



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
NICARAGUA,  
MANAGUA  
UNAN-MANAGUA

**FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERIA**  
**DEPARTAMENTO DE QUIMICA**  
**CARRERA: QUIMICA FARMACEUTICA**

**MONOGRAFIA PARA OPTAR EL TITULO DE LIC. QUIMICA  
FARMACÉUTICA**

**TÍTULO:**

**Diseño de la formula cualitativa-cuantitativa del excipiente multipropósito para comprimidos por el método de granulación en seco activado por la humedad. Laboratorio de Tecnología farmacéutica, UNAN-Managua. Enero-  
Octubre 2019**

**Autores:**

Bra. Heydi Juanita Alvarado Avendaña

Bra. Cristhian Rosely González García

Br. Maynor José Palacio Arias

**Tutor:**

Dr. José Calero

**Asesor Metodológico:**

MSc. Sergio Ramírez

Managua, Noviembre 2019

“Año de la reconciliación”

## DEDICATORIA

A **Dios**, por ser mi guía y fortaleza, Quien me ha demostrado su fuente de amor, misericordia y sabiduría para poder alcanzar cada meta propuesta y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio

A **mis padres**, por su apoyo incondicional, por la educación y los valores morales que hoy me hacen ser una persona de bien y la motivación a alcanzar este admirable logro

A **mis Hermanos**, quienes me incentivaron y me ayudaron a culminar la carrera.

A **mi familia**, amigos, Maestros y en especial al **Dr. José Calero** por ser parte de este proceso y sobre todo por haberme transmitido los conocimientos obtenidos y haberme llevado paso a paso al aprendizaje.

**Heydi Juanita Alvarado Avendaña**

## **DEDICATORIA**

Dedico este trabajo primeramente a Dios, quien me dio la vida, la sabiduría y paciencia para concluir este trabajo monográfico.

A mis padres, por ser mi mayor fuente de inspiración, por estar conmigo en cada obstáculo a lo largo de mi vida y mi carrera, por sus sacrificios, consejos y por su dedicación como padres ejemplares cada día, del cual ahora concluyo este logro.

A Heydi Avendaña y Cristhian González por ser mis compañeras y amigas de esta monografía por su esfuerzo, dedicación y su colaboración a lo largo de toda la investigación y que juntos logramos con perseverancia concluir el presente trabajo.

A mis amigos y familiares quienes de una u otra manera siempre me apoyaron en las buenas y las malas por sus buenos deseos y consejos del que solo me resta decirles gracias a cada uno por estar siempre a mi lado.

**Maynor José Palacio Arias**

## DEDICATORIA

A **DIOS**, por bendecirnos la vida y por ser fuente de inspiración y dar la fuerza para obtener nuestros anhelos más deseados.

A mis padres, **Manuel Salvador González** y **Rosa Elena García** por ser mis pilares fundamentales en este proceso que con su amor, trabajo, sacrificio y dedicación en todos estos años. GRACIAS a ustedes he logrado llegar hasta aquí que con su ejemplo que me han brindado y me han inculcados buenos valores para ser una persona de bien

A mis hermanos, **Madelly**, **Roxana** y **Manuel** por estar presentes en cada uno de mis logros y ser parte de mis enseñanzas.

A todos mis maestros que fueron importantes ya que compartieron sus conocimientos en este camino de preparación profesional.

A mis amigos que son piezas primordiales en este desarrollo y aprendizaje profesional, por el apoyo y amistad principalmente; en especial a **Heydi** y **Maynor** por aceptar y confiar en mí para ser parte de este trabajo y poder ser útil.

**Cristhian Rosely González García**

## **AGRADECIMIENTOS**

Principalmente a DIOS por sus bendiciones, guiarnos a lo largo de nuestra existencia y sabiduría para culminar con éxito nuestras metas propuestas.

A nuestros padres que son pilar fundamental y apoyo incondicional en nuestro proceso profesional.

Nuestro tutor **Dr. José Calero M.** gracias por su paciencia, sus conocimientos y trayectoria ha sabido guiarnos en este camino para culminar con éxito.

A **MSc. Sergio Ramírez** por su dedicación y confianza en la orientación lo que ha sido fundamental para lograr concluir este trabajo.

A **Lic. Ileana Ortiz** por su apoyo desinteresado para el uso del laboratorio de tecnología farmacéutica para la elaboración de este trabajo.

A todos nuestros amigos, maestros y familiares que han estado presentes y que han sido pieza fundamental para culminar con éxito profesionalmente.

*“El agradecimiento es la parte principal de un hombre de bien”*

**FRANCISCO DE QUEVEDO**

## CARTA AVALADA POR EL TUTOR

Managua, de Agosto de 2019

Dirigido a:

Dir. Dpto. de Química

Unan-Managua

Tengo el agrado de dirigirme a ustedes, miembros que conforman el comité Directivo y Organizador para expresarle mis cordiales saludos y a su vez manifestar a través de la presente, yo José Calero Montoya en calidad de tutor del trabajo de Grado titulado **“Diseño de la formula cualitativa-cuantitativa del excipiente multipropósito para comprimidos por el método de granulación en seco activado por la humedad realizado en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica UNAN-Managua. Enero-October 2019”**

Ha sido realizada con legitimidad por los bachilleres con número de carnet Heydi Juanita Alvarado Avendaña 12040360, Maynor José Palacio Arias 12045551 y Cristhian Rosely González García 12041745 para optar al título de Licenciado en Química Farmacéutica.

Considero que dicho trabajo investigativo reúne los requisitos y expectativas suficientes para ser sometidos a presentación pública y evaluación por parte del jurado examinador que se designe y con los requisitos y méritos suficientes para su aprobación.

No omito manifestar que este trabajo tecnológico es de gran importancia para la industria por los problemas que presentan algunos activos con la característica de ser escasamente solubles en agua y la poca compresibilidad que poseen.

Atentamente,

---

Dr. José Calero M.  
Departamento de Química  
*UNAN-Managua*

## RESUMEN

**Palabras claves:** granulación, excipiente multipropósito, forma farmacéutica, formulaciones, comprimidos, controles

El desarrollo de las formulaciones es una forma de demostrar los conocimientos, métodos y los procesos con el fin de lograr la elaboración de un producto que contenga las necesidades para la cual será usado.

Este trabajo monográfico tiene como objetivo diseñar la fórmula cuali-cuantitativa para el excipiente multipropósito en comprimidos por el método de granulación en seco activado por la humedad para la búsqueda de nuevos excipientes para el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas que mejoren la eficacia en costo (disminución de números de formulaciones) y tiempo (disminución de etapas de procesamiento).

Las industrias farmacéuticas tienden a utilizar métodos alternativos simples, que mejoren la eficacia con el propósito de tener una adecuada formulación y rigurosos controles físicos/reológicos durante el método para la elaboración de comprimidos.

Se realizaron 8 formulaciones, conteniendo 300 g cada una de las formulaciones, 200g de cada formulación para proceder la evaluación de los componentes por triplicados, luego 100 g del granulado para realizar 200 comprimidos de estos tomar 10 comprimidos para realizar su debidos controles por triplicado.

Se obtuvo la mejor formulación de acuerdo al diseño factorial de experimento. Consiguiendo, la formulación número 1 con los mejores resultados: Angulo de reposo velocidad de fluidez 300-400 g/min, densidad aparente 0,37-0,47 g/mL, Densidad por asentamiento 0,51-0,58 g/mL, Friabilidad  $\leq 1\%$ , Fuerza de ruptura 7,5 kgf y Desintegración  $\leq 5$  min. Los parámetros de calidad evaluados están en el rango de valores establecidos por normativas internacionales descritos en USP 36.

# INDICE

## DEDICATORIA

## AGRADECIMIENTOS

## CARTA AVALADA POR EL TUTOR

## RESUMEN

### 1. ASPECTOS GENERALES

1.1.	INTRODUCCIÓN .....	1
1.2.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	2
1.3.	JUSTIFICACIÓN.....	3
1.4.	OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN .....	4

### 2. MARCO REFERENCIAL

2.1.	ANTECEDENTES .....	5
2.2.	MARCO TEÓRICO .....	7
2.2.1.	COMPRIMIDOS .....	7
2.2.2.	CLASIFICACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS .....	7
2.2.2.1.	<i>Comprimidos de administración por vía per oral</i> .....	7
2.2.2.2.	<i>Comprimidos de administración por otras vías:</i> .....	8
2.2.3.	VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS COMPRIMIDOS .....	9
2.2.3.1.	<i>Ventajas</i> .....	9
2.2.3.2.	<i>Desventajas:</i> .....	9
2.2.4.	COMPONENTES DE LOS COMPRIMIDOS .....	9
2.2.4.1.	<i>Ingrediente Activo Farmacéutico</i> .....	9
2.2.4.2.	<i>Excipientes Farmacéuticos</i> .....	10
2.2.4.3.	<i>Excipientes para la obtención de los comprimidos</i> .....	10
2.2.5.	CLASIFICACIÓN DE LAS FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS SEGÚN LA USP (2013).....	10
2.2.5.1.	<i>Tabletas</i> .....	10
2.2.5.2.	<i>Polvos farmacéuticos</i> .....	11
2.2.6.	LISTA DE EXCIPIENTES AGRUPADOS POR CATEGORÍA FUNCIONAL. ....	12
2.2.6.1.	<i>Lubricantes</i> .....	12
2.2.6.2.	<i>Desintegrantes</i> .....	12
2.2.6.3.	<i>Aglutinantes</i> .....	14
2.2.6.4.	<i>Diluentes</i> .....	15
2.2.6.5.	<i>Absorbentes</i> .....	15
2.2.7.	FORMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA .....	15
2.2.8.	DISEÑO FACTORIAL 2K.....	16
2.2.9.	CONTROLES SEGÚN MARADIAGA & MATAMOROS TRUJILLO (2005).....	16
2.2.9.1.	<i>Compatibilidad o compresibilidad</i> .....	16
2.2.9.2.	FORMA Y TAMAÑO DE LA PARTÍCULA.....	17
2.3.	PRUEBAS FÍSICAS .....	17
2.3.1.	<i>Ángulo de reposo</i> .....	17
2.3.2.	<i>Velocidad de Flujo</i> .....	18
2.3.3.	<i>Densidad</i> .....	18
2.3.3.2.	<i>Densidad por asentamiento</i> .....	19
2.3.4.	<i>Índice de compresibilidad e Índice de Hausner</i> .....	20
2.4.	CONTROLES REOLÓGICOS Y/O MECÁNICOS .....	21
2.4.1.	<i>Peso</i> .....	21
2.4.2.	<i>Variación de peso</i> .....	21

2.4.3.	<i>Desintegración</i> .....	22
2.4.4.	<i>Fuerza de ruptura</i> .....	22
2.4.5.	<i>Friabilidad</i> .....	22
2.5.	EXCIPIENTE MULTIPROPÓSITO .....	22
2.5.1.	<i>Funcionalidad y utilización de los excipientes multipropósito</i> .....	23
2.5.2.	<i>Características de los excipientes multipropósito</i> .....	23
2.6.	PRINCIPALES EXCIPIENTES MULTIPROPÓSITO EN EL MERCADO INTERNACIONAL.....	24
2.6.1.	<i>Cellactose</i> .....	24
2.6.2.	<i>Microcelac</i> .....	25
2.6.3.	<i>Prosolv</i> .....	25
2.6.4.	<i>StarLac</i> .....	26
2.6.5.	<i>CombiLac</i> .....	27
2.7.	MÉTODOS DE FABRICACIÓN PARA COMPRIMIDOS .....	28
2.7.1.	<i>Granulación</i> .....	28
2.7.2.	<i>Compresión Directa</i> .....	28
2.7.3.	<i>Compresión vía seca (Granulación vía seca)</i> .....	29
2.7.4.	<i>Granulación por vía húmeda</i> .....	30
2.7.5.	<i>Granulación en seco activado por la humedad (MADG)</i> .....	31
<b>3.</b>	<b>HIPOTESIS</b> .....	<b>34</b>
<b>4.</b>	<b>DISEÑO METODOLÓGICO</b>	
4.1.	DESCRIPCIÓN DEL ÁMBITO DE ESTUDIO .....	35
4.2.	TIPO DE ESTUDIO .....	35
4.3.	POBLACIÓN Y MUESTRA.....	35
4.3.1.	<i>Población</i> .....	35
4.3.2.	<i>Muestra</i> .....	35
4.6.	VARIABLES .....	36
4.6.1.	<i>Variables Independientes</i> .....	36
4.6.2.	<i>Variables Dependientes</i> .....	36
4.7.	OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES .....	37
4.8.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	39
4.8.1.	<i>Materiales para recolectar la información</i> .....	39
4.8.2.	<i>Materiales para procesar la información</i> .....	39
4.8.3.	<i>Instrumentos, materiales y equipos</i> .....	39
4.8.4.	<i>Métodos a utilizar</i> .....	40
4.8.5.	<i>Elaboración del excipiente MADG</i> .....	42
4.8.6.	<i>Pruebas Físicas y/o Reológicas</i> .....	42
<b>5.</b>	<b>ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS</b>	
FIGURA 5.2.	FLUJOGRAMA DEL PROCESO DE ELABORACIÓN DE LAS 8 FORMULACIONES DEL ESTUDIO .....	48
5.2.	APLICACIÓN DE LOS CONTROLES QUE PERMITIERON SELECCIONAR LA FORMULACIÓN QUE PRESENTO LAS MEJORES PROPIEDADES TECNOLÓGICAS. ....	49
5.3.	ANÁLISIS DE ACUERDO A LOS FACTORES QUE AFECTAN EL ESTUDIO UTILIZANDO EL SOFTWARE “DESIGN EXPERT” .....	57
5.3.1.	<i>Angulo de reposo: interacción entre Absorbente de humedad y Desintegrantes</i> .....	57
5.3.2.	<i>Velocidad de fluidez: Interacción entre Absorbente de humedad y Desintegrantes</i> .....	58
5.3.3.	<i>Densidad Aparente: interaccion entre Aglutinante y Desintegrantes</i> .....	59
5.3.4.	<i>Densidad por Asentamiento: Interaccion entre Aglutinante y Desintegrantes</i> .....	60
5.3.5.	<i>Friabilidad: Influencia del factor Desintegrante sobre la friabilidad de los comprimidos</i> ...	61
5.3.7.	<i>Desintegración: Interacción entre Aglutinante y Absorbente de humedad</i> .....	63
5.4.	PARA CORROBORAR EL PROCESO DEL COMPRIMIDO SE HICIERON LOS SIGUIENTES ANÁLISIS .....	64
5.4.1.	<i>Granulometría</i> .....	64

5.4.2. Variación de peso.....	65
<b>6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	
6.1. CONCLUSIONES.....	64
6.2. RECOMENDACIONES .....	65
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>66</b>
<b>GLOSARIO .....</b>	<b>68</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>70</b>

## INDICE DE TABLA

TABLA 2.2.1 REQUERIMIENTOS BÁSICOS DE LAS MEZCLAS .....	11
TABLA 2.2.2 PROPIEDADES DE FLUJO .....	18
TABLA 2.2.3 ESCALA DE FLUIDEZ .....	20
TABLA 2.2.4. LÍMITES DE ACEPTACIÓN EN LA VARIACIÓN DE PESO DE COMPRIMIDOS ESTABLECIDOS POR LA FARMACOPEA EUROPEA.....	21
TABLA 4.2. INSTRUMENTOS.....	39
TABLA 4.3 APARATOS.....	40
TABLA 5.1. FACTORES DE LA FORMULACIÓN Y SUS NIVELES .....	45
TABLA 5.2. CONCENTRACIONES DE LAS FORMULACIONES CON SUS FACTORES Y EN SUS NIVELES.....	46
TABLA 5.3. DISEÑO EXPERIMENTAL FACTORIAL.....	46
TABLA 5.4. INFLUENCIA DE FACTORES PRINCIPALES Y SUS INTERACCIONES.....	47
TABLA 5.5 CANTIDADES TOTALES EN GRAMOS PARA CADA UNA DE LAS FORMULACIONES .....	47
TABLA 5.6. FORMULACIÓN 1 .....	49
TABLA 4.7. FORMULACIÓN 2 .....	50
TABLA 5.8. FORMULACIÓN 3 .....	51
TABLA 5.9. FORMULACIÓN 4 .....	52
TABLA 5.10. FORMULACIÓN 5 .....	53
TABLA 5.11. FORMULACIÓN 6.....	54
TABLA 5.12. FORMULACIÓN 7 .....	55
TABLA 5.13. FORMULACIÓN 8 .....	56

# **CAPITULO I**

## **ASPECTOS GENERALES**



## 1. Aspectos Generales

### 1.1. Introducción

El Excipiente multipropósito representa los procesamiento únicos combinando dos o más funciones los cuales se han procesado o coprocesado para mejorar, aumentar propiedades ya existentes o para dar nuevas funcionalidades a excipientes que no las poseen.

El método de granulación en seco activado por la humedad es un proceso de granulación, donde se ocupa la humedad (Agua) para activar la formación del granulo sin requerir aire caliente para el secado, resultando así un granulado uniforme, de libre flujo y compactibles, lo cual confieren a la formulación final una serie de propiedades tecnológicas adecuadas para dar lugar a comprimidos estables y de calidad.

En Nicaragua, los métodos más utilizados para comprimidos es la Compresión directa y la Granulación húmeda, ambos poseen ciertas propiedades, pero no garantizan un comportamiento adecuado. Ciertos inconvenientes que generan estos métodos pueden ser mejorados por granulación en seco activado por la humedad puesto que, es una metodología con pocas etapas de proceso lo que hace que requiera prácticamente menos tiempo que los convencionales.

Esta investigación consistió en obtener un excipiente multipropósito a través del sistema diseño factorial de experimento  $2^3$ , lo que implica ensayos de 8 formulaciones, permitiendo seleccionar la formulación que resulte con las mejores propiedades tecnológicas.

