajas y desventajas de los distintos mecanismos de compresión.²

Mecanismo de compresión.	Ventajas.	Desventajas.	Otros.
Fragmentación.	Sin efecto de la forma de la partícula.	Puede provocar la fractura de los comprimidos (decapado, etc.)	La capacidad de formar enlaces (y la resistencia del comprimido) dependen del grado de fragmentación de las partículas.
	Baja sensibilidad de los aditivos.		
	Importante resistencia a la tensión.		
Deformación plástica.	Resistencia a la fractura de los comprimidos (decapado, etc.)	Sensible a los aditivos y variaciones de la forma de las partículas originales.	La capacidad de formar enlaces (y la resistencia del comprimido) dependen del grado de fragmentación de las partículas.
	Importante resistencia a la tensión.		
Deformación elástica.	-	Puede provocar la fractura de los comprimidos (decapado, etc.)	-
Deformación dependiente del	-	Sensible a la tensión. Propenso a cambiar la	-

tiempo.	resistencia del comprimido después de la compactación por la relajación de la tensión.
---------	--

En ocasiones, se considera que una de las propiedades más importantes de las partículas de cara a la resistencia mecánica del comprimido es su tamaño antes de la compactación y en la bibliografía se pueden encontrar varias relaciones empíricas entre las dimensiones de las partículas antes de la compactación y la resistencia mecánica del comprimido resultante. Como norma, se asume que un tamaño de partícula original más pequeño aumenta la resistencia del comprimido, pero también, se ha sugerido que el efecto del tamaño original de las partículas está limitado, en términos relativos, por la compactibilidad del polvo, con la posible excepción de las partículas muy pequeñas (micronizadas).

Los datos publicados demuestran que se pueden obtener relaciones variables y a veces complejas entre el tamaño de partícula y la resistencia al comprimido, con unos valores máximos y mínimos para la resistencia del comprimido. Las relaciones complejas se podrían asociar con un cambio de la forma, estructura (como la formación de agregados) o el grado de desorden de las partículas de un tamaño dado. Parece también que un aumento de la presión de compactación resalta la relación entre el tamaño original de partículas y la resistencia del comprimido en términos absolutos.

Se han publicado varias expresiones que cuantifican la relación entre la resistencia del comprimido y el tamaño original de las partículas, como las siguientes:

$$F = Kd^{-a}$$

Donde F es la fuerza (N) necesaria para romper el producto compacto, d es el diámetro (m) de la partícula y K , a son constantes. Por tanto, la expresión describe la suposición general de que la resistencia del comprimido aumenta cuando disminuye el tamaño de la partícula en original.

Algunos estudios han descrito específicamente el efecto que tiene la forma de la partícula original sobre la resistencia del comprimido. Los resultados indican que una mayor irregularidad de la partícula mejora la compactibilidad en el caso de partículas que se fragmenta hasta un grado limitado durante la compresión. Sin embargo, la forma original de las partículas no afecta en la resistencia del comprimido con aquellas partículas que se fragmentan en exceso durante la compresión. Además, un aumento de la presión de compactación aumenta la diferencia absoluta de la resistencia del producto compacto elaborado con partículas originales de distintas formas, es decir, que las características de la forma de las partículas que se fragmentan mucho durante la compresión no parecen afectar a la microestructura y la resistencia de la tensión de los comprimidos, pero sí cuando las partículas se fragmentan de forma limitada.

4.5.3. Compactación de gránulos

La justificación del proceso de granulado de una mezcla de polvos antes del tableteado se ha comentado anteriormente, siendo una de las razones garantizar una buena compactibilidad. Cuando se compactan los granulados se afectará la compactibilidad de la masa como consecuencia de las características mecánicas de las partículas primarias. Por ejemplo, es frecuente que el material propenso al decaído muestre esta tendencia ya en forma de granulado. Sin embargo, el diseño del proceso de granulación, como el método de granulación, también afectará a la compactibilidad de los gránulos. Tales condiciones del proceso controlarán las propiedades físicas de los agregados formados, por ejemplo, la distribución intragranular del aglutinante y la porosidad del granulado.

Los comprimidos formados a partir de un granulado pueden describirse en términos físicos como granulados que se unen mediante enlaces intergranulares. Cuando se someten a una carga, los comprimidos formados a partir de los granulados fallan como consecuencia de la ruptura de estos enlaces, por lo que la fuerza de enlace de estas uniones intergranulares y la estructura de los poros formados entre los granulados serán importantes de cara a la resistencia de los comprimidos a la tensión. La evolución de la microestructura intergranular del comprimido depende de las propiedades físicas de los gránulos antes de la compresión, pero también de su composición.

Por lo tanto, para generar la compactibilidad de los gránulos se deben controlar dos factores principales;

- La composición de los gránulos (p. ej., elección del material de relleno y del aglutinante).
- La propiedades físicas de los gránulos (p. ej., la porosidad y la resistencia mecánica).

En cuanto a las propiedades físicas de los gránulos, la porosidad, la resistencia al cizallamiento (corte) durante la compresión y la forma, son las propiedades más importantes que influyen en la compactibilidad. En términos generales, cuanto más aumente la porosidad, disminuya la resistencia al cizallamiento durante la compresión y aumente la irregularidad (Figura No. 36), más aumentará la compactibilidad de los gránulos. Como se ha comentado anteriormente, los gránulos farmacéuticos parecen fragmentarse solo hasta un punto durante la compresión. Ya se ha comentado la importancia que tienen estas propiedades de los granulados para la compactibilidad por las relaciones secuenciales que aparecen entre el carácter físico original de los gránulos, el grado de deformación que sufre durante la compresión, la superficie de contacto y geometría de los poros intergranulares del comprimido formado. La formación de grandes zonas de contacto intergranulares y un sistema cerrado de poro favorece una resistencia alta del comprimido.

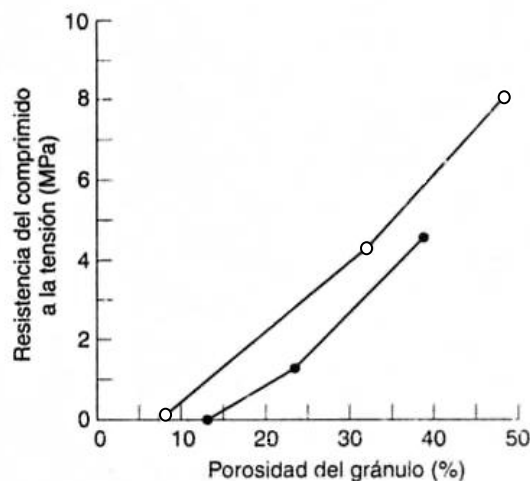


Figura. No. 36. Resistencia a la tensión de los comprimidos formados por gránulos de las varias porosidades y dos formas distintas. Círculos blancos: gránulos irregulares. Círculos negros: gránulos prácticamente esféricos.²

Tradicionalmente, el método más importante que permitía controlar la compactibilidad de los gránulos ha sido añadir un aglutinante al polvo que se va a granular, lo que normalmente se hace añadiendo el aglutinante en forma disuelta para generar gránulos de aglutinante-sustrato.

Una mayor cantidad de aglutinante puede conseguir una mayor compactibilidad, pero no es la norma general. La importancia que tiene la presencia del aglutinante para la compactibilidad de este tipo de gránulos puede explicarse de dos formas. En primer lugar, se ha sugerido que los enlaces intergranulares que afectan a las superficies de gránulos recubiertos por el aglutinante se pueden definir como comparativamente fuertes, es decir, difíciles de romper. En segundo lugar, los aglutinantes son sustancias comparativamente más deformables, lo que puede reducir la resistencia al cizallamiento (corte) durante la compresión de todo el gránulo, y de esa manera, facilitar su deformación durante la compresión.

Se ha llegado a proponer un mayor grado de deformación del gránulo para aumentar su compactibilidad, por lo que el aglutinante podría tener una doble función en la compactibilidad de los gránulos, es decir, aumentar la deformación del gránulo y aumentar la resistencia de los enlaces. La combinación de los materiales de relleno de cara a la dureza y dimensiones de las partículas puede afectar a la resistencia al cizallamiento (corte) durante la compresión y en consecuencia, a las

propiedades de deformación de los gránulos durante la compresión, si es obvia la presencia del aglutinante en los gránulos.

La preparación de los gránulos de aglutinante-partículas normalmente tiene la intención de diseminar el aglutinante homogéneamente por todo el gránulo, es decir, todas las partículas de sustrato quedan más o menos cubiertas por una capa aglutinante. Sin embargo, es posible que el aglutinante se concentre en regiones diferentes dentro de los gránulos, por ejemplo, por la migración del disolvente durante el secado. En la bibliografía se ha planteado la importancia que tiene una distribución relativamente homogénea frente a la localización periférica del aglutinante, es decir, la concentración en la superficie del gránulo, argumentándose que una localización periférica del aglutinante en los gránulos antes de la compresión debería ser una ventaja, ya que de este modo se puede aprovechar mejor el aglutinante para formar los enlaces intergranulares.

No obstante, también se ha argumentado en sentido contrario, es decir, la distribución homogénea del aglutinante es una ventaja para compactibilidad de los gránulos. Esta observación se aplicó asumiendo que, debido a la alta deformación y cierto grado de desgaste que sufren los gránulos durante la compresión, se formarán nuevas superficies extragranulares que tienen su origen en el interior del gránulo. Cuando el aglutinante se distribuye homogéneamente estas superficies formadas durante la compresión mostrarán también una alta capacidad de enlace.

Objetivos.

Objetivo general:

- **Optimizar el proceso de granulación seca por humedad activada (MADG) como alternativa para la fabricación de comprimidos, en lugar de un proceso largo y costoso como la granulación.**

Objetivos particulares:

- Producir comprimidos de alta carga de principios activos por medio de MADG.
- Reducir etapas y tiempos de proceso en comparación a un proceso convencional de granulación.
- Por medio de MADG mejorar las propiedades reológicas, compresibilidad y compactabilidad del granulado para la fabricación de comprimidos.

Capítulo 5. Materiales y Métodos.

• 5.1. Materiales y métodos.^{32,35.}

La granulación seca por humedad activada (MADG) es un proceso que en la actualidad ha retomado cierta importancia a raíz de disminuir el tiempo en el procesos y disminuir los costos de producción, hasta ahora gracias al desarrollo de excipientes de excelente funcionalidad el proceso de MADG se ha convertido en una alternativa para la fabricación de comprimidos de excelente calidad a bajos costos y en el menor tiempo de producción.

El estudio sobre MADG enfocado a la funcionalidad del **Avicel® PH-200 LM** (baja humedad) gracias a las características tecnológicas que proporciona (tamaño de partícula de 180 µm, bajo contenido de humedad) una mayor fluidez al granulado, además que por contener un grado de humedad bajo, este distribuye uniformemente la humedad en el granulado.

Para obtener la formulación adecuada de los comprimidos con los estándares de calidad, previamente a la realización de la parte experimental de este trabajo se realizó un estudio del comportamiento de los materiales en estudio, variando los parámetros del proceso como porcentajes de principio activo, aglutinante, diluyente extragranular y solvente, además de fuerza de compresión. Dicho estudio requirió de ensayos preliminares utilizando Avicel® PH-200.

5.1.1. Excipientes y principio activo.^{33-35,37,38}

Tabla No. 19. Excipientes y Principio Activo (formulación).

Principio activo	Acetaminofen
Diluyente (extragranular)	Avicel® PH-200 LM (celulosa microcristalina)
Aglutinante	Povidona (PVP)
Diluyente (intragranular)	Lactosa Spray Dried
Desintegrante	Ac-Di-Sol (Croscamelosa sodica)
Lubricante	Estearato de magnesio
Solvente	Agua

5.1.2. Material de laboratorio.

Vidrio.

Tabla No. 20. Material de laboratorio (vidrio).

Termómetro.
Embudo para velocidad de flujo.
Probetas de 100ml.
Vasos pp de 100.
Vasos pp de 250 ml.
Vasos pp de 1lt
Canastilla con 6 dados.

5.1.3. Varios.

Tabla No. 21. Material (varios).

<p>Espátulas Malla No.18 Tamiz No.18 Atomizador. Aparato de Angulo de reposo. Soporte universal. Aro para soporte universal. Brocha. Juego de tamices (No. 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80 y 100). Ligas para tamices. Balanza granataría. Vernier. Bolsas plastico (diferentes tamaños). Papel parafilm. Papel milimétrico.</p>

5.1.4. Equipo.

Tabla No. 22. Equipos empleados en el trabajo experimental.

Cabezal Apparatebau-G.m.b.H.	ERWEKA®	Tipo: AR-400 Voltaje: 127 voltts. Frecuencia: 50/60 Hz. Regulador de número de giros electrónico de 0-400 rpm. Potencia del motor electrónico de corriente continua es de 500 watts. r.p.m máxima de n=3,500 y 60% E.D.
Mezclador Erweka®- G.m.b.H.	Planetario: Apparatebau- G.m.b.H.	Tipo: PRS.
Granulador. Apparatebau- G.m.b.H.	Erweka®- G.m.b.H.	Tipo: FGS. Hecho en: R.F.A.
Termobalanza:	Ohaus®	Modelo: MB45 Hecho en: USA.
Tableteadora KORSCH®.	Excéntrica	Modelo: EK-O/DMS. Fuerza de compresión máx: 30 kN. Diámetro máx. Tableta: 30 mm. Profundidad de relleno máx: 20 mm. Variación de la velocidad de perforación: 10-60 rpm. Diámetro máximo de la matriz 42/48 mm. Altura máx de la tableta: 10 mm. Profundidad de la perforación superior: 1-8 mm. Dimensiones (a, i, h): 1620x450x450 mm. Peso neto: aprox, 130/ aprox 180 kg. Conexiones 2.2 kVA.

Durómetro Varian®.	Modelo: VK 200. Serie: Benchsaver series.
Friabilizador: ERWEKA®	Modelo. TA4R
Balanza analítica	Marca: Mettler Toledo* Ab-s/fact Classic Plus Ser.
Desintegrador ERWEKA®	Modelo: TPA. Con 6 discos. Método USP.

- **5.2. Metodología.**

- **5.2.1. Granulación.**^{33-35, 38, 39}

Se utilizó un mezclador planetario (Mezclador Planetario: Erweka®- Apparatebau-G.m.b.H. Tipo: PRS. Hecho en: R.F.A) para el proceso de MADG, el agua se añadió con un aspensor domestico (atomizador) cerca de la periferia de la marmita enchaquetada.

Tabla No. 23. Formulación del proceso de MADG, porcentajes de los componentes.

