

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA.

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

CARRERA DE FARMACIA



A La libertad por la universidad

Monografía: Para aplicar al título de Licenciado Químico Farmacéutico.

Elaboración de comprimidos de clorhidrato de difenhidramina 25 mg, empleando el proceso de granulación activada por la humedad en el Laboratorio Mauricio Díaz Muller, 2017.

AUTORES:

Br. Isabel Karina Gonzalez Chavez.

Br. Adelina Esperanza Amador Narvaez.

Br. Cinthia Karina Guerrero Pichardo.

TUTOR:

Dr. Jose Calero Montoya .

Leon 24 de Agosto 2017.

Dedicatoria.

Isabel Karina Gonzalez Chavez.

Antes que nada quiero dedicarsela a mis padres : William Manuel Gonzalez y Marina Chavez , por haberme dado el apoyo economicamente y la perseverancia, paciencia y sobre todo el amor, para seguir cumpliendo mis metas dia con dia.

A mi hermano: Jean Carlos Molina quien durante mucho tiempo me dio su apoyo y me motivo a que nunca me alejara de mis sueños, incentivándome hacer una mejor persona.

A mi Tutor: Doctor Jose Calero quien me permitio cumplir una de mis grandes ilusiones que fue haberlo tenido como tutor y orientador de este gran y arduo trabajo agradeciendole tambien su apoyo y paciencia para conmigo

Se la dedico tambien a todos los docentes que de una u otra manera siempre estaban dispuestos en apoyarme aclarando mis dudas y ensenandome con profesionalismo cada etapa de mi carrera.

Adelina Esperanza Amador Narvaez.

Esta tesis se la quiero dedicar a todas las personas que me dieron su apoyo en todo lo largo de mi vida universitaria mis padres, mi hermana, mis tíos quien me dieron más que su cariño, a mi compañera de cuarto con las que vive de las mejores cosas y momentos de mi vida y quien siempre en los peores momentos me animo y de la cual siempre tendré un grato recuerdo.

Me la quiero dedicar a mi para recordarme que todo se puede lograr y que si fuera fácil todos lo hicieran y para siempre tener presente que este es solo un paso en el escalón de los éxitos que quiero lograr.

Y al gran amor de mi vida B.C que durante el tiempo aparte de todo lo bueno que me enseñó se dedico a motivarme y siempre confió en mi y mis capacidades.

Cinthia Karina Guerrero Pichardo

A Dios.

Quien supo guiarme por el buen camino, al darme fuerza para seguir adelante y no rehusarme ante los problemas que se presentaban, enfrentándolos de manera positiva sea cual fuese la adversidad, sin desfallecer en el intento.

A mi familia.

Que con su apoyo incondicional soy lo que soy ahora, en especial mis padres por sus consejos, apoyo, comprensión, amor y ayuda en los momentos difíciles ,transmitiéndome a menudo los buenos valores, principios, empeño y sobre todo perseverancia para conseguir mis objetivos.

A todos los Docentes.

Gracias también a mis queridos Maestros que se esforzaron día a día para forjar nuestros conocimientos con sus enseñanzas y a mi dirigente en mi investigación (tesis) Dr. José Calero.

INDICE GENERAL

Contenido.

GLOSARIO	1
INTRODUCCION.....	3
OBJETIVOS.....	7
MARCO TEORICO.....	8
MATERIAL Y METODO.....	40
RESULTADOS.....	48
ANALISIS DE RESULTADOS.....	51
CONCLUSIONES.....	52
RECOMENDACIONES	53
BIBLIOGRAFÍA	54

Glosario de Abreviaturas.

API: Ingrediente farmacéutico activo

Da: Densidad aparente

Dc: Densidad compactada

g: Gramo

g/cm³: Gramo sobre centímetro cúbico.

Ic: Índice de Carr

IH: Índice de Hausner

Kg: Kilogramo

Kp: Kilopondio

L: Lotes

MAGD: Método de granulación activada por la humedad

MCC: Celulosa micro cristalina

Mg: Miligramo

Min: Minutos

ml: mililitro

mm: milímetro

N: Newton

nm: Nanómetro

Pm: peso molecular

PVP: Poli vinil pirrolidona

Rpm: Revoluciones por minuto

Seg: Segundos

T: Temperatura

UV: Ultra violeta

Vf: Velocidad de flujo

XX: 20

%C: Porcentaje de compresibilidad

Introducción.

La industria farmacéutica es un importante elemento de los sistemas de asistencia sanitaria de todo el mundo; está constituida por numerosas organizaciones públicas y privadas dedicadas al descubrimiento, desarrollo, fabricación y comercialización de medicamentos para la salud humana y animal, los modernos avances científicos y tecnológicos aceleran el descubrimiento y desarrollo de productos farmacéuticos innovadores y de calidad.

La industria farmacéutica esta en constante evolución contando con equipos y excipientes sofisticados y modificados respectivamente, pero dicha evolución no solo compete a dichos ámbitos sino también al desarrollo de nuevos procesos que reduzcan el tiempo y costo de producción, tal es el caso en las formas farmacéuticas líquidas y sólidas en las cuales tenemos cápsulas y tabletas.

Las tabletas constituyen en la actualidad la forma farmacéutica sólida más administrada por vía oral. Contienen uno o más principios activos y diversos excipientes, llamados en ocasiones coadyuvantes, y se obtienen por compresión de la mezcla resultante facilitando así el ajuste posológico a las necesidades individuales.

Estudios anteriores indican la importancia que ha caracterizado y diferenciado el método MADG de otros procesos en la cual involucra sus ventajas. Se han encontrado estudios como:

- **En 2013 se realizó un estudio por el químico Takasaki Yonemochi Messerschmid para conocer la importancia del excipiente de humectabilidad en tabletas con características preparadas por granulación activada por la humedad (MADG granulación en seco).**

El objetivo de este estudio fue evaluar la idoneidad de los excipientes alternativos como absorbentes de humedad con respecto al mecanismo de desintegración que resultan de las formulaciones placebo a base de lactosa. Además se evaluaron excipientes como celulosa microcristalina con grados de alta y baja humedad, adiciones de magnesio aluminosilicatado, almidón pregelatinizado, crospovidona y carmelosa calcica. El tiempo total de desintegración de todas las tabletas producidas por la granulación activada por la humedad fue significativamente más rápidas mientras que la dureza y la variabilidad de peso fue igual o superior comparada con el proceso de granulación de alta cizalla. La humectabilidad del polvo de los diferentes absorbentes de humedad fue identificada como un factor clave para la desintegración rápida, mientras que la porosidad de la tableta solamente tuvo una influencia menor en la dureza deseada de la tableta.

El presente estudio aborda la formulación y desarrollo de procesos de tabletas de losartan potasio activado por la humedad (MADG) proceso de granulación y optimización de la absorción de líquido.

El Losartán potasio fue seleccionado como modelo de medicamentos y la Microcelulosa cristalina (MCC) como un Aglutinante. Losartán de potasio en tabletas preparado por MADG resultó ser un simple, limpio y sólido proceso. El Losartán de potasio tabletas fueron fabricados por los siete lotes L-1 L-7 con diferentes concentraciones manteniendo el peso total (75 mg) de la tableta constante en todas las formulaciones.

Los resultados de la evaluación de los efectos del Aglutinante sugieren que el proceso MADG es robusto y crea la granulación con buenas propiedades físicas y productos terminados con atributos de calidad satisfactoria. El proceso es aplicable para realizar la mayoría de la granulación y en necesidades de desarrollo de forma farmacéutica sólida tal como se practica en la industria farmacéutica.

Existe poca información como antecedentes pero si hay algunos artículos que hablan de este método como tales:

- H. Christensen, H. E. Johansen & T. Schaefer el 20 de octubre del 2008 escribe un artículo el cual nombro “La granulación seca la Activada por la humedad en un mezclador de alto cizallamiento”
- Gary J. Wiley, Jennifer Wang, San Kiang, Ismat Ullah, Nemichand B. y Jain, Shih-Ying Chang en Noviembre del 2009 estipularon el artículo titulado “Guía para excipiente y Selección de equipos y el desarrollo de Formulación”.
- Ismat Ullah, Nemichand B. Jain, Shih-Ying Chang, Jennifer Wang, y San Kiang, Hang Guo publican un artículo en Diciembre de 2009 sobre MADG titulado “Los efectos de la Formulación Ingredientes y Variables de proceso de manufactura en Atributos de Calidad de granulación”.
- Srinivasan Shanmugam el 18 de febrero de 2015 caracterizó técnicas y proceso de método MADG con un artículo que fué titulado “Técnicas de granulación y tecnologías: progresos recientes”
- Lahoti I. S., Charde M. S., Dhabale el 25 de Julio del 2015 indago acerca del proceso MADG titulado su artículo “Modificación de Granulación seca activada por la humedad Enfoques-desafíos.

La importancia de este estudio radica que mediante esta modificación del tradicional método de granulación por vía húmeda se obtuvieron resultados muy positivos para la industria farmacéutica ya que se verá beneficiada con tiempos de procesos más cortos y reducción satisfactoria de costos. Su aplicabilidad es altamente favorable ya que se puede mejorar las propiedades físico químicas de sustancias que no poseen fluidez y tamaño de partículas adecuadas para que el flujo sea homogéneo con resultados de una dosificación exacta.

La industria farmacéutica esta anhelante de este tipo de mejoras o innovaciones que vengan a reducir considerablemente el tiempo de proceso y gastos energéticos y de algunas materias primas como es el caso del agua y del consumo de energía al no estar incluido el secado dentro del proceso de preparación.

Esto convierte a éste método en un proceso adecuado ya que se vuelve amigable para el medio ambiente, consumiendo menos energía y por lo tanto menos consumo de combustible para generar dicha energía.

Objetivo general:

- Elaborar comprimidos de Clorhidrato de difehnidramina 25 mg, utilizando el método de granulación activada por humedad en el Laboratorio Mauricio Díaz Muller, 2017.

Objetivos específicos.

- Identificar la formulación adecuada para la modificación del método de granulación empleado en el laboratorio Mauricio Díaz M.
- Formular comprimidos de difenhidramina 25 mg aplicando la granulación activada por la humedad.
- Realizar controles físico-químicos a los comprimidos de difenhidramina 25mg.

Comprimidos

Los comprimidos son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria obtenidas por compresión mecánica de granulados o mezclas pulverulentas de uno o varios principios activos con adición, en la mayoría de las ocasiones, de diversos excipientes. Los comprimidos orales suelen ser deglutidos con el fin de ejercer, previa absorción en el tracto gastrointestinal, efectos sistémico. El tamaño de los comprimidos suele oscilar entre 5 y 17 mm y el peso entre 0,1 y 1,0 mg, dependiendo de la dosis de principio activo, de sus características y del uso a que esté destinado el comprimido. Los comprimidos pueden llevar grabados en su superficie su designación, la dosis, una marca apropiada para su identificación y un surco o cruz para que puedan dividirse fácilmente.¹⁰

Ventajas de los comprimidos : ⁵

- Dosificación. Constituye la forma farmacéutica para administración oral con mayor precisión en la dosificación.
- Características organolépticas. Se pueden enmascarar con facilidad características organolépticas desagradables, bien utilizando técnicas de recubrimiento o incorporando correctivos a la formulación.
- Administración. Por su forma, estructura compacta y reducido tamaño son de fácil administración. En algunos casos, es posible su incorporación en agua u otros líquidos, lo que facilita su aceptación e ingestión.
- Estabilidad. Son las formas orales con mejores propiedades de estabilidad mecánica, química y microbiológica. Por ello, los fármacos incorporados a esta forma farmacéutica presentan un prolongado período de validez. Además, si se toman las debidas precauciones en la formulación, no se plantean incompatibilidades entre sus componentes.
- Identificación. La gran variedad de formas, así como el empleo de marcas, letras, colores, etc., permiten su fácil identificación, lo que puede resultar muy útil en situaciones de intoxicación.

