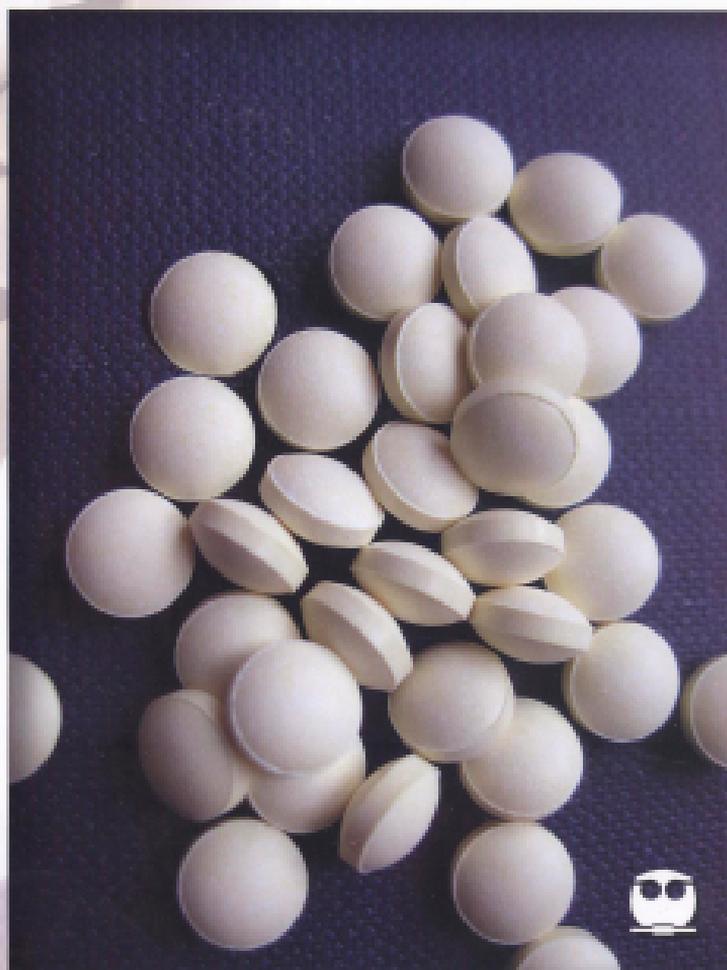


# Formas Farmacéuticas Sólidas

Ma. del Socorro Alpizar Ramos  
Efrén Hernández Baltazar



FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS  
2ª Ed. REVISADA Y EXPANDIDA



FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS  
2ª Ed. REVISADA Y EXPANDIDA

Ma. Del Socorro Alpizar Ramos  
Efrén Hernández Baltazar

Facultad de Química UNAM  
Facultad de Farmacia UAEM



## **PREFACIO**



“y en cuanto a nosotros, estoy íntimamente convencido de que nuestra única redención posible en el terreno científico, es producir. Mientras sigamos siendo un reflejo de las escuelas extranjeras; mientras nos concretemos a seguir, y no siempre de cerca, el movimiento científico mundial; mientras nuestros autores no sean leídos y discutidos en el extranjero, este país nuestro no existirá en el mundo de los sabios. No tenemos derecho de pedir que nos conozcan si nada producimos. De aquí la urgente necesidad de contar primero con útiles de trabajo que nos capaciten para discutir, con los hechos a la vista, lo que de otras partes nos llega y que nos permitan más tarde investigar por nuestra cuenta” ...

Palabras del Dr. Ignacio Chávez Sánchez pronunciadas el 16 de julio de 1927 al inaugurar el ala de Cardiología del Hospital General de México.

Primera Edición: 2004  
Segunda Edición: 2009  
Primera reimpresión de la segunda edición: 2010

D.R. ©2010 UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
Ciudad Universitaria, Delegación Coyoacán,  
C.P. 04510, México, Distrito Federal.

ISBN: 978-607-02-0814-0

“Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio,  
sin la autorización escrita del titular de los derechos patrimoniales”.

**Publicación Autorizada por el Comité Editorial de la Facultad de Química.**

Impreso y hecho en México

## AGRADECIMIENTOS



Los autores reconocen la valiosa colaboración del M. en C Enrique Amador González en especial en el desarrollo del tema de Esferonización, así como sus atinados comentarios que fortalecieron este libro.

**A la M. en I Ivette Gómez y al M. en I Iván Franco**  
por su colaboración en el capítulo de Validación de Procesos.

**Al Ing. Carlos D. Ochoa de la compañía Frewitt**  
por sus aportaciones al capítulo de Molienda.

**A la Q.F.B. Nadia Martínez de FMC Biopolymer**  
por sus valiosos comentarios.

**Al Q.F.I. José Luis Espítia de la compañía Colorcon**  
por sus atinadas recomendaciones e imágenes que se incluyeron en el capítulo de Tabletas Recubiertas.

**Al M. en C. Vicente Hernández Abad**  
por sus aportaciones.

### **A las compañías**

Rash, ISP, Erweka, Frewitt, Courtoy, Simex, Quadro, Vector, Glatt, Gelcaps, Varian, Colorcon, Banner Pharmacaps, Capsugel, Gelcaps, Sotax, FMC Biopolymer, Servolift, Fette  
por las facilidades otorgadas para usar sus imágenes.

Y a todos aquellos cuyas aportaciones permitieron enriquecer el libro.





<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>10</b>
<b>2. VALIDACIÓN DE PROCESOS</b>	<b>186</b>
2.1 ¿Por qué validar?	21
2.2 Componentes de la validación	22
2.3 Clasificación	25
2.4 Plan maestro de validación	27
2.5 Protocolo de validación	28
2.6 Revalidación.	29
<b>3. FORMAS FARMACÉUTICA SÓLIDAS</b>	<b>32</b>
<b>4. OPERACIONES FARMACEUTICAS</b>	<b>36</b>
4.1 Secado	38
4.2 Molienda (trituration, pulverización)	45
4.3 Mezclado	53
4.4 Granulación	60
4.5 Esferonización (pelletización)	65
4.6 Problemas de operaciones farmacéuticas	68
<b>5. POLVOS</b>	<b>74</b>
5.1 Evaluación reológica de los polvos y granulados.	78
5.2 Métodos para determinar tamaño de partícula	85
5.3 Problemas de polvos farmacéuticos	86
<b>6. CÁPSULAS</b>	<b>88</b>
6.1 Cápsulas de gelatina dura.	92
6.2 Cápsulas de gelatina blanda.	99
6.3 Problemas de cápsulas	104
<b>7. TABLETAS CONVENCIONALES</b>	<b>110</b>
7.1 Características de las tabletas.	113
7.2 Excipientes Coprocesados	120
7.3 Excipientes con efecto terapéutico	123
7.4 Métodos de fabricación de tabletas.	125
7.5 Caracterización de las tabletas.	137
7.6 Problemas en el proceso de compresión.	145
7.7 Problemas en la fabricación de comprimidos	146
7.8 Problemas de tabletas convencionales	154
<b>8. TABLETAS RECUBIERTAS</b>	<b>164</b>
8.1 Recubrimiento convencional (grageado)	167
8.2 Recubrimiento de película o capa fina (film coating)	170
8.3 Excipientes empleados en el recubrimiento de película (film coating).	173
8.4 Parámetros críticos en el recubrimiento de película	184
8.5 Problemas y soluciones para el recubrimiento de comprimidos	188
8.6 Problemas de tabletas recubiertas	196
<b>9. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>198</b>



## INTRODUCCIÓN

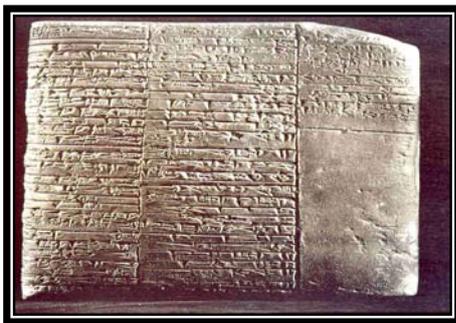




## 1. INTRODUCCION

Desde la aparición del hombre en la tierra, éste se ha enfrentado a una serie de retos para poder sobrevivir, destacándose el curar las diferentes enfermedades que adquiría.

El hombre de las cavernas asociaba los padecimientos a faltas que cometía y que ofendían a los dioses, por esto la cura de los mismos involucraba a la magia. En otras palabras, ellos consideraban que era indispensable para recuperar la salud contar con el perdón de los dioses y para ello recurrían al chaman ó médico brujo, quién conocía el poder curativo de las plantas, de algunos minerales y de los productos animales, los cuales se mezclaban con pases mágicos. Para complementar el tratamiento se ofrecían sacrificios a los dioses.



En oriente medio, la más antigua de las Farmacopeas parece ser la Farmacopea de Sumeria, encontrada en las ruinas de Nippur y grabada en arcilla por un médico Sumerio hace más de 4000 años y contenía docenas de prescripciones. El código de Hammurabi incluye asimismo cientos de recetas de medicamentos.

Una parte de la Farmacopea Egipcia está incluida en un papiro descubierto por Ebers, que contiene miles de recetas formuladas a base de plantas, minerales y órganos. Estas preparaciones habían sido estudiadas y puestas a punto, otras evidencias surgen de los hallazgos que se encontraron al abrir algunas tumbas, ya que descubrieron recipientes con ungüentos o pebeteros que permitían aún oler los productos elaborados desde hacía 3000 años.

La primera referencia de lo que hoy se conoce como la Tecnología Farmacéutica es la *Galénica*, nombre derivado de Galeno, su creador, médico de cabecera del emperador romano Marco Antonio, autor también de la gran *Enciclopedia Médica*. Galeno estableció los aspectos fundamentales del desarrollo de formas farmacéuticas, aún en nuestros días la galénica se sigue empleando en Dermatología. La farmacia galénica representa desde entonces la ciencia de la transformación de los fármacos en medicamentos.

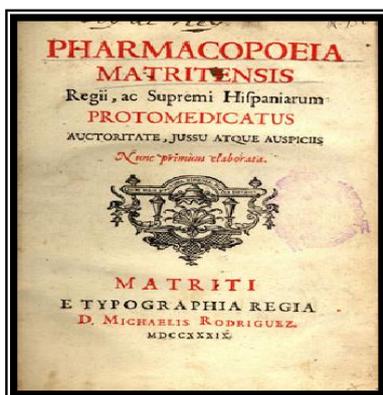


En años posteriores destaca el primer intento por eliminar el sabor desagradable de algunas sustancias medicinales, tal es el caso de Rhazes (850-932 d. C.), él empleo mucílago de la semilla de Plantago para recubrir preparados medicinales. Más adelante Avicena (980-1037) emplea delgadas láminas de oro y plata para eliminar el mal sabor de los fármacos. De ahí viene el término “dorar la píldora”

En este recorrido llegamos a la Edad Media, la época del mago Merlín, en la cual todavía se consideraba que se requería de magia para eliminar las enfermedades. La Edad Media se caracteriza por la búsqueda del mecanismo para transformar la materia en oro. Los médicos brujos cambian los racimos de plantas por hechizos más “técnicos” (varitas mágicas) y extractos de vegetales y mezclas de polvos.

Al igual que las artes y otras ramas de la ciencia, es durante el Renacimiento, cuando se vislumbra el origen de la Farmacia ya como una ciencia independiente de la Medicina, por consecuencia, se determina la necesidad de contar con dos especialistas en Salud, uno responsable de diagnosticar enfermedades y de prescribir medicamentos: el Médico, y otro especialista en la manufactura y desarrollo de medicamentos: el Farmacéutico.

Históricamente se formaliza esta separación de profesiones por el Edicto de Palermo dictado por Frederick II de Hohenstaufen, Emperador de Alemania y también Rey de Sicilia en el año de 1240. Una ordenanza de Juan el Bueno dictada en 1352 indica: “Está prohibido a todos aquellos que no sean apotecarios componer o administrar medicina alternativa alguna, jarabe, elixir, o enema en las enfermedades mortales o en aquellas en cuyos síntomas se manifiestan como graves... opiáceos y en general cualquier tipo de medicina ,sea cual fuere, así como dar consejos médicos”.



Aunque durante el renacimiento se reconoce la necesidad de contar con un especialista en el área de la salud responsable de los medicamentos, la producción de éstos continua siendo limitada, no se cuenta con organizaciones que dediquen sus esfuerzos a la producción masiva de medicamentos. Es a finales del siglo XIX y principios del XX, cuando surge lo que hoy conocemos como la industria farmacéutica. Acompaña al surgimiento de la Industria Farmacéutica, la “Tecnología Farmacéutica”, la cual podemos definir como la rama de la Farmacia responsable del diseño, desarrollo, fabricación y evaluación de medicamentos puros, seguros y efectivos.

La Ley General de Salud, define como medicamento, “a toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tengan efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas”.

Los medicamentos son formulados empleando dos diferentes tipos de componentes: fármacos o principios activos y excipientes. Los fármacos, son sustancias de origen natural o sintético que tienen alguna actividad farmacológica y que se identifican por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, y que reúnen las condiciones para ser empleadas como ingredientes de un medicamento. (NOM-059-SSA1-1993) Los excipientes son los componentes de un medicamento que no tienen actividad farmacológica, y cuya función es la de facilitar la administración del fármaco y brindarle estabilidad física, química y biológica al fármaco.