Principio activo	Acetaminofeno	59.09
Diluyente (Extragranular)	Avicel® PH-200 LM	12.0
Aglutinante	PVP	12.0
Filler (relleno)	Lactosa Spray Dried	10.40
Solución	Agua	3,4 y 5% (según la formulación).
Desintegrante Intra y Extragranular	Ac-Di-Sol	1.0
Lubricante	Estearato de Mg	0.5
Total		100

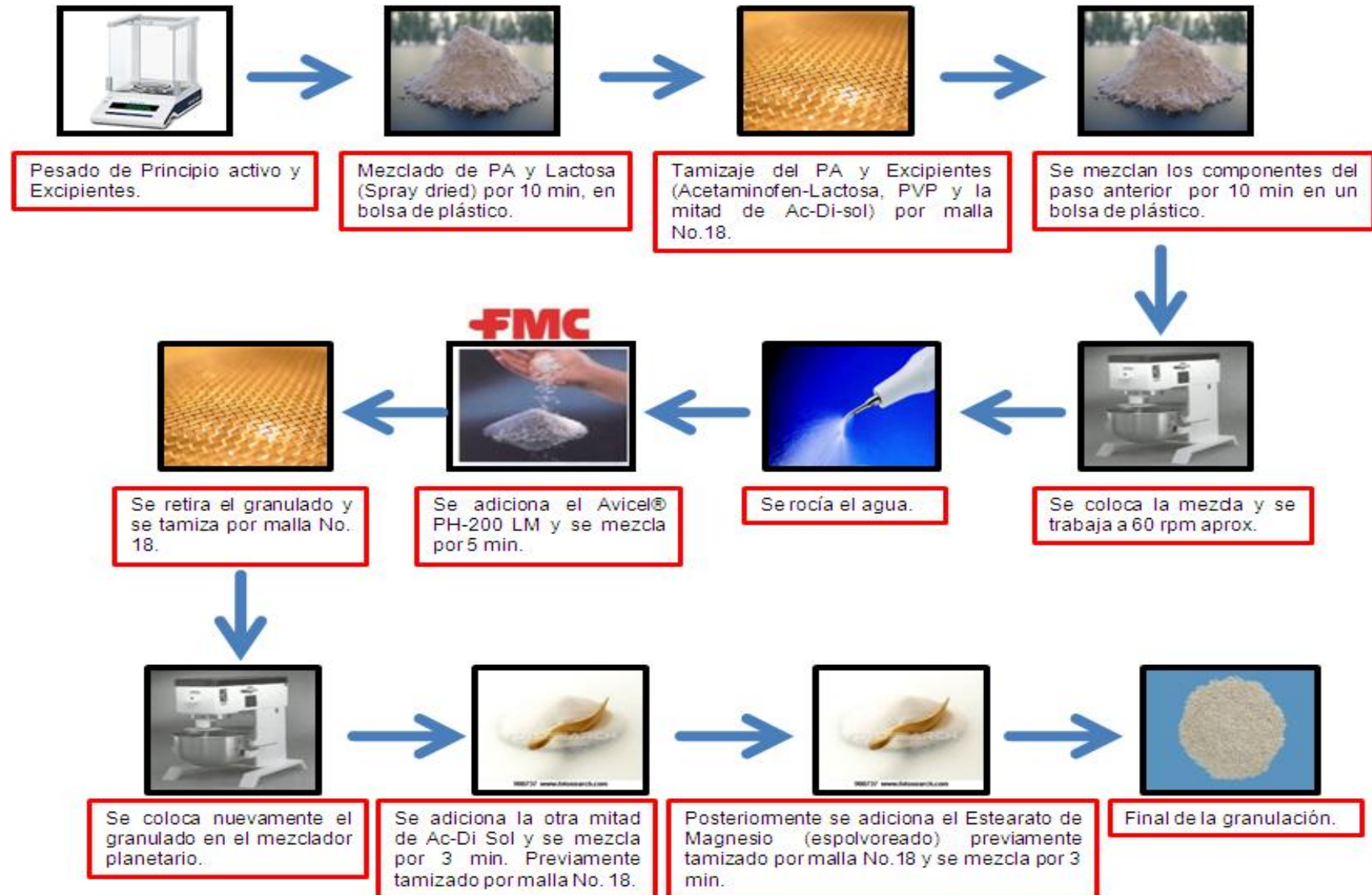
- **5.2.2. Procedimiento.**

Cantidad de cada lote: 600 gr.

1. Se pesaron todos los excipientes y principio activo en la balanza analítica, se mezclaron el principio activo y la lactosa Spray dried en una bolsa de plástico (por la razón que solo es una pre-mezcla) por 10min.

2. Se tamizaron por malla No.18 en el granulador oscilante. Primeramente el API y Lactosa Spray dried (juntos), PVP, y Ac-Di-Sol (la mitad), respectivamente y se colocaron en una bolsa de plástico.
3. Se mezclaron en la bolsa de plástico por 10min con agitación constante. Posteriormente se colocó la mezcla en el mezclador planetario.
4. Se pesó la cantidad de agua en la balanza analítica correspondiente al porcentaje en peso de la formulación. Se roció la cantidad de agua pesada previamente con la ayuda del aspersor, la velocidad de mezclado es de 60 rpm.⁴⁰
5. Posteriormente, se adicionó el Avicel® PH-200 LM sobre la mezcla del paso anterior y se mezcló por 5 min (aglomerados de libre flujo).
6. Se retiró el granulado del mezclador y se tamizó en el granulador oscilante por malla No. 18.
7. Se vuelve a colocar el granulado en el mezclador planetario.
8. Se adicionó la otra mitad de Ac-Di-Sol y se mezcló otros 3min a 60 rpm (previamente tamizado por malla No.18).
9. Posteriormente, se adicionó el lubricante tamizado (Estearato de Mg) espolvoreado, tiempo de mezclado 3 min, (tamizado por malla No. 18).
10. Posteriormente, el granulado se colocó en la máquina tableteadora monopunzónica y se obtuvieron las tabletas a diferente fuerza de compresión.

6. Diagrama de flujo.



• 5.3. Pruebas de control.

5.3.1. Cinética de consolidación.^{30, 40}

Esta se lleva a cabo en un aparato llamado TAP donde el granulado es sometido dentro de una probeta a una caída de aproximadamente 1cm a cierto número de asentamientos (caídas) tomando como datos los volúmenes a 0, 5, 10, 15, 20, 30, 50, 100, 200, 500 asentamientos, de esta prueba se desprenden ciertos parámetros de importancia como densidad aparente (ρ_a), densidad consolidada (ρ_c), índice de Carr's, índice de Hausner, constantes de la ecuación de Kawakita "a" y "b" (a=compactabilidad y b=medida de la resistencia a la consolidación, relacionada con la cohesión del material) y porosidad del material.

5.3.2. Densidad aparente y consolidada.^{30, 40}

Las densidades aparente y consolidada son la relación del peso y el volumen y se determinaron de la siguiente manera:

$$\rho_a = \frac{M}{V_i}$$
$$\rho_c = \frac{M}{V_f}$$

Donde:

ρ_a = Densidad aparente.

ρ_c = Densidad consolidada.

M= Masa.

V_i = Volumen inicial.

V_f = volumen final.

Los índices de Carr's y Hausner se describen más adelante.

5.3.3. Ecuación de Kawakita.

Para la ecuación de Kawakita se utilizaron las relaciones del número de asentamientos con la reducción de volumen.

La ecuación de Kawakita describe la densificación de un polvo o granulado por compactación, vibración o "tapping", cuya ecuación está representada por:

$$\frac{N}{C} = \frac{N}{a} + \frac{1}{ab}$$

Donde:

- N=Número de asentamientos.
- C=Reducción de volumen (contracción volumétrica).
C= $(V_0 - V_N) / V_0$.
 V_0 =Volumen inicial (a N=0 asentamientos).
 V_N =Volumen a N asentamientos (N=5, 10, 20, 30,.....500)

a y b=Constantes características del material.

a= compactabilidad.

b= medida de la resistencia a la consolidación, relacionada con la cohesión del material.

5.3.4. Porosidad.

Nos indica el espacio que es ocupado por el aire y está en función de la densidad consolidada y la densidad real. El índice de Hausner nos indica la porosidad de un sistema. Y se determino de la siguiente manera.

$$\% \text{ de Porosidad} = \left(1 - \frac{\rho a}{\rho c}\right) * 100$$

5.3.5. Ángulo de reposo (estático y dinámico).^{30, 40}

Se evaluó dejando fluir el granulado por un embudo (dinámico) y dejándolo caer sobre una hoja milimétrica para medir el diámetro y la altura del montículo del granulado; con las medidas se proyectó el montículo y con la ayuda de un transportador se obtuvo el ángulo de este. Figura No. 37.

El ángulo de reposo estático se calculó con la ayuda del aparato del mismo nombre, en este se llenó el recipiente en forma de cilindro con granulado y se levantó rápidamente el cilindro y por consiguiente se conoció el ángulo del montículo que forma el granulado con la ayuda de un transportador. Figura No. 38. Con el resultado obtenido se puede tener una visión del comportamiento del granulado tomando en cuenta su ángulo de reposo. Tabla No. 24.

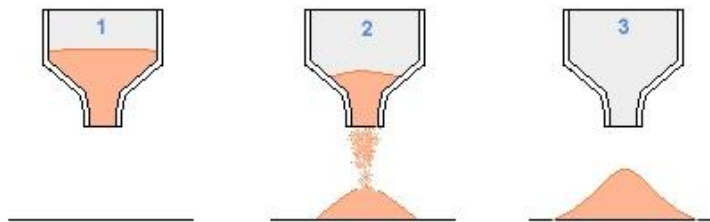


Figura No. 37. Ángulo de reposo dinámico y velocidad de flujo.



Figura No. 38. Ángulo de reposo estático.

Tabla No. 24. Caracterización del flujo de los polvos por el ángulo de reposo.⁶⁶

Mayor de 50	Sin flujo libre
30 –50	Poco flujo
Menor de 30	Flujo fácil

5.3.6. Velocidad de flujo.²

Se dejó fluir el granulado en un embudo. La cantidad del granulado fue previamente pesado y se tomó el tiempo desde que este comenzó a salir del embudo hasta que este granulado dejó de fluir, con la relación del peso del granulado y tiempo se calculo la velocidad de flujo. Figura No.37.

Otro parámetro que también se determinó con la ayuda de la cinética de consolidación es el índice de Hausner quien refiere al flujo del granulado con la consideración de la Tabla No. 25. Se determina de la siguiente manera.

$$I. H. = \frac{\rho c}{\rho a}$$

Tabla No.25. Caracterización del flujo respecto al índice de Hausner.⁴¹

<1.25	Aceptable
1.25 - 1.5	Regular (mejora con deslizante)
>1.5	Inaceptable

5.3.7. Compresibilidad.⁴⁰

Se llevó a cabo en probetas de 100 ml previamente pesadas, se añadió un volumen de granulado (100 ml), se cubrieron las boquillas con papel parafilm y se sometió a una caída de cierta altura (asentamientos), se realizaron los siguientes números de asentamientos 0, 5, 10, 15, 20, 30, 50, 100, 200, 500 con la ayuda del TAP, se registraron los volúmenes. Se calculó el índice de Carr's y Hausner para conocer el índice de compresibilidad y el comportamiento de flujo del granulado, además de las constantes de Kawakita, (Cinética de consolidación).⁷ Para la determinación del índice de compresibilidad (índice de Carr's) se tomaron los siguientes conceptos.

Formula del índice de Carr's.

$$\%I.C. = \left[\frac{\rho_c - \rho_a}{\rho_c} \right] * 100$$

Donde:

ρ_a = densidad aparente.

ρ_c = densidad consolidada.

Tabla No. 26. Sistema de caracterización de los polvos según sus propiedades de flujo.⁴¹

Flujo y eficiencia	Angulo reposo		Compresibilidad	
	Ángulo	Puntos	%	Puntos
Excelente 90-100	25-30	25	5-10	25
Bueno 80-89	31-35	22	11-15	22
Regular 70-79	36-40	19.5	16-20	19.5
Aceptable 60-69	41-45	17	21-25	17
Pobre 30-59	46-55	14.5	26-30	14.5
Muy Pobre 20-29	56-65	9.5	31-37	7
Demasiado pobre 0-19	66-90	4.5	>38	4.5

Tomando en cuenta los criterios anteriores con los resultados experimentales obtenidos se obtuvo una perspectiva del comportamiento del material cuando se le aplica una fuerza.

5.3.8. Análisis de mallas.^{2, 30, 40}

Se realizaron en los siguientes números de mallas 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80 y 100 previamente pesados, se colocaron en la forma ascendente al número de malla en un agitador Erweka® a aproximadamente 60 rpm por 15 minutos y la muestra fue de 100 g de granulado. Posteriormente, se retiraron y se pesaron nuevamente para conocer por diferencia de peso la cantidad retenida del granulado, con los pesos obtenidos y apertura de malla se calcularon el diámetro promedio aritmético, diámetro volumen superficie y área geométrica, así como su porosidad.

La determinación de un análisis de mallas proporcionó la información sobre la diferenciación del crecimiento de las partículas así como del diámetro promedio geométrico y la caracterización de las partículas.



Figura No. 39. Juego de tamizes.

5.3.9. Pérdida de humedad.

Se realizó con ayuda de una Termobalanza Ohaus® modelo MB45; el análisis se realizó pesando muestras cercanas a 1 g de granulado y por medio de la pérdida de humedad por calor se determinó la cantidad de agua total en los gránulos pre, durante y pos granulación (antes de activar la humedad, después de activar la humedad y la mezcla final de los gránulos).

5.3.10. Compresión de tabletas.

Se obtuvieron comprimidos de 550mg, 11.14 mm de diámetro y 5.50 mm de espesor, con bordes biselados en una tableteadora monopunzónica (Prensa Excéntrica KORSCH modelo EK 0/DMS) a una velocidad de 3 comprimidos / min. La fuerza de compresión se vario en dos niveles (3kp y 6kp). Obteniendo los perfiles de compresión.



Figura No. 40. Tableteadora KORSCH.

5.3.11. Variación de peso.

La variación de peso promedio se determinó con el peso de 10 tabletas individualmente y se expresó con la desviación estándar relativa en por ciento.



Figura No. 41. Comprimidos de acetaminofen.

5.3.12. Dureza.

Se llevó a cabo en un durómetro (Varian®) con el valor de 10 mediciones individuales. Cabe señalar que se llevó a cabo un seguimiento del comportamiento de la dureza por 5 días, (4 días continuos, posteriormente una última determinación al séptimo día) estos resultados fueron monitoreados y graficados. Las condiciones a las cuales se retuvieron las muestras fue un lugar seco y de baja humedad.