- Liberación controlada. Es posible modular, mediante un diseño adecuado, la velocidad y el lugar de liberación del fármaco, en función de los objetivos terapéuticos.
- Coste. Los modernos métodos de fabricación, capaces de una producción a gran escala, con elevados rendimientos, hacen de los comprimidos la forma de dosificación oral de más bajo coste.

Desventajas de los comprimidos.⁵

- Ingestión. Algunos pacientes, en especial los lactantes, ancianos, adultos en grave estado o pacientes con sonda nasogástrica, no pueden ingerir el comprimido. Su trituración es desaconsejable en muchos casos, por modificar características diseñadas para garantizar su estabilidad y eficacia terapéutica.
- Fabricación. A pesar de los avances tecnológicos, la fabricación de comprimidos es compleja y exige numerosos controles a fin de garantizar una óptima dosificación y absorción de los fármacos.
- Biodisponibilidad. Se pueden plantear problemas de Biodisponibilidad, ya que los comprimidos deben disgregarse y dispersarse en los fluidos biológicos, antes de la disolución de los principios activos. El hecho, de ser una forma compacta, si la disgregación no se realiza de forma rápida, puede retrasar la absorción he incluso ser perjudicial para la glucosa del tubo digestivo.

Aspectos que debemos considerar al formular una tableta.

1. Dosis o cantidad del principio activo.
2. Estabilidad del principio activo.
3. Solubilidad del principio activo
4. Densidad real del principio activo.
5. Comprensibilidad del principio activo.
6. Selección de excipientes.

7. Método de granulación.
8. Caracterización de la granulación.
9. Estabilidad final del producto.
10. Biodisponibilidad del principio activo.

Características reológicas del Polvo.

Las características reológicas del polvo son extremadamente importantes en los procesos farmacéuticos. El conocimiento real de la densidad del polvo del principio activo, así como de los excipientes es extremadamente útil: ¹⁰

- Proveen perspectivas en cuanto al tamaño final de la tableta y tipo de equipo necesario para el proceso.
- Anticipan problemas en la mezcla física del polvo y de la homogeneidad del granel y producto final por que las diferencias significativas en la densidad real pueden resultar en segregación.
- Anticipan problemas en las propiedades de flujo, como las propiedades que son afectadas por la densidad.
- Identifican diferencias en lotes y materias primas de diferentes proveedores, por las diferentes formas polimórficas al exhibir diferentes densidades reales.

Componentes de la formulación de comprimidos.

Los principios activos constituyen, desde el punto de vista terapéutico, los componentes esenciales de un comprimido. Un análisis detallado de las características fisicoquímicas del fármaco resulta fundamental para el posterior desarrollo de la formulación. La caracterización de sus propiedades, en los estudios de preformulación y farmacológicos, permitirá determinar la dosis que hay que incorporar en el comprimido, el tamaño final, la forma y el peso, las posibles incompatibilidades con otros componentes de la formulación, la estabilidad, el punto de fusión, el tamaño de partícula, la solubilidad, etc. ¹⁶

Diluentes:

La sustancia más utilizada como diluyente es la lactosa, fácilmente soluble en agua, de sabor agradable, con baja capacidad de adsorber humedad y con buenas características de compresión; presenta como desventaja su precio y sus malas características de flujo, aunque ésta última puede resolverse recurriendo a la forma obtenida por desecación en lecho fluido o por atomización.

Los almidones, en estado seco, constituyen los diluentes insolubles más utilizados, por su bajo precio y por sus propiedades disgregantes, adsorbentes y aglutinantes. Su mayor inconveniente es que adsorben fácilmente humedad atmosférica, debido a que presentan valores de humedad de equilibrio relativamente altos (11- 18%), pudiendo causar problemas de inestabilidad en fármacos hidrolábiles. Actualmente, se recurre al empleo de almidón de maíz y ciertos derivados modificados por tratamientos físicos o químicos para mejorar algunas de sus características como la compresibilidad, la capacidad de disgregación y el flujo. Otros glúcidos, habitualmente utilizados como diluentes, son la sacarosa, la celulosa micro cristalina y el manitol. Así mismo, algunas sales inorgánicas pueden utilizarse como diluentes; destaca, por sus adecuadas características para la compresión, el fosfato di cálcico, insoluble en agua, con buenas propiedades de flujo y menor capacidad de adsorber agua que la lactosa, lo cual le hace idóneo en la formulación de fármacos higroscópicos.¹⁰

Absorbentes:

Son sustancias capaces de incorporar fluidos y retener ciertos principios volátiles, manteniendo un estado aparentemente seco. Resultan útiles cuando se desea comprimir fármacos de naturaleza líquida o de consistencia pastosa, como pueden ser las vitaminas liposolubles, los aceites esenciales y determinados extractos fluidos, o bien mezclas eutécticas incorporadas en la formulación. El ejemplo más representativo del uso de estos excipientes es la preparación de comprimidos de nitroglicerina. En la actualidad, una alternativa en la formulación de este tipo de sustancias es la microencapsulación. Los absorbentes más empleados, que cumplen

a la vez otras funciones, son el almidón, la lactosa, la celulosa microcristalina, la bentonita, el caolín, el óxido de silicio coloidal, el fosfato de calcio y el carbonato magnésico.¹⁶

Aglutinantes:

Las sustancias sólidas que actúan como adhesivos y cohesivos entre las partículas de materiales pulverulentos sometidos a la acción de la presión para formar gránulos, reciben el nombre de aglutinantes. Además, los aglutinantes aumentan la resistencia a la fractura y disminuyen la friabilidad del comprimido. Generalmente, están constituidos por macromoléculas de cadena larga que, en forma de dispersión, dejan, después de evaporarse en el disolvente, una película de gran adhesividad que permite la agregación de las partículas. Aunque también pueden utilizarse en seco, lo más frecuente es incorporarlos como dispersión para asegurar una distribución más homogénea y porque la mayoría de los aglutinantes necesita humedad para ser adhesivos. Los disolventes de uso más frecuente son el agua, mezclas hidroalcohólicas de diferente graduación.¹⁰

Los aglutinantes de origen natural más usados han sido la acacia, la goma de tragacanto, la gelatina, el mucílago de almidón y el almidón hidrolizado. Sin embargo, están siendo sustituidos en las nuevas formulaciones por aglutinantes de origen sintético, los más empleados de los cuales son la polivinilpirrolidona y diferentes derivados de la celulosa (metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica e hidroxipropilroetilcelulosa).

La Aglutinación se puede hacer por cuatro vías:²⁰

1. Humectación:

En este método se utiliza agua para humectar a los polvos mezclados, la masa de aglomerados resultante se somete a granulación y después se seca. La desventaja de este método radica en el hecho de que hay muchos fármacos que son hidrolábiles; como ejemplo tenemos a la penicilina. Otra característica de este método es que no hay incremento en las propiedades de plasticidad.

2. Aglutinación:

Para llevarla a cabo se requiere el uso de macromoléculas llamadas aglutinantes o gomas, las más frecuentes de uso farmacéutico son la Gelatina, Goma Arábica, Goma de Karaya, Goma de Guar, Goma de tragacanto. El aglutinante necesita de un solvente antes de ser agregado. A esta mezcla de solvente y aglutinante se le llama mezcla aglutinante. La cantidad de solvente debe ser tal que se forme un coloide. Este coloide se mezcla con las partículas sólidas. Una vez hecho esto hay que eliminar el solvente. El resultado final es la formación de una red polimérica que rodea al sólido y le confiere propiedades de elasticidad y plasticidad que el sólido originalmente no poseía.

3. Nodulación:

Se basa en el uso de la temperatura para lograr que se forme una masa aglutinante mediante la fusión autógena o sinterizado. Se coloca al sólido con un aglutinante en un molde consistente en dos hemisferios, esto para que las partículas sólidas se unan entre sí y se forme la masa aglutinante. Sus principales desventajas es que el voluminizante no difunde en forma homogénea, es un método muy costoso, y no puede utilizarse con sustancias termolábiles.

4. Precompresión:

Se comprime una mezcla del sólido a aglomerar y el aglutinante, para que a través de su cohesión y adhesión formen comprimidos con las características de plasticidad y elasticidad deseada.

El factor que gobierna la adhesión de las partículas es: ²

➤ Distribución:

El aglutinante debe estar bien disperso con los polvos, para asegurar una masa uniforme y así asegurar una dosificación correcta.

Ventajas de los aglutinantes:

1. Facilitan la manufactura,
2. Confieren propiedades de cohesividad y fluidez.
3. La naturaleza y concentración del aglutinante.
4. Grado de humectación de las partículas individuales.
5. Distribución del aglutinante a través de la masa.

Los aglutinantes son añadidos a las formulaciones de tabletas para darles cohesividad a los polvos, suministrando de este modo la suficiente coherencia para formar el granulado, el cual bajo forma compactada se transforma en una masa aglutinada previo a ser tableta y obtener así un comprimido más resistente. La ubicación del aglutinante en el granulado puede afectar la calidad del granulado producido.⁸

La formación del granulado ayuda en la conversión de partículas de polvos a gran variedad de tamaños del granulado, el cual puede fluir más uniformemente desde la tolva a la matriz y llenar uniformemente la cavidad del punzón.

El primer criterio cuando se elige un aglutinante, es que éste sea compatible con los otros componentes de la tableta. Secundariamente, debe impartir suficiente cohesión a los polvos para permitir un normal proceso (ajustarse a las medidas, lubricación, compresión y empaquetado), permitiendo a la tableta desintegrarse y al fármaco disolverse luego de ser ingerido, liberando los principios activos para su absorción.⁸

Desintegrantes.

Los desintegrantes se añaden a la formulación para promover y acelerar la desintegración del comprimido cuando se pone en contacto con medios de naturaleza acuosa o jugos digestivos. Su objetivo es provocar la rápida disgregación del comprimido, así como incrementar el área superficial de los fragmentos del mismo, con el fin de conseguir la rápida liberación del principio activo. Algunos investigadores sugieren que la disgregación consiste en la ruptura de las uniones

formadas durante la compresión, tales como: fuerzas de Van der Waals, uniones capilares, puentes de hidrógeno, uniones de fusión o disolución parcial de superficies con posterior recristalización, etc.