Los medicamentos se pueden clasificar de diferente forma, por ejemplo:

- De acuerdo con su estado físico en sólidas (tabletas, cápsulas, etc.); líquidas (soluciones, suspensiones, etc.), semisólidas (supositorios y óvulos) y gaseosos (aerosoles).
- De acuerdo con su naturaleza en homeopáticos, alopáticos y herbolarios
- De acuerdo con su método de fabricación en magistrales, oficinales y especialidades farmacéuticas.
- Y, recientemente, se establece la clasificación de medicamentos convencionales (aquellos resultados de tecnologías desarrolladas durante muchos años, como tabletas, jarabes, etc.) y no convencionales, también identificados como nuevas formas farmacéuticas.

Desde su origen, la Tecnología Farmacéutica estableció como eje central de su desarrollo, el contribuir con medicamentos de calidad al desarrollo del ser humano en armonía con el medio ambiente. Para lograr este objetivo es indispensable la formación de recursos humanos que activamente participen en su desarrollo, es bajo esta perspectiva que se ha elaborado esta segunda versión de “Aspectos Fundamentales de las Formas Farmacéuticas Sólidas: Polvos, Tabletas, Cápsulas y Tabletas Recubiertas”.







## VALIDACIÓN DE PROCESOS

- 2.1 ¿Por qué validar?
  - 2.2 Componentes de la validación
  - 2.3 Clasificación
  - 2.4 Plan maestro de validación
  - 2.5 Protocolo de validación
  - 2.6 Revalidación.
- 





## 2. VALIDACIÓN DE PROCESOS



La generación de medicamentos de calidad es resultado del fiel cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF's) o GMP's (de sus siglas en Inglés), mismas que en nuestro país se ven reflejadas en la norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-2006<sup>1</sup>, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos, destaca en esta norma la importancia que se le da a la validación.

La oficina de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos (Food and Drug Administration, FDA) define a la validación *“como contar con evidencia documental, que provee de un alto grado de seguridad de que un proceso específico, produce consistentemente un producto de acuerdo a especificaciones predeterminadas y atributos de calidad”*.

De acuerdo con la FDA, asegurar la calidad de un producto es resultado de una cuidadosa y sistemática atención a todos los factores que inciden en la calidad de un medicamento incluyendo: selección de componentes y materiales, diseño de procesos y productos, aplicación de las herramientas estadísticas de la calidad y el establecimiento de controles en proceso y en el producto terminado. Esto lo podemos lograr únicamente cuando todos los procesos involucrados en la fabricación de estos medicamentos han sido validados.

### ■ ¿Cómo surge la validación?

La validación es resultado de la constante búsqueda del sector farmacéutico privado y oficial de asegurar la calidad de los medicamentos.

Surge como resultado de una serie de eventos desafortunados que inician en 1937. Año en el que los Estados Unidos se presentó un trágico desastre de salud pública. La Sulfanilamida, el primer “medicamento eficaz” para el tratamiento sistemático de las infecciones de las vías respiratorias superiores. Inicialmente fue formulado en una solución etélica, en particular era empleada en pacientes infantiles; sin embargo cambios sin control de la formulación, como fue el incluir en la formulación dietilenglicol, género un medicamento tóxico. Este ejemplo nos muestra la importancia del control de cambios y de la validación de procesos. Resultado de este error fue la muerte de 107 pacientes.<sup>2</sup>

En 1962 se publica la enmienda de Kefauver – Harris, la cual establece que un medicamento se considera como adulterado cuando se tiene la sospecha de que en alguna etapa del desarrollo y fabricación del mismo no se ha cumplido con las Buenas Prácticas de Fabricación.

En 1974 T. Byers publica el libro “Design for Quality”, en él se establece la importancia de la validación. Loftus el 16 de junio de 1978 al frente de la Parenteral Drug Association, presenta el documento “Validación y Estabilidad”, en éste texto se plantean las bases legales requeridas para la validación del proceso.

Es en los años setenta cuando la FDA establece el paradigma “proceso no validado es un proceso de alto riesgo, ya que en cualquier momento generará medicamentos fuera de especificaciones” y por consecuencia no cumplirán su función y pondrán en riesgo al paciente.

En esta etapa cuando se define por primera vez a la validación del proceso de manufactura, como aquella en la cual se justifica su propósito o es representado lo que hace. La prueba de validación es obtenida a través de la recolección y evaluación de datos, preferiblemente, al inicio de la fase de desarrollo del proceso, y continuando en la fase de producción. La validación necesariamente incluye la calificación del proceso, equipo, maquinaria, personal e instalaciones; además de incluir el control del proceso de cada corrida o lote. A finales de esta misma década se establecen los lineamientos básicos para la validación de los procesos asépticos (1979).

En marzo de 1983 la FDA somete a discusión su primer borrador de los Principios Generales para la Validación de Procesos (Guideline on General Principles of Process Validation). Para 1985 se publican las guías para validar el proceso de purificación de agua.

En 1986 la Asociación de fabricantes farmacéuticos (Pharmaceutical Manufacturers Association PMA), publica "Validation Concepts for Computer System Used in the Manufacture of Drugs Products".

Para julio de 1993 se publica la guía para la validación de procesos de limpieza, mostrando la importancia de la misma en la calidad de los medicamentos.<sup>3</sup>

Se define a la limpieza como el conjunto de actividades cuyo objetivo es eliminar los residuos de los materiales empleados en la manufactura de medicamentos a fin de prevenir la contaminación cruzada entre producto y producto, entre fármacos, excipientes, sanitizantes, pigmentos, sabores y apariencia.

Los parámetros que influyen en el proceso de limpieza son térmico, mecánico, químico (agentes limpiadores, calidad del agua de enjuague y lavado); volumen de enjuague y lavado; tiempo y secuencia.

Las técnicas de limpieza se clasifican:

- De acuerdo al sistema empleado en automatizada y manual.
- De acuerdo al lugar en donde se realiza en Fuera de sitio (Out place) y en el sitio (In place).

La validación del proceso de limpieza tiene como propósito el asegurar que los procedimientos de limpieza están removiendo residuos a niveles predeterminados como aceptables.

¿Cuándo se debe validar el proceso de limpieza?

1. Validación inicial.-Cuando se inicia un proceso, cuando hay cambios en los procedimientos, equipos, etc.
2. Monitoreo de rutina.-Después de cada procedimiento de limpieza manual, es aconsejable una evaluación cuantitativa.
3. Cambio de producto
4. Cambio del operador
5. Cambios en la formulación del producto
6. Cambio en el procedimiento de limpieza
7. Después de aplicar mantenimiento
8. Después de permanecer fuera de servicio
9. Periódicamente

Elementos a considerar en el protocolo de validación del proceso de limpieza:

- Características de equipos y áreas
- Procedimientos de limpieza
- Métodos de análisis de residuos de detergentes, sanitizantes y fármacos
- Métodos de muestreo y recuperación de trazas de detergente, sanitizante y activo
- Establecimiento de criterios de aceptación: visual, toxicidad de compuestos (dosis media tóxica diaria); solubilidad.

Para 1997 la FDA publica en el CFR 21 parte 11 el concepto de firmas electrónicas y registros electrónicos, del cual se desprenden los siguientes puntos:<sup>45</sup>

- Los requisitos y criterios que deben cumplir los registros electrónicos para ser considerados equivalentes a los registros impresos en papel.
- Criterios a cumplir para considerar una firma electrónica equivalente a una firma manuscrita (inicial, o nombre).
- Cumplir con el CFR 21 obliga al área de Calidad a participar en su implantación, ya que el objetivo final es emplear la tecnología de las firmas y registros electrónicos para el total cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación.
- Para dar inicio a este proceso de validación es indispensable realizar un inventario de todos los sistemas computarizados y hojas de cálculo con los que cuente la empresa, a fin de establecer un programa de trabajo, definiendo actividades, responsable y tiempo de realización.

Como resultado de esta publicación surge la Guía para Validación de Sistemas Automatizados (GAMP 4)<sup>6</sup>. En misma establece la forma para evaluar los sistemas computarizados, la documentación necesaria para sustentar la validación y los puntos a incluir en la misma.

Destacan en esta guía los siguientes rubros:

- Descripción del flujo recomendable de la validación de los sistemas computacionales
- Las etapas que debe considerarse en la validación del software
- Presenta una clasificación del software en 5 diferentes categorías, enunciativas y no limitativas
- Alcance de la validación recomendable para cada categoría de software

Los sistemas computacionales susceptibles a ser validados son los operativos, soportes o controladores, paquetes de software estándar, paquetes de software configurable y hojas de cálculo.

El software puede ser clasificado en base a las funciones que desempeña:

- **Sistemas operativos:** Conjunto de programas o software destinados a controlar y organizar la comunicación entre el usuario y la computadora.
- **Firmware o soporte lógico inalterable:** corresponde a un bloque de instrucciones del programa para un fin específico, son los comandos básicos que permiten al hardware realizar la actividad que el usuario indique.

- **Paquetes estándar de software**, comercialmente disponibles corresponden al tipo de software cuya configuración esta predeterminada.
- **Paquetes de software configurable**, proveen al usuario de una interfase que permite la configuración de herramientas directamente relacionadas con un proceso específico, incluyen una configuración definida y módulos que facilitan la modificación de requisitos particulares.
- **Software particular** de cada empresa, diseñado en base a las necesidades específicas de cada organización.

En resumen la validación de los sistemas computacionales deberá garantizar que el software se desempeña de forma precisa y confiable, esta protegido contra modificaciones no autorizadas o que puedan no advertirse; cambios que puedan afectar la calidad de los medicamentos.

## ■ 2.1 ¿POR QUÉ VALIDAR? <sup>7,8</sup>

La respuesta es sencilla, la validación de nuestros procesos nos permite asegurar la calidad de los medicamentos que fabricamos, reducir la posibilidad de rechazos y / o reprocesos, optimizar los procesos, incrementar la competitividad y productividad de la organización y cumplir con un requerimiento oficial.

¿Cuáles son los beneficios de la validación de procesos?

- Incrementar la eficiencia de producción.
- Reduce rechazos y repetición de trabajos.
- Reduce costos en servicios.
- Reduce los gastos de presupuesto.
- Minimiza las discrepancias relacionadas a fallas del proceso.
- Reduce las determinaciones de proceso y de producto.
- Las investigaciones son más rápidas y precisas cuando se presentan desviaciones del proceso, o productos fuera de especificaciones.
- El arranque del equipo nuevo es más rápido y confiable.
- Favorece los programas de mantenimiento preventivo y correctivo.
- Favorece el conocimiento del proceso por el personal.
- Favorece una rápida implementación de la automatización.

La validación toma en cuenta:

- Las características del producto.
- La capacidad del diseño del equipo y sus limitaciones, incluyendo consideraciones ambientales.
- Especificaciones del producto. Límites y / o criterios de aceptación para los distintos parámetros del producto.
- Los sistemas de aseguramiento de la calidad necesarios para monitorear el desempeño del proceso.

**■ NOM-059-SSA1-2006**

La norma oficial mexicana de la Secretaría de Salud 059 (NOM-059-SSA1-2006), establece que los fabricantes de medicamentos deben determinar las actividades de validación que son necesarias para demostrar el control de los aspectos críticos de sus operaciones particulares con un enfoque de análisis de riesgos.

La maquinaria, las instalaciones, equipos, proveedores, sistemas críticos y computacionales que impacten en la calidad del medicamento, deben estar calificados; las metodologías analíticas, de muestreo, limpieza y fabricación deberán haber sido validados antes que el medicamento llegue al paciente.

Los procesos de producción deben ser validados basándose en protocolos escritos que especifiquen cómo se llevará a cabo la validación. Antes de la aplicación del protocolo debe ser aprobado por el responsable del proceso, y por el responsable del área de calidad.<sup>9</sup>

El protocolo debe especificar los siguientes aspectos:

- Personal, áreas, materias primas, equipo y sistemas generales. El grado de alcance del trabajo de validación dependerá de la naturaleza y complejidad del producto y proceso involucrado.
- Los métodos analíticos no farmacopeicos deben ser validados de acuerdo a un protocolo previamente aprobado. En el caso de métodos analíticos farmacopeicos deberán de realizarse las pruebas que demuestren la aplicabilidad del método al producto e instalaciones.
- Los sistemas críticos y equipos de producción y acondicionamiento deben ser calificados de acuerdo a protocolos que tomen en cuenta su diseño, construcción, instalación y operación.
- La documentación relativa a los estudios de validación debe estar completa, ordenada y disponible.
- Debe existir un sistema de control de cambios que regule las modificaciones que puedan afectar la calidad del producto y / o la reproducibilidad del proceso, método o sistema. Todo cambio debe ser justificado y aprobado por los responsables del proceso y del área de calidad.
- Los procesos deben ser objeto de revalidación en base a políticas que establezca la empresa, para garantizar que siguen siendo capaces de proporcionar los resultados previstos.