Este se caracterizó mediante la realización de controles físicos/reologicos, utilizando como referencia la farmacopea de los Estados Unidos de américa (USP 36), Handbook, el Manual de Tecnología Farmacéutica y el Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA).



## 1.2. Planteamiento del problema

Es evidente que la industria farmacéutica esté en constante búsqueda de nuevos excipientes que permitan el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas y mejoren la eficiencia en costo (disminución de número de formulaciones) y tiempo (menos etapas de procesamiento).

Los procesos de granulación más comunes para la producción de dosificaciones solidas son: granulación en húmedo, granulación en seco y compresión directa a pesar de su popularidad cada uno de los procesos plantean preocupaciones en el proceso debido a un alto índice de fluidez, propiedades de cohesión, alto índice de reproceso, mayor transferencia de energía, falta de lubricación y una disminución del índice de disolución.

No obstante, estos se ven afectados por elevados componentes en las formulaciones que por su característica no contribuye al mejoramiento de la calidad en procesos y producto terminado.

Ante esta problemática ¿De qué manera se puede elaborar un excipiente multipropósito para comprimidos por el método alternativo granulación en seco activado por la humedad para comprimidos?



### 1.3. Justificación

Las industrias farmacéuticas tienden a utilizar métodos alternativos, simples y eficaces, que mejoren la eficacia que los acabados por otro tipo de granulaciones, sin embargo, hay que considerar que para tal propósito se debe tener una adecuada formulación y rigurosos controles físicos/reológicos durante la adaptación de este método en la elaboración de comprimidos para garantizar reproducibilidad de la metodología a nivel industrial.

No obstante, los excipientes multipropósitos cumplen varios objetivos en una formulación y se consideran particularmente relevantes para responder a los desafíos cada vez más complejos en el desarrollo de productos y fármacos nuevos.

Los excipientes utilizados con características diferentes tienen escasas propiedades de disgregación es por eso que se procesan con una elevada porosidad y buenas propiedades de humectación estos atributos, incrementan la absorción del agua y en consecuencia ayudan a la disgregación del comprimido.

El desarrollo de estas combinaciones ayuda a mejorar el comportamiento de la compactación, propiedades de flujo, sensibilidad a la humedad y sensibilidad al lubricante aporta también, a la mejora y simplificación eficaz de formulaciones con un mayor rendimiento efectivo en proceso con el método alternativo granulación en seco activado por la humedad siendo mucho más rápido y económico.



## 1.4. Objetivos de Investigación

### Objetivo general

Diseñar la formula cuali-cuantitativa para el excipiente multipropósito en comprimidos por el método de granulación en seco activado por la húmeda, en el laboratorio de tecnología farmacéutica UNAN-Managua.

### Objetivos específicos

- a. Seleccionar los excipientes adecuados para la formulación del excipiente multipropósito
- b. Establecer a través del sistema factorial de experimento  $2^k$  las posibles formulaciones cuali-cuantitativa para el excipiente multipropósito
- c. Utilizar el método alternativo granulación en seco activado por la humedad para la elaboración del excipiente multipropósito
- d. Aplicar controles según la USP 36, que permitan seleccionar la formulación que presente las mejores propiedades tecnológicas.

A decorative graphic consisting of several overlapping, wavy blue lines that create a sense of motion and depth, centered horizontally and extending across the width of the page.

# **CAPITULO II**

## **MARCO REFERENCIAL**



## 2. Marco Referencial

### 2.1. Antecedentes

El diseño de un excipiente multipropósito representa un proceso para mejorar o aumentar propiedades ya existentes y dar nuevas funcionalidades a excipientes que no la poseen.

Para la demostración de los resultados obtenidos fue necesaria la revisión de investigaciones relacionadas a la presente monografía:

- **Internacionales:**

1. Por otro lado Calero Almeida (2016) realizó un estudio de “Influencia De La Granulación En Seco - Activada Por Humedad” (Madg “Moisture-Activated Dry Granulation”) En La Intercambiabilidad In Vitro De Comprimidos De Naproxeno Sódico”, en la Universidad Central del Ecuador, concluyendo que la metodología de la “Granulación en seco activada por humedad” (MADG - Moisture-Activated Dry Granulation)”, determina que es una técnica simple, económica, y que además de permitir ahorrar tiempo, es un proceso con alta factibilidad de operación, que puede ser elaborado en los equipos existentes en la planta de fabricación, previo aprobación de los estudios de estabilidad.

También se realizó los controles organolépticos, físicos, químicos y microbiológicos señalados en la Farmacopea – USP 37 para los comprimidos de Naproxeno sódico elaborados por el proceso de granulación seco activado por la humedad, los cuales cumplen satisfactoriamente con las especificaciones de calidad establecidos para el proceso de manufactura y producto terminado.

2. Un estudio realizado por Janeta Hipo (2014), acerca de un “Diseño y caracterización de una formulación para comprimidos de *peumus boldus* mediante la aplicación de la técnica granulación seca activada por humedad (Madg Moisture Actives Dry Granulation).” En la Escuela Superior Politécnica De Chimborazo – Ecuador, concluyen que mediante la aplicación novedosa del MADG y mediante estudios farmacotécnico de las formulaciones



realizadas se pudo obtener gránulos con muy buena capacidad de flujo y compresibilidad, que satisface los requisitos de calidad establecidos.

Así mismo, en base a los resultados experimentales obtenidos concluyo que el diseño de las formulaciones por el proceso de MADG con dispersión solida es una buena alternativa tecnológica para sustituir los métodos de granulación convencional, el proceso implicó un paso corto de secado, mejora de proceso, disminuye costos de producción, energía, tiempos de proceso y equipo, es un proceso más rápido que la granulación húmeda que se utiliza comúnmente en la industria farmacéutica.

- **Nacionales:**

3. Según Roque (2010), quien hizo la “Elaboración y Evaluación de un Excipiente Multifuncional en Comprimidos de Diclofenac Sódico de 50 mg” en la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua (UNAN-LEÓN), concluyo que mediante la utilización del diseño experimental  $3^2$ , con un numero de 9 formulaciones, se logró obtener un excipiente multifuncional, compuesta por un 5% de glicolato de sodio de almidón y un 80% de celulosa microcristalina cumpliendo con las características requeridas y exigibles a un buen excipiente para compresión directa y que cumplió los parámetros farmacotécnicos evaluados en los comprimidos de Diclofenac sódico 50 mg.
4. Actualmente, en Nicaragua y en la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua UNAN-Managua, no existen evidencias documentadas de estudios equivalentes que impliquen la elaboración de excipientes multipropósito por el método de granulación seca activada por la humedad (MADG), siendo así, los pioneros en realizar este tipo de estudio investigativo, puesto que, contribuirá a ampliar al desarrollo de investigaciones de nuevas formulaciones para la generaciones futuras.



## 2.2. Marco Teórico

La tecnología farmacéutica se ocupa de todos los aspectos relacionados con el diseño, la elaboración y evaluación de las formas de dosificación de los medicamentos. (Farmacopea Europea 8.0, 2008, pág. 15)

### 2.2.1. Comprimidos

Según el texto oficial de la Real Farmacopea Española, en el manual de tecnología farmacéutica ellos definen comprimidos como “preparaciones sólidas, cada una de las cuales contiene una dosis única de uno o más principios activos, que se obtienen aglomerando por compresión un volumen constante de partículas y están destinados a la administración por vía oral” (Lozano, Córdoba, & Córdoba, 2012, pág. 293).

La gran mayoría de comprimidos que se diseñan y fabrican van destinados a esta vía y con una variedad de excipientes, estos excipientes pueden incluir: diluentes sólidos, diluentes, agentes de desintegración, lubricantes y deslizantes. Asimismo, pueden estar presentes de colorantes, saborizantes y agentes edulcorantes.

Otras sustancias importantes que contienen los comprimidos son absorbentes, encargadas de controlar la humedad y estabilizar el medicamento, evitando los grumos en el mismo. También, aglutinadores, que ayudan a mantener la forma del comprimido y su textura con el tiempo para que no se fracture con el movimiento ni las vibraciones (Lozano, Córdoba, & Córdoba, 2012, pág. 296).

### 2.2.2. Clasificación de los comprimidos

#### 2.2.2.1. Comprimidos de administración por vía per oral

##### a. Comprimidos de liberación inmediata:

- Antes de su administración: efervescentes, solubles y dispersables
- Después de su administración: convencionales o disgregables, sublinguales, masticables, bucodispersables.



**b. Comprimidos de liberación sostenida o ampliada:**

- Según se deglutan o no (para chupar y bioadhesivos sobre la mucosa bucal).
- Según el patrón de liberación, esta puede ser continua, con tránsito gástrico prolongado (flotantes o bioadhesivos) o con tránsito gástrico sin modificar, o pulsátil, múltiples (multicapas o con núcleo) u otros.
- Según el mecanismo de liberación del fármaco: erosión, difusión, disolución u osmosis.

**c. Comprimidos de liberación retardada o diferida:**

- Gastrorresistentes, colónicos, otros.

**2.2.2.2. Comprimidos de administración por otras vías:**

- Comprimidos hipodérmicos y de implantación.
- Comprimidos vaginales (antimicóticos, tricomonocidas, antibióticos, hormonas, etc.)

Los comprimidos de liberación modificada incluyen los de liberación prolongada o sostenida, los de liberación retardada (como los gastrorresistentes) y los de liberación pulsátil.

Estos pueden variar relativamente su forma, tamaño y peso, a las formas cilíndricas tradicionales se han incorporado comprimidos con sección cuadrada, ovoide, rómbica, etc. El tamaño suele oscilar entre .5 y 17 mm y el peso entre 0,1 y 1,0 g, dependiendo de la dosis de principio activo, de sus características y del uso a que esté destinado el comprimido.

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 (Farmacopea Europea 8.0, 2008, pág. 88).

Los comprimidos recubiertos, por sus especiales características, no deben ser fraccionados, triturados o machacados, ya que puede comprometerse la estabilidad del fármaco, su grado de absorción o la seguridad del tratamiento (Farmacopea Europea 8.0, 2008, pág. 146). Los tipos de recubrimiento de comprimidos incluyen:



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

### **2.2.3. Ventajas y desventajas de los comprimidos**

#### **2.2.3.1. Ventajas**

Según (Lozano, Córdoba, & Córdoba, 2012) Como forma farmacéutica, los comprimidos presentan una serie de ventajas que han hecho que sustituyan a otras formas, como píldoras, pastillas o tabletas:

- Versatilidad en forma y tamaño
- Elevada exactitud de dosificación
- Facilidad de envasado y almacenamiento
- Posibilidad de producción a escala industrial
- Posibilidad de enmascarar propiedades organolépticas
- Escasa incidencia de incompatibilidades
- Elevada estabilidad física y química

#### **2.2.3.2. Desventajas:**

Entre los inconvenientes de los comprimidos, destacan, por un lado, los de carácter farmacotécnico, ya que en ocasiones es difícil obtener formulas perfectamente resueltas para obtener comprimidos de calidad a partir de ciertos principios activos, especialmente cuando necesitan una dosis alta y el margen para corregir sus deficientes propiedades de compresibilidad con excipientes se ve muy limitada (Lozano, Córdoba, & Córdoba, pág. 293).

### **2.2.4. Componentes de los comprimidos**

#### **2.2.4.1. Ingrediente Activo Farmacéutico**

Los ingredientes farmacéuticos son sustancias con actividad farmacológica adecuada para formar un medicamento.



#### **2.2.4.2. Excipientes Farmacéuticos**

Los excipientes farmacéuticos son sustancias distintas al ingrediente farmacéutico activo (API, por sus siglas en inglés) que han sido evaluadas de manera apropiada respecto a su seguridad y que se incluyen intencionalmente en un sistema de liberación de fármacos (USP, 2013). Por ejemplo, los excipientes pueden desempeñar las siguientes funciones:

- Facilitar el procesamiento del sistema de liberación de fármacos durante su fabricación
- Proteger, mantener o mejorar la estabilidad, biodisponibilidad o aceptación por parte del paciente,
- Contribuir a la identificación del producto
- Mejorar cualquier otro atributo general relativo a la seguridad, eficacia o liberación del fármaco durante el almacenamiento o el uso.

#### **2.2.4.3. Excipientes para la obtención de los comprimidos**

La obtención de comprimidos, con los equipos actualmente disponibles, requiere que el material que se va a comprimir posea ciertas características físicas y mecánicas: capacidad de fluir libremente, cohesividad y lubricación. La mayoría de los principios activos no poseen, por sí mismos, todas estas propiedades, y es necesaria la adición de una serie de adyuvantes, materiales inertes, conocidos como excipientes, que se pueden clasificar de acuerdo con la función que cumplen en el comprimido. (Farmacopea Europea 8.0, 2008, pág. 92)

### **2.2.5. Clasificación de las formas farmacéuticas sólidas según la USP (2013)**

#### **2.2.5.1. Tabletas**

Son formas farmacéuticas sólidas en las que el principio activo se mezcla con excipientes y se comprime para formar la dosis final, representan la forma farmacéutica de



más amplio uso, la más comercializada, ya sea en un estado no revestido o recubierto y una amplia variedad. (USP 36, pág. 965).

Las tabletas se fabrican en diferentes formas: redondas, y entre ellas: planas, cóncavas profundas, en forma de triángulo, ovaladas, en forma de cápsulas y en general, pueden tomar cualquier forma.

Estas pueden estar bisectadas, coloreadas, revestidas en diferentes colores, para ser disgregadas en el estómago o en diferentes secciones del intestino; para disolverse en la boca, debajo de la lengua o ser masticadas y otras para disolverse en la vagina, disolverse en agua para aplicación tópica, tabletas estériles para soluciones parenterales y para implantación debajo de la piel (Maradiaga, Matamoros Trujillo, 2005, pág. 7)

**Tabla 2.2.1 Requerimientos básicos de las mezclas**

<i>Requerimientos básicos de las mezclas para hacer tabletas:</i>
Adecuado flujo de la mezcla desde la tolva al llenado uniforme de las matrices
Suficientes propiedades cohesivas para formar tabletas firmes y fuertes
Capaz de ser procesada en máquinas de alta producción
Propiedades lubricantes para prevenir que se peguen a los punzones y matrices

*Fuente:*(USP 36,2013)

### 2.2.5.2. Polvos farmacéuticos

Se definen como un sólido o una mezcla de sólidos en estado finamente dividido destinados para uso interno o externo. Los polvos usados como formas farmacéuticas pueden contener uno o más principio activos y se pueden mezclar con agua para administración oral o inyección (USP 36, pág. 961).



## 2.2.6. Lista de excipientes agrupados por categoría funcional.

### 2.2.6.1. Lubricantes.

Los lubricantes tienen una serie de funciones en la fabricación de tabletas. Previenen la adhesión del material de la tableta a la superficie de los punzones, reducen la fricción entre las partículas, facilitan la expulsión de los comprimidos de la cavidad de la matriz y pueden mejorar la velocidad de flujo de la granulación del comprimido.

Los lubricantes comúnmente usados incluyen talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados y polietilenglicol (PEG). La mayoría de los lubricantes, con la excepción del talco, se usan en concentraciones inferiores al 1%. Cuando se usa solo, el talco puede requerir concentraciones tan altas como 5%. Los lubricantes son, en la mayoría de los casos, materiales hidrófobos. Pueden reaccionar con productos con un pH ácido.

### 2.2.6.2. Desintegrantes.

Un desintegrante es una sustancia o una mezcla de sustancias añadidas a un comprimido para facilitar su desintegración o desintegración después de la administración. El ingrediente activo debe ser liberado de la matriz de la tableta lo más eficientemente posible para permitir una rápida disolución.

Los materiales que sirven como desintegrante se han clasificado químicamente como almidones, arcillas, celulosas. Los más antiguos y aún más populares son los almidones de maíz y de patata:

- El almidón tiene una gran afinidad por el agua y se hincha cuando se humedece, facilitando así la ruptura de la matriz de la tableta. Sin embargo, otros han sugerido que su acción desintegrante en tabletas se debe a la acción capilar, en lugar de



hincharse; la forma esférica de los granos de almidón aumenta la porosidad del comprimido, promoviendo así la acción capilar.

Se sugiere almidón, 5%, pero, si se desea una desintegración más rápida, esta cantidad puede aumentarse hasta 10% o 15%.

- Croscarmelosa, crosprovidona y glicolato de almidón sódico representan ejemplos de una celulosa reticulada, un polímero reticulado y un almidón reticulado, respectivamente. El desarrollo de estos desintegrante fomentó nuevas teorías sobre los diversos mecanismos por los cuales los desintegrante funcionan.
- Glicolato de almidón de sodio se hincha de 7 a 12 veces en menos de 30 segundos. La Croscarmellose se hincha de 4 a 8 veces en menos de 10 segundos.
- PVP reticulado se hincha poco pero vuelve a sus límites originales rápidamente después de la compresión. También se postula que la acción de absorción o capilar es un factor importante en la capacidad de la PVP reticulada para funcionar.

#### ***2.2.6.2.1. Factores que influyen en la desintegración.***

##### **a. Temperatura**

A mayor temperatura, la velocidad de desintegración se incrementa, y a temperaturas bajas, la velocidad decrece.

##### **b. pH**

Si un desintegrante tiene características de ácido débil, se solvatará fácilmente a pH >8, promoviendo la desintegración de la tableta.

##### **c. Fuerza de Compresión**

Conforme aumenta la fuerza de compresión, la velocidad de desintegración disminuye, hasta llegar al caso de que un comprimido con una dureza muy alta (dada por una compresión muy enérgica) sea prácticamente insoluble; esto debido a que el agua no puede penetrar para desintegrar al comprimido. Sin embargo pareciera que existe una excepción a



esta inferencia, particularmente en donde se usa almidón como desintegrante, pero se explica por el fenómeno de hidrosintásia.

#### d. Hidrosintásia

Ésta es la capacidad que tiene el almidón para integrar agua a su estructura molecular y generar celdas de hidratación.

Estas celdas de hidratación tienen la característica de hincharse por acción del agua y de esta forma producir una fuerza desde el interior que promueva la desintegración.