El almidón se utiliza en una proporción de entre el 2 y el 10% del peso del comprimido. Los almidones modificados, tales como el glicolato sódico de almidón (Pri-mojel y Explotab), se utilizan, sin embargo, en proporciones mucho más bajas (0,5- 5%). El almidón y, en general, los disgregantes pueden incorporarse a la formulación de diferentes formas. Por ejemplo, pueden añadirse en su totalidad con los otros componentes para ser mezclados y granulados por vía húmeda, añadirse en seco sobre los gránulos previamente desecados o bien añadir aproximadamente dos tercios antes de la granulación húmeda y el resto en seco, sobre los gránulos desecados.⁸

Otras sustancias muy utilizadas como desintegrantes son: Carboximetilcelulosa, Alginato de sodio, Veegum (silicatos de aluminio y magnesio coloidal), Bentonita (silicato de aluminio hidratado).

Existen otros procedimientos para facilitar la disgregación de comprimidos, como la adición de un agente tensioactivo que, aún no actuando como verdadero disgregante, favorece la humectación del comprimido facilitando su disgregación, aspecto de interés en aquellos comprimidos que contienen sustancias hidrófobas.²

Lubricantes o Agentes antifricción:

Los lubricantes o agentes antifricción se utilizan para evitar problemas de fricción de diferente naturaleza. Así, en la tolva de alimentación existe fricción entre los gránulos, lo que hace perder carga gravitacional al granulado, provocando un flujo deficiente. Otros tipos de fricción se presentan entre la superficie del comprimido y los punzones y paredes de la matriz. Para evitar los problemas derivados de la fricción gránulo-gránulo y gránulo-metal es necesaria la adición de agentes antifricción que, de acuerdo con la función que cumplan, pueden ser clasificados en deslizantes, que facilitan el flujo al disminuir la fricción entre gránulos;

antiadherentes, que evitan la adherencia de los gránulos a los punzones y a la matriz, y lubricantes o agentes antifricción propiamente dichos, que reducen la fricción entre las partículas durante la compresión, lo que asegura una mejor transmisión de la fuerza de compresión en la masa del polvo o granulado, y reducen las fuerzas de reacción que aparecen en las paredes de la matriz.

El lubricante nos va a permitir un buen flujo del granulado o del polvo, además que que aumenta o disminuye la resistencia de la rotura de los comprimidos, si adicionamos y elegimos el lubricante correcto nos ahorraremos muchos defectos en los comprimidos y tendremos una mejor calidad. ⁸

Deslizantes: (partícula – partícula o gránulo – gránulo) Dióxido de silicio coloidal (1%).

- Talco.
- Almidón.
- Sacarosa.
- Acido bórico.
- Benzoato de sodio (0,5 - 5%).

Lubricantes propiamente dichos: (metal – metal)

- Estearato de magnesio y calcio (1% - 5%),
- Parafina,
- Acido esteárico,
- Carbowax 4000.

Antiadherentes: (gránulo – metal, y tableta – metal)

- Almidón.
- Estearatos.

- Leucina.
- Sacarosa.
- Talco.

La adición de lubricantes cumple los siguientes objetivos:

1. Facilitar la expulsión de los comprimidos de las matrices.
2. Evitar que los comprimidos se adhieran a los punzones.
3. Proporcionar a los comprimidos un aspecto brillante, mejorando así su presentación.

El lubricante se espolvorea sobre la mezcla granulada y se mezcla con ella con el objeto de recubrir los gránulos. Las sustancias comúnmente utilizadas con este fin son: talco, estearato de magnesio, ácido esteárico, aceite mineral, carbowax, benzoato de sodio, ácido bórico, etc.

Debido a que los agentes lubricantes actúan en la interface granulo-metal, deben incorporarse al final de la etapa de pre-compresión, evitando un mezclado excesivo para que la máxima cantidad posible del lubricante quede retenida en la superficie de las partículas. El ácido esteárico y sus sales cálcica y magnésica son lubricantes muy eficaces, aunque estos últimos, por su carácter alcalino, son incompatibles con algunos fármacos, como la aminofilina, la anfetamina y el ácido acetil salicílico.

Entre los principales lubricantes solubles se incluye las sales orgánicas de sodio (acetato, benzoato y oleato) en proporciones relativamente altas (> 4%) que confieren al comprimido un sabor desagradable, los poli etilenglicoles de alto peso molecular (Carbowax® 4000 y 6000), DL-leucina y algunos agentes surfactantes del tipo de los alquilsulfonatos, particularmente el laurilsulfato sódico.⁸

Granulación por vía húmeda:

Características que se deben cumplir para obtener tabletas de calidad es indispensable contar con un granulado que cumpla con las siguientes características tales como:¹

- Buena fluidez y lubricación.

- Presentar suficiente resistencia mecánica y adecuada comprensibilidad.
- Debe desintegrarse de acuerdo a la especificación de diseño de la tableta.
- Presentar un grado de dispersión de tamaño de granulo lo más estrecho posible no contener más del 10 % de polvo libre.
- Poseer una humedad residual de 1 a 5 %.

Métodos de fabricación de tabletas.

El método más usado y general para preparar tabletas es el de granulación húmeda, su popularidad se debe a que probablemente la granulación cumpla con todos los requisitos físicos para la compresión de buenas tabletas. Su desventaja principal son la cantidad de pasos individuales, así como también el tiempo y trabajo necesarios para realizar el procedimiento, en particular en gran escala. Además, la obtención del granulado por esta técnica implica la realización de las siguientes fases: ¹

- Humectación del polvo mezclado.
- Granulación del polvo humectado.
- Secado del granulado.
- Doble tamización.

La humectación del polvo mezclado tiene por objetivo conferir a las partículas, mediante la adición de un disolvente, unas características de adhesividad tales que sea posible la obtención de una masa adecuada para la granulación. La cantidad de disolvente que se adiciona constituye un factor decisivo en esta etapa. Un exceso de humedad dará lugar a la adherencia de la masa a la malla empleada para formar los gránulos y prolongará el tiempo de desecación. Por el contrario, una humedad insuficiente producirá un granulado friable, con una elevada proporción de polvo. Aunque la cantidad de polvo empleado depende de la naturaleza de los componentes y del tamaño de gránulo deseado y, por ello, no se pueden establecer normas generales, una proporción adecuada suele estar comprendida entre 1/5 y 1/10 de la cantidad de sólido que se va a granular. En función de las propiedades de cohesión de los componentes del granulado, la humectación se realizará utilizando

exclusivamente un disolvente de humectación o bien una solución del aglutinante en dicho disolvente. ¹

La granulación propiamente dicha consiste en, someter la masa humectada a una presión mecánica, que fuerza su paso a través de una superficie perforada o tamiz, de una determinada abertura de malla, para obtener unos pequeños cilindros que constituyen el granulado. El tamaño del granulo y, en consecuencia, la abertura de malla que se debe seleccionar están condicionados por el tamaño final del comprimido. ²

Una vez obtenido el granulado, se procede a su desecación con objeto de eliminar el exceso de humedad. El grado de humedad considerado óptimo es del 2- 3%, aunque dependerá, en cada caso, de las características particulares de los componentes incluidos en la fórmula. En este sentido, para determinar el punto final del proceso de secado, es importante conocer las humedades de equilibrio de los componentes mayoritarios del comprimido. En el caso de fármacos sensibles a la humedad y que, por tanto, requieren una desecación profunda, deberán emplearse excipientes con baja humedad de equilibrio. ¹

Una vez realizada la desecación del granulado, éste se somete a una doble tamización para obtener la fracción granulométrica más adecuada, de acuerdo con el tamaño y peso final del comprimido. A veces se requiere una etapa previa de conminución para obtener un tamaño menor de la partícula del granulado o bien para conseguir la desagregación de los granulados adheridos. La operación se realiza con un sistema de tamices de abertura de malla igual o, más frecuentemente, menor al empleado en la fase de granulación y otro tamiz más fino para separar el polvo que pueda contener el granulado. El tamaño de partícula del granulado más habitual para la compresión está comprendido entre 350 y 700, aunque es aconsejable la existencia de una pequeña proporción de finos, cuyo objeto es conseguir un mejor llenado de la matriz o cámara de compresión y reducir al mínimo la inclusión de aire.

Granulación por vía seca.

Cuando los componentes del comprimido son sensibles a la humedad, no soportan temperaturas altas durante el secado o son excesivamente solubles en los líquidos de humectación utilizados, y si, además, poseen suficientes propiedades cohesivas, se recurre a la vía seca para formar el granulado. Este método, conocido también con el nombre de “granulación por doble compresión”, no es muy utilizado y comprende dos etapas: la compresión y el triturado-tamizado.

Equipos de fabricación

Este método se basa en la mezcla; la compactación, con una prensa o con rodillos; el troceado o fragmentación, y, por último, la granulación (con tamización). Se aplica cuando los componentes de la mezcla son sensibles a la humedad, no pueden resistir las temperaturas elevadas de secado o no cuentan con suficiente unión o adhesión intrínsecas. Muchas veces, esta técnica recibe también los nombres de precompresión (precompression) o de doble compresión (double compression). Con ella se eliminan algunos pasos de la granulación húmeda. Se distinguen dos clases de granulación por vía seca: ⁹

- a) La precompresión o doble compresión propiamente dichas (slugging).
- b) La compactación (compacting, briquetting) con rodillos (rollers).

En el primer caso se obtienen unas preformas o lingotes (slugs), denominados tabloides en la obra traducida de Le Hir, y en el segundo, unas placas o láminas compactas, llamadas por algunos briquetas.

Compresión: Es ésta la etapa final, en la que se obtienen los comprimidos no recubiertos. Si se procede a su recubrimiento, el resultado de la compresión son los núcleos de los comprimidos.

La técnica de la compresión es muy sencilla. Tan solo se necesitan dos punzones, uno superior y otro inferior, y una matriz. Los punzones ejercen una fuerza axial sobre el granulado o el polvo. Se trata de piezas metálicas, casi siempre cilíndricas. La matriz es una pieza metálica perforada. Puede tener uno o varios orificios con una

sección circular, triangular o de otro tipo. La operación se basa en la compresión axial del granulado o del polvo dentro de la cavidad (cámara de compresión) de la matriz (die cavity). La forma de esta cavidad y la de las superficies de contacto de los punzones determinan el aspecto del comprimido: de bordes cóncavos, convexos, lisos, con bisel, con forma oblonga (parecido a las cápsulas), etcétera.⁹

Las etapas esenciales del ciclo de la máquina de comprimir (tableteadora) comprenden la alimentación del material granulado o pulverulento con una tolva dentro de la cámara de compresión de la matriz, la compresión entre los dos punzones y, por último, la expulsión de la masa compactada fuera de la matriz. Se conocen dos tipos principales de prensas:

a) excéntricas o alternativas

b) Rotatorias.

Las excéntricas o de tolva móvil en una pieza llamada platina (die platform, die plate). La matriz no se mueve, pero la tolva sí lo hace. Con su movimiento facilita el enrasado del material sobrante de la alimentación y la expulsión definitiva del comprimido a ella contribuye la zapata de la tolva una vez eyectado aquel con el ascenso del punzón inferior. Este tipo de prensas tiene un rendimiento bajo (200 comprimidos por minuto); se utiliza para trabajos de investigación y producciones de pequeña escala. Además, la tolva, al desplazarse, genera mucho polvo y no siempre elimina el aire interpuesto, con el riesgo consiguiente de que aparezcan comprimidos defectuosos.