**■ 2.2 COMPONENTES DE LA VALIDACIÓN:**

La validación de un proceso requiere la calificación de cada elemento importante del proceso. La importancia relativa de un elemento puede variar de proceso a proceso. Algunos de los elementos considerados comúnmente en el estudio del proceso de validación incluyen: métodos analíticos, calibración de instrumentos, sistemas críticos de soporte, calificación de operadores, calificación de materia prima y materiales de empaque, equipo, instalaciones, proceso de manufactura y diseño de producto.

## 1.-Métodos analíticos.

Los métodos analíticos son usados para determinar la potencia de los ingredientes activos, niveles de impurezas o degradación de productos, etc. La calidad de los métodos analíticos requiere la demostración apropiada de que cumple con todos los requerimientos que aseguren la confiabilidad de los resultados obtenidos, dentro de los parámetros que son considerados están exactitud, precisión, especificidad, sensibilidad, tolerancia del método entre otros.

Para validar se deben realizar las siguientes evaluaciones:

- **Revisión de la metodología:** Constando la pertinencia de la misma.
- **Especificidad:** Es la capacidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente al analito de interés y no a otros componentes de la muestra.
- **Precisión:** Es el grado de concordancia entre resultados analíticos individuales, cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra establecida. Generalmente se interpreta en términos de desviación estándar o del coeficiente de variación. La precisión contempla repetibilidad, precisión intermedia y reproducibilidad.
- **Exactitud:** Es la concordancia entre un valor obtenido empleando el método, y el valor de referencia. Se expresa como el % de recobro obtenido del análisis de muestras a las que se les adiciono una cantidad determinada del analito de interés.
- **Linearidad:** Del sistema de un método analítico, demuestra que se obtienen resultados directamente proporcionales a la concentración del analito. Del estudio de linearidad se deriva el rango en el cual el método es exacto, preciso y lineal.
- **Límite de detección y cuantificación:** Límite de detección es la mínima concentración de una sustancia en una muestra, la cual puede ser detectada pero no necesariamente cuantificada. El límite de cuantificación es la menor concentración de un analito que puede ser determinada con precisión y exactitud confiable.

## 2.-Calibración de instrumentos.

La calibración puede ser definida como la demostración de que la medida de un dispositivo produce resultados dentro de los límites de esos productos con referencia a un dispositivo estándar sobre un rango apropiado de medición.

## 3.-Sistemas críticos.

Un sistema de soporte es cualquier sistema general que la planta requiere para su operación diaria. Algunos ejemplos de sistemas críticos de soporte son: aire ambiental, aire comprimido, agua, vapor limpio y sistema de drenaje.

La calificación de los sistemas críticos considera cuatro fases: diseño, instalación (reto), operación (monitoreo) y desempeño.

#### **4.-Calificación de operadores.**

El elemento central de cualquier organización es la mano de obra, de su capacitación, compromiso y entrenamiento depende en alto grado la calidad de los procesos y de los productos que ellos generan. La calificación del operador debe considerar las buenas prácticas de fabricación, normas de higiene y seguridad, productividad, calidad, trabajo en equipo y aspectos técnicos fundamentales.

#### **5.-Calificación de materias primas y materiales.**

Difícilmente se pueden generar productos de calidad, partiendo de insumos que no cumplen con las especificaciones establecidas, es por tanto indispensable contar con proveedores validados.

#### **6.-Calificación de equipo.**

Requiere el desarrollo de procedimientos normalizados de operación, de limpieza; de programas de mantenimiento preventivo y correctivo. Los equipos se califican considerando diseño, instalación, operación y desempeño.

#### **7.-Calificación de instalaciones.**

Incluye cuatro fases: diseño, construcción, verificación (mantenimiento) y de operación (monitoreo).

El diseño o fase de planeación tiene como objetivo el verificar si las instalaciones cumplen con los requerimientos en BPF's para la fabricación de una forma farmacéutica específica. Se debe determinar la pertinencia de los flujos de personal y de materiales.

La segunda fase (construcción), requiere de una supervisión cuidadosa para asegurar que son seguidas todas las especificaciones de diseño.

La fase de verificación debe ser documentada y las especificaciones de diseño y diagramas de ingeniería deben ser modificadas si es necesario.

La última fase de la calificación consiste en establecer los programas de mantenimiento preventivo, limpieza, sanitización y de monitoreo (evaluación).

#### **8.-Calificación de la etapa de manufactura.**

Una herramienta básica para esta etapa es la elaboración de diagramas de flujo de los procesos en estudio. Este nos permite determinar con claridad las diferentes etapas del proceso, las variables críticas en cada etapa y la relación que guarda este proceso con otros (interacciones).

#### **9.-Diseño del producto (justificación de la formulación).**

El diseño del producto comprende desde la síntesis del fármaco hasta el desarrollo del producto (forma farmacéutica), el cual inicia con el conocimiento de los requerimientos del cliente y finaliza con la satisfacción del mismo.

## ■ 2.3 CLASIFICACIÓN:

### **Validación prospectiva**

Se define como aquella que establece mediante la evidencia documentada obtenida en forma experimental, si un proceso se comporta consistentemente, en otras palabras "hace lo que debe hacer" en forma consistente. Su desarrollo requiere de la elaboración previa de un protocolo experimental. Basado en resultados obtenidos antes de que el producto salga al mercado.

La validación prospectiva es indispensable cuando los productos son estériles, nuevos, en el caso particular de nuestro país también cuando se pretende exportar a la Unión Americana y la Comunidad Económica Europea, ya que en estos países es la única aceptada.

### **Validación retrospectiva**

Es aquella que se aplica cuando se cuenta con la evidencia documentada de que el sistema desempeña lo que se propuso hacer, basada en la revisión y análisis histórico de la información del proceso.

Para aplicar la validación retrospectiva se debe cumplir con los siguientes requerimientos:

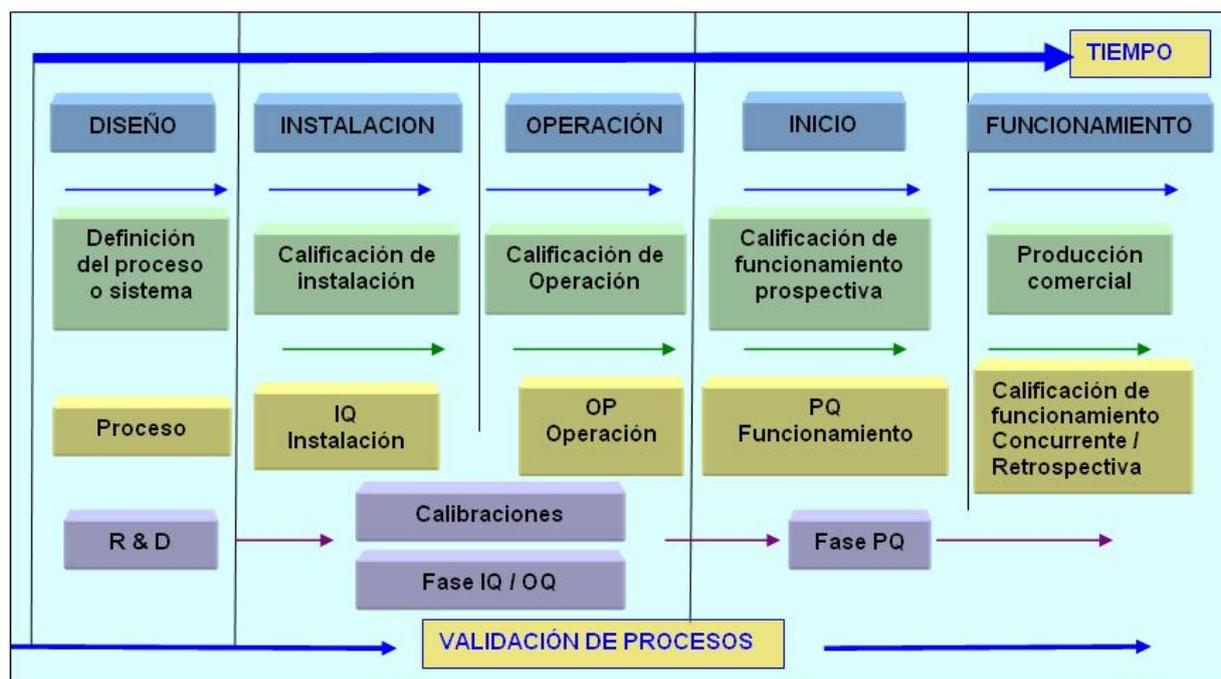
- Contar con evidencia de cumplimiento al 100% de las Buenas Prácticas de Fabricación.
- Contar con programas vigentes de mantenimiento preventivo.
- Contar con programas vigentes de calibración
- Contar con programas vigentes de calificación de áreas, equipos, sistemas y personal.
- Los resultados analíticos obtenidos por los lotes en evaluación en este periodo, no deben estar fuera de especificaciones, ni presentar tendencias por ejemplo tres de cinco resultados en forma consecutiva superior a 2 desviaciones estándar.
- Contar con todos los registros requeridos en el proceso de fabricación de los lotes incluidos en el estudio.
- Contar con evidencia documentada del empleo de métodos analíticos y de muestreo validados.

### **Validación concurrente**

Establece la evidencia documentada de que el proceso hace lo que se propuso hacer, basada en los resultados obtenidos de lotes destinados para la venta del producto y generados durante el desarrollo del proceso.

Este tipo de validación es empleada en casos de fabricación esporádica, de fabricación de productos de alto riesgo o en maquilas.

## CICLO DE VIDA DEL PROCESO DE VALIDACIÓN



**Calificación de diseño.**-Al establecer el perfil del producto se definen las características físicas, químicas y de funcionamiento del medicamento. Ahora bien estas características se deben traducir en especificaciones como una base para la descripción y control del producto. Se debe contar con la documentación de cualquier cambio realizado durante el desarrollo, ya que esta información puede ser empleada después para establecer soluciones a futuros problemas.

**Calificación de instalación.**-Establece evidencia documentada que todos los aspectos claves de los equipos y sistemas auxiliares utilizados en los procesos de fabricación de medicamentos cumplen con las especificaciones y que todos equipos críticos han sido instalados correctamente.

**Calificación de funcionamiento.**-Es la etapa en la que se determina la confiabilidad del proceso, en otras palabras se confirma con el personal operativo, las áreas, equipos y sistemas la consistencia de la calidad del proceso.

**Calificación de operación.**-Es la etapa en la cual se busca asegurar que todos los equipos críticos operen como se espera para los procesos en los cuales estos se utilizan.

**Control de Cambios.**-Asegura que el proceso continuo en un estado de operación validado, aun cuando se hayan realizado ajustes no críticos, se mantiene la consistencia en la calidad del proceso. El sistema de control de cambios es un elemento básico para la validación, ya que permite la mejora continua de los procesos. No olvidar que los cambios no planeados deben de considerarse como desviaciones o no conformidades. El procedimiento de control de cambios debe incluir la identificación del mismo; la revisión y aprobación de los cambios en insumos, especificaciones, procedimientos, métodos de análisis, procesos de fabricación, instalaciones, equipos, sistemas críticos y de cómputo.

## ■ 2.4 PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN:

En el momento que una organización decide establecer un programa de validación de procesos, es indispensable iniciar con el desarrollo de un plan maestro de validación.

Un plan maestro de validación es el “cerebro” documental que permite visualizar la secuencia lógica de las actividades y elementos para realizar la validación de un proceso. En este documento se indican todas las etapas críticas de la validación que serán monitoreadas a lo largo del estudio.

La validación se caracteriza por la planeación y programación detallada de cada una de las actividades a desarrollar. En el plan maestro de validación se deben identificar los entregables de cada etapa del proyecto.

■ Un plan maestro de validación considera lo siguiente:

- Introducción
- Política de validación
- Estructura organizacional involucrada en la validación
- Descripción de los procesos, instalaciones, sistemas y equipos. Incluyendo los procesos analíticos y de muestreo
- Responsabilidades, actividades y estructura organizacional
- Programas de apoyo: mantenimiento preventivo, programas de calibración, programas de capacitación.
- Estrategia de validación. Definir que se va a calificar, establecer el nivel de calificación
- Criterio de aceptación. Establecer los criterios para cada uno de los sistemas. Requisitos de documentación (PNO's, etc.). Control de cambios
- Proveedores
- Vigencia, alcance y objetivos.

El éxito de un plan maestro de validación radica en establecer una clara estrategia, la cual podemos establecer contestando las siguientes preguntas:

### ■ ¿Qué validar?

Es indispensable identificar claramente que se va a validar

### ■ ¿Cómo validar?

Nos permite determinar el alcance de la validación y constatar los recursos humanos y materiales que requerimos para llevar al buen puerto la validación.

### ■ ¿Cuándo?

El determinar el momento en que va a realizarse la validación involucra la integración de todos los actores que participan no solo en la fabricación del medicamento, también en su evaluación y venta. En esta etapa es primordial detallar el plan de trabajo al máximo para evitar sobresaltos mas adelante.

■ **Documentación:** Sinónimo de validación es documentación.

## ■ 2.5 PROTOCOLO DE VALIDACIÓN:

Es un diseño experimental delineado a través de un programa de validación, este documento describe la metodología a seguir para la obtención de datos para su análisis, incluyendo el monitoreo de los parámetros críticos del proceso, no se limita a definir el diseño experimental, puede incorporar información adicional.