### 2.2.6.3. Aglutinantes

Los agentes usados para impartir cualidades cohesivas al material en polvo se denominan aglutinantes o granuladores. Dan la cohesión a la formulación del comprimido que asegura que el comprimido permanezca intacto después de la compresión, así como mejoran las cualidades de flujo libre mediante la formulación de gránulos de dureza y tamaño deseados.

Los materiales comúnmente utilizados como ligantes incluyen almidón, gelatina y azúcares, tales como sacarosa, glucosa, dextrosa, melaza y lactosa. Gomas naturales y sintéticas que se han utilizado incluyen carboximetilcelulosa, metilcelulosa y polivinilpirrolidona. Otros agentes considerados aglutinantes bajo ciertas circunstancias son polietilenglicol, metilcelulosa, ceras, agua y alcohol.

Los aglutinantes sintéticos, tales como polivinilpirrolidona y HPMC son cada vez más populares. La cantidad de aglutinante utilizada tiene una influencia considerable sobre las características de los comprimidos.

El uso de demasiado aglutinante fuerte hará una tableta dura que no se desintegrará fácilmente y causará un desgaste excesivo de los punzones y matrices

La polivinilpirrolidona (PVP) se puede utilizar como una solución acuosa o alcohólica, y esta versatilidad ha aumentado su popularidad. Las concentraciones oscilan entre el 2% y varían considerablemente. Debe tenerse en cuenta que las soluciones de aglutinante se suelen preparar en peso, en lugar de en volumen.



#### 2.2.6.4. Diluentes

Con frecuencia, la dosis única del componente activo es pequeña y la sustancia inerte se agrega para aumentar el volumen, con el propósito de que la tableta tenga un tamaño práctico para la compresión. Es fundamental, por consiguiente, que el diluyente presente unas adecuadas características de compresión, las cuales van a depender de numerosos factores, tales como cristalinidad, agua de cristalización y estructura macro y microscópica.

Muchos de los diluentes clásicos para tabletas han sido modificados actualmente para proveer fluidez y compresibilidad, lo cual permite tener una deformación plástica en muchos casos como el tamaño de gránulos formados durante la tradicional granulación húmeda (V Allen , pág. 52).

#### 2.2.6.5. Absorbentes

Los 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 (Aerosil ) fosfato de calcio y el carbonato magnésico. (Farmacopea Europea 8.0, 2008, pág. 94)

#### 2.2.7. Formula cualitativa y cuantitativa

Las formulaciones farmacéuticas son casi todas, invariablemente mezclas de componentes. En este caso la respuesta experimental puede ser una propiedad de la mezcla, y el factor mezcla, definido como la composición de la misma. En este caso es importante distinguir entre la proporción de ingredientes en una formulación y el total de la



formulación; donde una mezcla es definida por la proporción de sus componentes y no por la cantidad de la mezcla. (Juan F. Pinillos M., Carlos M. Lopera G., 2009)

### 2.2.8. Diseño factorial 2k

El diseño estadístico de experimentos contempla una amplia variedad de estrategias experimentales que son óptimas para generar información, optimizar procesos de fabricación, condiciones de reacción y métodos de análisis entre otros, es necesario conocer que variables influyen significativamente en el sistema y como lo afecta.

Este describe los experimentos más adecuados para conocer simultáneamente que efecto tienen k factores sobre una respuesta y descubrir si interacción entre ellos.

Estos experimentos están planeados de forma que se varían simultáneamente varios factores pero se evita que se cambien siempre en la misma dirección; al no haber factores correlacionados se evitan experimentos redundantes, además los experimentos se complementan de tal modo que la información buscada se obtiene combinando las respuestas de todos ellos. (Ferré, 2013)

### 2.2.9. Controles según Maradiaga & Matamoros Trujillo (2005)

#### 2.2.9.1. Compactibilidad o compresibilidad

Las tabletas son sistemas multicomponentes. La capacidad de la mezcla para formar un buen compacto es determinada por las características de compresibilidad y compactibilidad de cada componente.

- a. **Compresibilidad** se define como la capacidad de los polvos de decrecer en volumen bajo presión.
- b. **Compactibilidad** como la capacidad del polvo a ser compactado a tableta a una determinada fuerza ejercida por el punzón. (Maradiaga & Matamoros Trujillo, 2005, pág. 13)



### 2.2.9.2. Forma y tamaño de la partícula

La forma esférica y la superficie lisa son propiedades ideales para obtener una mezcla homogénea de polvos. Esto no significa que no puedan obtenerse buenas mezclas si no se cumplen estos requisitos, sino que deben modificarse las condiciones de mezclado para poder lograrlo, por ejemplo tiempo y velocidad del proceso (Maradiaga & Matamoros Trujillo, 2005, pág. 19)

### 2.3. Pruebas físicas

Dentro de las pruebas físicas la (USP 36, 2013) define como:

#### 2.3.1. Ángulo de reposo

Se define como el ángulo tridimensional constante (con respecto a la base horizontal) que adopta una altura de material en forma de cono. La determinación del ángulo de reposo es un método que se utiliza en diversas ramas de la ciencia para determinar las propiedades de fluidez de los sólidos.

Esta propiedad está relacionada con la fricción entre las partículas o con la resistencia al movimiento que ofrecen las partículas entre sí. Según se ha demostrado, los resultados de las pruebas que miden el ángulo de reposo, varían según el método utilizado (USP 36, pág. 988).

En la tabla 2.2.2 se describen las propiedades de flujo y sus Correspondientes ángulos de reposo



**Tabla 2.2.2 Propiedades de Flujo**

<b>Aptitud al flujo</b>	<b>Angulo de reposo (°)</b>
<b>Excelente</b>	25 - 30
<b>Bueno</b>	31 - 35
<b>Adecuado</b>	35 - 40
<b>Aceptable</b>	41 - 45
<b>Pobre</b>	46 - 56
<b>Muy pobre</b>	56 - 65
<b>Extremadamente Pobre</b>	> 65

*Fuente:* (USP 36, pág. 989)

### **2.3.2. Velocidad de Flujo**

Se refiere al tiempo que le toma a una masa desplazarse, es dependiente del tamaño de partícula (a menor tamaño, mayor velocidad); de la forma (formas más esféricas y regulares, mayor velocidad); de la superficie (superficies más lisas, mayor velocidad de flujo); y del diámetro de salida (a menor diámetro, menor velocidad).

Esto asegurará una aceptable uniformidad de peso en las tabletas. De manera que si se determina que el principio activo tiene propiedades de flujo pobres, debe seleccionarse un excipiente adecuado que compense ese problema. A veces es necesario pre comprimir, es decir hacer una doble compresión para poder corregir estos problemas (Maradiaga & Matamoros Trujillo, pág. 12)

### **2.3.3. 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.

#### 2.3.3.1. *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 sitio de polvo.

La densidad aparente se expresa en gramos por mL (g/mL) aunque la unidad internacional es el kilogramo por metro cúbico ( $1 \text{ g/mL} = 1000 \text{ kg/m}^3$ ) porque las mediciones se hacen usando probetas. También se puede expresar en gramos por centímetro cúbico ( $\text{g/cm}^3$ ).

La densidad aparente de un polvo se determina midiendo el volumen de una muestra de polvo de peso conocido, que puede haber sido pasada a través de un tamiz, en una probeta graduada. Sin embargo esta densidad es menor a la real, ya que existen innumerables huecos o puntos de discontinuidad del polvo, lo cual le confiere un volumen mayor al real. (USP 36, pág. 287).

#### 2.3.3.2. *Densidad por asentamiento*

La densidad por asentamiento es una densidad aparente aumentada, obtenida después de golpetear mecánicamente un recipiente que contiene la muestra de polvo.

Se obtiene golpeteando mecánicamente una probeta o un recipiente de medición graduado que contenga una muestra de polvo. Después de determinar el volumen o peso inicial del polvo, se golpetea mecánicamente la probeta o recipiente de medición de esta forma el volumen disminuirá conforme transcurra el tiempo. Después de cierto tiempo, el volumen ya no disminuirá, indicándonos un máximo acomodamiento del polvo, se toman las lecturas de volumen o peso hasta que sean prácticamente constantes. Ver anexo (USP 36, pág. 288).



### 2.3.4. Índice de compresibilidad e Índice de Hausner

En los últimos años, el índice de compresibilidad y el índice de Hausner, están estrechamente relacionados y se han convertido en métodos rápidos, simples y muy usados para predecir las características de fluidez de los polvos.

- Índice de Carr o de compresibilidad (IC): es la relación entre densidades aparente y asentada. Es decir, cuanto mayor sea la diferencia, mayor será la tendencia del material a asentarse y peor será el flujo.
- índice de Hausner (IH): se define como la
- relación existente entre la densidad asentada y la aparente sin compactar. En un material poco cohesivo apenas se verá modificada su densidad con el asentamiento y el IH se aproximara a 1. Como norma general, valores de IH superiores a 1,5 son indicativos de fluidez deficiente.

Los índices de compresibilidad y de Hausner se determinan midiendo el volumen aparente y el volumen por asentamiento de un polvo. (USP 36, pág. 989)

**Tabla 2.2.3 Escala de Fluidez**

Índice de compresibilidad	Aptitud al flujo	Índice de Hausner
1 – 10	Excelente	1.00 – 1.11
11 – 15	Bueno	1.12 – 1.18
16 – 20	Adecuado	1.19 – 1.25
21 – 25	Aceptable	1.26 – 1.34
26 – 31	Pobre	1.35 – 1.45
32 – 37	Muy pobre	1.46 – 1.49
> 38	Extremadamente pobre	> 1.60

*Fuente:* (USP 36, 2013)



## 2.4. Controles reológicos y/o mecánicos

Estos se llevan a cabo para poder realizar los ajustes necesarios del producto al inicio y durante el proceso de elaboración, detectando a tiempo cualquier parámetro que no se encuentre dentro de las especificaciones establecidas.

### 2.4.1. Peso

Es el llenado volumétrico de la cavidad de la matriz, el cual se controla de manera periódica en forma manual o electrónica para asegurar que este se mantiene adecuado durante el proceso (USP 36, pág. 20)

### 2.4.2. Variación de peso

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. Ver tabla:

**Tabla 2.2.4. Límites de aceptación en la variación de peso de comprimidos establecidos por la Farmacopea Europea.**

Forma Farmacéutica	Masa media	Desviación de porcentaje
Comprimidos (sin recubierta o con recubierta)	80 mg o menos	10
	Más de 80 mg y menos de 250 mg	7,5
	250 mg o más	5

**Fuente:** (Farmacopea Europea 8.0)



Según la (USP 36, 2013), nos dice que para la uniformidad de contenido y en cuanto a la variación de peso es aplicable a la forma farmacéutica sólida (incluidos los polvos, gránulos y sólidos estériles) envasados en envases unitarios y que no contienen sustancias activas o inactivas agregadas.

### **2.4.3. Desintegración**

Es el proceso por el cual el comprimido se deshace en unidades menores cuando se pone en contacto con un fluido (agua, líquidos de la boca, estómago o intestino).

La prueba de desintegración es sólo una medida del tiempo necesario, bajo un conjunto de condiciones, para que un grupo de comprimidos se desintegre en partículas.

La literatura contiene ensayos de desintegración para comprimidos no recubiertos, recubiertos planos, con cubierta entérica, bucales, sublinguales y cápsulas de gelatina dura. Los comprimidos no recubiertos se pueden desintegrar en menos de 5 minutos, pero la mayoría tiene un máximo de 30 minutos.

### **2.4.4. Fuerza de ruptura**

Es la fuerza requerida para que se fracturen (es decir, se rompan) en un plano específico. Las unidades más utilizadas para expresar este parámetro son (USP 36, pág. 1082)

- Kilogramos fuerza 9,80 N
- Strong-Cobb. (1,6 veces 1 kilogramo fuerza)

### **2.4.5. Friabilidad**

Esta prueba evalúa la capacidad de las tabletas a resistir el desgaste, abrasión o rotura por rozamiento durante el envase, en condiciones de almacenamiento, transporte o manipulación antes de su uso. (USP 36, pág. 1082)

## **2.5. Excipiente multipropósito**

Excipiente multipropósito en el presente trabajo se ha definido, como la combinación de dos o más excipientes con características y procesos de manufactura evaluados de manera



apropiada, a fin de proporcionar una excelente funcionalidad, de este modo, los excipientes multipropósito proporcionan seguridad en el procesamiento de comprimidos, permitiendo establecer valores específicos en sus propiedades físicas, parámetros estadísticos y controles Físicos y/o reologicos.

Por consiguiente, permite predecir o comparar la funcionalidad con los excipientes tecnoprocesados existentes en el mercado.

### **2.5.1. Funcionalidad y utilización de los excipientes multipropósito**

Robles (Robles, 2011) en su artículo *Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos* define: “La funcionalidad es la propiedad que es deseable en un excipiente para ayudar en la fabricación y que mejora las condiciones de la manufactura, la calidad o el desempeño del medicamento.” La razón para buscar la multifuncionalidad es la disminución de su número en una formulación y en las etapas de procesamiento, estos se incluyen en una formulación por poseer propiedades que en conjunto con un proceso permiten fabricar un medicamento con las especificaciones requeridas. (Robles, 2011, pág. 23)

### **2.5.2. Características de los excipientes multipropósito**

- **Ausencia de modificación química**

El primer atributo asociado con estos excipientes es que no existe un cambio químico durante el procesamiento, y todos los cambios reflejados se centran en las propiedades físicas de las partículas de los excipientes.

- **Mejora de las propiedades de flujo**

El control del tamaño óptimo de la partícula y la distribución del tamaño de la misma aseguran propiedades de flujo superiores.

- **Mejora de compresibilidad**

Estos excipientes se han empleado mayoritariamente en la técnica de la compresión directa y vía húmeda porque consigue mejorar notablemente las propiedades de flujo y perfiles de compresibilidad.



- **Mejora potencial de disolución**

El potencial de dilución es la capacidad del excipiente en conservar su compresibilidad incluso cuando se diluye con otro material. Debido a que la mayoría de los principios activos presentan una baja compresibilidad, son los excipientes quienes deben de tener unas mejores propiedades de compresibilidad para mantener una buena compactación.

- **Llenado de matriz uniforme**

Cuando un excipiente tecnoprocesado se compara con las mezclas simples o material del que preceden, presentan pocos problemas en la variación de peso.

## **2.6. Principales excipientes multipropósito en el mercado internacional**

### **2.6.1. Cellactose**

Basándose en Meggle Excipiente & Technology (Technology M. E., 2017a), Lactosa y celulosa son excipientes bien conocidos, los dos se derivan de fuentes naturales y, con frecuencia, son utilizados como diluyente y/o aglutinante en formulaciones de desintegración oral (ODT).

En un intento para conseguir efectos sinérgicos, como mejor dureza del comprimido y adhesividad, se realizó el coprocesamiento de ambos excipientes, por la técnica de secado por aspersion, uniendo la lactosa y la celulosa.

Como resultado, se obtuvo la Cellactose® 80, un excipiente coprocesado que puede ser utilizado en la compresión directa debido a su fluidez y compactibilidad. Cellactose 80 contiene 75% de monohidrato de alfa-lactosa y 25% de celulosa en polvo.

#### **2.6.1.1. Ventajas del producto.**

Buena uniformidad de contenido debido a una baja tendencia a la segregación del ingrediente activo. Superficie lisa de los núcleos, para un recubrimiento fácil y económico, compresión de ingredientes activos delicados, debido a la excelente compresibilidad, consistente dureza del comprimido debido a la relación constante de lactosa/celulosa y alta consistencia de peso en todas las velocidades de compresión.



### 2.6.1.2. *Áreas de aplicación*

Cellactose 80 fue diseñada principalmente para la elaboración de comprimidos por compresión directa.

En comparación con su mezcla física correspondiente. Cellactose 80 proporciona mejores resultados de dureza del comprimido, fluidez superior y capacidad de adhesión que impide la segregación de la mezcla de activos con el excipiente.

Debido a su capacidad de adherencia, la Cellactose 80 puede ser utilizada en formas de dosificación de baja dosis. El rendimiento de dureza superior también permite su uso en formulaciones de dosificación alta.

### 2.6.2. **Microcelac**

De acuerdo con Meggle Excipiente & Technology (2017b), MicroceLac® 100 contiene 75% de monohidrato de alfa-lactosa y 25% de celulosa microcristalina (MCC), ambas con sus identidades químicas individuales conservadas, es un excipiente coprocesado que puede ser utilizado en la compresión directa debido a su fluidez y compactabilidad. Los dos se derivan de fuentes naturales, al igual que Cellactose 80 con frecuencia, son utilizados como diluyente/aglutinante en formulaciones de desintegración oral, presenta mejores propiedades de flujo y compactabilidad.

#### 2.6.2.1. *Ventajas del producto*

Buena uniformidad de contenido, debido a una baja tendencia a la segregación del o de los API. Superficie lisa de los gránulos, para un recubrimiento fácil y económico. Compresión de los API delicados, debido a la excelente compresibilidad. Consistente dureza del comprimido debido a la relación constante de lactosa/celulosa. Alta estabilidad de peso en todas las velocidades de compresión.

### 2.6.3. **Prosolv**

Utilizado mayoritariamente en la elaboración de tabletas por compresión directa. Especialmente adecuado para formulaciones abrasivas, y mullidas por los diferentes API



Es una celulosa microcristalina tecnoprocesada, que combina un 98% de celulosa microcristalina y un 2% de dióxido de silicón coloidal, almidón glicolato y estearato de magnesio en una mezcla tecnoprocesada. Estos componentes mantienen sus identidades químicas al brindar sinérgicamente funcionalidad aumentada.

Las tabletas elaboradas con PROSOLV® son robustas, presentan valores superiores de resistencia a la rotura, ofrece buena estabilidad de los API, presenta la capacidad de dispersar de manera uniforme los API en dosis bajas en las formulaciones elaboradas por compresión directa.