Granulado

La forma es otra característica esencial de las partículas del granulado, en especial cuando van a destinarse a la compresión, debido a su influencia sobre diferentes propiedades del granulado, particularmente su capacidad de flujo. Interesa que las partículas tengan una forma regular y homogénea, habitualmente redondeada o alargada que pueden comprobarse a simple vista o bien, mediante equipos ópticos adecuados.⁸

La densidad aparente de un granulado se define como la relación existente entre una cantidad determinada del mismo y el volumen aparente que ocupa dicha cantidad. El volumen del granulado viene determinado, fundamentalmente, por el tamaño, forma y textura de las partículas, las películas que las rodean (gases) y la presencia de cargas electrostáticas. Con el tiempo, y debido a las vibraciones a que se ve sometido durante su procesado y transporte, el volumen puede modificarse significativamente; por ello, debe realizarse una prueba que determine la relación entre los volúmenes del granulado aireado y vibrado, con objeto de prevenir modificaciones importantes en el volumen, lo que reviste especial importancia en el momento de seleccionar la capacidad de la matriz que debe ser llenada para la compresión.

La relación D_f/D_o , conocida como índice de Hausner; está relacionada con la fricción interparticular y, como tal, puede utilizarse para predecir las propiedades de flujo del granulado, habiéndose demostrado que cuando la fricción interparticular es baja, como por ejemplo en los granulados esféricos de tamaño medio, la relación es próxima a 1.2, mientras que cuando los gránulos son de menor tamaño, más cohesivos y, por tanto, con menor flujo, el índice de Hausner presenta valores mayores de 1.6. Otro índice que expresa la capacidad de asentamiento es el propuesto por Carr (I_c), estrechamente relacionado también con la capacidad de flujo del granulado. ¹¹

En cuanto al contenido en humedad, la humedad residual del granulado tiene importancia, fundamentalmente por su influencia sobre las características de flujo, compresión y consolidación del granulado. Además, también puede afectar significativamente la estabilidad química de algunos fármacos. La pérdida del solvente por sequedad se determina mediante métodos gravimétricos; la forma más rápida y frecuente es la utilización de una balanza de plato que lleva incorporada una fuente de rayos infrarrojos para proceder al secado de la muestra.

La determinación de la capacidad de compresión tiene como objeto conocer si el granulado obtenido es apto para ser comprimido. Una vez sometido a diferentes fuerzas de compresión, el granulado puede experimentar deformación elástica (recupera el volumen inicial cuando cesa la presión que lo deforma) plástica (queda deformado cuando cesa la presión que lo comprime). Si bien es cierto que el material que va a comprimirse debe ser fundamentalmente plástico, es decir, con capacidad de deformación permanente, también puede presentar un cierto grado de fragmentabilidad y no debe tener capacidad para adherirse a los punzones empleados para someter el granulado a la fuerza de compresión (esto se evita mediante la adición de lubricantes). Las propiedades de compresión del granulado, es decir, la elasticidad, plasticidad, fragmentabilidad y capacidad para adherirse a los punzones, se determinan mediante la formación de comprimidos, utilizando diferentes tiempos de aplicación de la fuerza y de mezclado con el lubricante. La interpretación de los resultados obtenidos, midiendo la dureza o resistencia a la fractura de los diferentes comprimidos obtenidos, permite establecer las características de compresión del granulado.¹¹

➤ **Granulación seca activada por la humedad.**

Es un proceso de granulación donde se ocupa la humedad para activar la formación del gránulo, sin la necesidad de secar los gránulos ya que la adición de humedad es seguida por la adición y mezcla de excipientes que pueden absorber y distribuir la humedad, generando gránulos más uniformes, de mejor flujo y más compactables.

En la industria farmacéutica, los tres procesos de granulación más comunes para la producción de forma de dosificación sólida son granulación en húmedo, granulación en seco (es decir, compactación con rodillo), y la mezcla directa. A pesar de su popularidad, cada uno de los procesos plantean preocupaciones, ya que se practican actualmente.¹³

La esencia del proceso de MADG es añadir suficiente agua para conseguir la aglomeración sin añadir el exceso de agua que requeriría una etapa de secado. Es

igualmente importante que se logró la ampliación suficiente de partículas de tamaño para asegurar el flujo de granulación satisfactoria y compactibilidad sin segregación.

Granulación en seco Activado por la humedad (MADG) fue desarrollado en respuesta a las dificultades experimentadas con la granulación húmeda, en términos de punto final, secado y molienda. El punto final del proceso de granulación es muy sensible al tiempo de granulación y el cizallamiento. Los gránulos húmedos necesitan ser secados a una estrecha gama de contenidos de humedad, que es difícil. Los gránulos secos necesitan ser molido, pero los gránulos molidos a menudo tienden a producir demasiadas partículas gruesas (o ambos) una distribución bimodal indeseable.

Etapas del proceso MADG.

Tiene dos etapas: la aglomeración y la distribución de la humedad. El éxito depende de la selección y el orden en que se añaden los ingredientes de la formulación, así como la forma se lleva a cabo el proceso.

Durante la aglomeración, una parte importante de la formulación que contiene el fármaco se aglomera. El fármaco se mezcla con relleno y aglutinante en la forma de polvo, y esta mezcla constituye aproximadamente el 50 - 80% del peso de la fórmula. En la segunda etapa, una pequeña cantidad (1- 4%) de agua se pulveriza como pequeñas gotitas sobre la mezcla (mientras se mezclaba). El agua humedece la mezcla y hace que el ligante para convertirse en pegajosa, lo que hace que las partículas, especialmente las multas, para formar aglomerados húmedos. El proceso no crea grandes gránulos, que necesitarían fresado, y porque muy poco de agua se utiliza en el proceso, el punto final no es sensible a la mezcla.¹⁵

A continuación, se añaden los ingredientes de la fórmula restantes (mientras la mezcla), lo que se traduce en la granulación fluida seca y libre. La mayoría de las granulaciones de tabletas contienen aglutinantes secos, tales como celulosa microcristalina, un disgregante, un lubricante y, muy a menudo, algunos de sílice coloidal. Estos ingredientes comunes también se utilizan en formulaciones MADG, pero se añaden en un orden específico. Después de la aglomeración, mientras se

mezclan, se añade celulosa microcristalina, que absorbe la mayor parte del exceso de agua. A continuación, se añade sílice coloidal, que absorbe más humedad restante. Si se utilizan las cantidades adecuadas de celulosa microcristalina y sílice, la granulación en esta etapa será seco y de flujo libre. Después de esto, se puede añadir un disgregante y se mezcla, seguido por el lubricante.

El proceso sólo lleva unos 10 - 15 minutos y el granulado último parece una formulación de mezcla directa con la distribución del tamaño de partícula fina. En este proceso, el fármaco se une con los ingredientes, como en la granulación en húmedo, lo que minimiza el potencial de segregación.

En resumen, MADG tiene los mejores atributos de la mezcla en seco y granulación húmeda. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que MADG no es una fórmula; es sólo un proceso más simple para crear gránulos sin secado por calor y fresado. Características de granulación de tabletas y cápsulas resultante dependerán de la composición de la fórmula. Cada fórmula puede no necesitar todos los excipientes típicos utilizados en la formulación basada en un proceso MADG; los excipientes deben ser seleccionados en base a la naturaleza y cantidad de principios activos y las características de formulación deseados.¹³

➤ **Ventajas del proceso MADG (Granulación seca activada por humedad) en la elaboración de comprimidos:** ¹⁵

1. Aplicables a más del 90% de la granulación, es necesaria para la industria farmacéutica, industria alimentaria y nutricional.
2. Corto tiempo de procesamiento.
3. Utiliza muy pocas variables, lo que resulta menos necesidad de tecnología.
4. Aplicable a una serie de formulaciones, incluidas las formulaciones de alta y baja carga, formulaciones de liberación controlada de tipo matriz polimérica, y formulaciones de fármacos solubles e insolubles.
5. Adecuado para el procesamiento continuo.

6. Utiliza muy poca energía, por lo que es un proceso ecológico que no afecta el medio ambiente.
7. En esencia, MADG es sólo una forma creativa de granulación en húmedo, los gránulos se crean con agua con la ayuda de material granular, pero no se añade más agua de la necesaria. Además, debido a los excipientes necesarios ya son comúnmente utilizados por la industria farmacéutica no hay preocupación regulatoria concebible.

➤ **Desventajas del proceso MADG:** ¹⁵

1. Los fármacos no son aplicables a la humedad-sensibles o las API (Ingrediente farmacéutico activo) de humedad alta carga de fármaco de absorción.

Históricamente, el proceso MADG no ha sido utilizado para su ventaja completa debido a la falta de excipientes diseñados para la etapa de absorción del proceso. Grain Processing Corporation ha desarrollado un almidón absorbente llamada Spres® B818 Almidón de maíz pregelatinizado para este proceso.

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.

Las razones por las que a menudo es necesario efectuar una granulación es para prevenir la segregación de los componentes de la mezcla de polvo.

Excipientes que se utilizan en el proceso de granulación seca activada por la humedad: ⁷

✓ **Lactosa:**

La lactosa es utilizada como diluyente en las formulaciones y existe en dos formas isoméricas: alfa lactosa y beta lactosa. Especialmente para compresión directa se han diseñado diferentes tipos de lactosa, entre ellos tenemos:

La Lactosa Spray Dried monohidrato que facilita la compresión de principios activos problemáticos y es usado entre un 65 a 85 % en la formulación. La Lactosa Spray Dried monohidrato contiene aproximadamente 10 % a 20 % de lactosa amorfa que mejora la fuerza de compresión y dureza, 70 aproximadamente 80 % a 90 % de alfa lactosa monohidrato que le da buena fluidez a la mezcla, este producto no es afectado por la humedad y es poco afectado por los lubricante, por lo tal puede ser un buen excipiente de relleno y su costo no es elevado. ¹³

Propiedades típicas de lactosa:

- Densidad: 1.54 g/cm³
- Higroscopicidad: La lactosa monohidratada es estable en el aire y no es afectada por la humedad a una temperatura ambiente. Sin embargo, la forma amorfa, dependiendo de cómo es secada, puede ser afectada por la humedad y puede ser convertida a monohidratada.
- Punto de Fusión: 201-202 °C α-lactosa monohidratada. 223 °C para α-lactosa anhidra.
- Contenido de humedad: la lactosa anhidra normalmente
- Contiene hasta 1% w/w. La lactosa monohidratada contiene un 5% w/w de agua de cristalización.
- Solubilidad: Particularmente insoluble en cloroformo, etanol, éter. En agua 1 en 4.63 a 25 °C.