Figura No. 42. Dureza de comprimidos.

5.3.13. Friabilidad.

La friabilidad de los comprimidos se calculó como la pérdida de peso en por ciento después de la rotación de 5 comprimidos (5 min, 25 rpm) en un equipo de friabilidad ERWEKA® Modelo. TA3R.

5.3.14. Tiempo de desintegración.

El tiempo de disgregación se determinó sobre 6 comprimidos en un desintegrador ERWEKA® Modelo: TPA, en agua a 37°C analizando el tiempo del primer comprimido y el último.



Figura No. 43. Desintegración de un comprimido.⁴²

- **5.4. Análisis morfológico de los gránulos en sus diferentes formulaciones.**

Para las diferentes formulaciones se tomaron imágenes de los granulados en microscopía electrónica de barrido a diferentes campos para distinguir la morfología de los gránulos. (Ver figuras No. 44-49).

Capítulo 6. Resultados.

- 6.1. Resultados.
- 6.1.1. Reológicos.

Tabla No. 27. Resultados reológicos de las formulaciones.

Velocidad de flujo.		74.5012 g/min.	99.3434 g/min.	102.4266 g/min.	No Fluye.
Ángulo de reposo.	Estático.	22°	19.33°	17.33°	24.33°
	Dinámico.	33.66°	32.33°	32°	35.33°
Densidad aparente.		0.5697 g/ml	0.5440 g/ml	0.5389 g/ml	0.6119 g/ml
Densidad consolidada.		0.6990 g/ml	0.5808 g/ml	0.5702 g/ml	0.7649 g/ml
Índice de Carr` s (%)		18.4978%	6.3360%	5.4893%	20.0026%
Índice de Hausner.		1.2269	1.0676	1.0580	1.2500
Valor de “a” de Kawakita.		0.186480	0.065702	0.058022	0.201119
Valor de “b” de Kawakita.		4.529274 X10 ⁻⁰³	1.785581 X10 ⁻⁰⁴	8.798257 X10 ⁻⁰⁵	0.012286
Porosidad (%)		18.4978%	6.3360%	5.4893%	20.0026%
Diámetro promedio geométrico.		187.714 μm	221.264 μm	360.357 μm	93.961 μm
Humedad.	Pre-Activación Humedad.	2.67%	2.56%	4.33%	
	Pos-Activación Humedad.	5.62%	6.08%	7.04%	
	Final granulación.	2.50%	4.95%	5.54%	

• 6.2. Gráficos.

Gráfico No. 1. Histograma de distribución del Tamaño de Partícula.

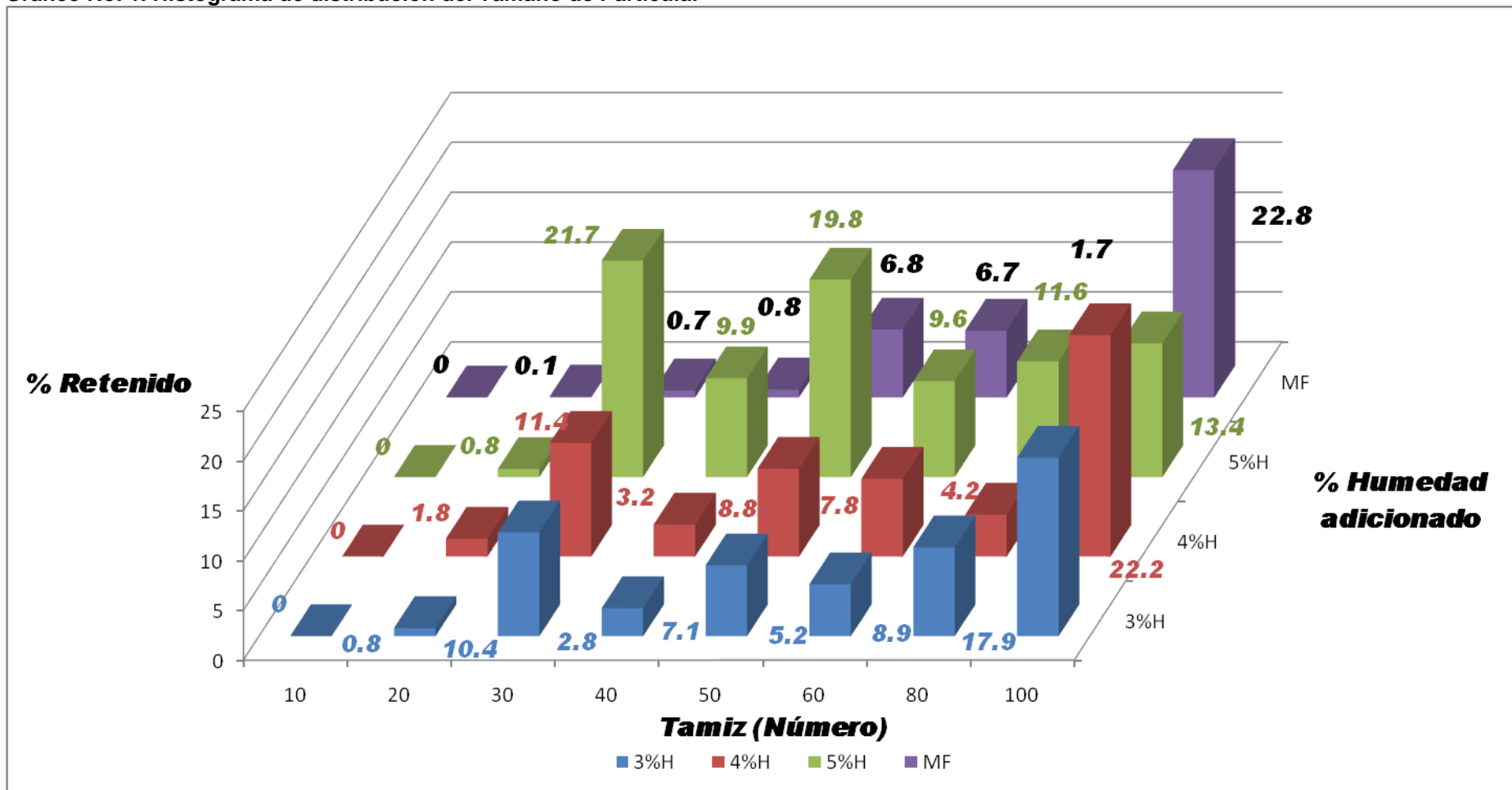
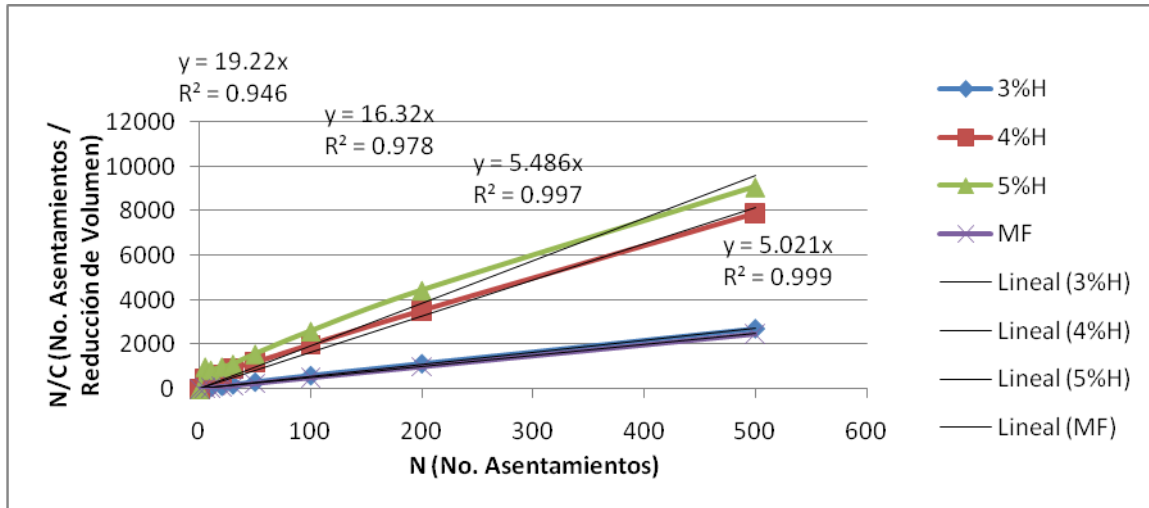


Gráfico No. 2. Grafico de Kawakita.



- 6.3. Compresión y calidad de los comprimidos.

Gráfico No. 3. Dureza vs Tiempo de la formulación con 3% de humedad.

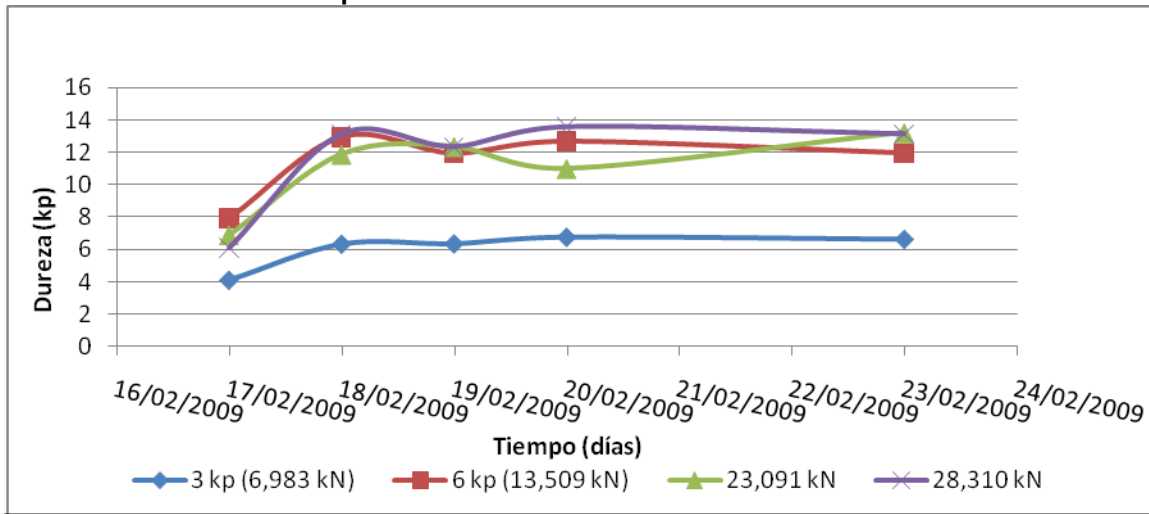


Gráfico No.4. Dureza vs Tiempo para la formulación con 4% de humedad.

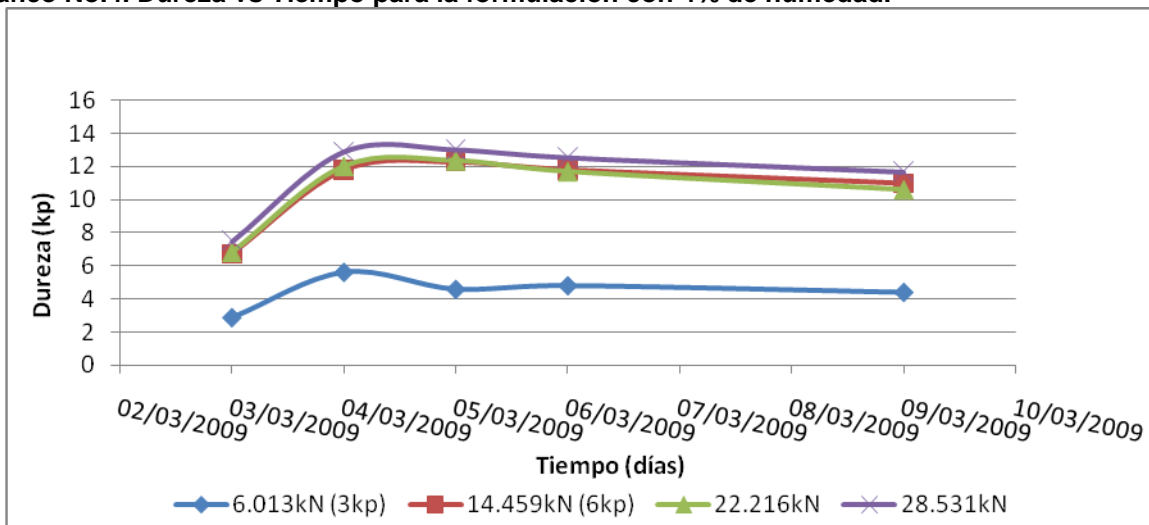


Gráfico No. 5. Dureza vs Tiempo de la formulación del 5% de humedad.

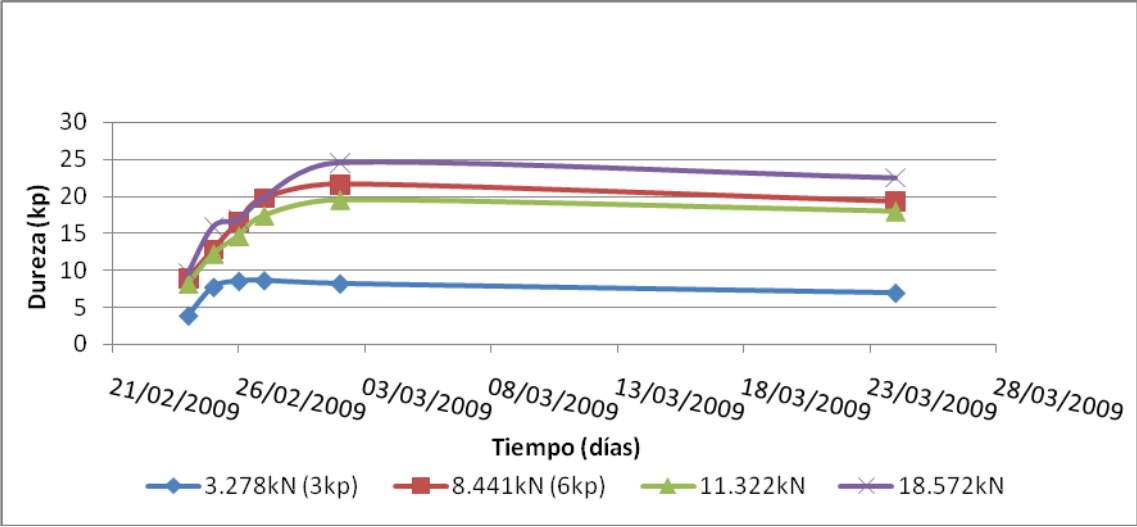


Gráfico No. 6. Fuerza de compresión vs dureza de las distintas formulaciones (3, 4 y 5% de humedad).