### ■ Elementos del protocolo de validación

1. **Objetivo.**-Describir el propósito de la validación, identificar los sistemas y procesos a ser validados.
2. **Alcance.**-Definir lo que se va a incluir el protocolo y que actividades se llevarán a cabo.
3. **Responsabilidades.**- Se describe las responsabilidades del personal involucrado en la validación de un proceso específico.
4. **Consideraciones preliminares.**
  - 4.1.-Determinar todos los factores que pueden afectar la calidad del producto.
  - 4.2.-Definir las características de los productos, propiedades químicas, físicas.
  - 4.3.-Traducir las características del producto en especificaciones.
5. **Prerrequisitos.**
  - 5.1.-Calificación de equipos e instalaciones
  - 5.2.-Calificación de sistemas automatizados
  - 5.3.-Calificación del personal
  - 5.4.-Validación de métodos analíticos y de muestreo para producto terminado, en proceso, de materias primas y materiales de empaque.
  - 5.5.-Identificación de equipos críticos (parámetros de operación)
  - 5.6.-Definir el plan de muestreo. Número de muestras, puntos de muestreo
  - 5.7.-Establecimiento de criterios de aceptación para cada variable en cada punto de muestreo establecido.
  - 5.8.-Análisis estadístico.
6. **Desarrollo experimental.**- Para la validación prospectiva se requiere un mínimo de tres corridas (3 lotes). Las tendencias internacionales se están orientando a incrementar el numero de lotes a un mínimo de cinco.
7. **Elaboración del reporte**
8. **Resumen.**- De las condiciones de operación obtenidas y como fueron controladas, análisis de resultados, intervalo y grado en el que se cumplen los criterios de calidad establecidos
9. **Conclusiones y recomendaciones**
10. **Bibliografía.**

## ■ 2.6 REVALIDACIÓN:

Repetición del proceso de validación o de una porción específica de él.

¿Cuándo revalidar?

- Cambio de materias primas críticas
- Cambio de equipos críticos
- Cambio en las instalaciones
- Cambio en el tamaño de lote
- Cambio en el material de empaque primario
- Cambio de formulación
- Cambio en la dosis
- Variación frecuente en el proceso mayor a 2 desviaciones estándar
- Cambios en los procesos de los proveedores de materias primas críticas
- Cambios de atributos o especificaciones del producto

Aspectos que debemos considerar al validar un proceso.<sup>10</sup>

- Establecer procedimientos que denoten que pasaría de presentarse cambios significativos en los parámetros en evaluación previamente establecidos (control de enmiendas).
- Definir el alcance del personal involucrado en el proceso de validación.
- Verificar que los sistemas, servicios, personal, insumos, equipos e instalaciones estén calificados.
- Verificar que los métodos analíticos, de muestreo y control en proceso estén validados.
- Establecer las especificaciones de materias primas, materiales, producto a granel y producto terminado

Para la validación de un proceso es muy importante la caracterización del mismo. Lo cual requiere una correcta y clara definición de las operaciones unitarias involucradas, las variables del proceso y los parámetros de respuesta. La siguiente tabla muestra un resumen de dichos parámetros.

Parámetros de control para el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas

<b>Operación Unitaria</b>	<b>Variable de Proceso (X<sup>a</sup>)</b>	<b>Variable de Respuesta (Y<sup>b</sup>)</b>
Granulación	Carga, velocidad del equipo (chopper), velocidad de adición, tiempo de granulación	Consumo de energía
Secado	Carga, temperatura de entrada, velocidad de flujo de aire, tiempo de secado	Contenido de humedad, densidad final
Molienda (tamizado)	Carga, tamaño de malla, velocidad del equipo, velocidad de alimentación	Distribución de tamaño de partícula, densidad del material
Mezclado	Carga, velocidad, tiempo de mezclado	Uniformidad de la mezcla
Encapsulado	Volumen de llenado, velocidad del equipo, deslizante (tipo y cantidad)	Peso de la cápsula, contenido de humedad, disolución, uniformidad de contenido, potencia
Compresión	Velocidad del equipo, velocidad de alimentación, fuerza de precompresión y de compresión	Peso de la tableta, contenido de humedad, dureza/friabilidad, altura, disolución, desintegración, espesor, uniformidad de contenido, potencia
Recubrimiento	Carga, velocidad del equipo, velocidad de atomización, flujo de aire	Incremento en peso, contenido de humedad, disolución,

<sup>a</sup> 7-23 variables; <sup>b</sup> 11-16 posibles respuestas

La FDA en colaboración con la industria farmacéutica ha desarrollado una serie de Guías de Procedimientos para acelerar la aprobación de cambios post registro con o sin cambios en el escalamiento del proceso.

En 2002 el programa de la SUPAC (scale-up post approval change) cubre las siguientes categorías:

- Formas farmacéuticas de liberación inmediata
- Formas farmacéuticas de liberación extendida
- Formas farmacéuticas de liberación retardada
- Formas farmacéuticas semisólidas
- Cambios en el fármaco llamados BACPAC
- Cambios en el empaque llamados PACPAC
- Cambios en los métodos analíticos llamados AMPAC
- Soluciones acuosas estériles llamadas SUPAC-SAS
- Y se tenían contempladas las siguientes
- Cambios en componentes y composición
- Cambios en equipo de manufactura y proceso
- Cambios en tamaño de lote (escalamiento)
- Cambios en el sitio de manufactura



FORMAS FARMACÉUTICA SÓLIDAS







### 3. FORMAS FARMACÉUTICA SÓLIDAS

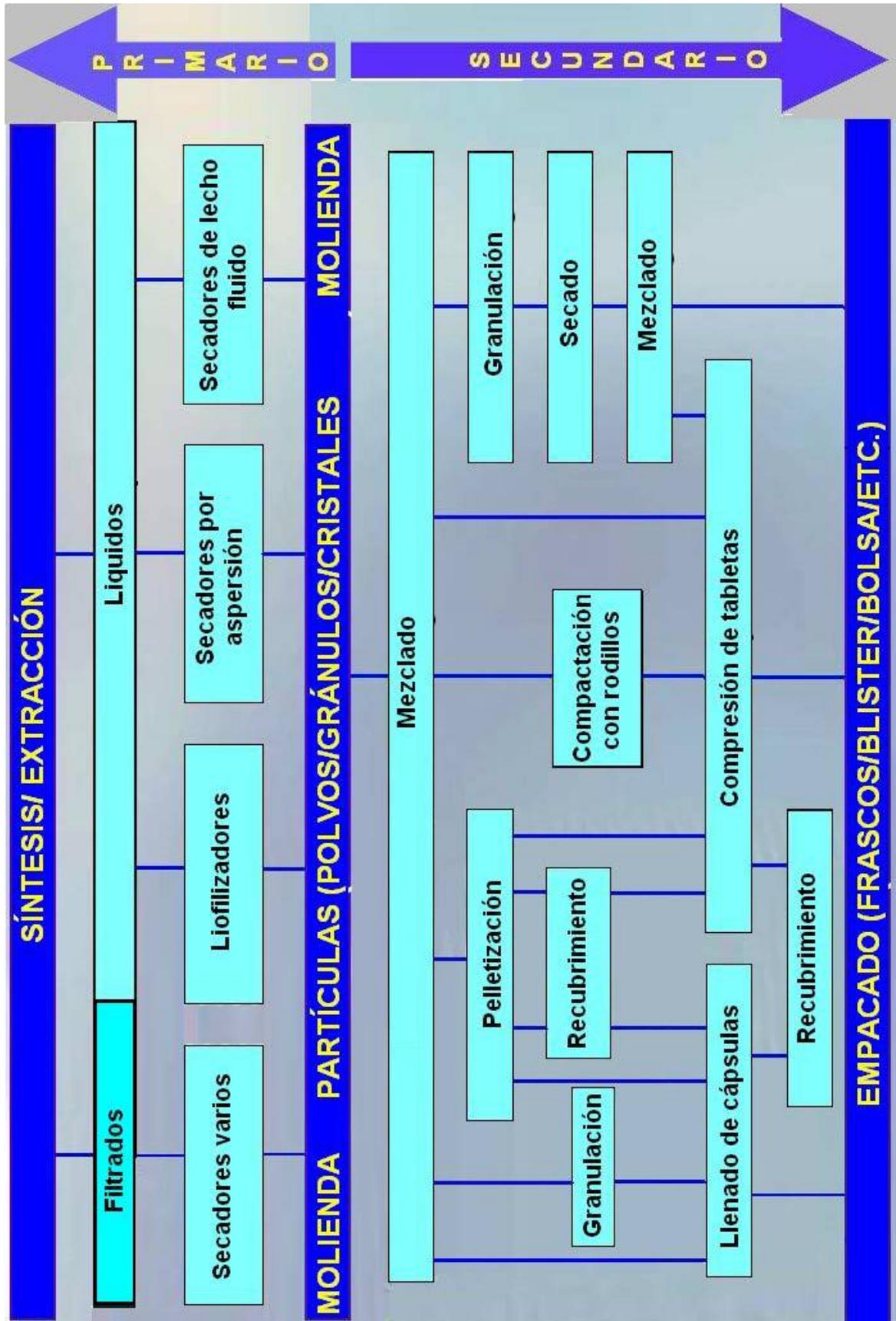
Los polvos son la forma de dosificación sólida más simple y también son la base de muchas otras formas farmacéuticas, como tabletas, cápsulas, etc. Muchos de los fármacos y excipientes se encuentran en forma de polvo antes de ser procesados. En el caso de aquellos materiales que se encuentran en forma líquida como extractos, filtrados o productos líquidos en ocasiones es necesario manipularlos mediante diferentes operaciones para obtener polvos, con la mejora en el manejo, reducción en volumen y aumento en estabilidad.

Los polvos fueron originalmente diseñados como una forma conveniente de administrar fármacos de origen vegetal (raíces, hojas y maderas), los polvos también sirvieron para dispensar productos insolubles como calomel, sales de Bismuto y talcos.

La presentación en forma de polvo permite que los fármacos sean reducidos a un tamaño de partícula fino, lo cual frecuentemente aumenta la actividad terapéutica por un incremento en su velocidad de disolución y/o absorción. Los polvos también son una forma conveniente de administrar fármacos excesivamente picantes, nauseabundos o de mal sabor.

En los siguientes capítulos se describen las operaciones unitarias empleadas para el manejo de polvos y las diferentes formas farmacéuticas elaboradas a partir de ellos. También se ilustran los diferentes equipos empleados para llevar a cabo las operaciones y para la obtención de las diferentes formas farmacéutica sólidas como cápsulas, tabletas y tabletas recubiertas.

Además se incluye información sobre los diferentes excipientes empleados para la elaboración de los medicamentos, los métodos para evaluarlos y los problemas más comunes durante su fabricación.



Modificado de Niro ISPE intro pharma2

---

## **4. OPERACIONES FARMACEUTICAS**

- 4.1 Secado
  - 4.2 Molienda (trituración, pulverización)
  - 4.3 Mezclado
  - 4.4 Granulación
  - 4.5 Esferonización (pelletización)
  - 4.6 Problemas de operaciones farmacéuticas
-



## 4. OPERACIONES FARMACEUTICAS

La fabricación de formas farmacéuticas sólidas involucra una serie de actividades en las cuales se intercambia masa y energía, como el mezclado, molienda, etc., a estas actividades se les conoce como operaciones unitarias farmacéuticas.

Por lo tanto definimos a las operaciones unitarias farmacéuticas, como todas las actividades dirigidas a la fabricación de medicamentos las cuales implican un cambio en la agregación de materia (fármacos y excipientes), y de energía necesarias para la fabricación de los mismos.<sup>11,12,13</sup>

### ■ 4.1 SECADO

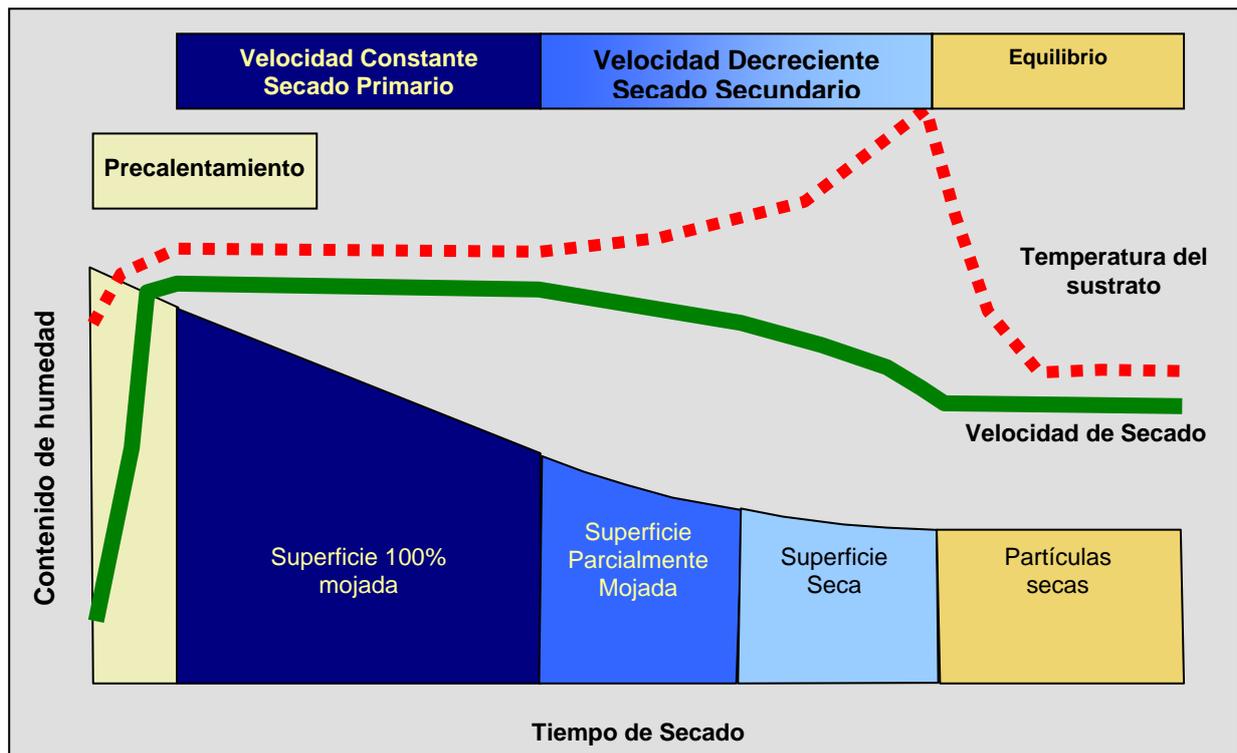
Es la operación que tiene como objetivo la separación de un líquido de un gas, un líquido o un sólido. Es una operación unitaria en la que por aporte de calor retiramos un líquido contenido en diferentes materiales, con el objetivo de favorecer la estabilidad física, química y microbiológica.