✓ **Povidona.**

La USP describe a la povidona como un polímero sintético, constituido esencialmente de grupos lineales 1-vinil-2-pirrolidona, el grado de polimerización del cual resultan en polímeros de varios pesos moleculares. La povidona es usada en una variedad de formulaciones farmacéuticas, éste es principalmente usado en formas sólidas de dosificación. Las soluciones de povidona son usadas en tableteado como aglutinantes en el proceso de granulación húmedo. ¹³

La povidona puede ser adicionada a mezcla de polvos en forma seca y granulada in situ por la adición de agua, alcohol o soluciones hidroalcohólicas. Este aglutinante se usa para la fabricación de tabletas por procedimientos modernos. Gracias a la viscosidad relativamente baja de la povidona se pueden pulverizar muy bien proporcionando gránulos duros, uniformes y exentos de polvo.

La povidona es un excipiente disponible en diversos tamaños moleculares, de K12 (bajo peso molecular (Mm); Pm medio, ~ 2000) a K90 (alto Pm; Pm medio, 1100000). Se utiliza principalmente en soluciones orales (K90) para aumentar la viscosidad o en comprimidos como aglutinante (p. ej., K25, K30).

Propiedades típicas de povidona:

- Densidad: 1.17 – 1.18 g/cm³
- Densidad aparente: 0.31 g/cm³
- Densidad consolidada: 0.40g/cm³
- Higroscopicidad: la povidona es muy higroscópica, al absorber cantidades significativas de humedad con humedades relativas bajas
- Punto de fusión: se suaviza a 150 °C
- Distribución de partículas: 90% > 50µm; 50% > 100µm, 5% > 200µm
- Solubilidad: libremente soluble en ácidos, cloroformo, etanol, cetonas, metanol y agua. Prácticamente insoluble en éter, hidrocarburos y aceites minerales.

Propiedades físico químicas de PVP:

- El PVP es soluble en agua y otros solventes polares.
- Es un polvo escamoso claro, que absorbe fácilmente hasta un 40% de su peso en agua de la atmósfera. En solución, que tiene excelentes propiedades humectantes y forma fácilmente películas. Esto hace que sea bueno como un revestimiento o un aditivo para pinturas.
- El PVP constituye un polímero ramificado. Su densidad es 1,2 g/cm³ y su punto de fusión es 150-180°C.

El monómero vinilpirrolidona es carcinógeno y es extremadamente tóxico para la vida acuática; pero su polímero (el PVP) en estado puro es completamente inocuo. No sólo es inocuo, sino que como se dijo, se lo emplea como expansor del plasma sanguíneo en víctimas traumatológicas desde mediados del siglo XX. La polivinilpolipirrolidona (también llamada polivinilo polipirrolidona (PVPP), crospovidona o crospolividona) es una polivinilpirrolidona modificada altamente entrecruzada. Es insoluble en agua pero tiene la particularidad de ser altamente absorbente.⁷

✓ **Aerosil.**

Es un polvo muy voluminoso que se prepara por hidrólisis de la fase de vapor de un compuesto de sílice. Se usa ampliamente como agente suspensor y espesante en farmacia y cosmética. Se usa en la preparación de pomadas, supositorios, suspensiones, como estabilizador en emulsiones, y para recubrir comprimidos. También puede usarse como agente granulante y lubricante en la elaboración de comprimidos. Forma geles transparentes, dependiendo del grado de viscosidad y de la polaridad del líquido, precisando los líquidos polares una mayor concentración que los no polares. La viscosidad es independiente de la temperatura, aunque a pH < 7,5 puede verse incrementada. Absorbe gran cantidad de agua, por lo que se utiliza como protector de sustancias higroscópicas y como excipiente en la preparación de cápsulas de estos productos.¹³

Es utilizado para mejorar el flujo a una pequeña concentración debido al pequeño tamaño y gran área superficial de sus partículas. Este debe ser mezclado al final del proceso en una concentración de 0,1% a 0,5%, debe ser almacenado en un recipiente bien cerrado.

Propiedades típicas de Aerosil:

- Peso Molecular 60.08
- Flujo: 35.52% (Índice de Carr de Compresibilidad)
- Tamaño de Partícula: 7 – 16 nm
- Índice refractario: 1.46

- Solubilidad: parcialmente insoluble en solventes orgánicos, agua, ácidos, excepto en ácido hidrofúrico. Soluble en soluciones de hidróxido alcali. Forma una dispersión coloidal con el agua. ⁷

- **Glicolato sódico de almidón**

El glicolato sódico de almidón existe como un polvo muy fino, blanco o blanco hueso e inodoro. Las tabletas preparadas con el glicolato sódico de almidón son estables hasta por 4 años, pero deben almacenarse en un contenedor bien sellado para protegerlas de la temperatura y las variaciones de humedad que puedan causar el apelmazamiento. Son almidones modificados realizados por reticulación de fécula de papa, ya que ofrece el producto con las mejores propiedades de disgregación. El grado de reticulación y la sustitución son factores importantes para determinar la eficacia de estos materiales como superdisgregantes. El efecto de la reticulación es reducir tanto la fracción del polímero soluble en agua como la viscosidad de la dispersión en este medio. Los almidones naturales presecados se hinchan en agua en la medida de 10%-20%, y los almidones modificados aumentan en volumen por 200%-300% en agua. El mecanismo por el cual esta acción se lleva a cabo consiste en la absorción rápida de agua, lo que provoca un enorme aumento en el volumen de los gránulos que dan lugar a una disgregación rápida y uniforme.

Propiedades típicas

- Contenido de humedad: no mayor a 10%
- Dispersión: al 2% (p/v) en agua fría sedimenta por reposo en forma de capa altamente hidratada.
- Pérdida por secado: 0.0 - 10.0%
- pH: 5.5 - 7.5
- Sodio: 2.8 - 4.2%
- Metales pesados (Pb): < 20 mg/Kg
- Tamaño de partícula: < 63 μ m

- Solubilidad: Escasamente soluble en etanol y completamente soluble en agua. En agua, tiene una capacidad de hinchamiento de 280 a 320 veces su tamaño original (granulo).

✓ **Magnesio Estearato.**

Es un polvo fino y blanco, de baja densidad, de olor y color característico; el polvo es grasoso y se adhiere a la piel.

Es el más común y efectivo de los lubricantes utilizados en la formulación de productos farmacéuticos. El magnesio estearato es generalmente efectivo a niveles de 0,25 % a 5 %, esto es mezclado con el resto del producto por un lapso de tiempo pequeño (no más de 5 minutos) debido a los efectos adversos producidos en la compactación y los problemas que puede causar en la disolución.¹³

Propiedades típicas de Magnesio Estearato:

- Densidad (Aparente): 0.48 g/cm³
- Densidad (Consolidada): 0.67 g/cm³
- Distribución de tamaño de partícula: no mayor de 2% retenida en una malla #200 y no más de 10% retenida en una malla #325.
- Solubilidad: insoluble en agua, a pesar de que la croscaramelosa sódica rápidamente se hincha de 4 a 8 veces su volumen inicial al tener contacto con agua.

Etapas de comprobación de calidad de las tabletas: ³

En cada uno de las etapas del proceso, se acostumbra a hacer ciertos controles o inspecciones de calidad que pueden dividirse en varios tipos:

- **Materias primas y excipientes:** Se les hacen los controles respectivos que estipula la farmacopea oficial que sigue el laboratorio fabricante.
- **Etapas intermedia de producción:** Se deben controlar los procesos de molienda, mezclado, granulación, y secado, para verificar la buena marcha de las operaciones, y si es preciso haciendo correcciones en los procesos. Los factores claves en estas

etapas son la frecuencia granulométrica, cantidad de fármaco, humedad, ángulo de reposo etc.

• **Fase final de producción:** Durante la compresión de un lote, se debe verificar permanentemente el peso, dureza y friabilidad de los comprimidos, los datos se deben pasar a gráficos de control.

Controles que se le realizan al polvo antes de comprimir. ²⁰

1. Pruebas reológicas.

- Humedad.
- Densidad Aparente y compactada.
- Índice de Hausner.
- Velocidad de Flujo.
- Angulo de Reposo.
- Compresibilidad o Índice de Carr .

1.1 Humedad.

El contenido de agua (humedad) en una muestra que influye notoriamente en el flujo de los polvos. El agua tiende a formar aglomerados no fluentes y si es excesiva se tiende a pegar en las paredes de la maquina de compresión.

La cantidad óptima de humedad de un granulado se considera entre el **1 y 3%**.

1.2 Densidad

La densidad es la relación que existe entre la masa y el volumen ocupado por un material. Los polvos están formados por partículas de tamaños diferentes, cada una de los cuales dependiendo de la afinidad que posean tendrá distintos grados de empaquetamiento. Esto da lugar a varios tipos de densidades.

1.2.1 Densidad Aparente.

La densidad aparente de un polvo es la relación de la masa de una muestra de polvo sin asentar y su volumen, incluida la contribución del volumen del espacio vacío entre las partículas. En consecuencia, la densidad aparente depende tanto de la densidad

de las partículas de polvo como de la distribución espacial de las partículas en el lecho del polvo. La densidad aparente se expresa en gramos por mililitro (g/mL) aunque la unidad internacional es kilogramo por metro cúbico (1 g/mL = a 1 000 kg/m³) porque las mediciones se hacen usando probetas. También se pueden expresar en gramos por centímetro cúbico (g/cm³). Las propiedades que determinan la densidad aparente de un polvo dependen de la preparación, el tratamiento y el almacenamiento de la muestra, es decir de la forma en que se manipuló.

1.2.2 Densidad Compactada.

La densidad compactada se obtiene después de golpear mecánicamente un recipiente de medición graduado que contiene la misma muestra de polvo utilizada en la prueba de densidad aparente, siendo su valor mayor a esta última por la reducción de volumen. La reducción de volumen se obtiene por el asentamiento mecánico de la muestra de polvo, cuando se levanta la probeta o recipiente que lo contiene y se impacta desde una altura específica.

1.2.3 Índice de Hausnerr.

Es un valor relacionado con la fluidez de un polvo pero que toma en cuenta la densidad aparente y la densidad compactada. Para calcular el índice de Hausnerr es: $IH = \text{Densidad Compactada} / \text{Densidad Aparente}$. La tabla 1 muestra una clasificación del tipo de fluidez de un polvo con respecto a las especificaciones del índice de Hausnerr. Ver tabla 1

Tabla 1.

Índice de Hausnerr.	Fluidez.
1.09 a 1.10	Excelente
1.10 a 1.14	Muy buena
1.14 a 1.19	Buena
1.19 a 1.25	Regular
Mayor a 1.25	Pobre

Summers, M., Aulton, M. (2009). La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. Elsevier (Ed).Capítulo 25.

1.4 Velocidad de Flujo.

Es el tiempo necesario para que fluya una cantidad específica de polvo, a través de un cilindro hueco colocado a una determinada altura.

La velocidad de flujo de un polvo es un índice directo de las fricciones entre las partículas que lo componen.

Para determinar la velocidad de flujo se debe tomar el tiempo (con un cronómetro) que tarda en caer todo el granulado a una placa de vidrio.

Fórmula:

$$V_f = \text{masa (g)} / \text{tiempo (min)}.$$

1.5 Angulo de Reposo.

El ángulo de reposo es el ángulo formado entre la horizontal y la pendiente de una pila de polvo. Es decir cuando un polvo se deja caer libremente las partículas de sólidos se agrupan formando un cono. Su determinación es el método más usado para determinar el comportamiento del flujo de los polvos. En la tabla 2 están las propiedades de flujo y los correspondientes ángulos de reposo de un polvo. Ver tabla 2.