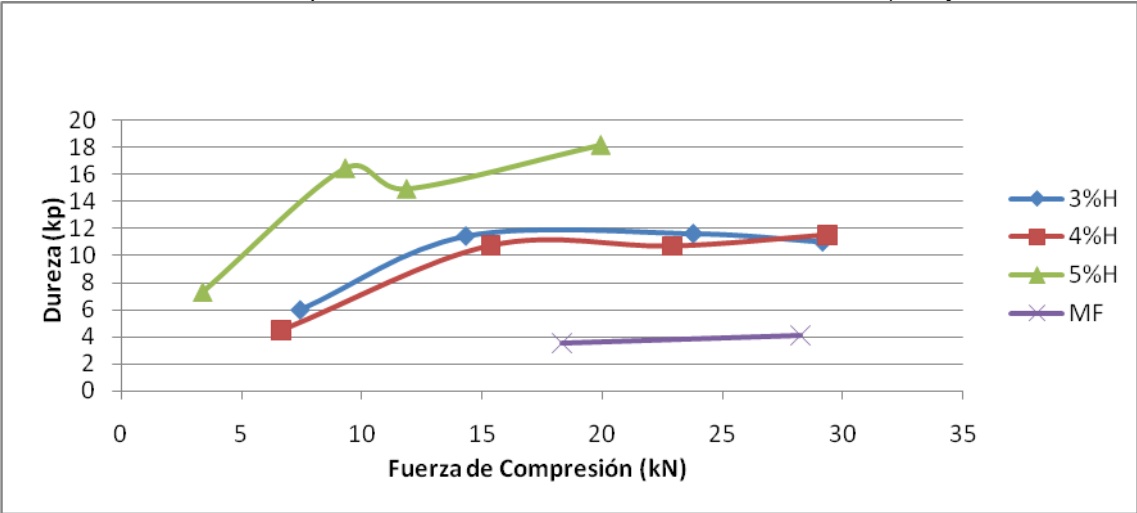


Gráfico No. 7. Tiempo de desintegración para el lote: MADGLM/17/02/09/3%H. 6,983 kN (3kp).

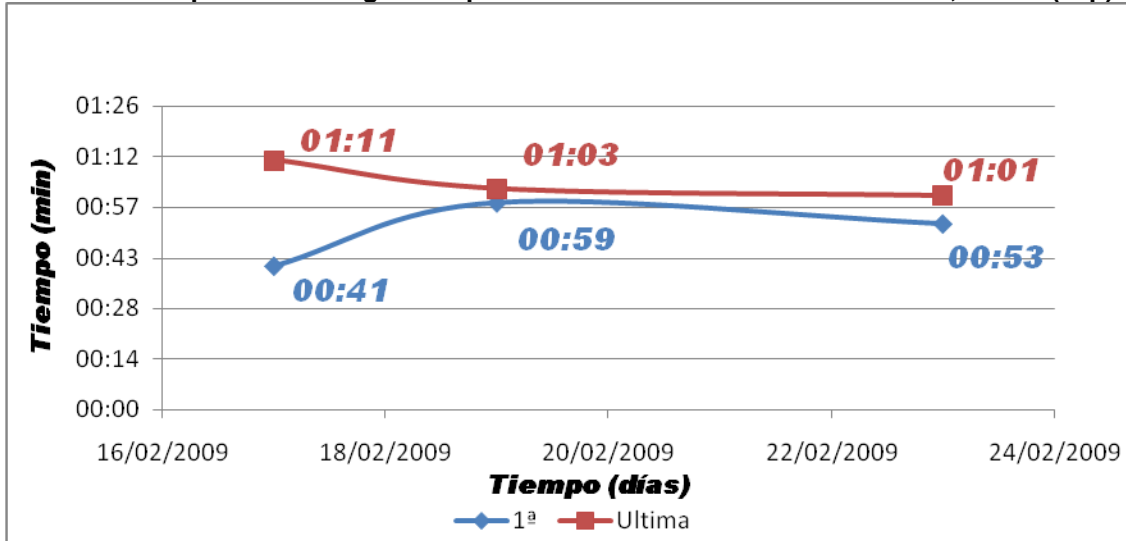


Gráfico No. 8. Tiempo de desintegración para el lote: MADGLM/03/03/09/4%H. 6,013 kN (3kp).

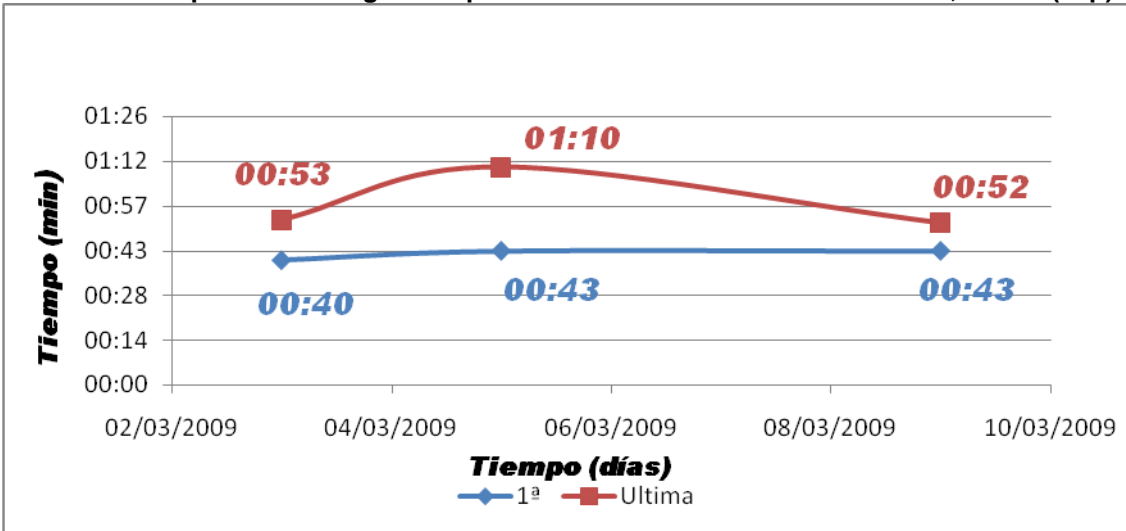


Gráfico No. 9. Tiempo de desintegración para el lote: MADGLM/24/02/09/5%H. 3,278 kN (3kp).

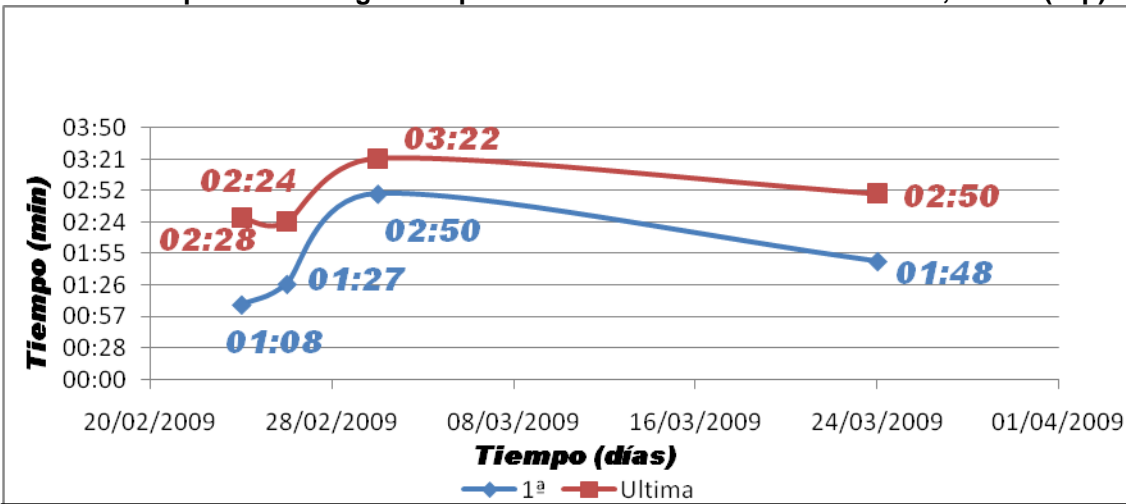


Gráfico No. 10. Tiempo de Desintegración Lote: MADGLM/17/02/09/3%H. 13,509 kN (6kp).

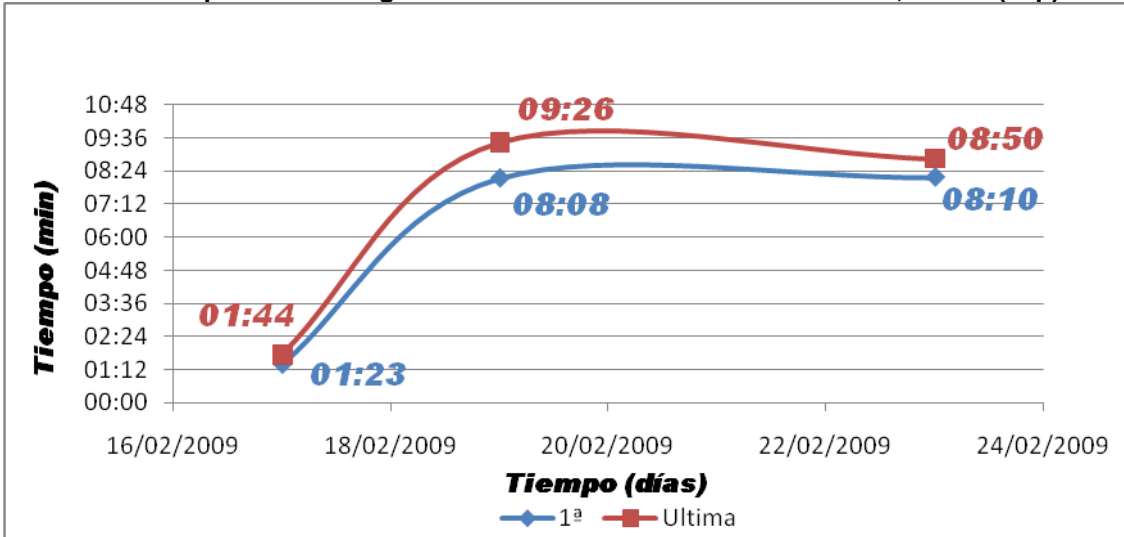


Gráfico No. 11. Tiempo de Desintegración. Lote: MADGLM/03/03/09/4%H. 14,459 kN (6kp).

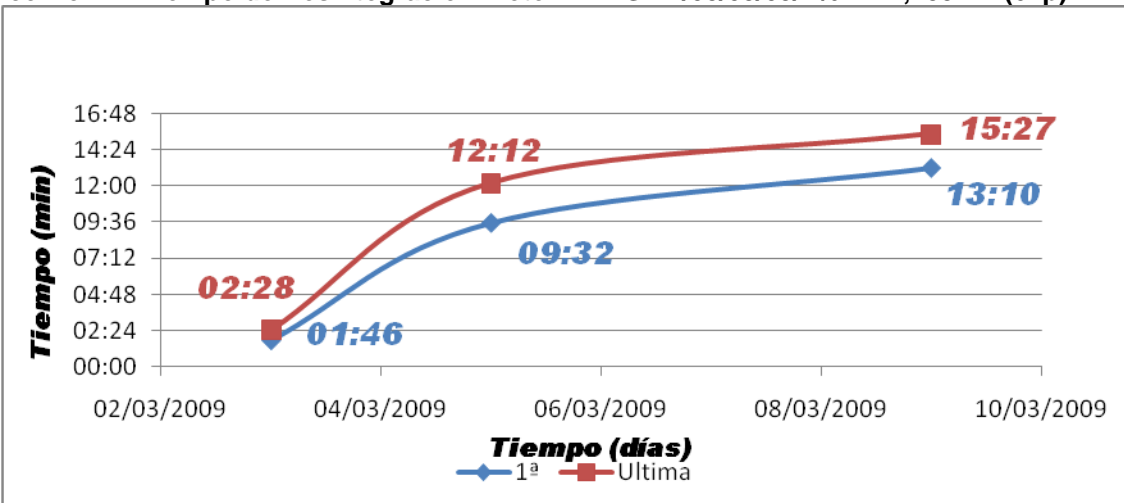
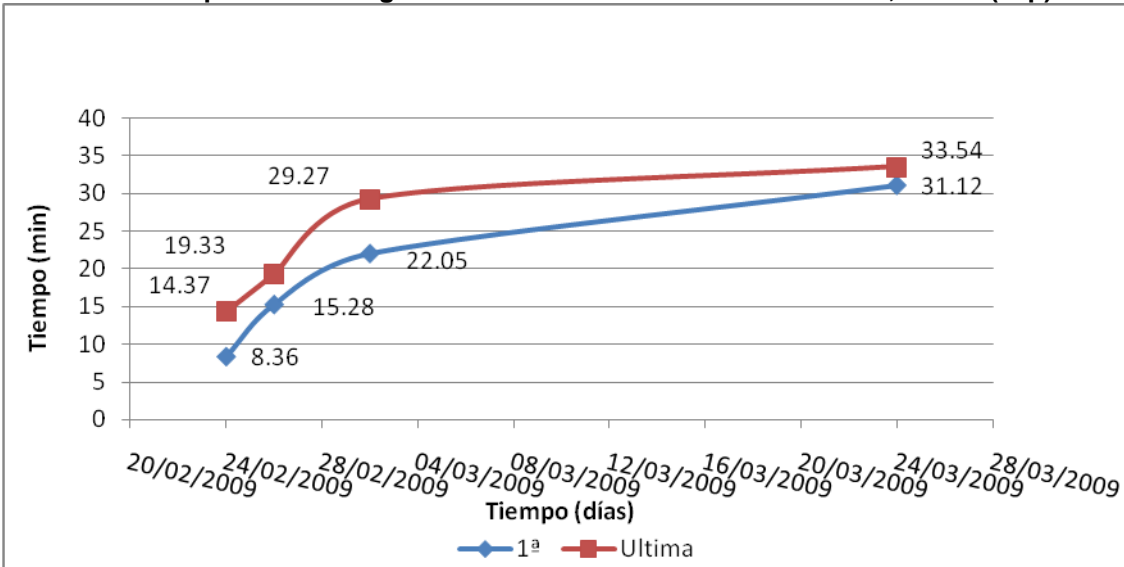


Gráfico No. 12. Tiempo de Desintegración. Lote: MADGLM/24/02/09/5%H. 8,441 kN (6kp).



• 6.3. Variación de Peso.

Referencia: 0.550 g. (tableta).

Tabla No. 28. Variación de peso.