Se debe considerar que algunos fármacos son sensibles a las temperaturas altas y por esto se recomienda que el secado se realice a una temperatura que va de los 30 a 45 °C. Para lograr un correcto secado es necesario tomar en cuenta las características del material que se va a secar y el equipo con el que contamos. Y una vez seleccionado el equipo se procede al secado siguiendo en todo momento las normas de seguridad y buenas prácticas de fabricación.

En general podemos decir que para secar un granulado se emplean equipos cuya función es transferir energía por conducción, convección o radiación al sólido húmedo y de esta manera secar el material.

La operación de secado se puede monitorear mediante la pérdida de peso del material, siguiendo la temperatura del material o convirtiendo los datos de contenido de humedad en velocidades de secado. En términos generales el secado pasara por diferentes etapas: una etapa de precalentamiento que es relativamente corta, una segunda etapa donde la velocidad de secado es uniforme y se conoce como período de velocidad de secado constante o secado primario y posteriormente se pasa a una etapa de velocidad de secado decreciente o secado secundario.

En términos generales la temperatura del material se mantiene constante en el secado constante y en el secado decreciente empieza a aumentar gradualmente, cuando el granulado alcanza una humedad de equilibrio se considera que ha terminado la operación de secado. En la siguiente figura se muestra de manera esquemática como se comportan los perfiles de contenido de humedad, velocidad de secado y de temperatura en función del tiempo de secado. Y como se encuentra la superficie del material en cada etapa.



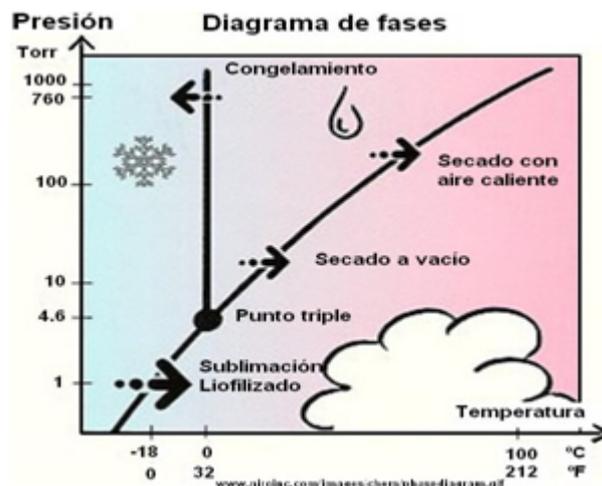
Esquema general del secado primario y secundario, incluyendo el perfil de temperatura, de velocidad de secado y de contenido de humedad

Existen diferentes secadores industriales:

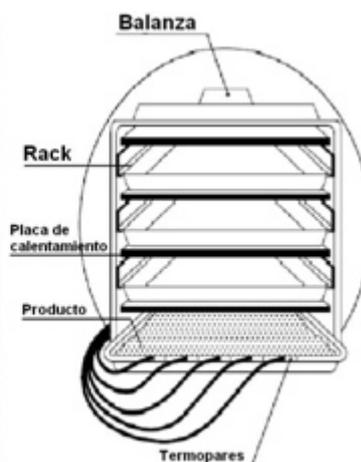
- **Secadores de cabina (lecho fijo).**- El producto húmedo se extiende sobre charolas de acero inoxidable (comúnmente perforadas), en capas con un espesor aproximado de 2 a 3 cm, que son colocadas en carros con ruedas para entrar en el secador.
- **Secadores de lecho fluido.**- Estos secadores se han implementado para el secado rápido de productos húmedos. En esencia, constan de una cámara cerrada provista de un ventilador y calentador (colocados fuera de la cámara), para promover una corriente ascendente de aire caliente a través del material contenido en un recipiente de base perforada. El aire atraviesa el producto obteniéndose un polvo o granulado seco con un tamaño y forma de partícula homogéneo.



■ **Secadores por congelación sublimación (lío-filización).**- En estos equipos se congela el material a secar para que posteriormente se disminuya la presión en el interior de la cámara de secado para que se lleve a cabo la sublimación del agua contenida en el mismo. El agua posteriormente es removida de la cámara mediante un condensador. Para comprender el fenómeno de sublimación del agua basta pensar que a temperatura de cero grados centígrados y presión de 4.58 mm de Hg se ubica el punto triple del agua. Así trabajar a temperaturas menores a cero grados y presiones inferiores a 4.58 el fenómeno de sublimación del agua es espontáneo.

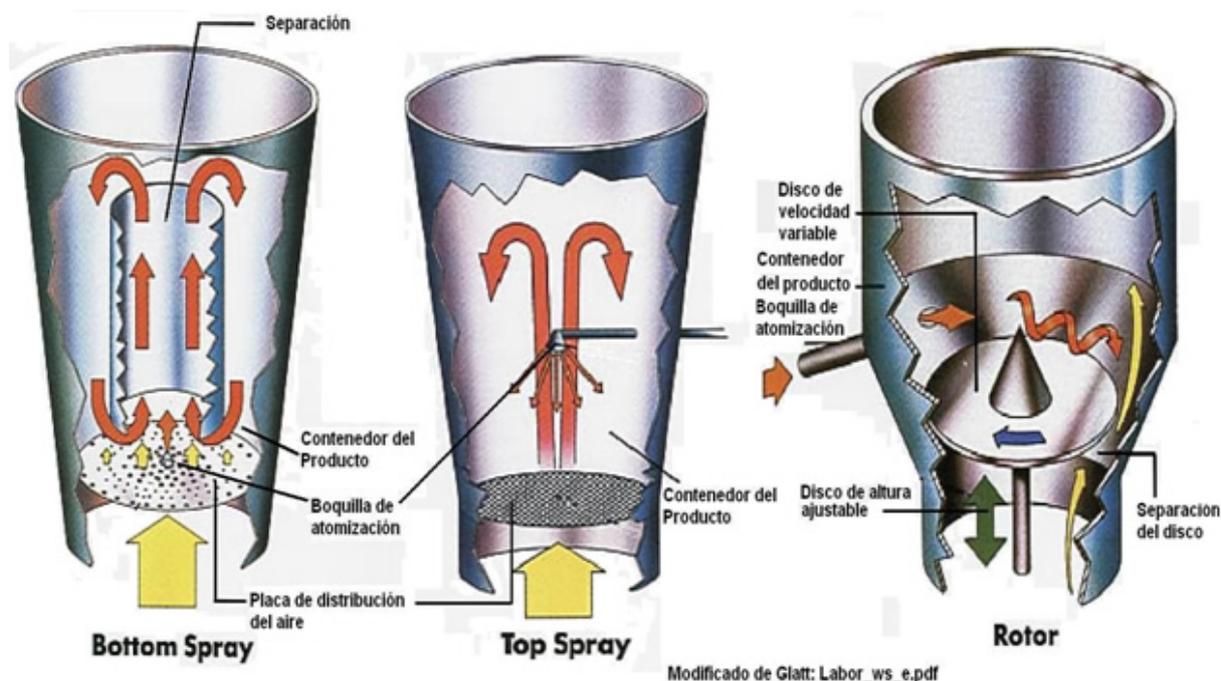


Aspecto de los viales a diferentes tiempos del proceso de liofilización



Viales en una charola después de liofilizarse y esquema de una liofilizadora

- **Secadores por aspersión o nebulización (spray dry).**- La aspersión consiste en dispersar el material a secar en una niebla de gotas muy finas, en el seno de una corriente de aire caliente (aprox. 150º) que instantáneamente evapora el agua del sólido y lo convierte en polvo seco. Los equipos consisten en un sistema de aspersión, una cámara de secado y un separador tipo ciclón.



La posición de la pistola de atomización define el nombre del método a utilizar: en la posición inferior (bottom spray, en la parte superior (top spray) y en la parte lateral (tangencial spray).

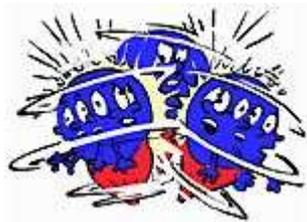
- **Secadores por microondas:**<sup>14</sup> “Micro” en griego significa pequeño. Específicamente las microondas miden 12.4 cm. Se encuentran en un rango de frecuencia de 300 MHz a 300 GHz. La frecuencia preferida para el proceso de secado es de 2.45 GHz, esa frecuencia es universalmente utilizada en los hornos de microondas.

Las microondas causan en las moléculas una vibración, y esta crea calentamiento que hace que el agua se evapore. La energía de los fotones en el microondas es de 0.03 kcal/mol. Es relativamente muy baja en comparación con las energías de los enlaces químicos que están en un intervalo de 20 a 80 kcal/mol, en consecuencia, las microondas no deben de afectar la estructura química. En la excitación de las moléculas, el efecto de la absorción de las microondas es puramente energía cinética

Las microondas hacen vibrar a las moléculas a una velocidad de 2450 millones de veces por segundo, la fricción entre ellas produce calor. La molécula de agua es la que mejor se acopla al campo electromagnético con una constante dieléctrica de 80.1, esta hecha para rotar en función a la frecuencia alternando con el campo, esto causa que una molécula roce (fricción) contra otra y así convierta la energía electromagnética en calor.



Movimiento



Fricción



Calentamiento

Movimiento y fricción de moléculas de agua por efecto de las microondas

La conversión de la energía electromagnética en energía térmica, depende principalmente de las características de los materiales como lo son la conductividad, permitividad eléctrica, constante dieléctrica, tamaño, y espesor. Todas ellas determinan los grados de absorción, reflexión y transmisión del material expuesto

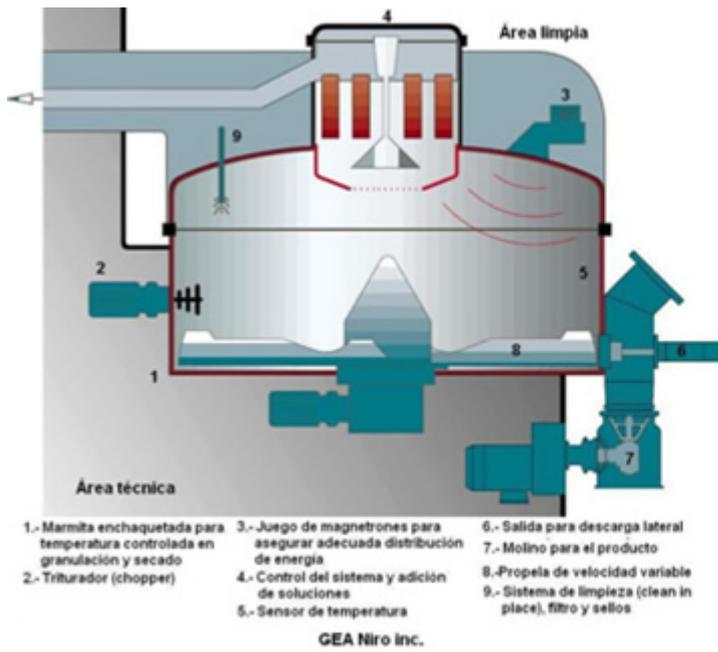
La adición de la energía de secado en forma de microondas remueve la necesidad de encaquetado, además de proporcionar otras ventajas como:

- Mayor transferencia de calor (secado más rápido)
- Proceso totalmente escalable
- Calentamiento preferencial sobre el disolvente y no sobre el producto
- No se requiere período de precalentamiento

En 1987 T K Fielder produjo un sistema que combina granuladores y secadores de microondas/vacío, diseñado específicamente para industria farmacéutica, estos fueron los primeros procesadores escalables "one pot". Actualmente Aeromatic-Fielder es el productor más grande del mundo para este tipo de sistemas.