La ventaja de utilizar es su rentabilidad alta, a través de ahorros económicos debido a la productividad, buena dureza, friabilidad baja, uniformidad de contenido mejorada en tabletas con dosificación baja, ahorros significativos en todo el proceso de elaboración de tabletas.

Según Clerch (2008), nos dice que las formulaciones que contienen antibióticos, es de gran importancia la elección de los ingredientes de la formulación, así como su procesado y se ha demostrado la eficacia de PROSOLV® en el forzamiento en compresión de claritromicina, confirman el mejor funcionamiento de PROSOLV® con fármacos con diferentes grados de solubilidad ya sea bajo, media o alta en agua (Clerch, 2008, pág. 47)

#### 2.6.4. StarLac

Cabe señalar que Meggle Excipiente & Technology (2017c), muestra la composición de Starlac este contiene 85% de monohidrato de alfa-lactosa y 15% de almidón de maíz, lactosa y almidón de maíz son excipientes bien conocidos, al igual que Cellactose y MicroceLac 100 son derivados de fuentes naturales y son utilizados con frecuencia en formulaciones de desintegración oral .

Para conseguir efectos sinérgicos, como mejor dureza del comprimido o desintegración rápida, se realizó el coprocesamiento de ambos excipientes, por la técnica de secado por aspersión, uniendo la lactosa y el almidón de maíz. Como resultado, se obtuvo la StarLac, un excipiente coprocesado que puede ser utilizado en la compresión directa y desintegración rápida, que se hace independiente de la dureza y la cantidad de lubricante.



#### **2.6.4.1. Áreas de aplicación**

StarLac fue diseñada principalmente para compresión directa. En comparación con su mezcla física correspondiente, StarLac proporciona mejores resultados de dureza de la tableta, flujo superior y desintegración rápida.

Producción de tabletas más robustas con StarLac, ya que la cantidad de lubricante y la fuerza de compresión mostraron tener menor impacto en el comportamiento de la desintegración de la tableta. Es también un excipiente que puede ser utilizado en la compactación con rodillos.

#### **2.6.5. CombiLac**

Meggle (Technology M. E., 2017d) presenta a Combilac como un excipiente de alta funcionalidad, es un coprocesado integrado y basado en lactosa, especialmente diseñado para ayudar en el desarrollo y producción de formas farmacéuticas orales sólidas. Contiene 70% de lactosa alfa-monohidrato, celulosa microcristalina 20% (MCC) y 10%, almidón de maíz blanco nativo, cada uno de acuerdo con USP-NF y los requisitos del compendio.

Los tres componentes individuales se integran en una estructura monoparticulada que impide la separación de los componentes por medios físicos.

Presenta propiedades de compactación mejoradas en comparación con la mezcla de los ingredientes individuales, proporcionando tabletas resistentes con friabilidad mínima. Asegura desintegración rápida e independiente de la dureza para una liberación de API efectiva, y características de flujo necesaria para aumentar uniformidad del peso de las forma de dosificación y rendimiento en la compresión directa. (Technology M. E., 2017d)

#### **2.6.5.1. Ventajas del producto**



Excelente compresibilidad, flujo, desintegración rápida e independiente de la dureza para la liberación eficaz del API, baja friabilidad, superación de las limitaciones de compactabilidad de ingredientes individuales o limitaciones en la manipulación.

## **2.7. Métodos de fabricación para comprimidos**

### **2.7.1. Granulación.**

La granulación ha sido definido como: 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.

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. (Herrera, 2010, pág. 2)

Según la USP (2013), Las tabletas se preparan a partir de formulaciones procesadas mediante uno de los tres métodos generales: granulación húmeda, granulación seca (compactación con rodillos o aglomeración) y compresión directa.

Estos tres procesos y la selección del mismo dependerán de las propiedades reológicas del API.

### **2.7.2. Compresión Directa**

El procesamiento de tabletas mediante compresión directa implica la mezcla en seco de los API y excipientes seguida directamente de la compresión. Al tratarse de la técnica de fabricación más simple, la compresión directa sólo es aceptable cuando el API y los excipientes presentan propiedades de flujo y compresión aceptables sin necesidad de etapas de procesamiento previas.

Este proceso directo de API y excipientes, los cuales son sustancias inocuas que permiten la fluidez y aumentan la cohesividad, para dar forma de la tableta. Los polvos



deben fluir uniformemente en la cavidad de la matriz formando un compacto firme.

Comprende los siguientes pasos:

1. Tamizado o molienda
2. Mezcla final
3. Compresión.
4. Es un proceso relativamente sencillo y por tanto económico.

#### *2.7.2.1. Ventajas*

Elimina problemas en el proceso de granulación (humedad y temperatura), bajo el costo en instalaciones, tiempo, equipos, energía y espacio, mejora la desintegración del comprimido, disminuye la discrepancia de tamaño de partícula en la formulación, también, ayuda y proporciona mayor estabilidad física y química.

#### *2.7.2.2. Desventajas*

Dificultad en alcanzar dureza en comprimidos con alto contenido de principio activo, en este caso se requiere precompresión, existe una distribución no homogénea del API, también, existen limitaciones para preparar comprimidos coloreados.

#### **2.7.3. Compresión vía seca (Granulación vía seca)**

Se pueden producir pasando los polvos entre rodillos a una presión elevada (compactación con rodillos). Como alternativa, la granulación en seco también se puede llevar a cabo mediante el proceso de aglomeración, que consiste en la compactación de los polvos a presiones elevadas en prensas para tabletas. En cualquier caso, el tamaño de los compactados se ajusta antes de la compresión. La granulación en seco mejora el flujo y las propiedades de manipulación de la formulación en polvo sin necesidad de humedad durante el procesamiento.



Este método se usa para sustancias que son susceptibles al calor (termosensibles) o a la humedad, además este proceso mejora el tiempo de desintegración y mejora la solubilidad cuando se trata de sustancias químicas anhidras solubles que tienden a endurecerse si se humedecen.

El proceso consta de los siguientes pasos:

1. Mezcla
2. Pre compresión
3. Molienda
4. Tamizado
5. Mezcla final
6. Compresión

#### *2.7.3.1. Ventajas*

No requiere uso de humedad ni calor, útil para fármacos sensibles al calor y la humedad, Potencial sobre lubricación debido al empleo de agentes lubricantes pre y post compresión inicial, Potencial sobre lubricación debido al empleo de agentes lubricantes pre y post compresión inicial.

#### *2.7.3.2. Desventajas*

Deterioro y segregación de partículas, no es útil para tabletas con principios activos en bajas dosis.

#### **2.7.4. Granulación por vía húmeda**

Esta técnica implica la mezcla de polvos con un líquido de granulación para formar una masa granular húmeda que se seca y se ajusta en tamaño antes de la compresión. Resulta particularmente útil para lograr mezclas uniformes de API de dosis baja y para facilitar la humectación y disolución de API hidrófobos con solubilidad deficiente.

Se diferencia de las anteriores técnicas porque en esta, se usa una solución aglutinante (estable al calor y la humedad), para humectar la mezcla de polvos, esto proporciona



cohesividad a los componentes de la formulación. Esta masa húmeda, se pasa a través de una malla para obtener un granulado húmedo que debe ser homogéneo en el tamaño y contener de un 10 – 15 por ciento de polvos sueltos. Luego son secados en un horno y se tamiza nuevamente.

Finalmente se mezcla con el lubricante y se comprime en la maquina tableteadora.

#### *2.7.4.1. Ventajas*

Mejora la cohesión durante y después de la compactación, permite la incorporación de líquidos a polvos, tolera el control de la forma y distribución de tamaño de partícula, Permite el recubrimiento de gránulos del principio activo.

#### *2.7.4.2. Desventajas*

Distribución no uniforme de agentes aglutinantes o Desintegrantes (Se afecta la Disolución y la Dureza), Segregación del principio activo inducida por amasado y secado, Exposición del principio activo a altas Sobre lubricación afectando la Disolución).

#### **2.7.5. Granulación en seco activado por la humedad (MADG)**

Según (Janeta Hipo, 2014) el proceso de granulación en seco activada con humedad o “Moisture Activated Dry Granulation” (MADG, por sus siglas en inglés), fue desarrollada en respuesta a las dificultades experimentadas al aplicar la granulación húmeda (GH), puesto que, es un proceso muy sensible en cuanto refiere al tiempo de granulación, tipo de cizalla, tiempo de secado y molienda del granulado seco para evitar la distribución bimodal.

Para tratar de simplificar los pasos, economizar y hacer un proceso eficiente se ha aplicado esta técnica novedosa para formar gránulos, esta utiliza una pequeña cantidad (1-4%) de agua para activar la formación de gránulos sin la necesidad de aplicar calor para secar.



El éxito de la granulación por MADG depende de la selección (formulación) y del orden en que se añaden los ingredientes (proceso), para obtener un granulado con los mejores atributos de la mezcla directa y de la granulación húmeda, es decir, un granulado con excelentes propiedades reológicas, pero con distribución del tamaño de partícula fina.

La asociación entre el principio activo y los excipientes puede llevar de 10 a 20 minutos para un lote en laboratorio (piloto) incluso para un lote a escala comercial el tiempo es esencialmente el mismo. Por lo tanto, aproximadamente en una hora el granulado final está listo para la compresión de la tableta, encapsulación, o llenado de polvo (pág. 19) .

Debido a eso se considera que es un proceso optimizado de los tipos convencionales de granulación, en la literatura no hay mucha información de esta técnica ya que todavía no sea adaptado a nivel industrial. Excluyendo la carga de material, el tiempo real de proceso es de sólo 10 – 15 min. MADG (requiere poca cantidad de agua para fármaco soluble)

No todos los principios activos (API) son idóneos para ser granulados por MADG, las propiedades fisicoquímicas de estos, determinaran la aptitud de granulación, entre los factores principales a considerar tenemos:

- Capacidad de humectación y de aglomeración del API (solubilidad del fármaco)
- Distribución de tamaño de partícula
- Potencia del fármaco en la formulación.

En general, se requiere menor cantidad de agente aglutinante y agua para la granulación, si el fármaco es soluble en agua (si se humedece fácilmente con 1-2% de agua), el tamaño de partícula no es pequeña (por ejemplo  $> 10$  micras), y la carga de fármaco es baja (por ejemplo,  $<25\%$ ), y pues lo contrario también es cierto.

Sin duda el mayor beneficio obtenido al aplicar MADG es la menor inversión de tiempo, costos y energía que se ocupa en el proceso, a diferencia de lo que ocurre en la GH.

En general, para el equipo a usarse en MADG deben considerarse ciertos factores que influyen en el proceso, como:



La velocidad del impulsor, la velocidad de las aspas o cuchillas de mezclado, el tiempo y la velocidad de absorción de la humedad, volumen y tamaño de las gotículas de dispersión, la posición del dispersor.

#### *2.7.5.1. Ventajas*

- Es un proceso sencillo, fácil y económico.
- Tiempo de procesamiento corto.
- Pocas variables de control, lo que determina menor necesidad de costo para tecnología analítica de proceso.
- Aplicable a formulaciones de alta y baja potencia, y también para formulaciones de liberación modificada.
- Produce gránulos con distribución de tamaño de partícula más uniforme y con excelentes propiedades reológicas.
- Utiliza muy poca energía y recursos (amigable con el ambiente)

#### *2.7.5.2. Desventajas*

- Se puede perder parte del granulado durante el proceso, por alta cizalla.
- No aplicable para APIs sensibles a la humedad, o con gran capacidad de absorción de humedad.
- Poca Familiaridad con el proceso.

# **CAPITULO III**

## **HIPOTESIS**



### 3. HIPOTESIS

Optimizando las características ventajosas de la granulación húmeda, a través de un nuevo método, granulación en seco activado por la humedad, se obtiene un excipiente multipropósito con propiedades mejoradas, de buen rendimiento y calidad en la elaboración de comprimidos

# **CAPITULO IV**

## **DISEÑO METODOLOGICO**



## 4. Diseño Metodológico

### 4.1. Descripción del ámbito de estudio

El presente estudio experimental fue realizado en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica perteneciente al Departamento de Química, Facultad de Ciencias e Ingenierías en la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua (UNAN-Managua) el cual está ubicado en el pabellón 11.

### 4.2. Tipo de estudio

Según la intervención del investigador en cuanto a la manipulación intencional y control de las variables para el análisis de los posibles acontecimientos se considera un estudio experimental, el tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información es de corte transversal.

Esta investigación tiene un enfoque cuantitativo por la caracterización del producto terminado tanto en granulado como en comprimidos, además está orientada principalmente al campo de la ciencia y tecnología farmacéutica aumentando la importancia de excipientes versátiles (diferente funcionamiento) en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas y su participación en la innovación de las formulaciones.

### 4.3. Población y muestra

#### 4.3.1. Población

La población corresponde a las ocho formulaciones obtenidas a través del diseño factorial de experimento.

#### 4.3.2. Muestra

Para determinar la muestra en el presente estudio se elaboraron 8 formulaciones cada control por triplicado:



- Ocho formulaciones que contienen 300 g del granulado
- Se tomaron 200 g del granulado de cada formulación para proceder a la evaluación de los componentes: ángulo de reposo, Velocidad de fluidez, Densidad aparente, Densidad por Asentamiento
- Por último se tomaron 100 g del granulado para realizar 200 comprimidos por cada formulación de estas se tomaron 10 comprimidos muestras para realizar cada uno de los controles mecánicos por triplicados (Peso, Friabilidad, Dureza y desintegración) y para variación de peso se tomaron los promedios de cada uno de las formulaciones por triplicado.

#### **4.4. Criterios de Inclusión**

Granulados y comprimidos pertenecientes a las 8 formulaciones.

#### **4.5. Criterios de Exclusión**

Granulados y Comprimidos no pertenecientes a las 8 formulaciones.

#### **4.6. Variables**

##### **4.6.1. Variables Independientes**

- Polivinilpirrolidona (PVP)
- Aerosil
- Almidón Glicolato de Sodio

##### **4.6.2. Variables Dependientes**

- Angulo de reposo
- Fluidez
- Densidad Aparente
- Densidad por asentamiento
- Friabilidad
- Fuerza de ruptura
- Desintegración



#### 4.7. Operacionalización de las variables

Se describe las variables incluyendo el intervalo de medición y la unidad de medida correspondiente.

Variables	Definición	Intervalo de medición	Unidad de medición
<b>Independiente</b>			
Polivinilpirrolidona (PVP)	La povidona es un polvo higroscópico fino, de color blanco o blanco cremoso, sin olor o casi sin olor usado en tableteado como aglutinantes en el proceso de granulación húmedo.	5 – 7.5	%
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 como un excipiente, granulante y lubricante en la elaboración de comprimidos y cápsulas	1.5 – 3	%
Almidón Glicolato de Sodio	Es un polvo blanco, insípido, inodoro que se desliza relativamente bien. Usado en formulaciones solidas orales como desintegrante por su excelente capacidad de captación de agua, utilizada en el proceso de compresión directa y granulación húmeda	3 – 5	%



<b>Dependiente</b>			
Angulo de reposo	La determinación del ángulo de reposo es un método que se utiliza en diversas ramas de la ciencia para determinar las propiedades de fluidez de los sólidos	$\leq 30$	° Grados
Fluidez	El método más común para determinar la velocidad de flujo a través de un orificio que fluye a través del orificio de salida de un recipiente (probetas, embudos, tolvas) en un tiempo determinado.	400 – 500	g/min
Densidad aparente	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.	0.37 – 0.42	g/mL
Densidad por asentamiento	Es una densidad aparente aumentada, obtenida después de golpetear mecánicamente un recipiente que contiene la muestra de polvo.	0.51 – 0.58	g/mL
Friabilidad	Esta prueba evalúa la capacidad de las tabletas a resistir el desgaste, abrasión o rotura o rozamiento durante el envase, en condición de almacenamiento como transporte o manipulación antes de su uso.	$\leq 1$	%
Fuerza de ruptura	Es la fuerza requerida para que se fracture (es decir, se rompa) en un plano específico	7.5	KgF
Desintegración	Es el proceso por el cual el comprimido se deshace en unidades menores cuando se pone en contacto con un fluido (agua, liquido de la boca, estomago o intestino)	$\leq 5$	min
Variación de Peso	Se especifica como el % de desviación del peso medio teórico de una muestra de comprimidos, el cual debe de ajustarse a los límites de tolerancia según la farmacopea	200 mg $\pm$ 2.5%	$\pm 7.5$ % del peso medio de los comprimidos



## 4.8. Materiales y Métodos

### 4.8.1. Materiales para recolectar la información

Para la recopilación de información, se revisaron fichas de artículos científicos, publicaciones en sitios web, monografías, cronometro y fichas técnicas.

### 4.8.2. Materiales para procesar la información

Para el procesamiento de la información se utilizaron los siguientes materiales:

Computadoras, figuras, tablas, impresoras, cámara, Software Design-Expert 6.

### 4.8.3. Instrumentos, materiales y equipos

Los equipos utilizados en esta investigación, tanto con dispositivo indicador como los de medida materializada en la Tabla 4.2 y los aparatos se describen en la Tabla 4.3

**Tabla 4.2. Instrumentos**

INSTRUMENTOS DE MEDIDAS	
NOMBRE	MARCA
Probeta (250 mL)	PYREX
Pipetas Graduadas	Faithful
Goteros plásticos	Faithful
Espátulas	Acero inoxidable
Pinza para muestra	Deschen
Vidrio reloj	PYREX
Tamiz estándar 1 mm	Madera
Embudo	Plástico



**Tabla 4.3 Aparatos**

<b>APARATOS</b>			
<b>NOMBRE</b>	<b>MARCA</b>	<b>MODELO</b>	<b>RESOLUCION</b>
<b>Balanza</b>	Ohaus	Adventurer	0,0001 g
	Sartorius	TE2145	0,0001 g
<b>Friabilizador</b>	ERWEKA	taizo	-
<b>Granulométrico por tamizado</b>	Tylor	BX	0,160 mm
			0,250 mm
			0,400 mm
			1 mm
<b>Mezclador</b>	Erweka	AR-403	500 g
<b>Desintegrador</b>	Erweka	ET-222	1 kg
<b>Tableteadora</b>	Engler maschinerfabrix brumex	Tpka 12	500 V
<b>Durómetro</b>	Stokes	Bonals	.