Lote: MADGLM/17/02/09/3%H.	6.983 kN (3kp)	0.540	98.18	1.81
	13.509 kN (6kp)	0.550	100	0
	23.091 kN	0.517	94	6
	28.310 kN	0.532	96.72	3.27
Lote: MADGLM/03/03/09/4%H.	6.013 kN (3kp)	0.541	98.36	1.63
	14.459 kN (6kp)	0.540	98.18	1.81
	22.216 kN	0.541	98.36	1.63
	28.531 kN	0.540	98.18	1.81
Lote: MADGLM/24/02/09/5%H.	3.278 kN (3kp)	0.538	97.81	2.18
	8.441 kN (6kp)	0.550	100	0
	11.322 kN	0.543	98.72	1.27
	18,572 kN	0.543	98.72	1.27

Variación de Referencia: según la USP 29, $\geq 25\text{mg}$ o $\geq 25\%$.

Variación de Friabilidad.

Tabla No. 29. Variación friabilidad.

Lote: MADGLM/17/02/09/3%H.	6.983 kN (3kp)	1.6952	R
	13.509 kN (6kp)	0.6748	A
	23.091 kN	0.9376	A
	28.310 kN	0.8348	A
Lote: MADGLM/03/03/09/4%H.	6.013 kN (3kp)	2.4281	R
	14.459 kN (6kp)	0.8701	A
	22.216 kN	0.8936	A
	28.531 kN	1.0329	A
Lote: MADGLM/24/02/09/5%H.	3.278 kN (3kp)	1.6047	R
	8.441 kN (6kp)	0.5310	A
	11.322 kN	0.6401	A
	18,572 kN	0.6020	A

Variación de Referencia: según la USP 29, permite 1.5% de friabilidad como máxima. A=se Acepta y R= se chachaza.

- 6.4. Morfología de las formulaciones.

Figura No. 44. Formulación 3%H. Lote: MADGLM/17/02/09/3%H a un campo de 45X.



Figura No. 45. Formulación 3%H. Lote: MADGLM/17/02/09/3%H a 450X.

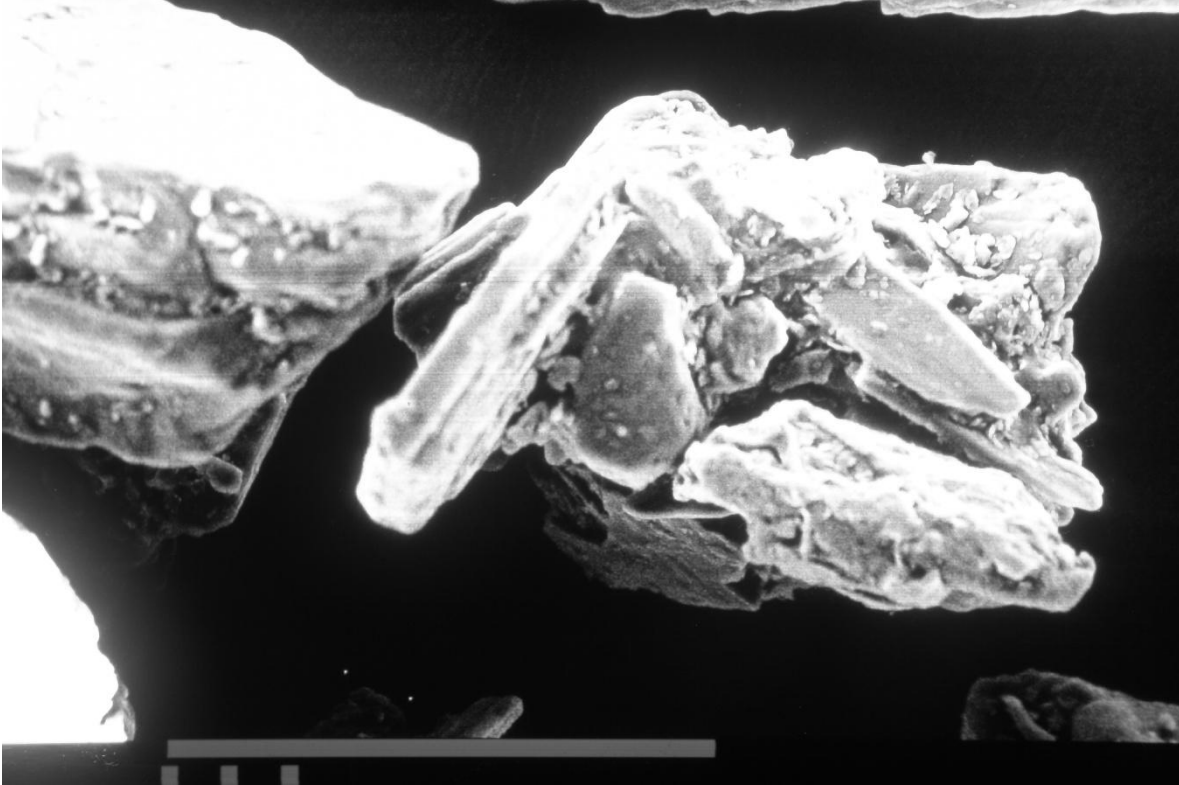


Figura No. 46. Formulación 3%H. Lote: MADGLM/17/02/09/3%H a 1KY.

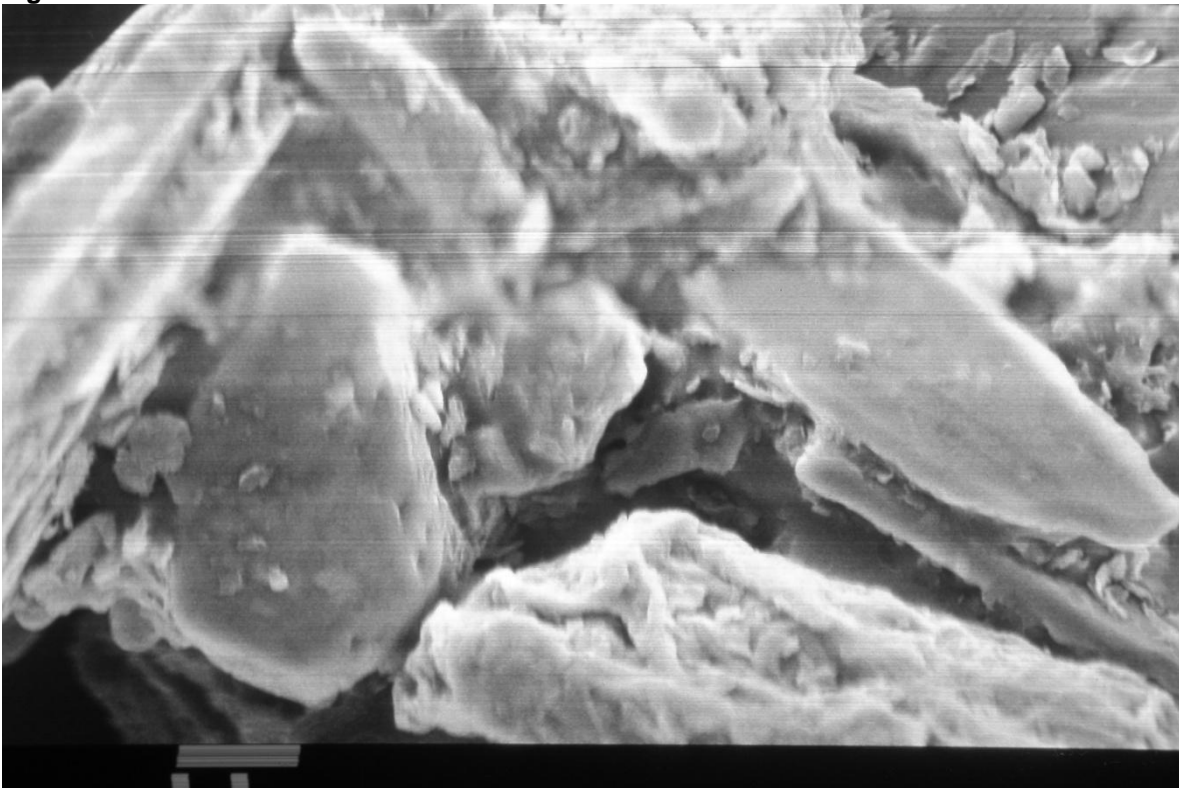


Figura No. 47. Formulación 4%H. Lote: MADGLM/03/03/09/4%H a 100X.



Figura No. 48. Formulación del 5%H. Lote: MADGLM/24/02/09/5%H a 450X.

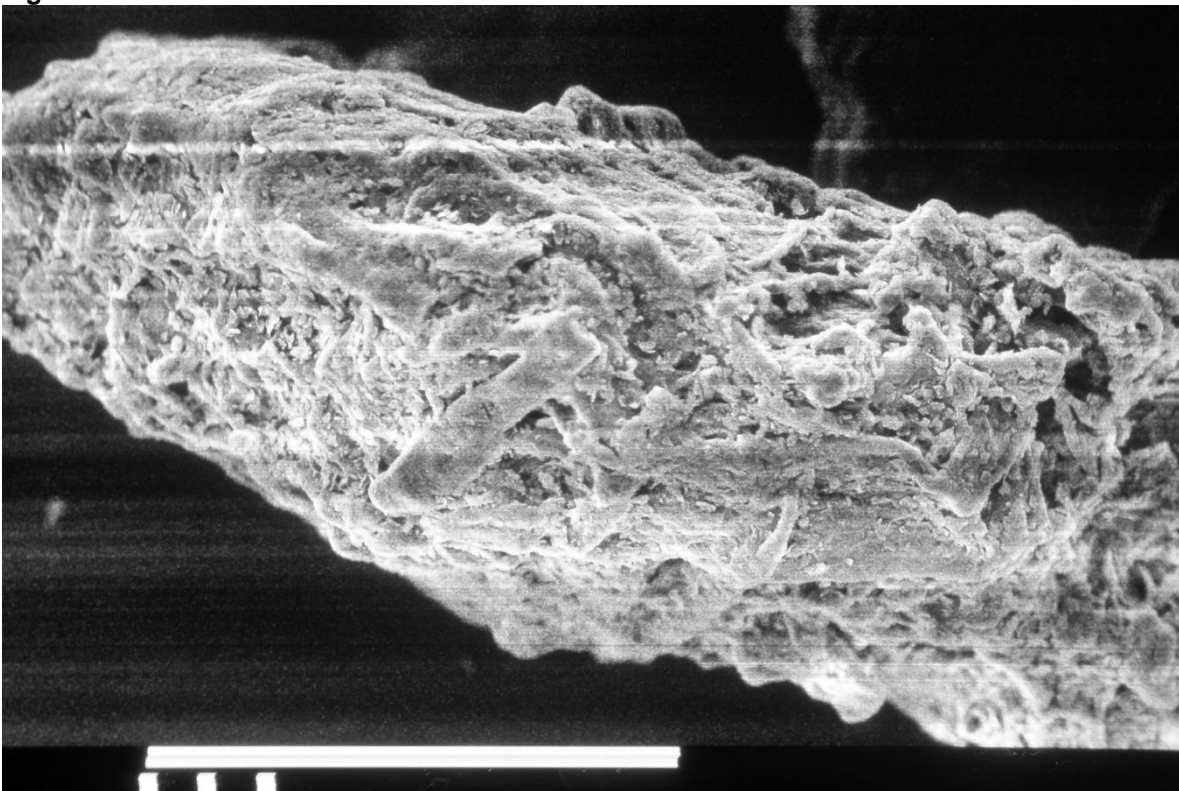
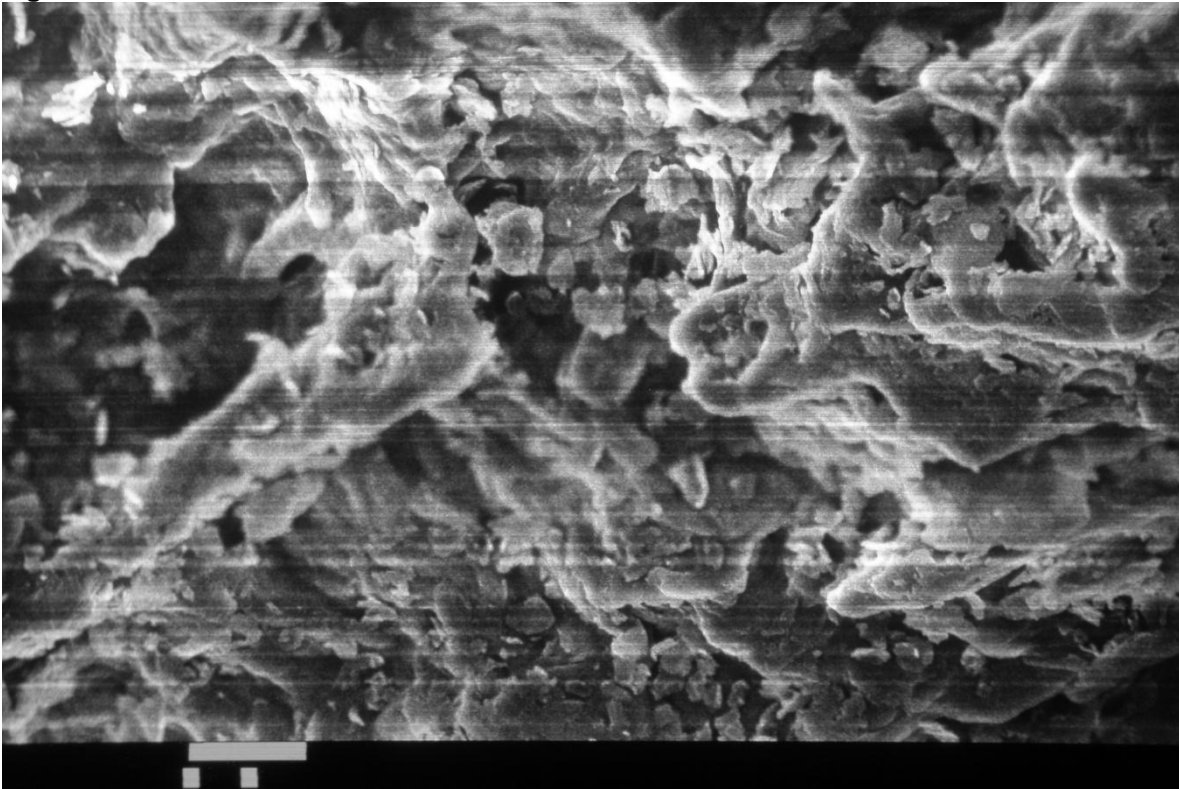


Figura No. 49. Formulación 5%H. Lote: MADGLM/24/02/09/5%H a 1KY.



Capítulo 7. Análisis de Resultados.