Equipos de lecho fluido: Pharma ISP



GEA Niro inc.

GEA Collete nv

Secadores de microondas en un equipo de alto corte (high shear) y en un equipo multifuncional



Equipo Diosna de alto corte



Secador de lecho fluido Gea Niro

■ EQUIPOS DE SECADO<sup>15\*</sup>

CLASE	SUBCLASE	EJEMPLOS	
Calentamiento directo, lecho estático	De charolas	Colton Despatch Gruenberg Hot Pack	Lydon O'Hara Proctor & Schwartz Trent
	De cinturón	Despatch Proctor & Schwartz	
Calentamiento directo, lecho en movimiento	Charolas giratorias	Krauss Maffei Wyssmont	
	Transportador horizontal	Carrier Witte	
Calentamiento directo, lecho fluido		Aeromatic-Fielder (GEA- Niro) APV BWI Hüttlin (Thomas Engineering)	Fluid Air Glatt Heinen Vector Diosna Fitzpatrick
Calentamiento directo, lecho fluido diluido		Allgaier APV BWI Hüttlin (Thomas Engineering) GEA-Niro Glatt	
Calentamiento directo, lecho fluido diluido (secado flash)		Allgaier APV	GEA-Niro Micron (Hosokawa)
Calentamiento indirecto, lecho en movimiento	De paletas	Bepex (Hosokawa) Jaygo	Littleford Day Processall
	De tambor	Paul O. Abbe Gemco Glatt	Littleford Day Patterson- Kelley Processall Zanchetta (Romaco)
	De agitación	L. B. Bohle Diosna GEI-Collette (GEI International) Krauss-Maffei	Processall Vrieco-Nauta (Hosokawa) Zanchetta (Romaco)
Calentamiento indirecto, lecho fijo		Hull	
Calentamiento indirecto, liofilización		Amsco Hull	Serail Stokes
Secado con gas		Aeromatic-Fielder (GEA- Niro) L.B. Bohle Diosna (Fluid Air)	GEI-Collette (GEI International) Processall Zanchetta (Romaco)
Calentamiento indirecto por radiación, lecho en movimiento (microondas)		Aeromatic-Fielder (GEA- Niro) L. B. Bohle	Diosna GEI-Collette (GEI International)

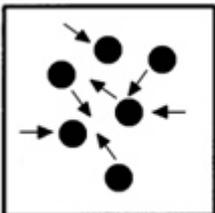
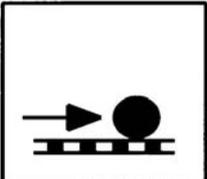
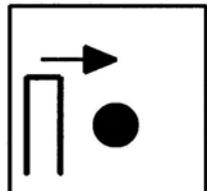
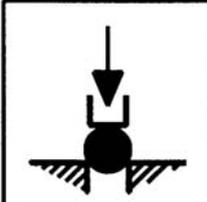
\*Guidance for Industry. SUPAC-IR/MR: Immediate Release and Modified Release Solid Oral Dosage Forms Manufacturing Equipment Addendum Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) January 1999

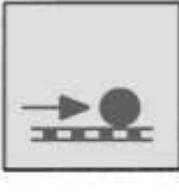
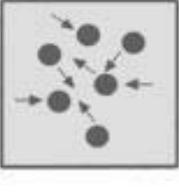
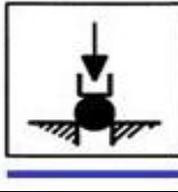
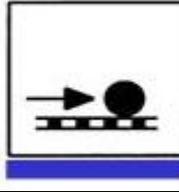
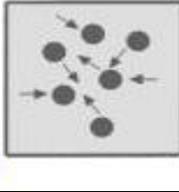
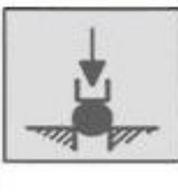
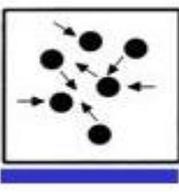
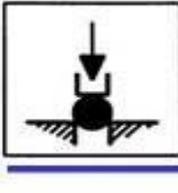
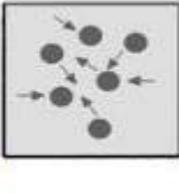
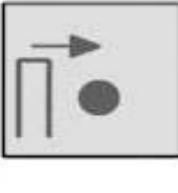
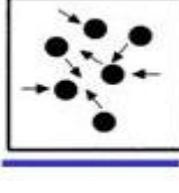
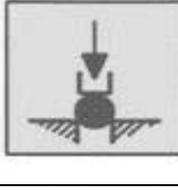
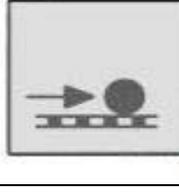
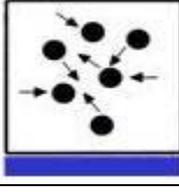
## ■ 4.2 MOLIENDA (trituración, pulverización)

El objetivo de la operación unitaria molienda es la reducción mecánica del tamaño de las partículas, para obtener polvos o granulados que faciliten la fabricación de medicamentos sólidos como tabletas o cápsulas al aumentar el área superficial disponible, modificar las propiedades o uniformar el tamaño de partícula favoreciendo el proceso de mezclado.<sup>16</sup>

Por otro lado, al reducir y homogeneizar el tamaño de los sólidos podemos modificar la velocidad de absorción de los fármacos y en ocasiones el efecto farmacológico esperado. En la operación de molienda, se emplea equipo que genera niveles de vibración y ruido elevados, también se presenta la generación de polvo fino que puede provocar molestias al operador, por lo que es indispensable el empleo de equipo de protección personal y realizar el proceso en áreas especialmente diseñadas para evitar la contaminación al medio ambiente.

■ Los mecanismos de reducción de tamaño de partícula se pueden clasificar en:

MECANISMO	RESULTADO	VENTAJAS	
<p>⊕ <i>Impacto</i>: La reducción se obtiene al aplicar una fuerza perpendicular a la superficie de la partícula/aglomerado. La fuerza puede por colisión partícula-partícula o partícula-molino.</p>	Partículas muy finas	Tamaño muy fino	
<p>○ <i>Fricción</i>: La disminución se produce al aplicar una fuerza paralela a la superficie de la partícula.</p>	Tamaño uniforme al orificio	Simple	
<p>⊕ <i>Compresión</i>: la reducción de tamaño se consigue aplicando lentamente una fuerza perpendicular (como la de impacto) en dirección al centro de la partícula</p>	Partículas finas	Tamaño fino	
<p>⊕ <i>Corte</i>: la disminución se logra al aplicar una fuerza de corte al material.</p>	Tamaño uniforme al orificio	Baja producción de calor	

Tipo de molino	Mecanismos predominantes			
	Presión	Fricción	Choque	Impacto
<p>Trituración</p> 				
<p>Malla oscilante</p> 				
<p>Cónico</p> 				
<p>Rotatorio</p> 				
<p>Martillos</p> 				
<p>Molino de flujo</p> 				

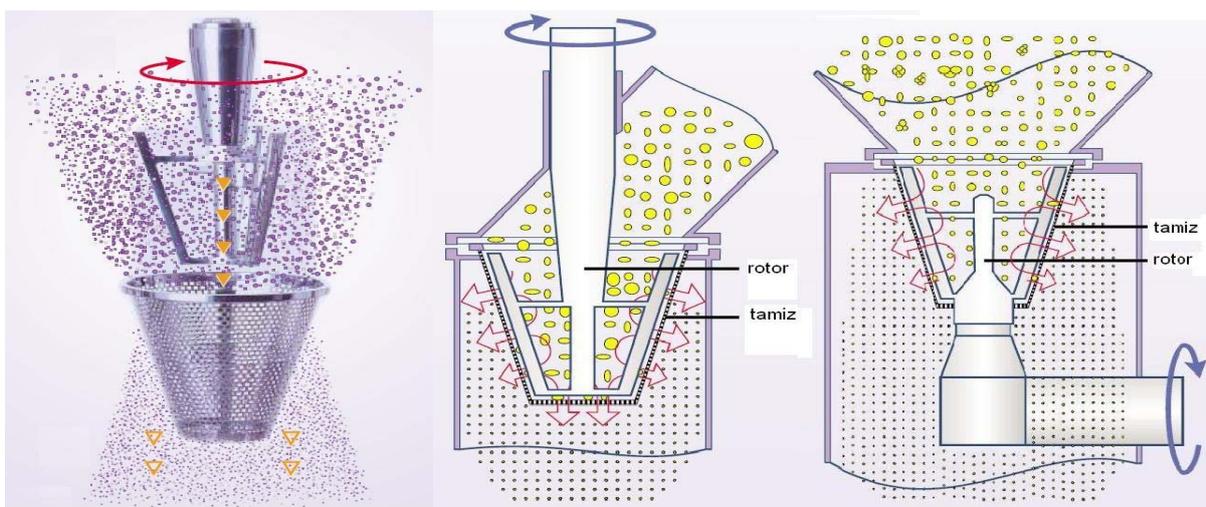
Cortesía de Carlos D. Ochoa Frewitt

- Algunos de los equipos empleados para la molienda de sólidos secos son:
- **Molino de cuchillas:** Este equipo cuenta con un eje donde están incrustadas una serie de cuchillas. Se emplea en general como equipo para reducir partículas muy grandes. El mecanismo principal es el corte.
- **Molino oscilante:** Este molino cuenta con una malla donde un impulsor horizontal empuja las partículas para que pasen a través de la malla. Los mecanismos predominantes son corte y fricción y la gran ventaja es que se obtiene un tamaño de partícula con distribución angosta. Los equipos modernos cuentan con un marco rígido que mantiene la malla en posición fija evitando con esto el desgaste excesivo del tamiz.



Cortesía de Rash y Frewitt

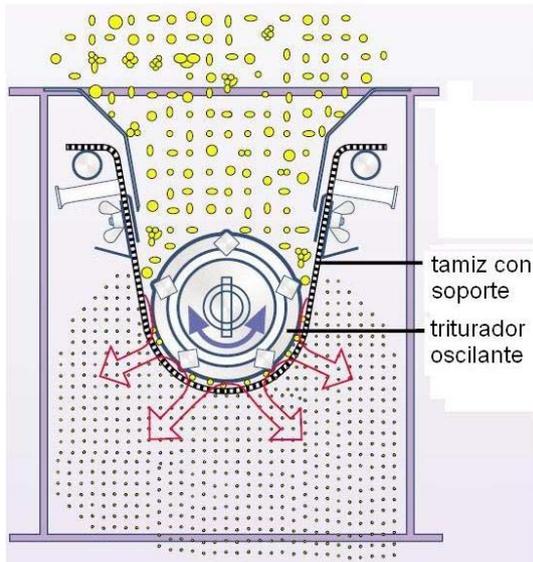
- **Molino cónico:** Este equipo consiste en un cono perforado y en el interior del cono se hace girar un impulsor que empuja al material a través de las perforaciones. Los mecanismos principales son fricción, impacto y compresión. Y su uso principal es para reducir la aglomeración.



Modificado de Glatt: siebe\_e.pdf

Diferentes configuraciones para molinos de polvos

- **Molino de martillos.-** Este molino cuenta con una flecha en la cual están colocados una serie de martillos y un motor de alta velocidad que hace girar dichos martillos. El producto a moler se coloca dentro de la cámara de molienda (que contiene los martillos) forzando a pasar al producto molido a través de una malla que tiene un tamaño determinado. Este es usado para reducir el tamaño de los granulados empleados en la fabricación de polvos, tabletas, etc.
- **Molino de bolas.-** Consiste en un cilindro de diámetro grande dentro del cual se colocan esferas también de diámetro grande que junto con el producto y mediante su rotación, reducen el tamaño de partícula del producto en proceso.



Modificado de Glatt: siebe\_e.pdf



www.pauloabbe.com/productLines/millingEquipment

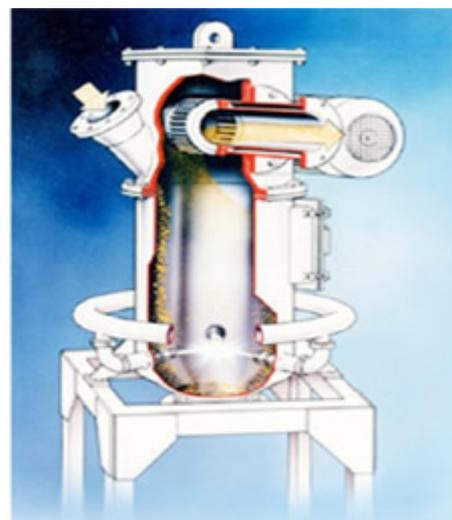
### Molino de Martillos

### Molinos de bolas de diferentes materiales

- **Molinos de flujo (de jet):** Estos equipos se emplean para obtener partículas muy finas y el mecanismo principal es el impacto entre las partículas durante un amplio lapso de tiempo, la eficiencia es muy baja.