Tabla 2.

Flujo.	Angulo de resposo.
Excelente.	25 a 30 grados.
Bueno.	31 a 35 grados.
Adecuado	36 a 40 grados.
Aceptable	41 a 45 grados.
Pobre(Someter a fricción).	46 a 55 grados.
Muy pobre.	56 a 65 grados.
Extremadamente pobre.	Mayor a 66 grados.

Summers, M., Aulton, M. (2009). La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. Elsevier (Ed). Capítulo 25.

1.6 Índice de Carr.

El término Compresibilidad se refiere a la capacidad de las sustancias polvosas para compactarse. Se calcula por medio del Índice de Compresibilidad con la siguiente fórmula:

$$\%C = \frac{(Densidad compactada - Densidad aparente)}{Densidad compactada}$$

En la tabla 3 se encuentran el % de compresibilidad y la característica del tipo de flujo que puede tener un polvo con respecto al índice de carr. Ver tabla 3

Tabla 3.

% Compresibilidad.	Tipo de flujo.
5 a 11	Excelente
12 a 17	Buenas
18 a 22	Aceptables
26 a 31	Pobre
35 a 38	Muy pobre
Mayor a 38	Extremadamente malas

Summers, M., Aulton, M. (2009). La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. Elsevier (Ed). Capítulo 25.

Controles del producto terminado. ¹²

Cuando termina la producción, se hace un muestreo de este para hacer un análisis detallado. Con base en estos resultados, se decide si se aprueba, rechaza o se reprocesa el lote.

A las tabletas se les evalúan sus propiedades físicas, químicas y farmacopeicas. Estas propiedades en conjunto, describen la calidad total de cualquier formulación dada según su método de manufactura y condiciones de almacenamiento. Todas estas tres propiedades pueden cambiar el perfil de estabilidad y por tanto se deben realizar. Ver tabla 4.

Tabla 4. Parámetros de comprobación de la calidad de las tabletas. ¹²

Características Organolépticas.	Apariencia visual, olor, textura y sabor.
Características Geométricas.	Forma, grabados y dimensiones.
Características Químicas.	Contenido del fármaco, productos de Degradación, contaminantes, y humedad.
Características posológicas.	Variación de peso y uniformidad de Contenido.
Características de estabilidad.	Estabilidad del fármaco a la luz, Humedad, calor.
Características de biodisponibilidad.	Tiempo de desintegración y velocidad De disolución.

(Vila, J.L. (2005) Tecnología farmacéutica. Vol. II: Formas farmacéuticas.)

✓ **Resistencia mecánica.**

Los comprimidos están sometidos a tensiones mecánicas que pueden suponer un deterioro de su estructura. Para evaluar la resistencia, los comprimidos se someten a una serie de controles, entre los que destaca la resistencia a la presión y a la abrasión. Para comprobar la resistencia de los comprimidos a la presión que se ejerce sobre ellos es una fuerza diametral mediante diferentes dispositivos denominados, durómetros, por ejemplo los de Monsanto, Stxong-Cobb, Pfizer entre otros que determinan la resistencia que posee el comprimido a las fuerzas y por tanto a craquelarse.

✓ **Uniformidad de peso y contenido.**

Los requerimientos de las farmacopeas en lo que se refiere a la variación de peso se especifican como el porcentaje de desviación del peso medio teórico de una muestra de comprimidos. Los límites de tolerancia están, asociados con unos márgenes preestablecidos de pesos. Así, de acuerdo con la Farmacopea Europea, se pesan un total de 20 comprimidos y se establece unos valores límites de aceptación los cuales podemos observar en la tabla 5.

Tabla 5.

Peso del comprimido.	Desviación máxima para 18 comprimidos.	Desviación para 20 comprimidos.
Menor a 80 mg	10 %	20 %
80-250 mg	7,5%	15%
Mayor a 250 mg	5%	10%

(King, R. E. y Schwart, J. B.; 2001 "Formas farmacéuticas sólidas orales".)

Ensayo de desintegración.

Una liberación, efectiva del principio activo requiere una fácil disgregación del comprimido en el tracto gastrointestinal o en fluidos, dependiendo de la vía de administración a la que se destine. Un comprimido que no se disgregue adecuadamente limitará la disolución y absorción del fármaco y, en consecuencia, la respuesta terapéutica no será la esperada. De forma general, la disgregación, de un comprimido incluye las siguientes etapas: ¹²

- Humectación del comprimido.
- Penetración del disolvente en el espacio poroso.
- Adsorción de agua he hinchamiento del disgregante.
- Ruptura del comprimido en gránulos debido al hinchamiento.

Las partículas o gránulos en los que se disgrega el comprimido, generalmente no son los mismos a partir de los que se formó y serán tanto más grandes cuanto mayor sea el número de uniones que se hayan formado durante el proceso de la compresión, lo cual está relacionado con la magnitud de la presión ejercida.

✓ Ensayo de disolución:

Es el Procedimiento por medio del cual se determina la cantidad de activo disuelto en un tiempo determinado bajo ciertas condiciones.

Esta prueba se realiza según la metodología descrita por la USP para cada producto y está destinado a evaluar las características de cesión del principio activo. Ayuda a asegurar la calidad continua del producto y su optimización después de un cambio en manufactura, formulación, sitio de manufactura y escalamiento del proceso y asegura la calidad de lote a lote del producto farmacéutico.

Fuera de los controles indicados en la farmacopea, es conveniente efectuar otros ensayos con el propósito de determinar la resistencia mecánica del comprimido estos son:

1- Dureza:

Se determina con la ayuda de un aparato especial denominado durómetro. Los márgenes de aceptación fluctúan de acuerdo a la formulación estudiada.

2- Friabilidad:

Este ensayo se emplea para determinar que los comprimidos no recubiertos, cuando se someten a estrés mecánico, no se dañen y/o muestren evidencias de laminación o ruptura. Se determina con la ayuda de un instrumento especial denominado friabilómetro.

Generalmente la prueba se realiza una sola vez. Si los resultados son dudosos o si la pérdida de peso es mayor del 1%, la prueba debe repetirse dos veces y determinar la media de las tres determinaciones. Un máximo de pérdida de peso promedio, no mayor de 1% del peso de las tabletas que están siendo ensayadas se considera aceptable para la mayoría de productos.

La alta friabilidad puede deberse al desgaste de los punzones. Un bajo porcentaje de humedad ayuda como aglutinante (2 – 4%), humedades muy bajas (<1%) producirán tabletas más friables.

Los comprimidos pueden presentar algunos defectos al momento de la compresión los cuales son derivados de causas provenientes del granulado. Ver tabla 6

Defectos de los comprimidos y sus posibles causas. Tabla 6.

Problema.	Posible Causa.
Laminación o capping.	Gránulos demasiado secos, Presión demasiado baja Gránulos voluminosos, Matrices desgastadas, Insuficiente aglutinante, velocidad de compresión demasiado rápida.
Adherencia a los punzones o picking.	Gránulos demasiado húmedos Punzones dañados o insuficientemente pulidos Humedad relativa elevada
Escasa dureza.	Presión demasiado baja Insuficiente aglutinante.
Lenta disgregación.	Presión demasiado alta Insuficiente disgregante.
Inexactitud de dosis.	Insuficiente lubricante, Gránulos demasiado gruesos, Segregación de los gránulos.

(Jose Luis Vila jato, 2008 Tecnología Farmacéutica, formas farmacéuticas volumen II.)

Material y método.

Tipo de Estudio Experimental.

Es un desarrollo tecnológico en el que se aplicó una técnica de Granulación activada por la humedad, donde se elaboró comprimidos de Difenhidramina, se realizo en el laboratorio Mauricio Diaz Miuller donde se cuenta con equipos adecuados para la realizacion de las pruebas necesarias que se efectuaron en la modificación por el proceso de granulación por via humeda de los comprimidos de Difenhidramina.

Tabla 7. % de Concentraciones de los excipientes utilizados en el metodo MADG.

	Nivel minimo.a1	Nivel Maximo.a2
Aerosil (Absorbente)	1%	2%
PvP (Aglutinante)	3%	5%
c)Almidon Glicolato de sodio (Desintegrante)	2.5%	5%

Fuente: Elaborada en Excel por los investigadores.

Tabla 8. Formulaciones obtenidas empleando matriz para el diseño factorial.

Excipientes	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5	Formula 6	Formula 7	Formula 8
Difehnidramina	25 mg							
Lactosa	91.25 mg	88.75 mg	90 mg	87.5 mg	88.125 mg	85.625 mg	86.875 mg	84.375 mg
Almidon Glicolato de Sodio	3.125 mg	3.125 mg	3.125 mg	3.125 mg	6.25 mg	6.25 mg	6.25 mg	6.25 mg
Estearato de magnesio	0.625 mg							
Aerosil	1.25 mg	1.25 mg	2.5 mg	2.5 mg	1.25 mg	1.25 mg	2.5mg	2.5 mg
PVP	3.75 mg	6.25 mg						
Total de mg	125 mg	125 mg	125 mg	125 mg	125 mg	125 mg	125 mg	125 mg

Fuente: Tabla elaborada en word por los investigadores.

Tabla 9.

Cantidad de materia prima a utilizar en 8 lote de 4,000 comprimidos de difehnidramina 125 mg.		
Excipiente	Cantidad total en g	Cantidad total en Kg
Principio activo(Difehndramina)	800 g	0.8 Kg
Lactosa	2,810 g	2.81 Kg
Aerosil	60 g	0,06 Kg
Estearato de magnesio	20 g	0.02 Kg
PVP	160 g	0.16 Kg
Almidon Glicolato de sodio	150 g	0.15 Kg

Fuente: Tabla elaborada en word por los investigadores.

Material.

Reactivos:

- Principio activo: Difenhidramina
- Diluyente: lactosa
- Absorbente: Aerosil (agente suspensor)
- Aglutinate: Polivinil pirrolidona (PVP)
- Desintegrante: Almidón glicolato de sodio
- Lubricante: Estearato de magnesio
- Colorante: Rojo 0.4
- Medio para Disolución: Agua Destilada.

Equipo.

- Bureta.
- Pipeta volumétrica.
- Recipientes plásticos.
- Bolsas plásticas.
- Papel aluminio
- Papel filtro
- Agitador de vidrio manual
- Pilón.
- Mortero.