#### **4.8.4. Métodos a utilizar**

En esta investigación se utilizó el método de MADG, mediante el uso de excipientes que comúnmente utilizan las industrias.

El objetivo de este proceso MADG es hacer partículas pequeñas (uniforme), aglomerar los finos y aglutinar el fármaco con los excipientes para crear gránulos que fluyan fácilmente, compactables y sin agregación, así obtener pequeños gránulos casi esféricos con bajo potencial para la segregación del fármaco en la formulación.



Su ventaja radica, que no requiere por lo general grandes cantidades de agua, reduce el tamaño y evita la regeneración de los finos como resultado del molido lo que hace diferencia con los procesos convencionales, el MADG no exagera (tamaño de partículas) y después cancela lo que había sido exagerado. El proceso de MADG consiste de dos etapas principales:

**Etapla aglomeración:** Se produce cuando la adicionamos una cantidad de agua a una mezcla de polvo. El tamaño de partícula de los aglomerados está generalmente en el rango de 150 – 500  $\mu\text{m}$ . Hasta aquí alrededor de 70 – 95% de cualquier formulación MADG está aglomerada, y la porción restante de excipientes se agrega tal cual

**Etapla distribución y absorción de humedad:** Se agregan los absorbentes de humedad (porción no aglomerada) conforme continúa el mezclado, un grado de esta absorbida por el material, se mezcla luego otros excipientes llamados aglomerados no humedecidos (puede incluir desintegrante) con el fin de redistribuir y distribuir cualquier exceso de humedad.

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

El proceso es añadir suficiente agua para conseguir la aglomeración, sin añadir un exceso que requiera posteriormente una etapa de secado. Es igualmente importante que se logre suficiente ampliación de tamaño de partícula para asegurar el flujo de granulación satisfactoria y compactibilidad sin segregación

La selección de excipientes para este tipo de método (MADG) está en función de las características, propiedades y de la importancia de cada uno de estos en la formulación.



#### 4.8.5. Elaboración del excipiente MADG

Primeramente se procedió a pesar las cantidades de los 8 lotes (ver anexo 2).

Pesados los excipientes se añadieron al mezclador el Celulosa microcristalino con el polivinilpirrolidona durante 4 min seguidamente se aplicó el rociado del agua con un atomizador 5ml (**Eta**pa de **aglomeración**), luego de este tiempo de inmediato se le añade el Aerosil durante 5 min en seguida, se añadió el almidón Glicolato de sodio 3 min y Finalmente se añadió el Estearato de magnesio 3 min (**Eta**pa de **distribución y absorción de humedad**).

Y por último, todo el polvo ya mezclado se pasa por un tamiz (Ver Anexo 3). El mezclado se realiza por los 8 lotes diferentes.

Después del tamizado se procede examinar a los granulados. Los controles de las mezclas son las siguientes. .

#### 4.8.6. Pruebas Físicas y/o Reológicas

Se desarrollan según se describe en los correspondientes capítulos de la USP 36

##### 4.8.6.1. *Angulo de Reposo y Velocidad de Fluidéz (Ver anexo 4)*

Primeramente se pesan 50 g del excipiente multipropósito el cual se hace pasar el polvo en un embudo desde una altura de unos 7 cm, lo cual se forma el cono sobre una base. Seguidamente, para determinar el Angulo de Reposo se utiliza un poco de trigonometría

$$\text{Tan}^{-1} \frac{h}{r}$$

Para medir la velocidad de fluidez se pesan 50 g del excipiente multipropósito el cual se pasa en un embudo de plástico (para simular el material del cual están por lo general elaboradas las tolvas de dosificación), tapando el orificio de salida. En seguida, se mide con un cronometro el tiempo en que tarda en vaciarse el embudo. Registrar este valor, y el comportamiento del granulado.

Se comprueba de la siguiente manera.



$$\frac{\text{cantidad de muestra en g}}{\text{min}}$$

#### 4.8.6.2. Densidad Aparente

Se pesan 50 g de excipiente multipropósito y se añade en una probeta graduada de 250 ml. (Ver Anexo 5) Se determina midiendo el volumen de la muestra de polvo de peso conocido.

$$\text{Densidad Aparente: } \frac{\text{cantidad de muestra en g}}{\text{cantidad de muestra sin asentarse ml}}$$

#### 4.8.6.3. Densidad por asentamiento

Se pesan 50 g de excipiente multipropósito y se añade en una probeta graduada de 250 ml. Después de determinar el volumen o peso inicial del polvo, se golpetea mecánicamente la probeta (3 golpes) de esta forma el volumen disminuye conforme transcurre el tiempo. (Ver Anexo 5)

Después de cierto tiempo, el volumen ya no disminuye, indicándonos un máximo acomodamiento del polvo, se toman las lecturas de volumen o peso hasta que sean prácticamente constantes.

$$\text{Densidad por asentamiento: } \frac{\text{cantidad de muestra en g}}{\text{cantidad de muestra asentada ml}}$$

#### 4.8.6.4. Granulometría

Se pesan 50g del excipiente, se agrega en una serie de tamices (1000  $\mu\text{m}$ , 400  $\mu\text{m}$ , 250  $\mu\text{m}$ , 160  $\mu\text{m}$ ) de esta manera se consigue fraccionar el sistema en muestras de distintos tamaños de grano y se acotan los intervalos de tamaño de grano. (Ver anexo 6)

Por último se determina el número de partículas en cada tamiz utilizando la masa retenida. Pesando lo que ha retenido cada tamiz se obtiene el porcentaje en peso de material para cada intervalo de tamaños. Se calcula de la siguiente forma

$$\text{Granulometría: } \frac{\% \text{ x g de la muestra}}{\text{g retenidos en cada tamiz}}$$



#### 4.8.6.5. *Friabilidad*

Se determina con la ayuda de un aparato especial llamado friabilizador.

El ensayo se realizó sobre 10 comprimidos que son sometidos a los efectos de choque y abrasión. Las muestras de comprimidos se deben de pesar antes de introducirlos. (Ver anexo 7)

La friabilidad se expresa como la pérdida de la masa y se calcula como porcentaje de la masa inicial.

$$\% \text{ Friabilidad: } \frac{\text{Peso inicial} - \text{Peso final}}{\text{Peso final}} \times 100$$

Los márgenes de aceptación fluctúan hasta un 1%

#### 4.8.6.6. *Desintegración*

Para el proceso de desintegración se ocupan 10 tabletas, en cada cilindro se coloca una tableta y la canasta se sumerge en un beaker de 1L con agua luego se mide el tiempo en que el comprimido se desintegra en partículas. (Ver anexo 8)

#### 4.8.6.7. *Variación de peso*

Para este parámetro se establece, valorar 10 unidades individualmente usando un método analítico apropiado

El método utilizado para calcular la variación de peso en la elaboración del excipiente multipropósito fue a través de la media y desviación estándar, medidas estadísticas que se utiliza para calcular un valor representativo de los valores que se están promediando. (Ver anexo 9)

#### 4.8.6.8. *Fuerza de Ruptura*

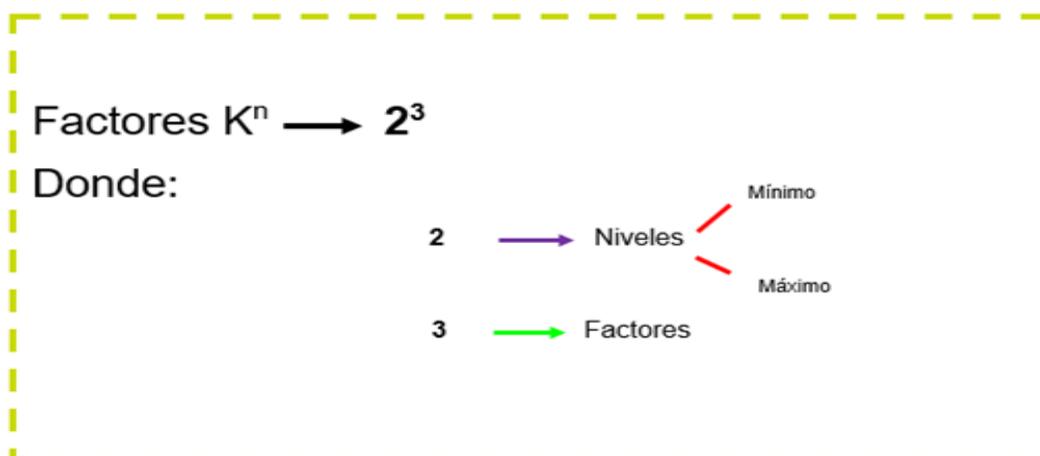
Este procedimiento se realizó con 10 tableta con cada formulación, se pone el comprimido entre la mordaza y se registra la fuerza necesaria para provocar su ruptura y por último se determinó el valor promedio en KgF. (Ver Anexo 10)

**CAPITULO V**  
**ANALISIS Y DISCUSION**  
**DE LOS RESULTADOS**

## 5. Análisis y Discusión de los Resultados

### 5.1. Selección de los excipientes adecuados para el excipiente multipropósito utilizando el sistema factorial de experimento $2^3$

En la figura 5.1 se escribe la matriz del diseño de experimento  $2^k$



Fuente: (Ferré, 2013)

La matriz describe los dos niveles que corresponde a las concentraciones mínimo y máximos seleccionados a través del handbook y los factores pertenecen a los tres excipientes en estudios como el PVP, Aerosil y Almidón glicolato de sodio. Se obtiene de esta manera el diseño factorial de experimento  $2^3$  con un total de ocho formulaciones.

En la tabla 5.1 se describen los excipientes y concentraciones utilizados en la investigación

**Tabla 5.1. Factores de la formulación y sus niveles**

FACTORES		NIVELES	
COMPONENTES	EXCIPIENTES	MINIMO %	MAXIMO %
A: Aglutinante	Polivinilpirrolidona (PVP)	5	7.5
B: Absorbente de	Aerosil	1.5	3



humedad			
<b>C: Desintegrantes</b>	Almidon Glicolato de Sodio	3	5

*Fuente (Propia)*

*Factores de la formulación con sus respectivos componentes y excipientes a las cuales se le asigna sus niveles para su estabilidad en la formula cuali-cuantitativa.*

En las siguientes tablas se muestra las 8 diferentes formulaciones con sus respectivas concentraciones y factores.

**Tabla 5.2. Concentraciones de las formulaciones con sus factores y en sus niveles**

Números de Experimentos	A	B	C
1	5	1,5	3
2	7,5	1,5	3
3	5	3	3
4	7,5	3	3
5	5	1,5	5
6	7,5	1,5	5
7	5	3	5
8	7,5	3	5

*Fuente (Propia)*

**Tabla 5.3. Diseño experimental factorial**

Números de Experimentos	A	B	C
1	-	-	-
2	+	-	-
3	-	+	-
4	+	+	-
5	-	-	+
6	+	-	+
7	-	+	+
8	+	+	+

*Fuente (Propia)*



En las tablas anteriores demuestra las concentraciones y niveles respectivos de acuerdo al diseño factorial fraccionada.

**Tabla 5.4. Influencia de factores principales y sus interacciones**

Números de Experimentos	A	B	C	AB	AC	BC	ABC
1	-	-	-	+	+	+	-
2	+	-	-	-	-	+	+
3	-	+	-	-	+	-	+
4	+	+	-	+	-	-	-
5	-	-	+	+	-	-	+
6	+	-	+	-	+	-	-
7	-	+	+	-	-	+	-
8	+	+	+	+	+	+	+

Fuente (Propia)

En el cuadro consta de los factores con su nivel mínimo y máximo y sus interacciones en las 8 formulaciones

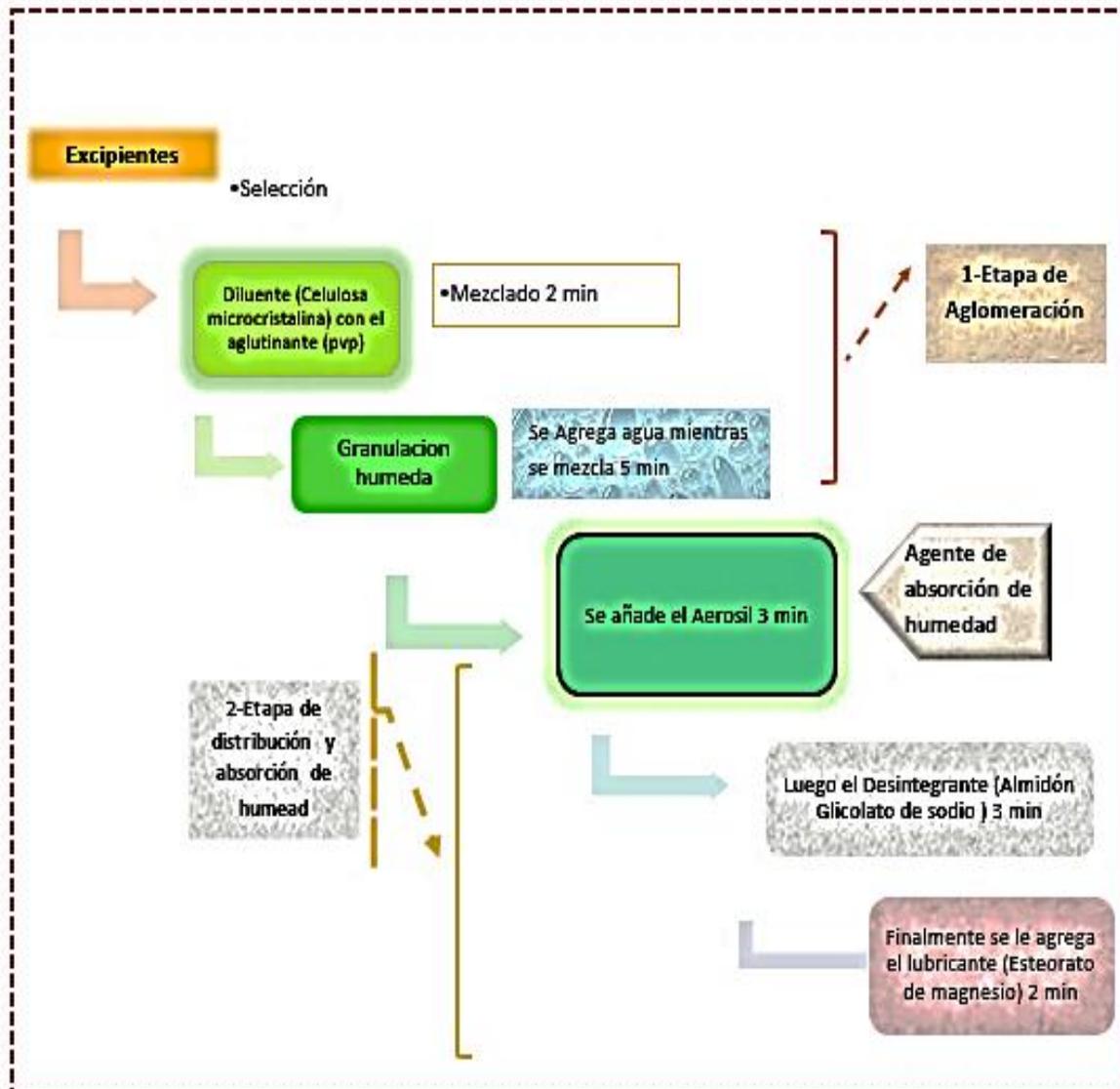
Tabla 4.5 formulaciones cuali-cuantitativos para el excipiente multipropósito a través del sistema factorial de experimento  $2^3$

**Tabla 5.5. Cantidades totales en gramos para cada una de las formulaciones**

Cantidades Totales de cada una de las formulaciones				
Experimentos	CMC (Diluyente g)	PVP (Aglutinante g)	Aerosil (Absorbente de Humedad g)	Almidón Glicolato de Sodio (Desintegrante g)
1	253.5	22.5	9	15
2	265.5	15	4.5	15
3	258	22.5	4.5	15
4	259.5	22.5	9	9
5	261	15	9	15
6	264	22.5	4.5	9
7	271.5	15	4.5	9
8	267	15	9	9
<b>Cantidades Totales</b>	<b>2,100</b>	<b>150</b>	<b>54</b>	<b>96</b>

Fuente (Propia)

Figura 5.2. Flujograma del proceso de elaboración de las 8 formulaciones en estudio



Fuente: propia



**5.2. Aplicación de los controles que permitieron seleccionar la formulación que presento las mejores propiedades tecnológicas.**

**Tabla 5.6. Formulación 1**

Excipientes	Cantidades en %	Cantidades en g
Diluyente (CMC)	84.5	253.5
Aglutinante(Povidona)	7.5	22.5
Absorbente Humedad (Aerosil)	3	9
Desintegrante (Almidón Glicolato de sodio)	5	15
Lubricante (Estearato de magnesio)	0.5	1.5

*Fuente: propia*

	Angulo de Rep.	Fluidez	Densidad Apa	Densidad Comp.	Friabilidad	Fuerza de Rup.	Desintegración	Granulometría
	24.444	359.71	0.417	0.539	0.868	2.3	1.80	89.91
	23.318	357.17	0.400	0.534	0.741	1.5	1.20	
	21.801	384.61	0.417	0.535	0.680	3.0	2.00	
<b>PROMEDIO</b>	<b>23.188</b>	<b>367.16</b>	<b>0.411</b>	<b>0.536</b>	<b>0.763</b>	<b>2.3</b>	<b>1.67</b>	

*Fuente: propia*



**Tabla 4.7. Formulación 2**

<b>Excipientes</b>	<b>Cantidades en %</b>	<b>Cantidades en (g)</b>
<b>Diluyente (CMC)</b>	88	265.5
<b>Aglutinante(Povidona)</b>	5	15
<b>Absorbente Humedad (Aerosil)</b>	1.5	4.5
<b>Desintegrante (Almidón Glicolato de sodio)</b>	5	15
<b>Lubricante (Estearato de magnesio)</b>	0.5	1.5