Molino de bolas industrial



Vacuumschmelze: pulveraufbereitung

Molino de jet (por fricción)

Se han propuesto varias hipótesis sobre la energía de molienda neta en función del tamaño de partícula obtenido. La primera fue planteada por Kart von Rittinger en 1867 y planteaba que la energía necesaria para la reducción de tamaño es directamente proporcional al incremento en el área.

$$E = k_R (S_f - S_i)$$

Donde  $S_f$  y  $S_i$  es el área final e inicial respectivamente. La constante  $k_R$ , depende del molino y representa la energía consumida al aumentar el área superficial en una unidad. La relación entre la energía y el tamaño de partícula se muestra en la siguiente ecuación:

$$E = k_R \left( \frac{1}{d_f} - \frac{1}{d_i} \right)$$

La hipótesis indica que el consumo de energía por nueva unidad de área se incrementa más rápidamente que el cambio en las dimensiones del producto.

En 1885 se propone la ley de Kick basada en la deformación y fractura de los materiales y propone que la energía requerida para producir cambios similares es proporcional al peso o volumen de los materiales. Y el gasto de energía es independiente del tamaño inicial y depende solo de la variación en tamaño. El modelo de Kick predice menores energías que el modelo de Rittinger, pero esta teoría requiere que la resistencia del material no cambie con el tamaño.

Una tercera teoría (Fred Bond) da resultados intermedios entre las predicciones de Kick y Rittinger. Y descansa en tres principios: La energía asociada con un polvo incrementa proporcionalmente con la disminución en tamaño, y se puede asumir que el registro de energía es inversamente proporcional al tamaño de la partícula elevado al exponente "n".

$$E = E_f - E_i = \frac{K}{d_f^n} - \frac{K}{d_i^n} = \frac{K}{d_f^{1/2}} - \frac{K}{d_i^{1/2}}$$

El segundo principio establece que para un peso fijo de un material homogéneo el valor de "n" es igual a  $\frac{1}{2}$ . Por lo que la energía será inversamente proporcional a la raíz cuadrada del diámetro del producto. El tercer principio establece que la ruptura del material esta determinada por su estructura y defectos del material.



Molino de martillos Frewitt



Molino giratorio Frewitt modelo SG

De manera general la operación de molienda puede expresarse como:

$$\frac{1}{m_z} \frac{\partial W}{\partial d} = -Cd^n$$

Donde  $m_z$  es la masa de material a moler,  $W$  es el trabajo de molienda,  $D$  es el tamaño de partícula inicial y  $d$  es el diámetro final,  $C$  es una constante y  $n$  es el exponente que relaciona al producto y al molino.

■ Los tres modelos mencionados anteriormente se muestran en la siguiente tabla.

Exponente "n"	Modelo	Autor	Variable
-1	$\frac{W}{m_z} = C(\ln D - \ln d)$	Kick	Volumen
-1.5	$\frac{W}{m_z} = 2C\left(\frac{1}{d^{0.5}} - \frac{1}{D^{0.5}}\right)$	Bond	Longitud
-2	$\frac{W}{m_z} = C\left(\frac{1}{d} - \frac{1}{D}\right)$	Rittinger	Superficie

Para fines prácticos es muy importante definir el intervalo de trabajo, es decir el tamaño de partícula de la materia prima y el tamaño de partícula deseado, (la relación entre  $D$  y  $d$ ), además de establecer que tan grande es el cambio en tamaño de partícula ( $n$ ) y obviamente que molino es capaz de generar dicho cambio. Para ello se ha definido el grado de molienda y generalmente este se va a referir al tamaño de partícula de un 80% del material

Grado de molienda se refiere al tamaño de partícula  $d_{80}$

$$Z_d = n = \frac{D_{80}}{d_{80}} = \frac{d_{80,1}}{d_{80,2}}$$

Tipo de molino	Intervalo de trabajo	Grado de molienda "n"	Observaciones
Trituración	30 cm → 1 cm	4 a 15	Pre molienda
Malla oscilante	5 cm → 2 cm a 250 $\mu\text{m}$	5 a 10	Tamaño exacto
Cónico	3 cm → 1 cm a 500 $\mu\text{m}$	5 a 15	Deaglomeración
Rotatorio	1 cm → 1 mm a 150 $\mu\text{m}$	10 a 20	Deaglomeración
Martillos	2 cm → 1 mm a 150 $\mu\text{m}$	10 a 20	Fino
Molino de flujo	200 $\mu\text{m}$ → 50 $\mu\text{m}$ a 0.5 $\mu\text{m}$	> 50	Muy fino

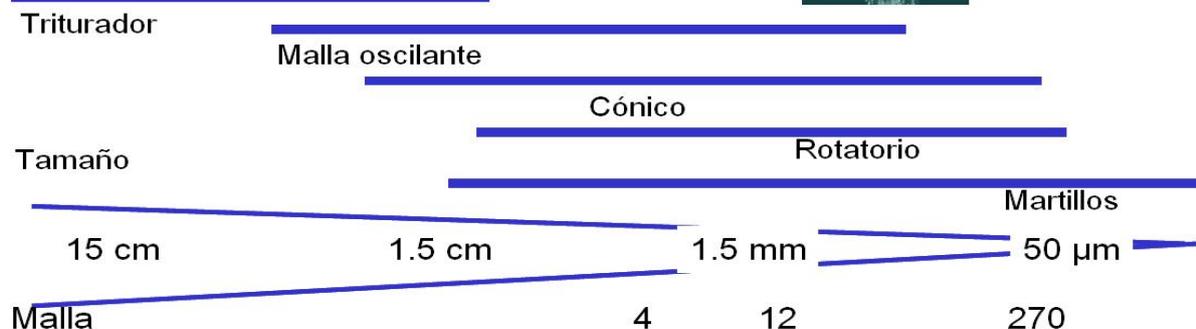
La operación de molienda es ineficiente ya que un molino de rodillos tiene una eficiencia de 80%, un molino de martillos del 40%, un molino de bolas de 10% y un molino de energía fluida de 1%.



Molino cónico y malla (Quadro comil)



Rotores y mallas de diferentes tamaños (Frewitt)



■ EQUIPOS DE MOLIENDA

CLASE	SUBCLASE	EJEMPLOS	
Molinos de Jet	Jet Tangencial	Alpine (Hosokawa) Fluid Energy	Jetpharma Sturtevant Aljet
	Ciclo/Oval	Fluid Energy Aljet	
	Jet Opuesto (JO)	Garlock	
	JO con clasificador dinámico	Alpine (Hosokawa)	Fluid Energy Aljet
Molinos de impacto	Martillo Air Swept	Alpine (Hosokawa)	Sturtevant Bepex (Hosokawa)
	Martillo convencional	Alpine (Hosokawa) Fitzpatrick Fluid Air	Mikro (Hosokawa) Rietz (Hosokawa) Stokes-Merrill
	Disco	Alpine (Hosokawa)	Sturtevant Kemutec
	Cage	Stedman	
Molinos de corte		Alpine (Hosokawa) Fitzpatrick	Urschel
Molinos de Compresión		MCA International	
Molinos de tamiz	Impulsor giratorio	Bepex (Hosokawa) Fitzpatrick Fluid Air Jetpharma	Kemutec Quadro Stokes-Merrill Zanchetta (Romaco)
	Tamiz giratorio	Glatt	
	Barra oscilatoria	Bepex (Hosokawa) Jackson-Crockatt	Stokes-Merrill Vector Frewitt
Molinos tambor	Bolas	US Stoneware	
	Vibración	Sweco	

### ■ 4.3 MEZCLADO

Es la operación unitaria que permite producir una distribución al azar de partículas dentro de un sistema; también puede entenderse como un sistema ordenado en el que las partículas presentan un patrón o unidad repetitiva (mezcla ordenada). Su objetivo es asegurar una distribución homogénea de los componentes de un medicamento, lo que impactará en la seguridad y efectividad terapéutica del medicamento. El término “segregación” o “demezclado” son el opuesto (lo contrario).<sup>17</sup>

Para lograr un eficiente mezclado es necesario el empleo de mezcladoras. Las mezcladoras pueden ser de: propela o de ancla, y su forma geométrica puede variar (de cubo, doble V, etc.), estos equipos están montados sobre un eje sobre el cual giran. La eficiencia del proceso de mezclado depende de la velocidad de mezclado, la selección del mezclador, tiempo de mezclado.

La selección del tipo de mezclador depende del tipo de material a mezclar (características como tamaño de partícula, forma, área superficial y densidad de las partículas de un polvo o granulado son factores que deben considerarse) y del tamaño del lote a producir.

Los mecanismos involucrados en el mezclado de los materiales se pueden dividir en cuatro tipos:

- **Mezclado difusivo.** Donde las partículas son distribuidas sobre una superficie recientemente creada o renovada. El material es volteado conforme es elevado más allá de su ángulo de reposo, este mecanismo predomina en mezcladores de volteo
- **Mezclado convectivo.** Donde grupos de partículas adyacentes son transferidas de un lugar en la masa a otro y predomina en máquinas (mezcladores) que utilizan un elemento de mezclado que se mueve en un contenedor estacionario, por ejemplo, el mezclador de listones horizontal.
- **Mezclado por corte.** Donde diferentes planos (slip) del material son cortados (set up) dentro de la masa y hay un rearrreglo de planos conforme la carga principal cae de un extremo al otro en el mezclador.
- **Mezclado neumático:** las partículas son desplazadas como resultado de la expansión del lecho de polvo por la entrada de un gas.

Si un componente es más pequeño, denso, o tiene ciertas características de forma, este es atrapado preferencialmente y se mueve al interior de las capas inferiores de la zona de mezclado hasta que finalmente se concentra en un núcleo central recorriendo toda la longitud del mezclador.

Un corolario práctico es que la eficiencia se reduce si el mezclador se sobrecarga. La selección de un mezclador dependerá de varios factores:

- Propiedades físicas de los materiales a mezclar: densidad, tamaño, forma, rugosidad, elasticidad.
- Consideraciones mecánicas: potencia, impulsores, mecanismo de mezclado, velocidades
- Consideraciones económicas: costo y mantenimiento



El mezclador de listones emplea un “scroll”. La hélice, que puede ser continua o interrumpida, gira en un contenedor horizontal semicircular y el mezclado ocurre a través de convección y corte, resultando en una dispersión rápida a escala gruesa. Un par de listones dispuestos para transportar el material en direcciones opuestas se encuentran frecuentemente unidos al eje principal. (HCDavis)



Los mezcladores de volteo operan principalmente por un mecanismo difusivo. Su uso está confinado a materiales de flujo libre y granulados. Fuerzas moderadas permiten el manejo de materiales friables. Las formas geométricas más elaboradas son más usadas debido al movimiento del material en todos los planos, lo cual es necesario para un mezclado total o general rápido. Baffles y hojas internos también pueden incorporarse.

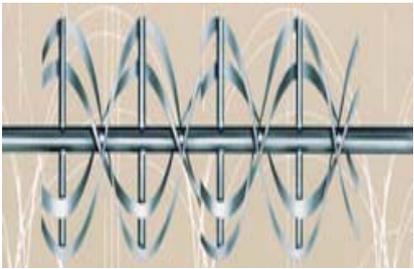


Mezclador de doble cono



Bin blender o mezcladores de contenedor

■ EQUIPOS DE MEZCLADO

CLASE	SUBCLASE	EJEMPLOS	
<p>Mezcladores por difusión (de tambor)</p> 	Mezcladores en V	Aaron Paul O. Abbe Gemco Jaygo Kemutec Lleal Lowe	Patterson-Kelley Pneuvac Zanchetta (Romaco) O'Hara
	De doble cono	Aaron Paul O. Abbe Gemco Jaygo Kemutec Lleal MO Industries	Patterson-Kelley Pneuvac ServoLift Zanchetta (Romaco) Lowe
	De cono sesgado	Emco Lleal	Patterson-Kelley
	De cubo	Lightnin ServoLift	Zanchetta (Romaco)
	Bin	Paul O. Abbe L. B. Bohle Cora International CONSEP Creative Design & Machine Custom Metal Craft GEI-Gallay (GEI International/Patriot) Zanchetta (Romaco)	Gemco Glatt Jenike & Johanson Kemutec Matcon, USA Scholl (MO Industries) ServoLift Tote Systems
	Tambor horizontal o vertical	Munson Mill Machinery	
	Estáticos y continuos	Ross	
	Dinámicos y continuos	Patterson-Kelley	
<p>Mezcladores convectivos</p> 	De listones	Aaron Paul O. Abbe Automatic Industry Machines Azo-Ruberg Custom Metal Craft	Kemutec Lowe Pneuvac Ross Vrieco-Nauta (Hosokawa) Jaygo
	Orbitales	Aaron Jaygo Littleford Day	Ross Vrieco-Nauta (Hosokawa)
	Planetarios	Aaron Aeschbach AMF GEI-Collette (GEI International) Hobart	Jaygo Littleford Day Ross Vrieco

	Forberg	Paul O. Abbe	Dynamic Air
	Horizontales de doble brazo	Aaron Paul O. Abbe Custom Metal Craft Dynamic Air Jaygo	Kemutec Littleford Day Ross Sigma Teledyne Readco
	Horizontales de alta intensidad (lateral)	Littleford Day Lodige	Processall
	Verticales de alta intensidad (Top or Bottom Driven)	Aeromatic-Fielder (GEA-Niro) APV Baker-Perkins L.B. Bohle Dierks & Shone Diosna (Fluid Air) GEI-Collette (GEI International)	Key International Littleford Day Lodige Powrex (Glatt) Processall Werner & Pfeiderer Zanchetta (Romaco)
	De tambor con intensificador/agitador	Paul O. Abbe Gemco	Patterson-Kelley
Mezcladores convectivos (cont)			
Neumáticos		Dynamic Air	Reimelt

#### ■ SEGREGACION:

Cuando un material se ha mezclado completamente se asume que sus componentes están distribuidos homogéneamente en cada unidad de volumen, y que la probabilidad de tomar una muestra uniformemente y aleatoriamente distribuida es la misma. Así una manera de medir el grado de mezclado dependerá del grado de variación o de dispersión de diferentes muestras. Por lo que se puede usar el índice de mezclado (M) como un indicador el grado de mezclado o el progreso

$$M = \frac{s_r}{s}$$

Donde  $s_r$  es la desviación estándar de varias muestras de un mezclador y  $s$  es la desviación estándar de varias muestras cuando esta totalmente mezclado. Cuando este índice se aproxima a uno se considera que se tiene un mezclado completo. Otra propuesta de índice de mezclado es

$$M = \frac{s^2 - s_r^2}{s_o^2 - r^2}$$

Donde  $s_0$  es la desviación estándar del material sin mezclar. Esta ecuación es fundamental para expresar el estado de una mezcla, así el índice  $M$  varía entre cero y uno.