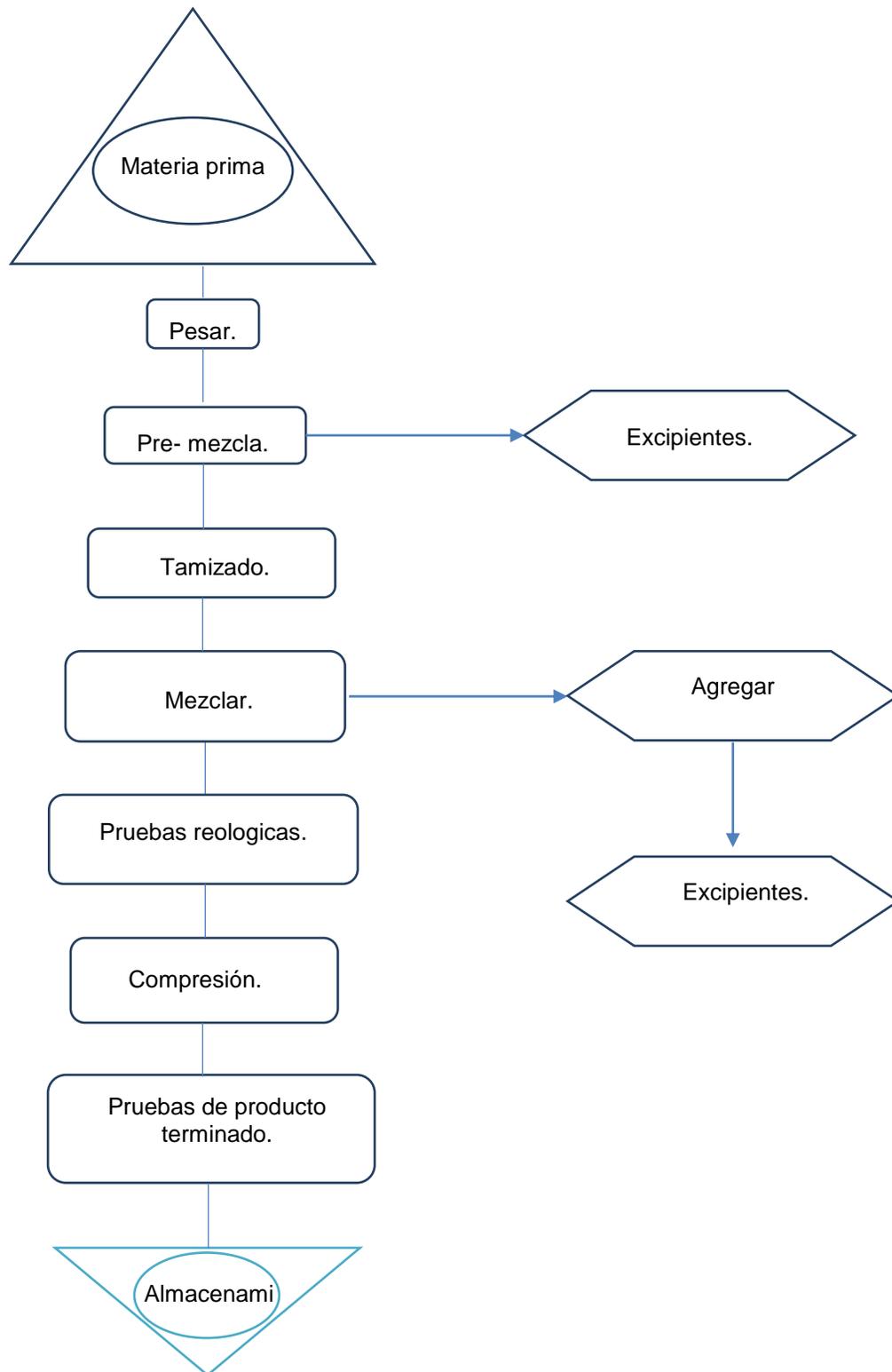
- Tamiz.
- Espátula.
- Beaker 50 ml.
- Embudo.
- Balanza Analítica JADEVER SNUG.
- Tableteadora STOK.
- Friabulador ERWEKA GmbH.
- Durómetro ERWEKA GmbH.
- Disolutor VARIAN.
- Balones de aforo de 50ml

Elaboración de la formulación.

Pasos del proceso Aplicado:

1. Pesada de los excipientes y Principio activo.
2. Tamizado y Mezclado en la primera etapa: Diluyente (lactosa), principio activo (difenhidramina) y Aglutinante (PVP). Mezcla por 5 minutos.
3. Incorporación del colorante (Rojo) en una cantidad específica de agua (10 ml) Mezcla y amasado húmedo para producir una masa húmeda suficientemente plástica.
4. Adicionar el absorbente (aerosil) y mezclar por 5 minutos
5. Adicionar el desintegrante (Almidón glicolato de sodio) y mezcla por 4 minutos
6. Adicionar el lubricante (estearato de magnesio) y mezcla por 3 minutos.
7. Realización de ensayos al polvo (Propiedades reológicas).
8. Compresión de tabletas por cada lote tableteadora STOK punzón número 7.
9. Ensayos a producto terminado.

Flujograma de proceso para la elaboracion de tabletas de defenhidramina 25 mg.



Pruebas reológicas del polvo.

- **Determinación de densidad: sin compactar y compactada:**

1. Pese 30 gramos de la mezcla.
2. Viértalas en una probeta y medir el volumen ocupado.
3. Si se muestran bordes dispares, se toma medida de los 4 costados y se calcula un valor promedio.
4. Aplicar la fórmula para determinar la densidad.
5. Aplique a la probeta 20 golpes suaves pero firmes, se mide nuevamente el volumen considerando el inciso 3 de este procedimiento y se determina la densidad nuevamente aplicando la fórmula.
6. Se repite el inciso 5 nuevamente. Determinó la densidad nuevamente si es diferente de la medida anterior se vuelve a repetir.
7. El procedimiento finalizó cuando obtuvimos una densidad constante la cual sería nuestra densidad compactada.

- **Angulo de reposo.**

1. Se coloca el embudo sobre una superficie plana.
2. Luego se coloca la mezcla completamente seca y se vierte dentro del embudo.
3. El embudo se levanta lentamente para ir construyendo la pila del material, pero siempre debe estar en contacto con la parte superior (cima) de la pila.
4. Se debe garantizar durante el ensayo que el embudo esté completamente vertical y el material caiga en el mismo punto.
5. Posteriormente se procede a medir la superficie si ahí variaciones se realiza un promedio.
6. Luego se mide la altura de la pendiente del polvo obtenida.
7. Y se aplica la fórmula del ángulo de reposo.

- **Velocidad de flujo.**

1. Pese 30 gramos de la mezcla obtenida.
2. Se colocó en un embudo tapándole el agujero de salida con un dedo.

3. Se procede a verter todo y se toma el tiempo que tomo verterlo completamente.
4. Y se determina la velocidad en gramos/min.

- **Indice de Carr o indice de compresibilidad.**

1. Se realizó primeramente la densidad aparente.
2. Luego la densidad compactada.
3. Posteriormente se aplicó la fórmula de índice de Carr.

- **Indice de Hausner.**

1. Se realizó la densidad aparente.
2. Luego la realizó la densidad compactada.
3. Y se aplicó la fórmula para índice de Hausner.

Pruebas de producto Terminado:

- **Peso Promedio.**

1. Se pesaron 10 tabletas de manera individual.
2. Con los datos obtenidos se realizó un promedio.
3. Se repitió el paso uno 2 veces más
4. Se verificó con la especificación para tabletas mayores de 80 mg.

- **Variación de peso.**

1. Se pesaron individualmete 10 tabletas se identificó una a una.
2. Se cálculo el peso promedio.
3. Posteriormente se realizó la desviación estándar.
4. Y se procedió a calcular el límite superior e inferior.
5. Esto se realizó por triplicado.

- **Dureza.**

1. Con la ayuda de un durómetro se procedió a medir la fuerza de 30 tabletas ya que se hizo por triplicado.

2. Primeramente 10 tabletas individualmente
3. Luego se registro las lecturas efectuadas por el durómetro.
4. Terminada las 30 tabletas se realizó el promedio.

- **Friabilidad.**

1. Se pesaron juntas 10 tabletas.
2. Luego se introdujo en el friabulador.
3. El cual estaba programado a 25 rpm y se dejo durante un período de 4 minutos.
4. Cuando se termino el tiempo se tomaron las tabletas se limpiaron y se procedieron a pesar juntas nuevamente.
5. Esto se realizó por triplicado.

- **Desintegración.**

1. Se colocó en cada uno de los seis tubos de la canastilla del aparato, una tableta. Y se colocó en cada tubo un disco.
2. Se procedió la operación utilizando como líquido de inmersión agua a 37 ± 2 °C.
3. Después de transcurridos 17 minutos se elevó la canastilla y se observó que el comprimido se había desintegrado.

- **Disolución.**

Preparación del estándar:

1. Se realizaron los cálculos previos para realizar el estándar.
2. Se peso la cantidad necesaria exacta de difenhridamnina.
3. Luego se agrego en un balón de aforo de 50 ml y se disolvió.
4. Luego se leyó en el espectrofotómetro a una longitud de onda 254 nm.

Preparación de la muestra

1. De la solución del estándar se tomó una alícuota de 5 ml.
2. Posterior a esto se agrego a un balón de aforo 50 ml y se mezcló.
3. Luego se leyó en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 254 nm.

Disolución en equipo:

1. Aparato 1 de canastilla a 100 rpm.
2. Medio agua: 500 mL para 6 vasos
3. Temperatura 37.5 C
4. Tiempo 30 minutos
5. Se colocó en cada canastilla 1 tableta se utilizaron un total de 6 por lotes.
6. Cumplido el tiempo determinado se tomó una alicuota de cada vaso y se determino la cantidad de difenhidramina disuelta usando el espectrofotómetro UV visible.

Lectura de las Alicuotas:

1. Con la ayuda de una jeringa se toma la muestra por cada vaso.
2. Se rotularon los recipientes del 1 al 6.
3. Luego se toma la muestra y se coloca en la celda.
4. Posteriormente se lee en el espectrofotómetro.
5. Se registran los resultados por lote.

Resultados.

En la tabla 10 de resultados de producto semiterminado, colocamos los lotes del 1 al 8 y podemos observar los resultados correspondientes a las especificaciones que decidimos elegir para tener la seguridad de tener un buen fluido de polvo y tener una buena compresión de acuerdo al sistema de selección pre-establecido. Ver tabla 10.

- **Producto semiterminado.**

Tabla 10.

Lote	Da (g/ml)	Dc (g/ml)	Angulo de reposo (°)	Velocidad de Flujo (g/min)	Indice de Carr (%)	Indice de Hausner
1	0.4761	0.625	31.34	90.222	16.62	1.1993
2	0.5882	0.7142	25.8352	240.12	81.88	2.4284
3	0.5128	0.7142	27.582	113.67	28.19	1.392
4	0.5	0.625	27.1258	65.982	20	1.25
5	0.5	0.7142	27.124	208.332	29	1.24
6	0.5405	0.625	26.2407	195.786	13	1.1563
7	0.606	0.7142	24.590	123.94	15	1.1785
8	0.625	0.7142	24.035	144.78	17	1.142

Elegimos los lotes 2,6,7,8 ya que estos son los que poseen los resultados que cumplen con las especificaciones estipuladas tanto por sus respectivas pruebas así como las elaboradas por los autores de este trabajo monográfico, que fueron elaboradas de acuerdo a los criterios de selección.

Tabla 11.