*Fuente: propia*

	<b>Angulo de Rep.</b>	<b>Fluidez</b>	<b>Densidad Apa.</b>	<b>Densidad Comp</b>	<b>Friabilidad</b>	<b>Fuerza de Rup</b>	<b>Desintegración</b>	<b>Granulometría</b>
	21.801	333.33	0.578	0.410	0.921	3.3	0.8	83.11
	21.631	375.94	0.558	0.407	0.720	2	1	
	21.105	333.33	0.553	0.410	0.715	4.8	1	
<b>PROMEDIO</b>	<b>21.512</b>	<b>347.53</b>	<b>0.563</b>	<b>0.409</b>	<b>0.785</b>	<b>3.4</b>	<b>0.93</b>	

*Fuente: propia*



**Tabla 5.8. Formulación 3**

Excipientes	Cantidades en %	Cantidades en (g)
Diluyente (CMC)	86	258
Aglutinante(PVP)	7.5	22.5
Absorbente Humedad (Aerosil)	1.5	4.5
Desintegrante (Almidón glicolato de sodio)	5	15
Lubricante (Estearato de magnesio)	0.5	1.5

*Fuente: propia*

	Angulo de Rep.	Fluidez	Densidad Apa.	Densidad Comp.	Friabilidad	Fuerza de Rup.	Desintegración	Granulometría
	19.290	273.22	0.417	0.556	0.615	4.8	3.3	83.84
	20.450	273.22	0.424	0.556	0.743	3.8	3.8	
	20.450	250.00	0.417	0.554	0.563	5.8	4.8	
<b>PROMEDIO</b>	<b>20.063</b>	<b>265.48</b>	<b>0.419</b>	<b>0.555</b>	<b>0.640</b>	<b>4.8</b>	<b>4.0</b>	

*Fuente: propia*



**Tabla 5.9. Formulación 4**

Excipientes	Cantidades en %	Cantidades en (g)
Diluyente (CMC)	86.5	259.5
Aglutinante(Povidona)	7.5	22.5
Absorbente Humedad (Aerosil)	3	9
Desintegrante (Almidón Glicolato de sodio)	3	9
Lubricante (Esteorato de magnesio)	0.5	1.5

*Fuente: propia*

	Angulo de Rep.	Fluidez	Densidad Apa.	Densidad Comp	Friabilidad	Fuerza de Rup	Desintegración	Granulometría
	26.147	166.66	0.4098	0.556	0.543	3.5	1.4	84.488
	29.249	166.66	0.4167	0.568	0.557	3.0	2.0	
	28.610	157.73	0.4065	0.555	0.581	5.0	1.4	
<b>PROMEDIO</b>	<b>28.002</b>	<b>163.69</b>	<b>0.4110</b>	<b>0.560</b>	<b>0.561</b>	<b>3.8</b>	<b>1.6</b>	

*Fuente: propia*



**Tabla 5.10. Formulación 5**

Excipientes	Cantidades en %	Cantidades en (g)
Diluyente (CMC)	87	261
Aglutinante(Povidona)	5	15
Absorbente Humedad (Aerosil)	3	9
Desintegrante (Almidón Glicolato de sodio)	5	15
Lubricante (Estearato de magnesio)	0.5	1.5

*Fuente: propia*

	Angulo de Rep	Fluidez	Densidad Apa.	Densidad Comp.	Friabilidad	Fuerza de Rup	Desintegración	Granulometría
	19.392	214.59	0.385	0.517	0.489	5.7	3.0	83.51
	20.450	214.59	0.379	0.509	0.483	4.5	3.0	
	22.479	187.27	0.385	0.499	0.567	6.0	4.3	
<b>PROMEDIO</b>	<b>20.774</b>	<b>205.48</b>	<b>0.383</b>	<b>0.508</b>	<b>0.513</b>	<b>5.4</b>	<b>3.4</b>	

*Fuente: propia*



**Tabla 5.11. Formulación 6**

Excipientes	Cantidades en %	Cantidades en (g)
Diluyente (CMC)	88	264
Aglutinante(Povidona)	7.5	22.5
Absorbente Humedad (Aerosil)	1.5	4.5
Desintegrante (Almidón Glicolato de sodio)	3	9
Lubricante (Estearato de magnesio)	0.5	1.5

*Fuente: propia*

Angulo de Rep.	Fluidez	Densidad Apa.	Densidad Comp.	Friabilidad	Fuerza de Rup.	Desintegración	Granulometría
20.063	273.22	0.410	0.551	0.503	4.9	3.3	81.912
20.063	333.33	0.407	0.546	0.692	3.9	4.3	
19.179	299.40	0.407	0.545	0.627	5.8	3.8	
<b>PROMEDIO</b>	<b>19.768</b>	<b>301.99</b>	<b>0.408</b>	<b>0.548</b>	<b>0.607</b>	<b>4.9</b>	<b>3.8</b>

*Fuente: propia*



**Tabla 5.12. Formulación 7**

Excipientes	Cantidades en %	Cantidades en( g)
<b>Diluyente (CMC)</b>	90.5	271.5
<b>Aglutinante(Povidona)</b>	5	15
<b>Absorbente Humedad (Aerosil)</b>	1.5	4.5
<b>Desintegrante (Almidón Glicolato de Sodio)</b>	3	9
<b>Lubricante (Estearato de magnesio)</b>	0.5	1.5

*Fuente: propia*

	Angulo de Rep.	Fluidez	Densidad Apa.	Densidad Comp.	Friabilidad	Fuerza de Rup.	Desintegración	Granulometría
	20.450	375.94	0.400	0.564	0.469	6.2	3.0	82.206
	23.318	427.35	0.394	0.555	0.636	5.5	3.0	
	21.975	375.94 0	0.400	0.563	0.676	7.5	3.5	
<b>PROMEDIO</b>	<b>21.914</b>	<b>393.08</b>	<b>0.398</b>	<b>0.561</b>	<b>0.594</b>	<b>6.4</b>	<b>3.2</b>	

*Fuente: propia*



**Tabla 5.13. Formulación 8**

Excipientes	Cantidades en %	Cantidades en (g)
Diluyente (CMC)	87	267
Aglutinante(Povidona)	5	15
Absorbente Humedad (Aerosil)	3	9
Desintegrante (Almidón Glicolato de sodio)	3	9
Lubricante (Estearato de magnesio)	0.5	1.5

*Fuente: propia*

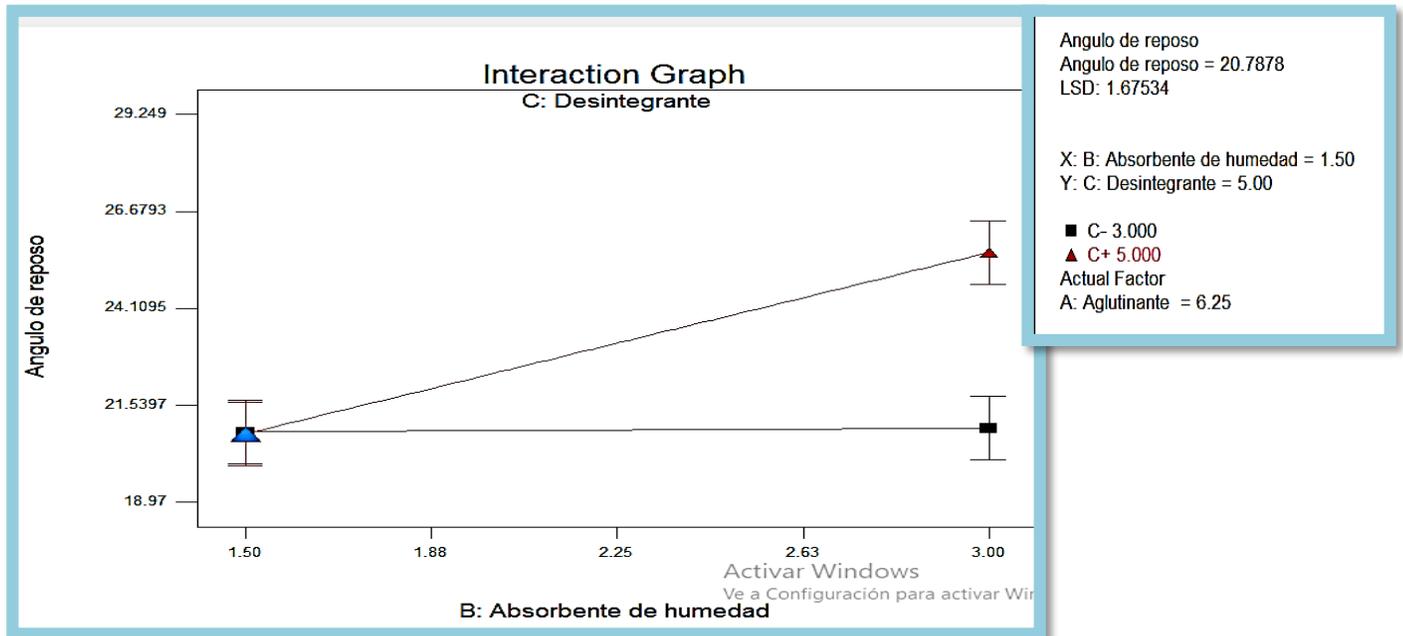
	Angulo de Rep.	Fluidez	Densidad Apa.	Densidad Comp.	Friabilidad	Fuerza de Rup.	Desintegración	Granulometría
	20.815	142.86	0.379	0.5194	0.525	4.3	4	81.730
	18.970	157.72	0.370	0.5228	0.568	4.0	4	
	23.499	142.86	0.376	0.5292	0.642	5.3	2.0	
<b>PROMEDIO</b>	<b>21.095</b>	<b>147.81</b>	<b>0.375</b>	<b>0.5238</b>	<b>0.578</b>	<b>4.5</b>	<b>3.3</b>	

*Fuente: propia*

*Resultados de las ochos formulaciones que fueron sometidos por triplicados a pruebas físicas y reológicas (mecánicas).*

### 5.3. Analisis de acuerdo a los factores que afectan el estudio utilizando el Software “Design Expert”

#### 5.3.1. Angulo de reposo: interacción entre Absorbente de humedad y Desintegrantes

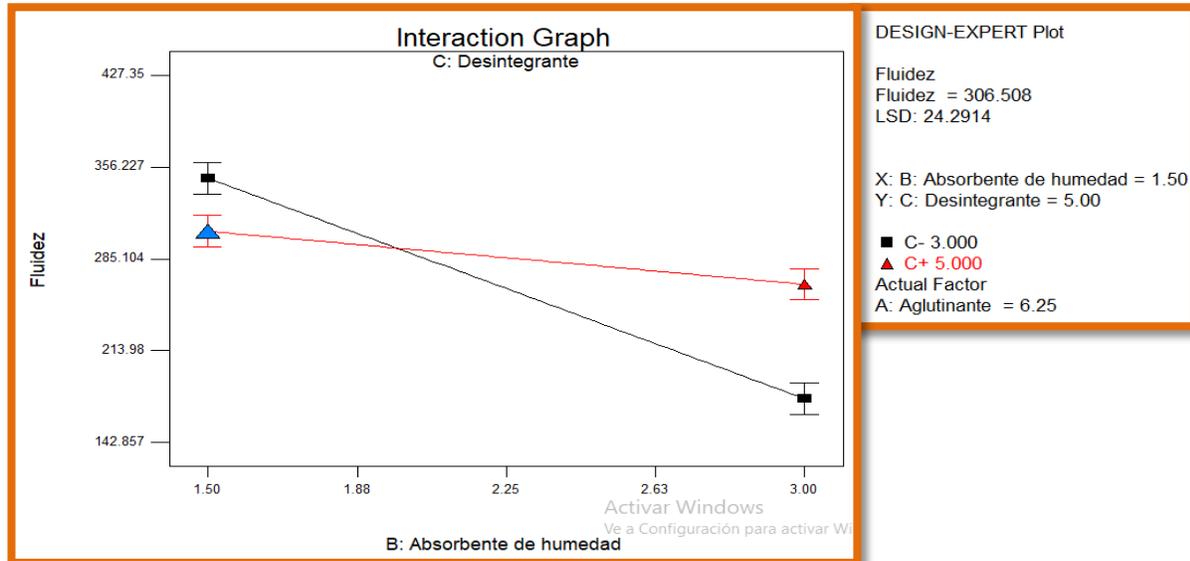


**A:** Aglutinante(PVP) **B:** Absorbente(Aerosil) **C:** Desintegrante(Almidon Glicolato de Sodio)

Los resultados obtenidos con respecto al ángulo de reposo como se aprecia en el gráfico, se obtuvo una interacción que interviene positivamente, siendo la combinación, absorbente de humedad B (1,5 %) y desintegrante C (3,0 %) dando como resultado 20.7878 grados, con lo que se concluye según la gráfica y la interacción antes mencionada que para obtener un menor ángulo de reposo se debe tener en sus mínimas concentraciones tanto el absorbente de humedad como el desintegrante



### 5.3.2. Velocidad de fluidez: Interacción entre Absorbente de humedad y Desintegrante

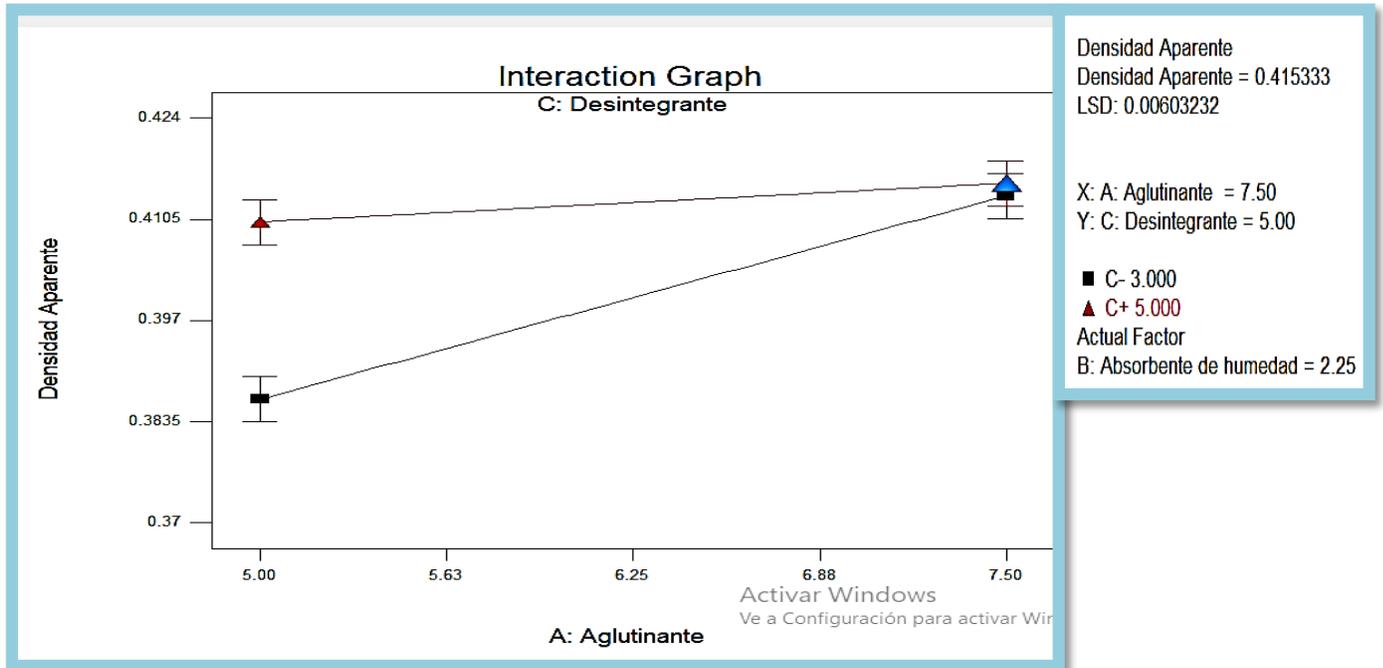


**A:** Aglutinante(PVP) **B:** Absorbente(Aerosil) **C:** Desintegrante(Almidon Glicolato de Sodio)

Los resultados obtenidos para la fluidez con respecto a la gráfica se definió que la interacción entre los factores BC intervienen positivamente ya que se observó que la interacción absorbente de humedad (1,5%) y desintegrante (5%) en sus mínimas concentraciones proyectan una velocidad de 307 g/min, es decir, tiene un mayor grado de fluidez lo que esto favorece y contribuye al aumento de compresibilidad para la realización de los comprimidos.