- **7.1. Análisis de resultados.**

- 7.1.1. Reológicos.**

- 7.1.1.1. Ángulo de reposo y velocidad de flujo.**

En la tabla No.27 se resumen los datos obtenidos del ángulo de reposo de las formulaciones y de la muestra física, existe un decremento del ángulo de reposo al aumentar el porcentaje de humedad en las formulaciones, siendo así el valor más bajo la formulación con el **5% H (17.33°)** y el más alto el de la **muestra física (24.33°)**, en este último es de suponerse que como el tamaño de partícula es pequeño existen fricciones interparticulares que producen ángulos mayores en comparación con las demás partículas, además de una alta cohesión entre ellas. La forma ideal de una partícula es la forma esférica ya que esta fluye con más rapidez y esta característica es la que otorga la uniformidad de contenido, así como una baja variabilidad de peso del comprimido, para obtener granulados con esta característica especial es de esencial importancia una adecuada cantidad de humedad dentro de la formulación, en resumen, un ángulo de reposo (menor) nos proyecta una visión sobre la velocidad de flujo así como de sus características de compresibilidad.

Si tomáramos en cuenta solo la velocidad de flujo para la caracterización de las formulaciones, aquellas a las que se les adicionó humedad presentan un buen flujo y la formulación del **5% H (102.4266 g/ml)** sería la adecuada para la eficiencia del granulado, la humedad adicionada otorga a la formulación gránulos con una fricción interna menor, beneficiando la formación de aglomerados más grandes y de forma diversa, lo que beneficia directamente al ángulo de reposo y al flujo, aumentando directamente la velocidad de flujo por su distribución de tamaño de partícula. Cabe mencionar que experimentalmente la muestra física **no presenta flujo**, ya que a esta no se adicionó solvente (agua), por lo que el polvo presenta finos con cargas interparticulares y fuerzas de cohesión que impiden su flujo.

- 7.1.1.2. Densidad aparente.**

Los resultados experimentales obtenidos muestran una tendencia decreciente con el aumento de la humedad en las formulaciones, la muestra física presenta el valor más alto entre las formulaciones (**0.6119 g/ml**). Cabe recordar que a esta formulación no se le adicionó humedad y que solo este dato es comparativo con las formulaciones. Entre las tres formulaciones, el resultado que se nota más favorecido al registrar una densidad menor es la formulación del **5% H (0.5389 g/ml)**, podríamos nombrar que sin duda esta formulación presentaría una menor variación de peso de los comprimidos, debido a que los espacios que se forman entre partículas son ocupados por partículas más pequeñas lo que hace que se reduzca el volumen, además de no presentarse quizá problemas de laminación ya que existen menos espacios vacíos en su composición, esto al alcanzar la deformación plástica rápidamente de las partículas durante la compresión.

- 7.1.1.3. Densidad consolidada.**

La muestra física muestra el valor más alto en las comparaciones (**0.7649 g/ml**), pero como ya lo hemos expuesto, este dato solo es comparativo con las demás formulaciones de las cuales el valor mínimo es el que presenta el lote marcado con el **5% H (0.5702 g/ml)**, al presentar un valor menor de densidad consolidada, refiere que en el granulado, al someterlo a una fuerza de compactación, este alcanza rápidamente su volumen real dando una visión del comportamiento durante la compresión. Recordemos que una finalidad principal de la granulación es generar una densificación de las partículas para aprovechar sus propiedades reológicas, como por ejemplo su velocidad de flujo.²

7.1.1.4. Índice de Carr's.

El índice de Carr's o de compresibilidad refiere una concepción de las propiedades de flujo y compresibilidad, además de que indirectamente suministra una idea de la cohesión, contenido de humedad, uniformidad de forma, tamaño, y área superficial del polvo. Tomando en cuenta estas propiedades y realizando una discriminación de los resultados experimentales es la formulación del **5% H** la que presenta los mejores resultados con lo que respecta a su ángulo de reposo y % de compresibilidad (**17.33°**, **5.4893%**) presentarían un flujo excelente, recordemos que algunos autores sostienen que entre mayor sea la densidad aparente, menor serán las propiedades de flujo, otros autores enuncian que los materiales con buen flujo alcanzan más rápido la densidad aparente final¹², como referencia, la muestra física también tiene un buen ángulo de reposo (**24.33°**) pero un alto % de compresibilidad (**20.0026%**) y no presenta flujo, cuando en este lote no se activó la humedad. Sin duda, la cantidad de humedad adicionada a las formulaciones es importante ya que esta determina el tamaño y forma de las partículas lo que proporciona al granulado fluidez y compresibilidad, dependiendo de la forma que toman las partículas pueden ocurrir los enlaces por atrapamiento mecánico aumentando su compresibilidad y fuerza de los comprimidos.

7.1.1.5. Índice de Hausner.

Tomando en cuenta los criterios de Hausner para el comportamiento del flujo en un granulado y en base a los resultados obtenidos, la muestra física presenta un valor de **1.25**, teóricamente este polvo presentaría un flujo regular, aunque como ya se ha mencionado, experimentalmente no presenta flujo; las formulaciones donde se activó la humedad presentan los valores inferiores al límite establecido, **1.22**, **1.06** y **1.05** para las formulaciones **3% H**, **4% H** y **5% H** respectivamente. La formulación a la cual se añadió la mayor cantidad de humedad presenta el flujo óptimo, proporcionando funciones técnicas al granulado como una buena fluidez contrarrestando una variación de peso y contenido en los comprimidos.

7.1.1.6. Ecuación de Kawakita.

Los resultados comparativos entre estos con el IH son casi idénticos, el parámetro "a" (compactabilidad) en las formulaciones dan un panorama ya descrito por el IH, donde el mejor resultado fue la formulación del **5% H** que presenta un valor de **0.0508** y el mayor valor para la formulación de la **muestra física 0.2011**, demostrando así que al contener un mayor porcentaje de humedad propicia la formación de gránulos de mayor tamaño, y por lo tanto, una buena densidad, porosidad y un empaquetamiento adecuado de las partículas lo que conlleva a una compresión adecuada del material.

El parámetro "b" indica la resistencia a la consolidación relacionada a la cohesión del material, la formulación del **5% H** presenta el menor de los valores **8.7982×10^{-5}** , o sea este granulado tiene una menor resistencia del material para consolidarse (reducción de volumen por aplicación de una fuerza), lo que podríamos resumir que este material puede reacomodarse intraparticularmente por la forma, tamaño y porosidad del granulado, la parte opuesta es la formulación de la **muestra física** que presenta un valor de "b" de **0.0122**, debido a que al ser todas partículas finas y rugosas no pueden reacomodarse y forman espacios entre ellas.

7.1.1.7. Porosidad.

Los resultados obtenidos muestran una tendencia decreciente conforme aumenta el porcentaje de humedad en las formulaciones. El índice de Hausner nos indica la porosidad de un sistema, esta depende de la forma y distribución de tamaño de las partículas, también de la rugosidad de las superficies y de la forma de empaquetamiento de las partículas.

Si un granulado está formado por partículas muy rígidas, no habrá buen flujo, esto mismo sucede con gránulos demasiados porosos estos no rellenan completamente la matriz de la tableteadora

durante la compresión debido a su alta cohesión y gran fricción entre las partículas, en este caso específico es la formulación del **3%H (18.4978%)**.

En las formulaciones del **4%H y 5%H** presentan valores bajos de porosidad (**6.3360% y 5.4893% respectivamente**), en comparación a la muestra física (**20.0026%**), debido al incremento del porcentaje de agua en las formulaciones, donde el incremento del tamaño de partícula y la distribución, además de un contenido de finos, hacen que un granulado esté formado por partículas anisotrópicas donde las partículas pequeñas tienden a llenar los espacios que quedan entre las partículas grandes dando un grado de empaquetamiento más denso y fluido,⁸ otro fenómeno que se presenta es que al adicionar la humedad, las partículas de lactosa son disueltas y en conjunto con partículas más pequeñas ocupan o rellenan los espacios entre las partículas de mayor tamaño reduciendo significativamente su porosidad.

7.1.1.8. Diámetro promedio geométrico.

El diámetro promedio geométrico nos permite distinguir el tamaño de los gránulos de cada formulación, es predecible que al aumentar la cantidad de solvente se formen gránulos de mayor tamaño, esto depende de varios factores entre ellos cantidad de solvente adicionado, tiempo de mezclado y velocidad de mezclado, estos son importantes ya que dependiendo a las condiciones o variables del proceso aumentan o disminuyen la formación de gránulos, y por ende, su tamaño. En los resultados obtenidos entre las formulaciones tenemos que el valor más alto es para la formulación del **5%H** con **360.357 µm** y el menor valor el de la formulación de la **muestra física** con **93.961 µm**, esto demuestra que el aumento del tamaño de los gránulos proporciona a la formulación ventajas como buena fluidez, variación de masa nula o reducida y distribución de tamaño de partícula.

7.1.1.9. Humedad.

Los porcentajes de humedad finales al término de la granulación para sus diferentes formulaciones son similares al porcentaje que en teoría se habían predestinado, para la formulación del **3% H** contiene una humedad del **2.50 %**, para el **4% H**, contiene **4.95%** y por último la formulación del **5% H** contiene **5.54%** de humedad, esto gracias al diluyente extragranular (**Avicel PH-200 LM**) quien atrapa al solvente dentro de las partículas y lo distribuye homogéneamente en el granulado, a esto se le conoce como contenido de humedad en equilibrio, esta varía con la temperatura, humedad y naturaleza del sólido. La humedad final puede verse incrementada por que las partículas de polvo primarias contienen cierta humedad inicialmente y al aumentar esta humedad con la adición del solvente esta se eleva considerablemente; pero al adicionar al diluyente extragranular este deseca cierto porcentaje de humedad, casi alcanzando el nivel de humedad teórica para cada uno de las formulaciones.

Podríamos resumir que la humedad alcanzada por las formulaciones provocó una buena adhesividad entre sus partículas formando así granulados de buenas características (forma, tamaño y distribución de tamaño de partícula), proporcionando propiedades mecánicas óptimas a los comprimidos (comprimidos fuertes y de buena compresibilidad).

- **7.2. Gráficos.**

7.2.1. Gráfico No. 1. Distribución tamaño de partícula.

En el **gráfico No. 1** se expone la distribución del tamaño de partícula de las diferentes formulaciones, aquí se detalla en un histograma con los porcentajes de la cantidad retenida por tamiz.

En el gráfico se pueden describir cada una de las formulaciones. En la muestra física al no ser activada, la formación de gránulos por la humedad presenta un alto porcentaje de finos, esta solo es referencia para analizar las 3 formulaciones restantes y podemos concluir que al activar la

humedad existe un aumento del tamaño de la partículas aumentando el porcentaje de cantidad retenida, el comportamiento de las tres formulaciones con respecto a este último es creciente con respecto al porcentaje de humedad, la formulación que presenta mayor cantidad de gránulos retenida fue la formulación del **5% H**, pese a que también posee una considerable cantidad de finos.

No es preferible tener una distribución gaussiana lo ideal es tener una distribución variada por que los dos tamaños de partículas grandes y pequeñas pueden empaquetarse de forma distribuida y reducir los espacios vacíos del granulado lo que favorece las propiedades reológicas y mecánicas.

7.2.2. Grafico No. 2 (Kawakita).

Los resultados obtenidos ya se han analizado en la parte anterior, lo que se refiere en este gráfico de modo ilustrativo son el análisis de la regresión basta solo mencionar que el valor de la constante "a" es el valor de la pendiente que correspondiente al parámetro de compresibilidad, con lo que podemos decir que mientras el valor de esta sea cercana a 0.0 este granulado será más compresible; tal es el caso de la formulación del 5%H con un valor de **0.058022** (recordemos que este valor es resultado del inverso de la constante "a") y en el caso extremo es la formulación del 3%H donde su valor de la constante "a" es **0.186480**.

Otro parámetro aquí descrito es del valor "b" o resistencia a la consolidación donde el valor de menor tamaño se relaciona a la menor resistencia del material al consolidarse en este caso la formulación que presenta el menor valor es la del **5%H (8.798257E⁻⁰⁵)** y al valor de mayor tamaño la formulación del 3%H (**4.529274E⁻⁰³**). Por tal consideración es de suponerse que al aumentar la humedad las partículas formadas son lisas y esféricas lo que reduce la fricción entre ellas en un fenómeno de consolidación.

7.2.3. Grafico No. 3, 4 y 5. (Dureza vs Tiempo).

Describen el comportamiento de la dureza al paso del tiempo, cabe mencionar que los comprimidos de todas las formulaciones se mantuvieron durante todos los días de análisis en un ambiente seco, fresco y a temperatura ambiente (estufa sin funcionar).

Las tendencias en las 3 gráficas son similares un incremento en la dureza, debido en parte a la compresión, este fenómeno ocurre de la siguiente manera los puentes entre las partículas son móviles, porque aún el material es húmedo pero al pasar el tiempo estos se solidifican dando lugar a puentes rígidos con aumento en la dureza del comprimido, lo que nos lleva a suponer una teoría de fraguado o cristalización en donde la lactosa funciona como un agregado, el aglutinante (PVP) como sílice o partículas semiviscosas y las partículas de Acetaminofen como bloques, la PVP y una parte de la lactosa se disuelve en el solvente rodeando a las partículas del PA, con ayuda del Avicel® PH-200 LM forman gránulos viscosos que al ser comprimidos liberan la cantidad de solvente adsorbido y al pasar el comprimido por un tiempo determinado los puentes móviles se cristalizan que con frecuencia son solvente y algún componente disuelto como la lactosa. Otro factor coexiste el endurecimiento del aglutinante, este también al ser disuelto y al transcurso del tiempo forma puentes sólidos.

Al pasar el tiempo los comprimidos aumentan considerablemente su dureza hasta un nivel en el cual se mantiene constante entonces consideramos que el período de fraguado de los comprimidos ha terminado produciendo así comprimidos rígidos de hasta una dureza superior a los 20kp en los máximos de fuerza de compresión que dependen del grado de humedad.

En el gráfico No. 3 para la formulación del **3% H** obtenemos comprimidos de dureza máxima de **6.8 kp** para su menor fuerza de compresión (6.983 kN aprox. 3kp), cuyo valor es casi aceptable ya que el rango permitido para asegurar su funcionalidad y calidad del comprimido es de **7-9 kp**, para sus demás fuerzas de compresión que rigen alrededor de los 6kp y fuerzas de compresión al límite (13.509kN, 23.09kN y 28.310 kN) presentan valores de dureza cercanos al **13.5 kp**, como valor

máximo, que de igual manera no influye este valor en la funcionalidad y calidad de los comprimidos esto dependerá de parámetros como la friabilidad y tiempo de desintegración.