Controles	Especificación	Resultados	Observación
Lote 2.			
Densidad aparente	0.53-0.648 g/mL	0.588 g/mL	Cumple
Densidad compactada	0.622-0.76 g/mL	0.714 g/mL	Cumple
Angulo de reposo	24 - 45°	25.8352°	Cumple
Velocidad de flujo	130.85-221.93 g/min	240.12 g/min	No cumple
Indice de carr	5-22 %	81.88%	No cumple
Indice de hausner	1.09 - 1.25 g/mL	2.4284g/mL	No cumple
Lote 6			
Densidad aparente	0.53-0.648 g/mL	0.5405 g/mL	Cumple
Densidad compactada	0.622-0.76 g/mL	0.62 g/mL	Cumple
Angulo de reposo	24 - 45°	26.2°	Cumple
Velocidad de flujo	130.85-221.93 g/min	195.786 g/min	Cumple
Indice de carr	5-22%	13 %	Cumple
Indice de hausner	1.09 - 1.25 g/mL	1.1563g/mL	Cumple
Lote 7			
Densidad aparente	0.53-0.648 g/mL	0.606 g/mL	Cumple
Densidad compactada	0.622-0.76 g/mL	0.714 g/mL	Cumple
Angulo de reposo	24 - 45°	24.59 °	Cumple
Velocidad de flujo	130.85-221.93 g/min	123.94 g/min	No Cumple
Indice de carr	5-22%	15%	Cumple
Indice de hausner	1.09 - 1.25 g/mL	1.1785 g/mL	Cumple
Lote 8			
Densidad aparente	0.53-0.648 g/mL	0.625 g/mL	Cumple
Densidad compactada	0.622-0.76 g/mL	0.714 g/mL	Cumple
Angulo de reposo	24 - 45°	24.03 °	Cumple
Velocidad de flujo	130.85-221.93 g/min	144.78 g/min	Cumple
Indice de carr	5-22%	17%	Cumple
Indice de hausner	1.09 - 1.25 g/mL	1.1427g/mL	Cumple

Procedimos a realizarle los controles que estipula el reglamento técnico centroamericano, (RTCA) que son los que se le deben de realizar a los comprimidos para asegurar la calidad del producto terminado, y dentro de los cuales elegimos los siguientes que fueron los mas adecuados a nuestro producto. Ver **Tabla 12**

Controles	Especificación	Resultados	Observación
Lote 2			
Peso y variación de peso	115.625-134.375mg	125.16 ±3.9756	Cumple
Friabilidad	Menor de 1%	0.5333 ± 0.1953	Cumple
Dureza	37 N- 43N	46.56 N ± 5.11	No Cumple
Desintegración	Menor a 30 min	17.33 min ± 2.0548	Cumple
Disolución	No < de 80% (Q)	124.8% ± 11.76%	Cumple
Lote 6			
Peso y variación de peso	115.625-134.375mg	125.16 ± 3.2871	Cumple
Friabilidad	Menor de 1%	0.6666 ± 0.1885	Cumple
Dureza	37 N- 43N	41.7 N ± 6.65	Cumple
Desintegración	Menor a 30 min	17.33 min ± 1.6996	Cumple
Disolución	No < de 80% (Q)	106.86% ± 16.87%	Cumple
Lote 7			
Peso y variación de peso	115.625-134.375mg	122.5 ± 3.3541	Cumple
Friabilidad	Menor de 1%	0.8433 ± 0.3030	Cumple
Dureza	37 N- 43N	25.53 N ± 5.05	No cumple
Desintegración	Menor a 30 min	12.33 min ± 2.0548	Cumple
Disolución	No < de 80% (Q)	125.5% ± 8.55%	Cumple
Lote 8			
Peso y variación de peso	115.625-134.375mg	124.33 ± 4.0276	Cumple
Friabilidad	Menor de 1%	0.8033 ± 0.0047	Cumple
Dureza	37 N- 43N	74.8 N ± 7.54	No cumple
Desintegración	Menor a 30 min	8.33 min ± 1.2472	Cumple
Disolución	No < de 80% (Q)	112.11% ± 3.52%	Cumple

Análisis Resultados.

Según el reglamento técnico Centroamericano para garantizar la calidad de los productos terminados se les debe de realizar los siguientes controles: Características organolépticas, Peso promedio, Friabilidad, Fuerza de ruptura, Desintegración, Variación de Peso, Uniformidad de Contenido y Disolución.

Se analizaron los requerimientos de los comprimidos, requerimientos que el formulador compara con la especificaciones en las que están basados los controles en la RTCA.

Observamos que en la tabla 10 se encuentran todos los resultados de las pruebas realizadas a los 8 lotes en producto semiterminado, en la tabla 11 tenemos los 4 lotes que han sido previamente seleccionados porque cumplen con las mejores características de granulado y de flujo, para que se de inicio y se lleve a cabo el proceso lo cual fueron apartados del resto de lotes que no han cumplido en su mayoría, siendo las pruebas reológicas determinantes: el índice de Carr y Hausner, y los controles establecidos tales como: Características organolépticas, Peso promedio, Friabilidad, Fuerza de ruptura, Desintegración, Variación de Peso, Uniformidad de Contenido y Disolución.

- En la tabla 12 de producto terminado podemos observar el resultado de todos los lotes que cumplen con el peso y friabilidad, según las especificaciones estipuladas para que un producto terminado cumpla con la calidad, en cambio para el ensayo de dureza, los resultados solo son favorables para el lote 6, para la prueba de desintegración los lotes están dentro del rango de menos de 30 minutos es decir, pasan dicha prueba y en el ensayo de disolución los 4 lotes están dentro del rango, resaltando el Lote N° 6 la más aceptable de las formulaciones realizadas, a diferencia de los demás lotes que no cumplen con la dureza, es decir es la más idónea para una producción a gran escala por cumplir con todas las especificaciones del Aseguramiento de control de la calidad basadas en el RTCA.

Conclusión.

De las 8 formulaciones se logro obtener una que cumple con las especificaciones. Dicha fórmula es el lote N^o. 6.

Se realizaron los controles físico-químicos tanto en polvo determinándose la densidad, tanto compactada como sin compactar, ángulo de reposo, velocidad de fluidez, índice de car; así como también al producto terminado al cual se le determinó peso, variación de peso, dureza, friabilidad, desintegración y disolución.

Se elaboraron 8 formulaciones, de las cuales 4 fueron descartadas en producto semielaborado por incumplir algunas de las especificaciones para producto intermedio, de las 4 restantes fueron llevadas hasta producto terminado obteniéndose de estas 4 una formulación que cumple con todas las especificaciones que se requerian para nuestro producto, considerandose esta formulación como la más adecuada para su proceso en los laboratorios Mauricio Díaz Muller.

En esta modificación del proceso de elaboración se observó que tienen especial preponderancia en la obtención de los resultados, tanto el aglutinante, como el desintegrante y el absorbente de humedad, que nos garantizó obtener un % de humedad adecuado para una compresión que podría considerarse directa.

Se observó que el método es rápido y sencillo, garantizandose un ahorro tanto en tiempo de proceso como en gastos de energía. Estos dos factores son claves en la manufactura de formas sólida como son las tabletas.

Recomendaciones.

- Se recomienda emplear el método MADG para la producción de otras formas farmacéuticas elaboradas por vía húmeda, ya que este método es económico y rápido.
- Se recomienda realizar otra producción del lote número 6 para obtener más muestras y realizar la comparación con el primero que se realizó.
- Incentivar al laboratorio Mauricio Diaz Miuller, informando acerca de las ventajas que tiene este proceso de producción.(MAGD)
- Realizar comprimidos de diferentes tipos de principios activos ya que este proceso es idóneo rápido,económico y puede utilizarse con API.
- Se recomienda utilizar más este método ya que se usa muy poca agua lo cual es un medio muy favorable en la industria farmacéutica y este es un recurso no renovable que contribuye con el ambiente.
- Programar un estudio de estabilidad de los comprimidos de difenhidramina 25 mg una vez empleado el metodo MADG.

Bibliografía:

1. Bergman R., Johansson M.E., Lundstedt T., Seifert E., Aberg, J. 1998. Optimization of a granulation and tableting process by sequential design and multivariate analysis. *Chemometrics and Intelligent Systems*.
2. BEE, T. Y OTROS. 2010 *Revista Pharmaceutical Technology en Español., Estrategias de solubilización., No. 10., Vol 8., Toluca – México.*
3. Fauli Trillo, C 1999: *Tratado de Farmacia Galénica.* Luzan SA ED. Madrid.
4. Furnaleto S., Orlandini S., Mura P., Sergent M., Pinzauti S. 2003. How experimental design can improve the validation process. *Studies in pharmaceutical analysis. Analytical and Bioanalytical Chemistry.*
5. García Sánchez, M. J. y Santos Buelga 1999: “Formas orales sólidas (I, II y DII)”. En *Monografías Galénicas.* Laboratorios Glaxo. Madrid
6. Gennaro AR. (Ed.) *Remington 2000: The Science and Practice of Pharmacy.* 20.^a ed. Easton: Mack Publishing Company.
7. *Handbook of pharmaceutical excipients, 2012 7th end London, Pharmaceutial.*
8. HERNÁNDEZ, F., 2001 *Revista Premédica, Notas galénicas de comprimidos., No. 1, Vol. 2., Madrid.*
9. ISMAT, J., Y OTROS., 2014 *Revista Pharmaceutical Technology., Guía para la selección de excipientes y equipo y para el desarrollo de la formulación., No. 6, Vol 7., 2010., Barcelona – España.*
10. Jose Luis Vila jato, 2008 *Tecnología Farmacéutica, formas farmacéuticas volumenII.*

11. King, R. E. y Schwart, J. B.; 2001 "Formas farmacéuticas sólidas orales". En Remington. Farmacia. Vol 2. Medica Panamericana. Buenos Aires.
12. Le Hir A. Farmacia galénica. Barcelona: Masson; 1999. Vila Jato JL. Tecnología farmacéutica. Vol. I: Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas. Madrid.
13. Moisture-Activated Dry Granulation, 2009 —Part I: A Guide to Excipient and Equipment Selection and Formulation Development.
14. Moisture-Activated Dry Granulation Mar 07, 2011 By Ismat Ullah Pharmaceutical Technology Europe Volume 23, Madrid.
15. Moisture-Activated Dry Granulation Part II: 2012, The Effects of Formulation. Ingredients and Manufacturing-Process Variables on Granulation Quality Attributes, In this article, the authors evaluated the effects of the granulating binder level, binder type, water amount, and water-droplet size on the MADG process.
16. MONTALVO, E., Introducción a la Tecnología Farmacéutica. 2003, S. ed., Quito - Ecuador., Editorial UCE.
17. Muñoz Escalona Pavón. (2008, Noviembre 24). "Control de Calidad". Máster de Organización Industrial y Gestión de Empresas. Mexico.
18. ROWE, RAYMOND & SHESKE. 2005, The Handbook of Pharmaceutical Excipients. Quinta Edición: EEUU: APhA.
19. Summers, M., Aulton, M. (2009) Granulación. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. Elsevier (Ed). Capítulo 25 pp 368-378.

20. Vila, J.L. (2005) Tecnología farmacéutica. Vol. II: Formas farmacéuticas. Síntesis (Ed). Madrid. Capítulo 2 pp 55-157.