### 5.3.3. Densidad Aparente: interacción entre Aglutinante y Desintegrantes

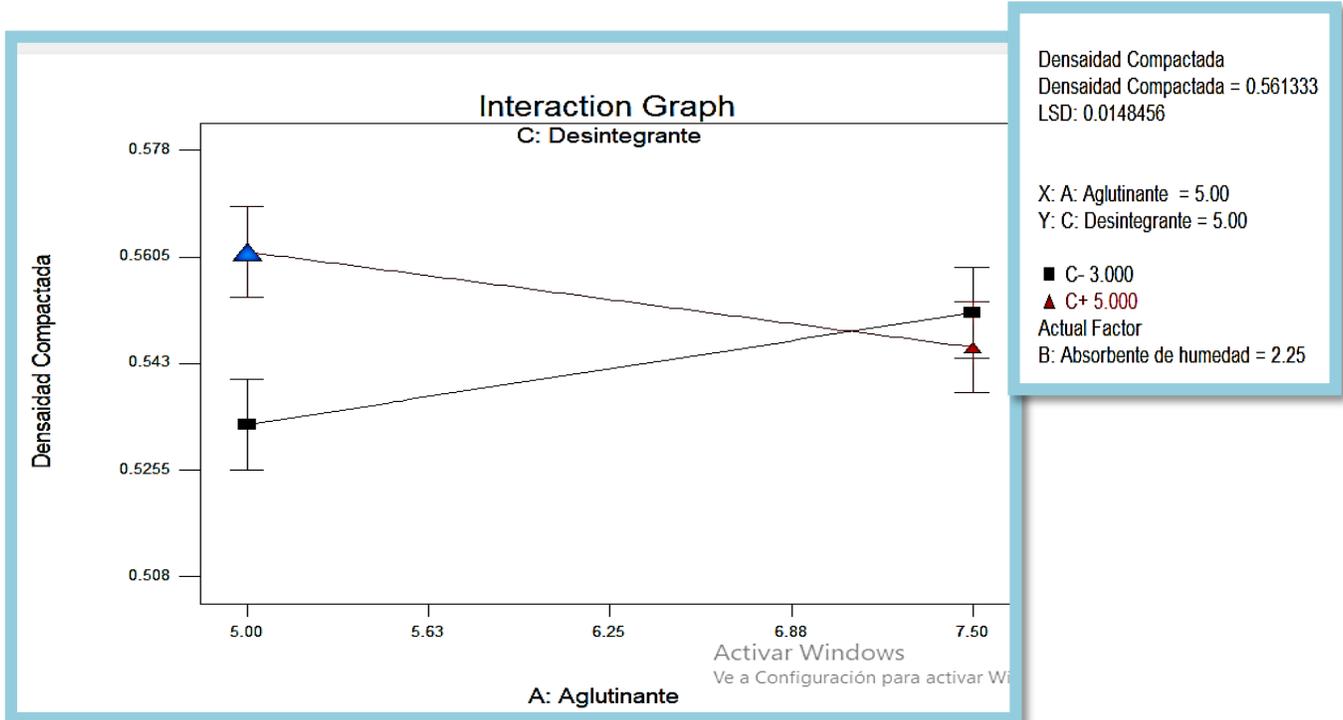


**A:** Aglutinante(PVP) **B:** Absorbente(Aerosil) **C:** Desintegrante(Almidon Glicolato de Sodio)

La grafica muestra que cuando hay una combinación de las concentraciones mayores de Aglutinante (7,5%) y desintegrante C (5,0%) se obtiene como resultado una mayor densidad aparente, se observó que el resultado con valor de 0,42 g/ml, concuerda con los límites de aceptación para este parámetro lo que significa que el polvo con mayor densidad aparente es menos susceptibles a ser afectados por factores ambientales.



### 5.3.4. Densidad por Asentamiento: Interacción entre Aglutinante y Desintegrantes

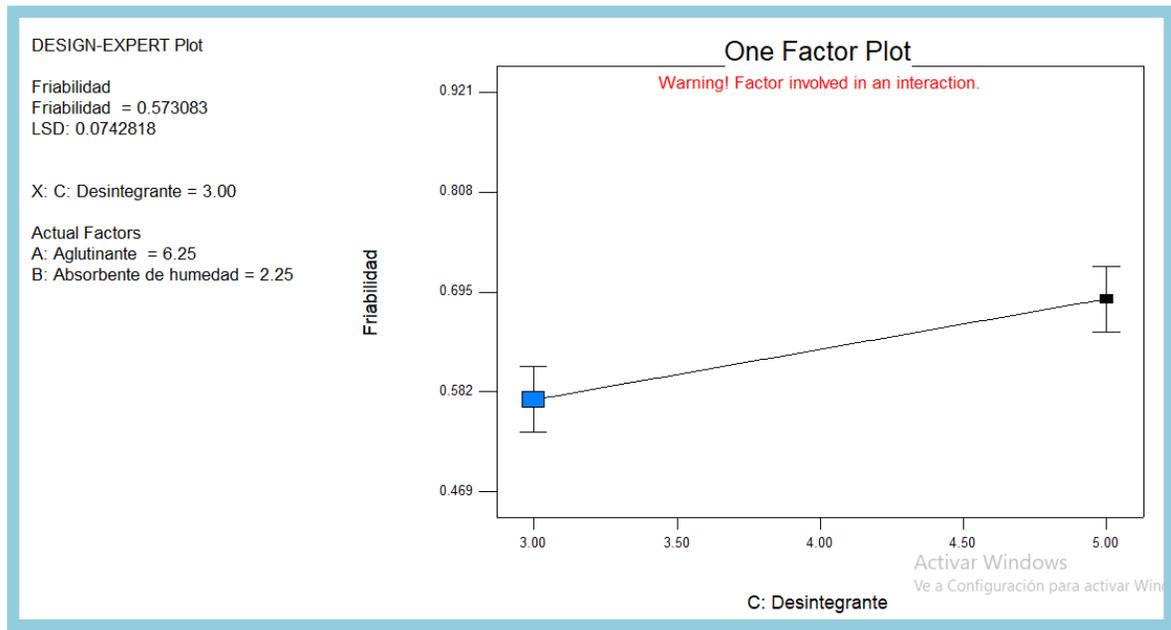


**A:** Aglutinante(PVP) **B:** Absorbente(Aerosil) **C:** Desintegrante(Almidon Glicolato de Sodio)

La gráfica muestra que cuando hay una combinación de las concentraciones menores de Aglutinante (5%) y concentraciones mayores Desintegrante C (5%) se obtiene como resultado una mayor densidad asentada o compactada, se observó que el resultado con valor de 0,56 g/ml, concuerda con los límites de aceptación para este parámetro lo que indica, que cuando el valor de la densidad aparente y asentada son mayores, aumenta la compactación de los comprimidos



### 5.3.5. Friabilidad: Influencia del factor Desintegrante sobre la friabilidad de los comprimidos

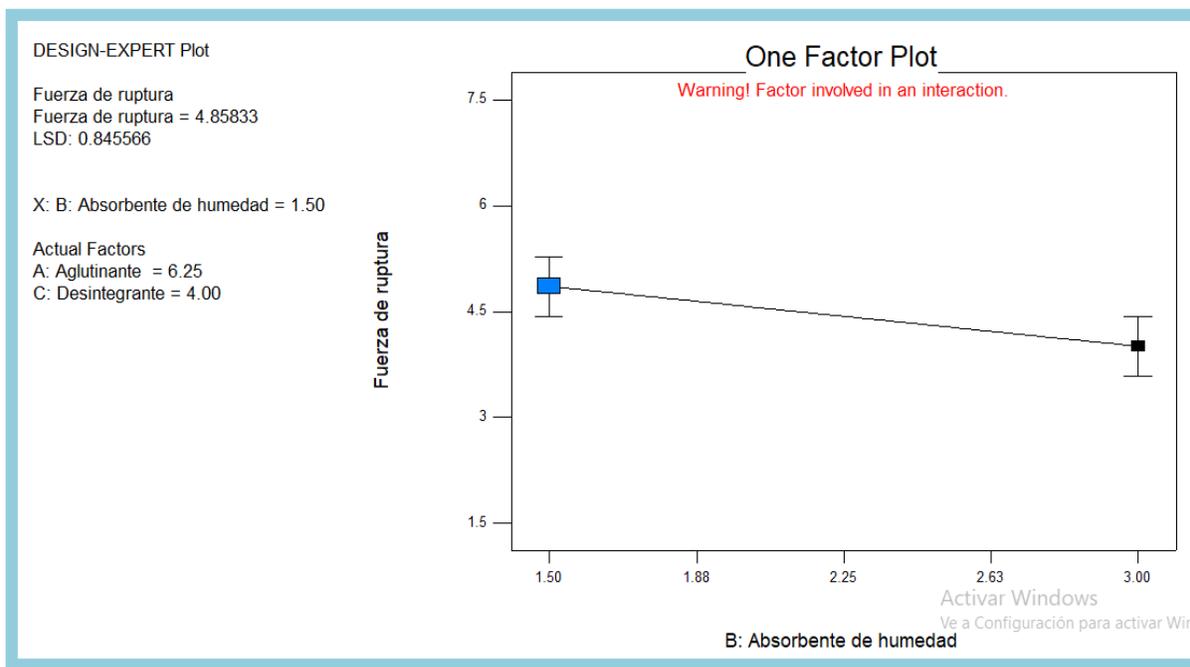


**A:** Aglutinante(PVP) **B:** Absorbente(Aerosil) **C:** Desintegrante(Almidon Glicolato de Sodio)

La grafica muestra que no ocurre interacción entre los factores, sin embargo se observó una incidencia, un efecto principal el cual tiene mayor influencia en la friabilidad de los comprimidos, cuando se utiliza concentraciones menores de desintegrante (3%), se encontró un desgaste de los comprimidos es de 0,57%, lo que quiere decir que los comprimidos tienen buena resistencia antes y durante su envasado y almacenamiento cumpliendo con lo establecido en la USP 36 que nos indica que el máximo de desgaste para comprimidos tiene que ser  $\leq 1\%$ .



### 5.3.6. Fuerza de Ruptura: Incidencia de los factores absorbente de humedad y desintegrante

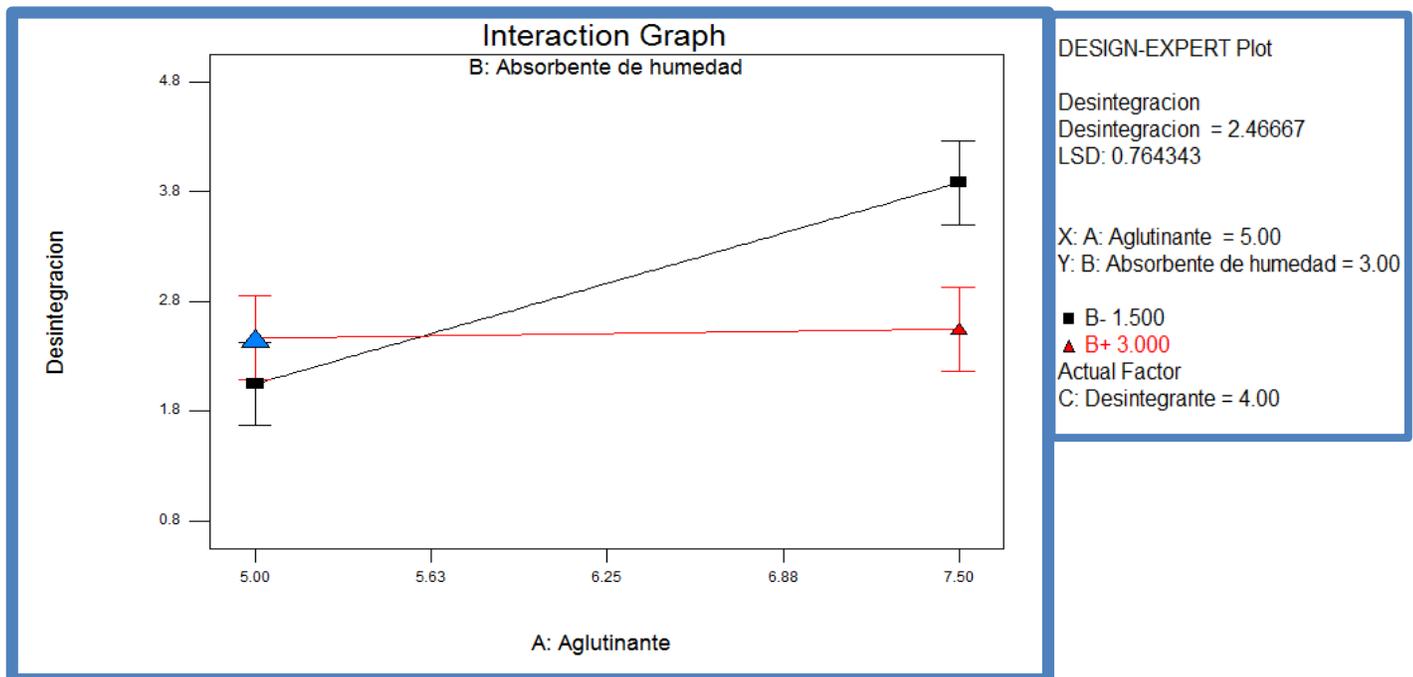


**A:** Aglutinante(PVP) **B:** Absorbente(Aerosil) **C:** Desintegrante(Almidon Glicolato de Sodio)

La grafica muestra que al igual que en la friabilidad, no ocurre interacción entre los factores, sin embargo se observó incidencia como factores principales al absorbente de humedad y al desintegrante, cuando se utiliza concentraciones menores de absorbente de humedad (1,5%) y concentraciones menores de desintegrante (3%), se obtiene una mayor fuerza de ruptura, lo que quiere decir, que los comprimidos a través de estas combinaciones como factores principales logran una reducción de desgastes (friabilidad), y da lugar a una mejor desintegración, estableciendo como formulador una fuerza de ruptura para los comprimidos de 4,8 KgF



### 5.3.7. Desintegración: Interacción entre Aglutinante y Absorbente de humedad



**A:** Aglutinante(PVP) **B:** Absorbente(Aerosil) **C:** Desintegrante(Almidon Glicolato de Sodio)

Los resultados obtenidos con respecto a la desintegración, como se aprecia en el gráfico, se observó que a concentraciones menores de aglutinante (5%) y concentraciones mayores de absorbente de humedad B (3%), se consigue un mejor tiempo de desintegración, siendo 2,4 g/min el tiempo de desintegración de los comprimidos, con lo que se concluyó que cumple con la especificación que se establece para los comprimido, la desintegración deberá ser menor a los 30 min.



#### 5.4. Para corroborar el proceso del comprimido se hicieron los siguientes análisis

##### 5.4.1. Granulometría

De acuerdo a (Meggles Pharma - Excipients & Technology), en su sección de productos, presenta el tamaño de partícula de sus diferentes excipientes multipropósitos existente en el mercado, y de acuerdo con los resultados de este trabajo encontramos una significativa respuesta en el tamaño de partículas para lograr una buena fluidez y para usar este producto en la elaboración de comprimidos.

**Productos Meggle y sus diferentes porcentajes de tamaño de partícula según el tamaño de tamiz:**

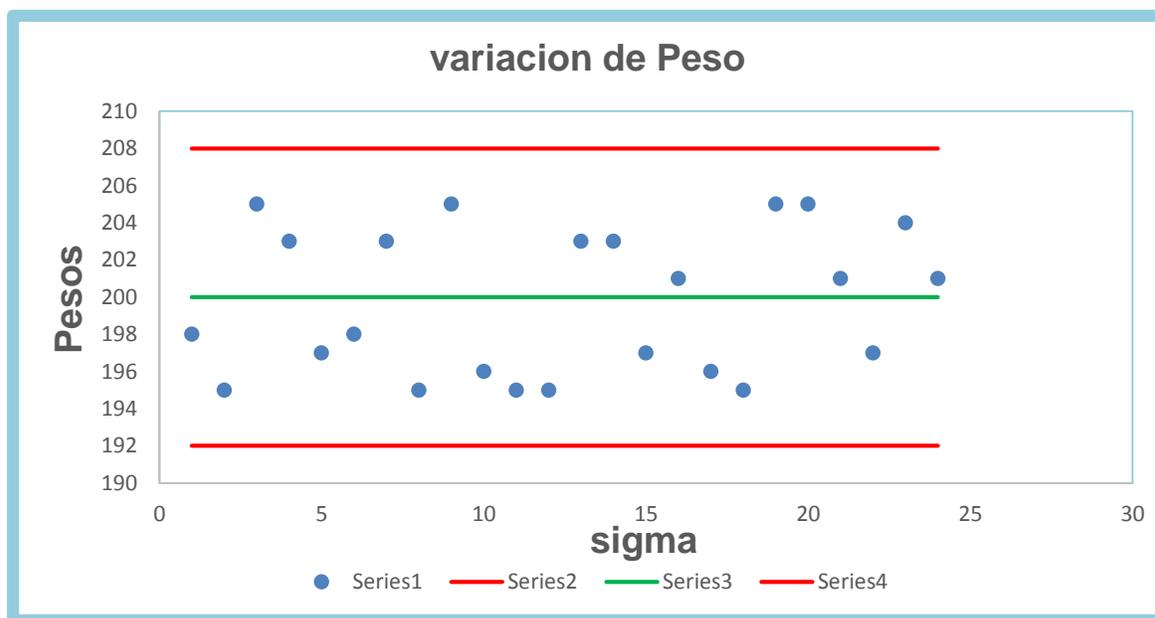
Marcas Comerciales	Diámetro de partículas y sus porcentajes	Excipiente multipropósito
Cellactose®		
StarLac®		160 µm: 12.9%
Prosolv®	<160 µm: 35-65%	
CombiLac®		<160 µm: 83.83%

El excipiente multipropósito elaborado a través del MADG responde a un promedio de todos sus ensayos del 83.83 %, logrando un buen porcentaje con respecto a los productos Meggle existente en el mercado.



### 5.4.2. Variación de peso

En la gráfica se observó que los datos se encuentran centrados con respecto al peso promedio de todos los ensayos. Con lo que se concluyó que el peso promedio de los comprimidos ronda en  $200 \text{ mg} \pm 3 \%$ , con una tendencia a variar por debajo y por encima de dicho peso promedio, lo que indica que el peso está bajo control estadístico, ya que en la gráfica se observa que los puntos están distribuidos homogéneamente y con respecto a la farmacopea española el porcentaje de desviación es aceptable ya que se establece que para comprimidos sin o con recubierta su desviación en porcentaje es de  $\pm 7,5 \%$ .



# **CAPITULO VI**

## **CONCLUSIONES, RECOMENDACIONES,**





## 6. Conclusiones y Recomendaciones

### 6.1. Conclusiones

1. Se seleccionaron los siguientes excipientes como el aglutinante (PVP), absorbente de humedad (Aerosil) y desintegrante (Almidón glicolato de Sodio), en base a su comportamiento, calidad, funcionalidad y las características deseadas para el excipiente multipropósito
2. Aplicando el sistema experimental factorial  $2^k$  se obtuvieron 8 formulaciones para su evaluación
3. Empleando la técnica MADG se logró elaborar el granulado para su posterior compresión obteniendo tabletas con las especificaciones deseadas
4. Según los controles aplicados para la selección de la mejor formulación en las dos etapas de granulado y comprimidos; para la elaboración del excipiente multipropósito, la formulación número 1 presento las mejores características en el granulado tales como Angulo de reposo, Velocidad de fluidez, Densidad aparente, Densidad por asentamiento y Granulometría, en lo que respecta al comprimido se obtuvieron tabletas con excelentes propiedades en fuerza de ruptura, friabilidad, desintegración y variación de peso.