Para el gráfico No.4 (**4%H**), presenta las mismas características que el gráfico anterior, pero en este caso la dureza máxima para los comprimidos de aprox. **3kp** y fuerza de compresión de 6.013 kN, los obtenidos son de entre **4.5 y 5.5 kp** de dureza, para las fuerzas de compresión restantes (14.459kN, 22.216kN y 28.531 kN) obtenemos durezas de **11.5 -13 kp**.

En el último gráfico No.5 para el **5% H**, no presenta un comportamiento diferente a los dos anteriores, en este se obtienen durezas de **7-8.5 kp** para una fuerza de compresión de 3.278 kN para aproximadamente 3kp y para las demás fuerzas de compresión (8.441kN, 11.322kN y 18.572 kN), se obtuvieron durezas de **22.5-24.5 kp**, en este gráfico se requirió menor fuerza de compresión para la obtención de los comprimidos, el comportamiento para esta tendencia es que al aumentar el porcentaje de humedad se requiere menor fuerza de compresión, el análisis y descripción se representa en los gráficos siguientes.

7.2.4. Grafico No. 6. (Fuerza de Compresión vs Dureza).

Las características reológicas de los granulados y el comportamiento de nuestras formulaciones tomando en cuenta el porcentaje de humedad son de suma importancia en este gráfico ya que por el grado de humedad podríamos visualizar el comportamiento de la compresión, si estos granulados se hubiesen elaborado por granulación húmeda con estos porcentajes de humedad obtenidos tendríamos serios problemas de compactación; en cambio, por el proceso por el cual fueron formulados los granulados proporcionan características de compresibilidad superiores a una granulación convencional (húmeda o seca), el gráfico demuestra específicamente que al incrementar la fuerza de compresión la dureza también lo hace cuando dichos comprimidos son expuestos a un reposo, este fenómeno lo exponemos interparticularmente como un periodo de fraguado o cristalización de los puentes móviles lo que les confiere el grado de dureza obtenido en el estudio.

Si deseáramos comprimidos de cierta dureza podríamos calcular la fuerza de compresión requerida, la formulación que requiere menor fuerza de compresión (**5%H**) para obtener comprimidos de dureza óptima; por ejemplo, requerirá de aproximadamente 3.416 kN para obtenerlos, el caso contrario para la muestra física solo podríamos alcanzar a fabricar comprimidos de aproximadamente 4.5 kp pero se requiere demasiada fuerza de compresión alrededor de 28 kN por el hecho que no contiene humedad y al ser sometidos a la compresión este polvo no contiene plasticidad como característica propia, con lo que requiere demasiada fuerza de compresión para la elaboración de comprimidos.

7.2.5. Gráficos 7-12 (Tiempos de Desintegración).

Estos describen los tiempos de desintegración para cada fuerza de compresión en el caso particular para **3kp (gráficos No. 7-9)**, estos no rebasan los **4 min** en promedio para todas las formulaciones, esto puede deberse a que los comprimidos al someterse a una fuerza de compresión baja presentan cierto grado de porosidad por ende la solución de desintegración (agua) penetra en estos y con ayuda del desintegrante (Ac-Di-Sol) son rápidamente desintegrados, para los comprimidos elaborados a **6 kp (gráficos 10-12)** y para **3% H y 4% H** no rebasan los **16 minutos** en la desintegración de las 6 tabletas pero para el **5% H**, ya rebasa el límite establecido por la USP 29, en donde su valor máximo de tiempo de desintegración llega hasta los **33 minutos**, (para la prueba de desintegración para comprimidos no recubiertos su límite es de 30 minutos como límite).

- **7.3. Variación de Peso.**

Para la variación de peso marca la USP 29 como límite para comprimidos no recubiertos una variación de \leq a 25 mg o \leq a 25 % del peso total del comprimido, en la tabla No.28 se observa el

porcentaje de la variación de peso hasta 5 días después de la compresión y en el caso particular del **Lote: MADGLM/24/02/09/5% H** hasta un mes después de la compresión, que no existe una variación importante, como datos excepcionales la formulación del 3% H con una fuerza de **13.509 kN (6kp)** y del 5% H con una fuerza de compresión de **8.441 kN (6kp)** quienes no reportan variabilidad de peso, estos valores nulos son obtenidos gracias a las buenas propiedades tecnológicas de los granulados como humedad de los granulados, características de las partículas (tamaño, forma rugosidad de las partículas) y fluidez, esta última es quien le confiere el peso al comprimido si fuese deficiente el peso variará considerablemente.

- **7.4. Friabilidad.**

La friabilidad es un parámetro de gran importancia como calidad del comprimido ya que al exponer los comprimidos a un desgaste por fricción pueden estos desquebrarse y perder cierto porcentaje de dosis, para asegurar precisamente la dosis la farmacopea de los Estados Unidos (USP 29), marca como límite la pérdida del 1.5% de peso para comprimidos no recubiertos y tomando en cuenta los resultados antes citados la formulaciones en su mínima fuerza de compresión presentan valores mayores al 1.5%, esto se debe a que al aplicar una fuerza de compresión baja el comprimido es poroso y al someterlos a la prueba, estos presentan un resquebrajamiento y pierden su resistencia y por lo tanto su dosis.

En la fuerzas de compresión superiores al **8.441 kN** en el caso del **5% H** obtuvieron valores de friabilidad menores al **1.5%**, esto depende de la composición de los gránulos y al contenido de humedad por lote, ya que de esto dependerá la densidad y la porosidad del material que ocupe la matriz, pero este parámetro está íntimamente ligado con el parámetro más importante de calidad de un comprimido, el tiempo de desintegración, si la friabilidad es demasiada baja pero su tiempo de desintegración es alto perjudica directamente a la absorción del principio activo y por ende a la biodisponibilidad de este, es por eso que la friabilidad guarda una estrecha relación con este último.

En la Tabla No. 29 se observan los resultados del porcentaje de friabilidad de las tres formulaciones a sus diferentes fuerzas de compresión, es congruente que los resultados de friabilidad a las más bajas fuerzas de compresión para cada formulación no cumpliera con la especificación ya que estos comprimidos son bastante porosos y la fuerza de compresión no es suficiente para fabricar núcleos lo suficientemente compactos para resistir las fuerzas de desgaste en la prueba.

- **7.5. Teoría del fraguado.**

Al analizar los eventos que ocurren en el proceso de MADG y retomando la teoría sobre el fraguado o cristalización de los puentes líquidos móviles, podríamos describir con certeza lo que ocurre con los comprimidos y su elevación de la dureza al dejarlos en reposo en un ambiente controlado.

El solvente (agua) al ser atomizada y al entrar en contacto con el aglutinante o en este caso la lactosa spray dried se disuelven en cierta proporción y forman puentes líquidos, el adhesivo se endurecerá o cristalizará cuando se seque para formar puentes sólidos que unirán las partículas, los adhesivos, como polivinilpirrolidona actúan de este modo.

Una ventaja de trabajar con el Avicel® PH-200 LM, es que distribuye homogéneamente la humedad en el granulado y que además de esto forma núcleos viscosos que ayudan a la formación de gránulos de gran tamaño.

La cristalización de sustancias disueltas y el endurecimiento del aglutinante como comúnmente se le conoce a estos procesos es formada al dejar secar los comprimidos en un ambiente controlado. El tamaño de los cristales producidos en el puente dependerá de la velocidad de secado de los gránulos: cuanto más lento sea el tiempo de secado, mayor será el tamaño de las partículas.

- **7.6. Análisis morfológico de los gránulos en sus diferentes formulaciones.**

El análisis mediante microscopía electrónica de barrido realizado a la muestra **Lote: MADGLM/17/02/09/3%H** permitió establecer que la figura No. 44 representa la composición de la formulación, puede observarse las especies y características de cada componente en la formulación pero aun no se observan gránulos bien constituidos solo pequeñas asociaciones.

En las figuras No. 45 y 46 (3%H), se observa perfectamente la constitución de un gránulo y la función del aglutinante en dicha figura, puede observarse claramente ciertos componentes entre ellos partículas de acetaminofen, lactosa y Ac-Di-Sol. Este último es el que principalmente permite un rápida desintegración en el comprimido, la forma de los gránulos es importante ya que de esta depende el flujo y por ende la variación de masa, para los gránulos representados en estas imágenes puede observarse una forma parecida a la esférica gracias a las condiciones del proceso y a la composición de la formulación.

En la figura No. 47 de igual manera puede observarse la composición de la formulación (4%H) pero a diferencia con la formulación anterior (Figura. No. 44) aquí pueden ya distinguirse gránulos ya bien conformados, es obvio que al aumentar la cantidad de solvente aumenta la cantidad de gránulos como tales esto se puede comprobar gráficamente en el gráfico No.1.

Las figuras No.48 y 49 que pertenecen a la formulación del 5%H en tales imágenes pueden observarse gránulos compactados formando uno solo y en algunas partes aun se pueden observar componentes que podrían ser Ac-Di-Sol (partículas alargadas) o lactosa, en la figura. No. 49 representa la estructura interna de un gránulo en donde la porosidad juega un papel importante para el flujo y la variación de peso además la rugosidad de los gránulos debe ser equilibrado esto por que en el proceso de compresión forman atrapamiento mecánicos.

***Capítulo 8.
Conclusiones.***

- **8.1. Conclusiones.**

En base a los resultados experimentales obtenidos podemos concluir que el proceso de Granulación Seca por Humedad Activada (MADG) es una buena alternativa para la fabricación de comprimidos por granulación en seco, sobre todo si la carga de API es elevada en la formulación. El número de etapas y tiempo del proceso es significativamente menor a la granulación húmeda.

La incorporación de humedad a través del proceso MADG mejora significativamente las propiedades tecnológicas de las partículas, reológicas, de compresibilidad y compactabilidad de las formulaciones en proporción de la cantidad de humedad adicionada.

En todas aquellas formulaciones a las que se adicionó agua, se observó una dependencia creciente en función del tiempo y fuerza de compresión para los parámetros de dureza, desintegración y de forma decreciente para friabilidad, esto asociado a un fenómeno de rigidización de los puentes sólidos interparticulares.

Sin embargo, se requiere una optimización de operación de mezclado en la etapa de humectación para eliminar posibles cambios en la calidad de los comprimidos en función del tiempo.

Glosario.

Abrasión: Es la acción o efecto de raer o desgastar por fricción.

Amilopectina: Es un sacárido ramificado por moléculas de glucosa.

Amilosa: Es el producto de la condensación de D-glucopiranosas por medio de enlaces glucosídicos $\alpha(1,4)$, que establece largas cadenas lineales con 200-2500 unidades y pesos moleculares hasta de un millón.

Biodisponibilidad: Es un término farmacocinético que alude a la fracción de la dosis administrada del mismo, que alcanza su diana terapéutica.

Buffer: Es un sistema constituido por un ácido débil y su base conjugada o por una base y su ácido conjugado que tiene capacidad "tamponante", es decir, que puede oponerse a grandes cambios de pH (en un margen concreto) en una disolución acuosa.

Capping: Término anglosajón que se refiere a la ruptura o desgaste de un comprimido en la parte media de este.

Catalítica o catálisis: Transformación química motivada por sustancias que no se alteran en el curso de la reacción.

Coalescencia: Propiedad o capacidad de ciertas sustancias para unirse o fundirse con otras en una sola.

Cristalización: Es el proceso por el cual se forma un sólido cristalino, ya sea a partir de un gas, un líquido o una disolución.

Deformabilidad: Cambio de forma por la aplicación de fuerzas externas.

Disolvente: Es una sustancia que permite la dispersión de otra en su seno. Es el medio dispersante de la disolución.

Extragranular: Estado posterior a la granulación o sea paso continuo de la aplicación del disolvente.

Eyección: Expulsión del comprimido fuera de la matriz con cierta fuerza.

Filler: Término anglosajón referido a un diluyente (excipiente "relleno").

Formas posológicas o posología: Es una rama de la farmacología que se encarga del estudio de la dosificación de los fármacos (dosis terapéutica).

Fotolisis: Es la ruptura de enlaces químicos por causa de energía radiante.

Fuerzas de Van der Waals: Es la fuerza atractiva o repulsiva entre moléculas (o entre partes de una misma molécula) distintas a aquellas debidas al enlace covalente o a la interacción electrostática de iones con otros o con moléculas neutras.

Fuerzas electrostáticas: Dicha entre iones de distinta o igual carga. Los iones que poseen cargas opuestas (+) (-) son los que se atraen.

Hidrodinámico o hidrodinámica: Es la dinámica del agua, puesto que el prefijo griego "hidro-" significa "agua". Aun así, también incluye el estudio de la dinámica de otros fluidos. Para ello se consideran entre otras cosas la velocidad, presión, flujo y gasto del fluido.

Hidrofóbico o hidrófobo: El término se aplica a aquellas sustancias que son repelidas por el agua o que no se pueden mezclar con ella. Un ejemplo de sustancias hidrófobas son los aceites.

Hidrólisis: Es una reacción química entre agua y otra sustancia, como sales. Al ser disueltas en agua, sus iones constituyentes se combinan con los iones hidronio u oxonio, H_3O^+ o bien con los iones hidroxilo, OH^- , o ambos (puede decirse que el agua reacciona "rompiendo el compuesto").

Hidrostática: Es la rama de la mecánica de fluidos que estudia los fluidos en estado de equilibrio, es decir, sin que existan fuerzas que alteren su movimiento o posición.

Higroscópicos: Es la capacidad de algunas sustancias de absorber o ceder humedad al medioambiente.

Índice de Carr: Determinación de la compresibilidad.

Índice de Hausner: Determinación del flujo de un granulado por medio de la densidad aparente y consolidada.

Inelástico: Es un tipo de choque en el que la energía cinética no se conserva. Como consecuencia, los cuerpos que colisionan pueden sufrir deformaciones y aumento de su temperatura.

Intersticial: Líquido atrapado en los huecos entre las partículas.

Intragranular: Etapa de adición de un polvo o sólido en la etapa anterior a la adición del líquido o solvente de granulación.