## 6.2. Recomendaciones

1. Tanto para el laboratorio de tecnología farmacéutica del departamento de química y la industria farmacéutica sería útil la realización de estudios similares para identificar ventajas con otros tipos de granulación y en cuanto refiere a la optimización de procesos que sean más convenientes y económicos,
2. Los beneficios de la Granulación en seco activada por humedad, MADG, es una alternativa que mejora la elaboración de formas farmacéuticas de dosificación oral, mejora las propiedades fisicoquímicas a través de la granulación húmeda modificada,
3. Elaborar comprimidos utilizando el excipiente multipropósito con principios activos inicialmente de bajas dosificaciones teniendo en cuenta que el peso total de la tableta deberá ser  $\leq 200$  mg para posteriores investigaciones,
4. Al departamento de Química, establecer un área de control de calidad que cuente con un HPLC o un espectrofotómetro y un Disolutor para realizar pruebas de disolución y cuantificación a las tabletas elaboradas en el laboratorio de tecnología farmacéutica.



## Bibliografía

- Calero Almeida, T. L. (2016). “*INFLUENCIA DE LA “GRANULACIÓN EN SECO - ACTIVADA POR HUMEDAD” (MADG “MOISTURE-ACTIVATED DRY GRANULATION”) EN LA INTERCAMBIABILIDAD IN VITRO DE COMPRIMIDOS DE NAPROXENO SÓDICO*”. Quito.
- Choque Duran, C. C. (2011). Obtenido de <https://repositorio.umsa.bo/bitstream/handle/123456789/3581/T-1805.pdf?sequence=1>
- Clerch, A. V. (2008). Aportacion al Diseño de un Nuevo Excipiente tipo " Coprocessed Product" para compresion directa. Barcelona .
- Duran, C. C. (2011). Obtenido de <https://repositorio.umsa.bo/bitstream/handle/123456789/3581/T-1805.pdf?sequence=1>
- Ferré, J. (2013). Obtenido de <http://rodi.urv.es/quimio/general/doecast.pdf>
- Farmacopea Europea 8.0.* (2008).
- Herrera, M. O. (2010). <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:VwWNNRDYLxkJ:ocw.ub.edu/farmacia/tecnologia-farmaceutica-i/fitxers/temes/T.06-GRANULACIO.pdf+&cd=2&hl=es&ct=clnk&gl=ni>. Recuperado el 15 de Agosto de 2017, de [webcache.com: http://ocw.ub.edu/farmacia/tecnologia-farmaceutica-i/fitxers/temes/T.06-GRANULACIO.pdf](http://ocw.ub.edu/farmacia/tecnologia-farmaceutica-i/fitxers/temes/T.06-GRANULACIO.pdf).
- Janeta Hipo, F. D. (2014). “*DISEÑO Y CARACTERIZACIÓN DE UNA FORMULACIÓN PARA COMPRIMIDOS DE *Peumus boldus* MEDIANTE LA APLICACIÓN DE LA TÉCNICA GRANULACIÓN SECA ACTIVADA POR HUMEDAD (MADG moisture actives dry granulation)*”. Riobamba.
- Juan F. Pinillos M., Carlos M. Lopera G. (2009). Elaboracion de una formulacion farmaceutica a traves de un diseño experimental de mezclas. *Revista de la facultad de Quimica Farmaceutica* , 339.
- Lozano, Córdoba, & Córdoba. (2012). *Manual de tecnologia farmaceutica*. Barcelona: ELSEVIER.
- Maradiaga & Matamoros Trujillo. (2005). *Elaboración de un excipiente multifuncional y su posterior evaluacion en comprimidos de furosemida de 40 mg*. Recuperado el Martes de Agosto de 2017, de <file:///C:/Users/DELL/Documents/monografia.pdf>
- Maradiaga, Matamoros Trujillo. (2005). *Elaboración de un excipiente multifuncional y su posterior evaluacion en comprimidos de furosemida de 40 mg*. Recuperado el Martes de Agosto de 2017, de <file:///C:/Users/DELL/Documents/monografia.pdf>
- Robles, L. V. (Enero-Marzo de 2011). Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. *Revista Mexicana de Ciencias Farmaceuticas*, 42(1), 18-36.



- Roque, C. J. (2010). *Elaboracion y Evaluacion de un Excipiente Multifuncional en Comprimidos de Diclofenac Sodico de 50 mg*. Leon.
- Technology, M. E. (2017a). Wasserburg, Alemania. Obtenido de <https://www.meggle-pharma.com/es/lactose/12-cellactose80.html>
- Technology, M. E. (2017b). wasserburg, Alemania. Obtenido de <https://www.meggle-pharma.com/es/lactose/13-microcelac100.html>
- Technology, M. E. (2017b). wasserburg, Alemania. Obtenido de <https://www.meggle-pharma.com/es/lactose/13-microcelac100.html>
- Technology, M. E. (2017c). Informacion de producto. Wasserburg, Alemania. Obtenido de <https://www.meggle-pharma.com/es/lactose/14-starlac.html>
- Technology, M. E. (2017d). Wasserbur, Alemania. Obtenido de <https://www.meggle-pharma.com/es/lactose/25-combilac.html>
- USP 36. (2013). Farmacopea de los estados unidos de america. Estados Unidos.
- USP, U. S. (2013). FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA. En T. U. CONVENTION, *FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA* (36 ed., Vol. 1, págs. 1-2492). United States.svg Rockville, (Maryland) (USA).
- USP 36* (Vol. volumen 1). (2013).
- USP 36* (Vol. volumen 1). (2013).
- V Allen , L. J. (2013). *Remington*. USA: Royal Pharmaceutical Society of Great Britain.



## Glosario

**Absorbente:** son sustancias capaces de incorporar fluidos y retener ciertos principios volátiles, manteniendo un estado aparentemente seco.

**Aglutinante:** sustancia usada para impartir cualidades cohesivas a un material en polvo

**Compactabilidad:** es la capacidad del polvo a ser compactado a tableta a una determinada fuerza ejercida por el punzón.

**Compresibilidad:** es la capacidad de los polvos de decrecer en volumen bajo presión.

**Comprimido:** son preparaciones sólidas, cada una de las cuales contiene una dosis única de uno o más principios activos.

**Desintegrante:** es una sustancia o una mezcla de sustancias añadidas a un comprimido para facilitar su desintegración después de la administración.

**Diluyente:** sustancia inerte se agrega para aumentar el volumen, con el propósito de que la tableta tenga un tamaño práctico para la compresión.

**Excipiente multifuncional:** excipiente elaborado con las características de proporcionar diversas funciones a las formulaciones que los integran, utilizando para ello un reducido número de ingrediente, lo que simplifica la forma de dosificación final y el proceso de elaboración de la misma.

**Excipientes:** son todas aquellas son sustancias distintas al ingrediente farmacéutico activo, empleada para dar forma, consistencia adecuada a un producto farmacéutico.

**Fuerza de compresión:** proceso físico o mecánico que consiste en someter a un cuerpo a la acción de dos fuerzas opuestas para disminuir su volumen

**Funcionalidad:** se refiere a la contribución, liberación, identidad y forma de dosificación de un excipiente, no solo depende de las propiedades del mismo, sino también de los detalles o pormenores del proceso de la formulación.



**Granulación:** es el método de preferencia para clasificar polvos o gránulos sin mezclas más gruesos.

**Lubricantes:** sustancia que facilitan la expulsión de los comprimidos de la cavidad de la matriz y pueden mejorar la velocidad de flujo de la granulación del comprimido.

**Polvos farmacéuticos:** son mezcla de sólidos en estado finamente dividido destinados para uso interno o externo.

**Tecno procesamiento:** técnica aplicada para la obtención del excipiente multipropósito que tiene una alta funcionalidad.



## Anexos

**Anexo1. Materia Prima**



**Anexo2. Pesaje de los polvos**



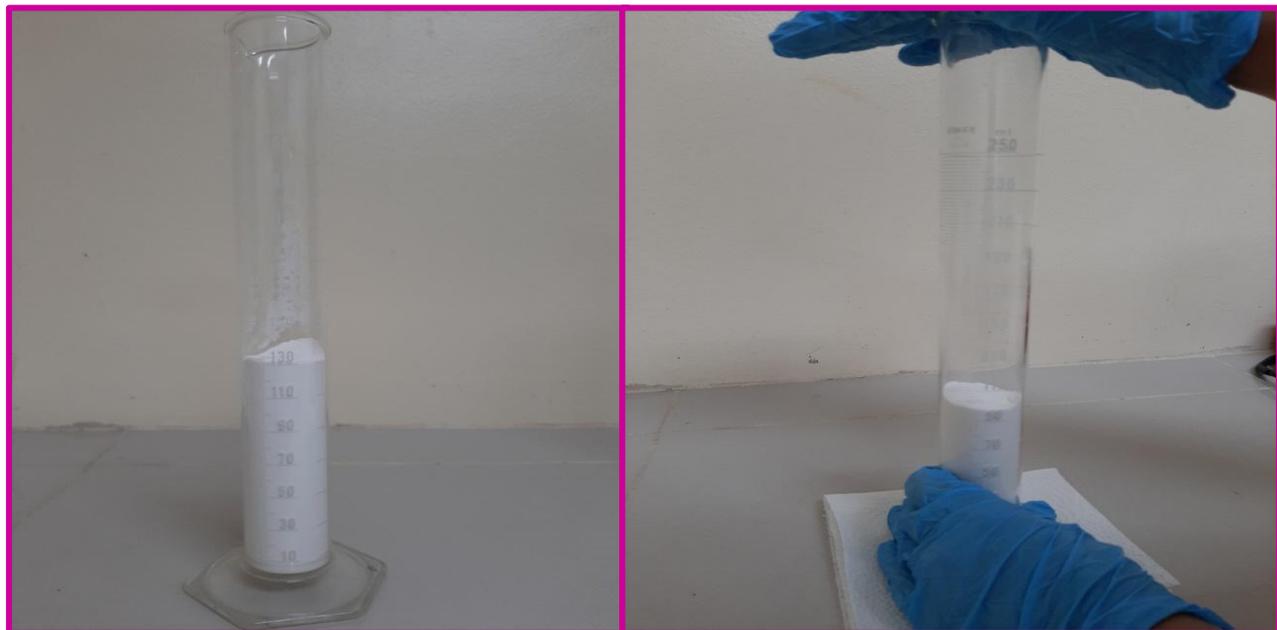
**Anexo3. Tamizado**



#### Anexo4. Angulo de Reposo y Velocidad de Flujo



#### Anexo5. Densidad Aparente y Densidad por Asentamiento



### Anexo6. Serie de Tamices



### Anexo7. Friabilidad

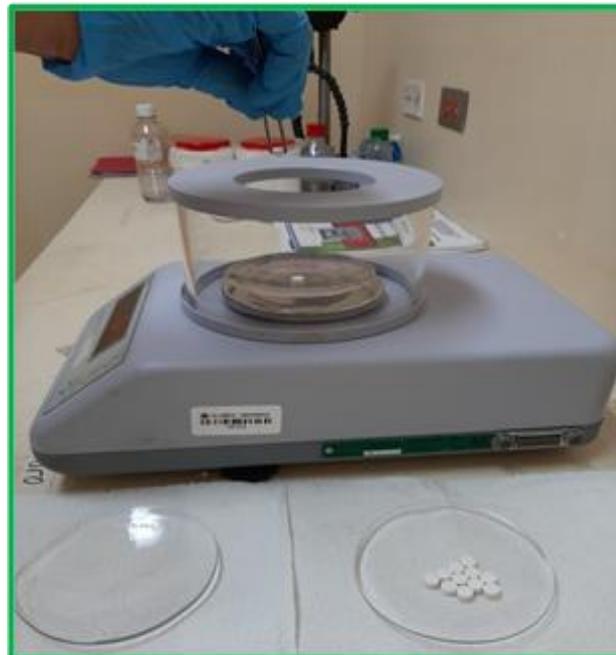




### Anexo8. Desintegración



### Anexo9. Variación de Peso





### Anexo10. Fuerza de Ruptura



### Anexo11. Mezclador en V





## GUÍA DE ELABORACIÓN

### Excipiente Multipropósito en Comprimidos

#### Objetivos:

- ✚ Elaborar excipiente multipropósito y comprimidos por el método alternativo granulación en seco activado por la humedad.
- ✚ Determinar las características del excipiente multipropósito y los comprimidos

#### Introducción

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

Los comprimidos son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, obtenidas por compresión mecánica de granulados o de mezclas pulverulentas de uno o varios principios activos, con la adición, en la mayoría de los casos, de diversos excipientes.

Los comprimidos constituyen en la actualidad la forma farmacéutica más administrada por vía per oral, y se obtienen por compresión de la mezcla resultante de unos y otros componentes



### Fórmula

Excipientes	Cantidades en %
Diluyente (CMC)	84.5
Aglutinante(Povidona)	7.5
Absorbente Humedad (Aerosil)	3
Desintegrante (Almidón Glicolato de sodio)	5
Lubricante (Estearato de magnesio)	0.5

### Preparación del excipiente multipropósito

1. Pese las cantidades de la formulación
2. Añadir al mezclador el Aerosil con el polivinilpirrolidona durante 4 min seguidamente (Determine la cantidad de agua a utilizar para la solución) (**Etapa de aglomeración**)
3. Humedecer la mezcla con los excipientes hasta formar una mezcla homogénea y consistencia adecuada para granular luego de este tiempo de inmediato añadir el Aerosil Durante 5 min en seguida, agregar el almidón Glicolato de sodio 3 min y Finalmente se añadir el Estearato de magnesio 3 min (**Etapa de distribución y absorción de humedad**).
4. Todo el polvo ya mezclado se pasarlo por un tamiz.
5. Después del tamizado se procede examinar a los granulados.



**Los controles para el excipiente multipropósito son las siguientes.**

✓ **Angulo de reposo**

Para este ensayo pesar 50g del excipiente multipropósito se pasa en un embudo desde una altura de unos 7 cm Seguidamente, se determina el Angulo de reposo utilizando un poco de trigonometría.

✓ **Velocidad de fluidez**

Para medir la velocidad de fluidez pesar 50 g del excipiente multipropósito, se coloca en un embudo de plástico, tapando el orificio de salida. En seguida, medir con un cronometro el tiempo en que tarda en vaciarse el embudo. Registrar este valor, y el comportamiento del granulado.

✓ **Densidad aparente**

Pesar 50 g del excipiente multipropósito luego añadir en una probeta graduada de 250 ml. Determinar midiendo el volumen de la muestra de polvo de peso conocido.

✓ **Densidad por asentamiento**

Pesar 50 g del excipiente multipropósito y añadir en una probeta graduada de 250 ml. Después de determinar el volumen o peso inicial del polvo, golpetear mecánicamente la probeta (3 golpes) de esta forma el volumen disminuye conforme transcurre el tiempo.

Después de cierto tiempo, el volumen ya no disminuye, indicándonos un máximo acomodamiento del polvo, tomar las lecturas de volumen o pesar hasta que sean prácticamente constantes.



### ✓ **Granulometría**

Pesar 50g del excipiente multipropósito, agregar en una serie de tamices (1000  $\mu\text{m}$ , 400  $\mu\text{m}$ , 250  $\mu\text{m}$ , 160  $\mu\text{m}$ ) de esta manera se consigue fraccionar el sistema en muestras de distintos tamaños de grano y se acotan los intervalos de tamaño de grano.

Por último determinar el número de partículas en cada tamiz utilizando la masa retenida. Pesar lo que ha retenido cada tamiz se obtiene el porcentaje en peso de material para cada intervalo de tamaños.

**Los controles de los comprimidos se determinan de la siguiente manera:**

#### ✓ **Friabilidad**

Se determina con la ayuda de un friabilizador.

El ensayo se realiza con 10 comprimidos que son sometidos a los efectos de choque y abrasión. Las muestras de comprimidos se deben de pesar antes de introducirlas.

La friabilidad se expresa como la pérdida de la masa y se calcula como porcentaje de la masa inicial.

#### ✓ **Desintegración**

Para el proceso de desintegración se debe ocupar 10 tabletas, en cada cilindro colocar una tableta, luego se medir el tiempo en que el comprimido se desintegra en partículas.

#### ✓ **Variación de peso**

Para este parámetro se establece, valorar 10 unidades individualmente usando un método analítico apropiado

El método utilizado para calcular la variación de peso en la elaboración del excipiente multipropósito es a través de la media y desviación estándar, medidas estadísticas que se utiliza para calcular un valor representativo de los valores que se están promediando.



### ✓ **Fuerza de Ruptura**

Este procedimiento se realiza con diez tabletas por cada lote, Se pone el comprimido entre las mordazas, realizar la fuerza necesaria para provocar su ruptura y por último determinar el valor promedio en **Kgf.**



## Abreviaturas

**API:** Ingrediente Activo Farmacéutico

**Da:** Densidad aparente

**Dc:** Densidad por asentamiento o compactada

**EM:** Excipiente Multipropósito

**g:** Gramos

**IC:** Índice de Carr

**IH:** Índice de Hausner

**Kg:** Kilogramos

**MADG:** Método de granulación activado por la humedad

**MCC:** Celulosa micro cristalina

**mL:** Mililitro

**mm:** milímetro

**nm:** Nanómetro

**PVP:** Poli Vinil Pirrolidona

**Rpm:** Revoluciones por minutos

**RTCA:** Reglamento Técnico Centroamericano

**Seg:** Segundo

**USP:** Farmacopea de los Estados Unidos