- Intrínseca:** Que es propio o característico de una cosa por sí misma y no por causas exteriores.
- Mucilago:** Es una sustancia vegetal viscosa, coagulable al alcohol. También es una solución acuosa espesa de una goma o dextrina utilizada para suspender sustancias insolubles y para aumentar la viscosidad.
- Oxidación:** Es una reacción química donde un metal o un no metal cede electrones, y por tanto aumenta su estado de oxidación.
- Picking:** Término anglosajón para describir una unión.
- Porosidad:** Es una medida de los espacios vacíos en un material, y se mide como fracción, entre 0-1, o como a porcentaje entre 0-100%.
- Profarmacos:** Es una sustancia farmacológica que se administra en forma inactiva o poco activa. Posteriormente, el profármaco es metabolizado *in vivo* hasta un metabolito activo.
- Profiláctico:** Que sirve para preservar o proteger de una enfermedad.
- Punto de fusión:** Es la temperatura a la cual la materia pasa de estado sólido a estado líquido, es decir, se funde.
- Quelantes:** Antagonista de metales pesados, es una sustancia que forma complejos con iones de metales pesados.
- Slugging:** Término anglosajón indicado para nombrar la granulación por compresión se le aplica este término por la formación de lingotes del polvo.
- Sobreamasado:** Término que indica una sobregranulación o sea un exceso del tiempo de mezclado en el cual la cama de polvo se segrega.
- Solutos:** Sustancia minoritaria (aunque existen excepciones) en una disolución, esta sustancia se encuentra disuelta en un determinado disolvente. En lenguaje común también se le conoce como la sustancia que se disuelve, por lo que se puede encontrar en un estado de agregación diferente al comienzo del proceso de disolución.
- Spray dried:** Proceso de secado por pulverización (el líquido al entrar en contacto con el aire caliente se solidifica en forma de polvo).
- Sticking:** Pegado o adhesión.
- Superdesintegrantes:** Desintegrante de alta eficiencia, el cual desintegra en cuestión de segundos un comprimido.
- Tamizado:** Es un método físico para separar mezclas. Consiste en hacer pasar una mezcla de partículas sólidas de diferentes tamaños por un tamiz o colador. Las partículas de menor tamaño pasan por los poros del tamiz atravesándolo y las grandes quedan retenidas por el mismo.
- Tensoactivo:** Son sustancias que influyen por medio de la tensión superficial en la superficie de contacto entre dos fases (p.ej., dos líquidos insolubles uno en otro).
- Termolábiles:** Sustancia inestable al calor.
- Vicoelásticos:** Es un tipo de comportamiento reológico anelástico que presentan ciertos materiales que exhiben tanto propiedades viscosas como propiedades elásticas cuando se deforman.
- β-ciclodextrina:** Son oligosacáridos cíclicos y se forman en algunos procesos de degradación del almidón.
- BHA: hidroxibutilanisol** (BHA por sus siglas en inglés) es una mezcla de dos isómeros de compuestos orgánicos, 2-*tert*-butil-4-hidroxianisol y 3-*tert*-butil-4-hidroxianisol. Se prepara a partir de 4-metoxifenol e isobutileno. Es un sólido ceroso que exhibe propiedades antioxidantes.
- BHT: Butil hidroxitolueno** (E-321) es un antioxidante sintético procedente de la industria petrolera. Se utiliza prácticamente siempre mezclado con el BHA (E-320). Es capaz de modificar la acción de algunos carcinógenos.

Referencias.

1. LACHMAN L., Liberman H. and Kanig J. 1986; "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy"; Third Edition. Pág. 293-345, 346-373.
2. AULTON M. 2002; "Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design"; International Student Edition: Pág. 304-321, 347-668.
3. ANSEL H., Allen L. and Jr. Popovich N. 2010; "Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems"; Eighth Edition. Pág. 227-259.
4. LACHMAN L., Liberman L. and Schwartz J. 1981; "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets"; Second Edition : Volume I.
5. REMINGTON J., Remington. 2005: "The Science and Practice of Pharmacy"; Nineteenth Edition: Volume II : Pág. 1615-1641.
6. SWARBRICK J. and Boylan J. 2000; "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology"; Volume 14: Pág. 355-348, 385-400, 401-418.
7. CHOWHAN Z. 1993; "Pharmaceutical Technology: Excipients and their functionality in drug product development".
8. TAYLOR and Francis. 2003; "International Journal of Toxicology: Toxicity of excipients- A food and drug administration perspective"; Pág. 377-380.
9. BANKER G. and Rhodes C. 2002; "Drug and Pharmaceutical Sciences: Modern Pharmaceutics"; Third Edition; Volume 72: Pág. 333-394.
- 10."Tabletas" URL: http://www.pharmpedia.com/Tablet:Formulation_of_tablets/Excipient. Mayo 2009.
11. SWARBRICK J and Boylan J. 2000; "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology"; Volume 4: Pág. 37-84, 85-106.
12. ROWE R., Sheskey P. and Weller P. 2006; "Handbook of Pharmaceutical Excipients"; Fourth Edition.
13. KACHRIMANIS K., Nikolakakis L. and Malamataris S. 2003; "Journal of Pharmaceutical Sciences: Tensile Strength and disintegration of tableted silicified Microcrystalline Cellulose. Influence of interparticle bonding"; Pág.1489-1501.
14. PATEL N. and Hopponen R. 1966; "Journal of Pharmaceutical Sciences: Mechanism of action of starch as disintegrating agent in aspirin tablets"; Pág.1065-1068.
15. ANNEKE M., Marinella R., Auko C., Johannes A. and Henderik W. 2004; "European Journal of Pharmaceutical Sciences"; Pág.169-179.
16. BOLTZOLASKI and Augsburg. 1998; "Drug Development and Industrial Pharmacy: Disintegrating agents in hard gelatin capsules"; 14(9): Pág.1235-1248.
17. LOWENTHAL W. 1972; "Journal of Pharmaceutical Sciences: Disintegration of tablets"; 61(11): Pág.1695-1711.
18. P.H.List and Muazzam V. 1985; "Drug Made Ger"; Pág.161-163.
19. LOWENTHAL W. and Wood J. 1973; "Journal of Pharmaceutical Sciences: Mechanism of action of starch as Tablet disintegrant VI : Location and structure of starch in tablet"; 62(2): Pág.287-293.
20. RUDNIC E., Kanig J. and Rhodes C. 1985; "Journal of Pharmaceutical Sciences: Effect of molecular structure variation on the disintegrant action of sodium starch glycolate"; 74(6): Pág.647-650.
21. ASLAM A. and Parrott E. 1971; "Journal of Pharmaceutical Sciences: Effect of aging on some physical properties of Hydrochlorthiazide tablets"; 60(2): Pág.263-266.
22. CHEBLI C. and Cartlizer L. 1998; "International Journal of Pharmaceutics: Crosslinked cellulose as a tablet excipient: A binding or disintegrating agent"; 171: Pág.101-110.
23. EYJOLFSSON R. 1998; "Drug Development and Industrial Pharmacy: Lisinopril- Lactose Incompatibility"; 24(8): Pág.797-798.
24. JONES T. 1968; "Journal of Pharmaceutical Sciences: Mechanism of flow improvement by addition of fine particles to bulk solids"; 57(11): Pág.2015-2016.
25. CADWALLADER D. and Islam Q. 1969; "Journal of Pharmaceutical Sciences: Urea as a tableting agent for benzalkonium chloride"; 58(1): Pág.238-241.

26. SHABBIR D. and Rhodes C. 1989; "Drug Development and Industrial Pharmacy: The effect of moisture on powder flow and on compaction and physical stability of tablets"; 15(10): Pág.1577-1600.
27. ALDERBORN G. and Nysrom C. 2001; "Drugs and Pharmaceutical Sciences: Pharmaceutical Powder Compaction Technology": Volume 71: Pág.11-12.
28. British Pharmacopoeia; 2001. Editor: Stationery Office.
29. The United State Pharmacopoeia 24; The National Formulary 19; 2000.
30. AGBA D. Salman, Michael J. Hounslow. 2007: "Handbook of Powder Granulation Technology"; Vol: 11. Elsevier (Capitulo 9).
31. "Tabletas" URL: http://www.pharmpedia.com/Tablet:Manufacturing_methods/Granulation.Junio 2009.
32. FMC Problem resolver.
33. CHEN C. M, D. Alli, M.R. Igga and J. L. Czeisler. 1990; "Drug Dev. Ind. Pharm"; 16, Pág.379
34. CHRISTENSEN L.H., H.E. Johansen and T. Schaefer. 1994; "Drug Dev. and Ind. Pharm"; 20, Pág.2195.
35. "Moisture activated dry granulation". URL: <http://www.phexcom.cn/UploadFiles/200899112520480.pdf>
36. VILA jato, jose luis, lastres G, jose luis, 2001. "Tecnologia farmacéutica". Ed. Sintesis.
37. ULLAH, I. R.G. Corrao, G.J. Wiley and R. A. Lipper. 1987; "Pharm. Technol"; 11 (9). Pág.48.
38. ROWE C. Raymont, Sheskey J. Paul. 2006; "Handbook of Pharmaceutical Excipients"; Fifth Edition. Published by the Pharmaceutical Press.
39. DILIP. M. Parikh. 1997, "Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology. Drugs and the Pharmaceutical Sciences". Vol .81.
40. HIROAKI Masuda, Ko Higashitani, and Hideto Yoshida. 2006; "Powder Technology Handbook"; 3rd Ed.
41. "Velocidad de flujo" URL: <http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/07/cflujo.html>. Agosto 2009.
42. "Desintegración tableta". URL: http://www.jrs.de/wspanisch/anwend/innovationen/img/anwend_spreng.jpg

Anexo.

Especificaciones de las materias primas.

- Avicel® PH-200 LM.

FMC BioPolymer
THE SCIENCE OF FORMULATION

FMC

PRODUCT SPECIFICATION
AVICEL

Avicel® PH-200 LM
microcrystalline cellulose NF, Ph. Eur., JP

Compendial Standards	Specifications
Loss on drying, %	NMT 1.5 *
Bulk density, g/cc	0.30 - 0.38
Identification A, B	Passes
Degree of polymerization, units	NMT 350
pH	5.5 - 7.0 *
Conductivity, µS/cm	NMT 75
Residue on ignition, %	NMT 0.05
Water soluble substances, mg/5g	NMT 12.5
Water soluble substances, %	NMT 0.25
Ether soluble substances, mg/10g	NMT 5.0
Heavy metals, %	NMT 0.001
Solubility in Copper Tetrammine Hydroxide	Soluble
Microbial limits:	
Total aerobic microbial count, cfu/g	NMT 100 *
Total yeast and mold count, cfu/g	NMT 20 *
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Absent in a 10g sample
<i>Escherichia coli</i>	Absent in a 10g sample
<i>Staphylococcus aureus</i>	Absent in a 10g sample
<i>Salmonella</i> species	Absent in a 10g sample
Additional FMC Specifications	
Particle size (Air Jet):	
wt. % + 60 mesh (250 microns)	NLT 10
wt. % + 100 mesh (150 microns)	NLT 50
Microbial limits:	
<i>Coliform</i> species	Absent in a 10g sample

This product meets the requirements for Residual Solvents in the *United States Pharmacopeia* <467> and complies with the ICH Guide Q3C for Residual Solvents.

Storage conditions: Store at ambient conditions. Keep containers sealed; material is very hygroscopic.

Re-evaluation date: One (1) year from date of manufacture, if storage conditions stated above are observed.

Re-evaluation requirements: FMC recommends that after the above re-evaluation date, the customer perform the loss on drying test.

*More restrictive than compendium
NLT = Not Less Than
NMT = Not More Than

Bulletin AVC200LM-SPEC-04/01/09.RS

Acetaminofen.

MALLINCKRODT

Improving Healthcare and Chemistry

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Mallinckrodt, Inc.
 Raleigh Pharmaceutical Plant
 8801 Capital Boulevard
 Raleigh, NC 27616
 Telephone (919) 878-2800

Lot: 004808K003 Retest Date: 2013/08/03
 Code: 0048 Manufactured Date: 2008/08/04
 Item: Acetaminophen USP/Paracetamol Ph Eur. Powder

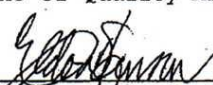
Comments:

Organic Volatile Impurities/Residual Solvents is certified to meet USP/NF/ICH Q3A requirements without testing based on knowledge of the manufacturing process and controlled handling and storage.

Tests	Limits	Results
APPEARANCE	White Crystalline Powder	White crystalline powder
ASSAY	99.0-101.0%	99.9%
P-CHLOROACETANILID	0.001% Max.	0.0000%
CHLORIDE-CI-	0.014% Max.	<0.014%
FREE P-AMINOPHENOL	50 ppm Max.	1.7ppm
IDENTIFICATION C (TLC)	To Match Standard	MATCHES STANDARD
IDENTIFICATION A (IR)	To Match Standard	MATCHES STANDARD
IDENTIFICATION B (UV)	To Match Standard	MATCHES STANDARD
HEAVY METALS -PB-	0.001%Max.	<0.001%
LOSS ON DRYING	0.50% Max	0.05%
MELTING RANGE	168-172 Deg.C	168.9-169.2
RELATED SUBSTANCES	Meets EP Requirements	Yes
READILY CARBONIZABLE SUBSTANCES	Less than Standard	LESS THAN STANDARD
RESIDUE ON IGNITION	0.1% Max.	0.00%
SULFATE -SO4-	0.02% Max.	<0.02%
SULFIDE	No coloration or spotting	No coloration or spotting
WATER	0.5% Max.	0.17%

It is certified that the above is a true copy of the analysis.

Department of Quality Assurance


 Eldon Henson, St. Louis Quality Assurance Dept.

Printed: 11/10/08



SPECIFICATION SHEET
Acetaminophen USP/Paracetamol Ph Eur
Powder (100 kg)
Code 0048

Specification	Limit
Appearance and Odor	White crystalline powder, odorless
Identification A (Infrared Absorption)	To Match Standard
Identification B (Ultraviolet Absorption)	To Match Standard
Identification C (TLC)	To Match Standard
Melting Range	168°-172°C
Water	0.5% maximum
Residue on Ignition	0.1% maximum
Chloride (Cl)	0.014% maximum
Sulfate (SO ₄)	0.02% maximum
Sulfide	No coloration or spotting
Heavy Metals (as Pb)	0.001% maximum
Readily Carbonizable Substances	Less than standard
Free p-Aminophenol	0.005% maximum
p-Chloroacetanilide	0.001% maximum
Assay (C ₈ H ₉ NO ₂)	99.0 to 101.0% (anhydrous basis) (test differs from U.S.P.)
Related Substances (EP)	Meets EP Requirements (test differs from EP)
Particle Size (Syntron)	
Retained on 40 Mesh (425 µm)	1.0% Max
Retained on 60 Mesh (250 µm)	7.0% Max
Retained on 100 Mesh (150 µm)	5.0 - 19.0%

The information printed herein is derived from our own laboratories and other sources, and is believed to be accurate. However, it may be modified by later findings and should be used with this understanding. Nothing herein shall be construed as a recommendation to use any product in violation of any patent rights. The user shall have sole responsibility for determination of whether this product is suitable for any particular purpose. Prior to use, refer to the Material Safety Data Sheet for assistance in determining safe handling, storage, and use procedures.

9/2007