La velocidad de mezclado será proporcional a la cantidad de mezclado que se requiera e iniciará rápidamente y tenderá a llegar a cero cuando se alcance un mezclado completo.

Esto puede expresarse como:

$$\frac{dM}{dt} = k(1 - M)$$

Donde  $M$  es el índice de mezclado y al integrar la ecuación queda como:

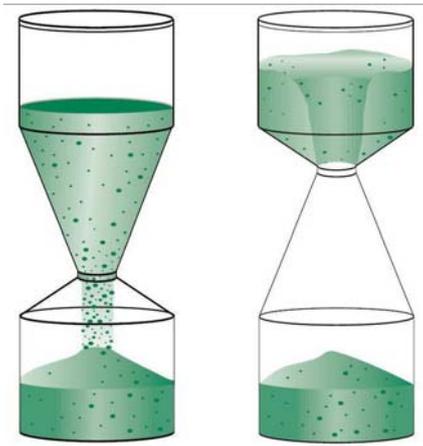
$$M = 1 - e^{-kt}$$

La constante de velocidad de mezclado dependerá de la naturaleza y características del material a mezclar y de la geometría y condiciones de operación del mezclador.

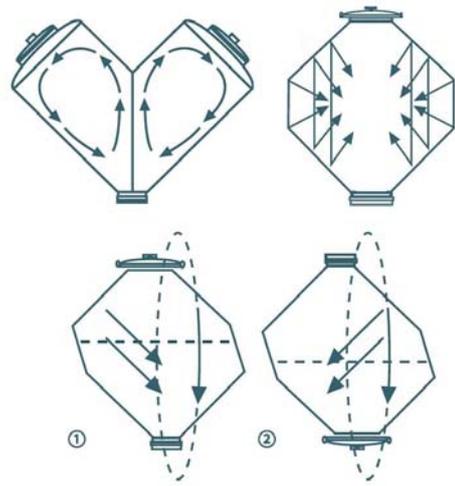
Uno de los principales problemas durante el mezclado y manipulación de una mezcla de polvos es la segregación, la cual se produce por dos mecanismos: a) incorporación de aire, lo que ocasiona que se de una separación vertical donde las partículas más densas o más grandes tienden a concentrarse en la parte inferior; b) incorporación de partículas lo que ocasiona patrones particulares de separación.

Los problemas más comunes que se presentan al transportar una mezcla incluyen el puenteo (bridging) o la formación de huecos (rat holing). Estos pueden minimizarse usando alguna de las siguientes opciones:

- Usar contenedores diseñados para flujo de polvos, reduciendo el efecto embudo.
- Asegurarse que la boquilla del contenedor sea lo suficientemente amplia para evitar obstrucciones.
- Asegurarse que la tolva sea compatible con la boquilla del contenedor de manera que no existan áreas muertas o sin movimiento.
- Cuando converja una línea neumática con un contenedor verifique que el material entre de forma tangencial a la pared del contenedor, esto evita segregación vertical, que es difícil de resolver.
- Basado en las características de la mezcla existe una velocidad crítica de flujo estacionario, siempre opere a velocidades menores. Si requiere velocidades mayores aumente el diámetro del alimentador.
- Tenga cuidado con el tiempo de asentamiento del polvo al colocarlo en un contenedor o mezclador, si el tiempo no es el adecuado puede tener problemas de flujo por el aire atrapado.



Material de flujo libre y material que forma huecos (rat holing)



Mezcladores de volteo (Gemco)



Mezclador planetario (B&PProcess)



Mezclador horizontal (Munson)





Cortesía Servolift



Servolift: Mischer\_E.qxd.pdf

Cortesía Servolift



Cortesía de Glatt



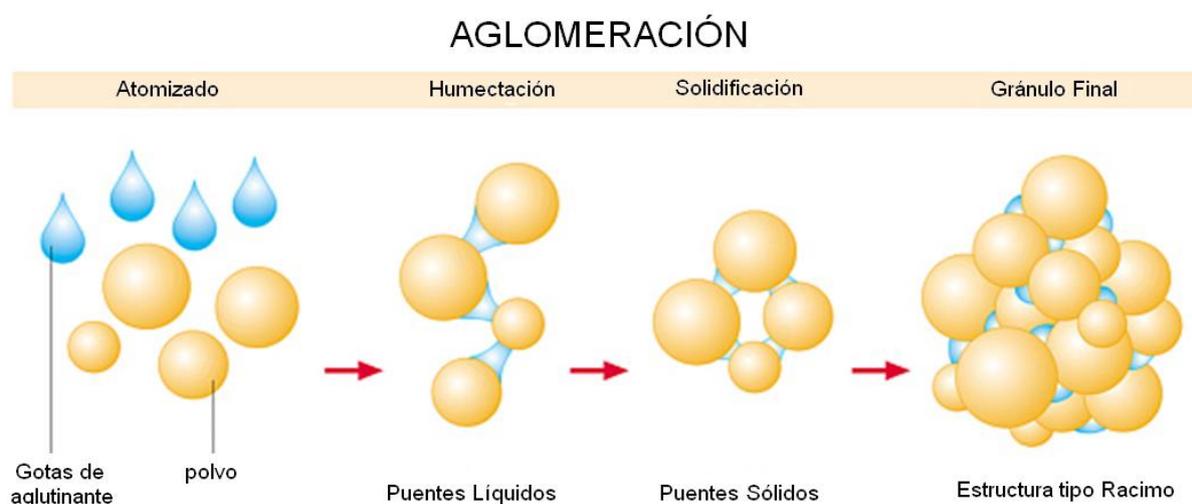
Cortesía de Glatt

## ■ 4.4 GRANULACIÓN

Se define como la unión de partículas de polvo para construir aglomerados de mayor tamaño y con ciertas propiedades mecánicas para mantener su forma. La morfología de los polvos se modifica a través de dos opciones: a) un líquido que causa que las partículas se unan por fuerzas capilares; b) en seco por fuerzas de compactación. Aunque se pueden usar directamente como forma de dosificación, los granulados obtenidos son generalmente el paso intermedio en la obtención de otras formas farmacéuticas sólidas.

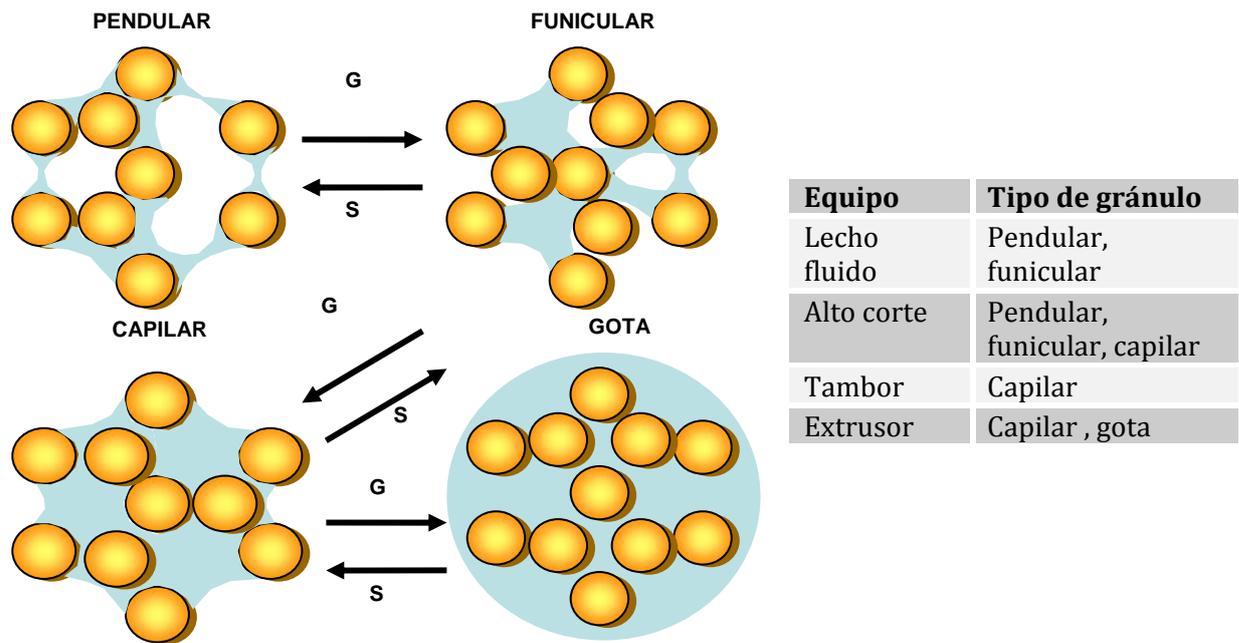
La granulación puede realizarse mediante vía seca, en donde el polvo o mezcla de polvos se compacta para producir aglomerados grandes o gruesos, en una tableteadora o compactador de rodillos. Posteriormente estos gránulos se fragmentan al tamaño deseado.

Otra opción es la granulación vía húmeda, en donde se obtienen gránulos con la ayuda de un disolvente o una mezcla aglutinante – disolvente. El disolvente ocupa los espacios vacíos del conjunto de partículas y las mantiene unidas ejerciendo fuerzas capilares; a través de evaporación o solidificación de la fase líquida se formarán puentes sólidos entre dichas partículas constituyendo las fuerzas de cohesión que favorecen la permanencia del aglomerado. Con la granulación vía húmeda se reduce la posibilidad de mezclas segregables, aumenta la velocidad de flujo de los sólidos, se eleva el % de disolución, hay menor dispersión en el tamaño de partícula.



El aumento en el tamaño de partícula durante la granulación se puede obtener por dos mecanismos diferentes. Primero, partículas adyacentes se unen mediante un adhesivo. Tales sustancias se conocen como aglutinantes o agentes de granulación. Segundo, la disolución de un sólido en el líquido de granulación, seguida de la evaporación del disolvente. Resulta en la deposición de material disuelto en la superficie de las partículas, formando puentes cristalinos.

Este fenómeno depende de la solubilidad de los sólidos en el líquido de granulación. Así la sacarosa formará puentes sólidos, mientras que el fosfato de calcio no lo hace. Los aglutinantes frecuentemente son polímeros naturales o sintéticos que pueden adicionarse en solución acuosa o en dispersión. Alternativamente, pueden emplearse mezclados con otros sólidos y posteriormente adicionar agua. Si el fármaco es inestable con el agua, se deben emplear disolventes no acuosos, el sistema más usual es povidona disuelta en isopropanol. Los costos extras y los problemas ambientales por el empleo de compuestos volátiles e inflamables son una desventaja en la granulación no acuosa.



Distribución del agua entre las partículas de un gránulo durante su formación y secado. G = granulación y S = secado

En la fase pendular existen niveles bajos de humedad y se forman puentes líquidos entre las partículas y la fuerza de unión viene dada por la contribución de la tensión superficial del fluido y por la fuerza viscosa del aglutinante. En esta etapa se produce densificación de la masa húmeda. En la etapa funicular representa una etapa intermedia entre la pendular y la capilar. La fuerza de corte de los gránulos húmedos se incrementa casi tres veces entre la etapa pendular y la capilar. Cuando se ha desplazado todo el aire entre las partículas se alcanza la etapa capilar y las partículas se mantienen unidas por succión capilar en la interfase líquido/aire. Lo cual ocurre sobre la superficie de la partícula. Durante la etapa funicular y capilar se presenta un aumento en la saturación y un aumento en la fuerza de corte. Al final de la etapa capilar se alcanza un máximo en la fuerza de corte. En adición a estas tres etapas se puede agregar la etapa de gota, donde se ha agregado un exceso de la solución de granulación. Y se observa como un descenso en la viscosidad o textura del granulado.

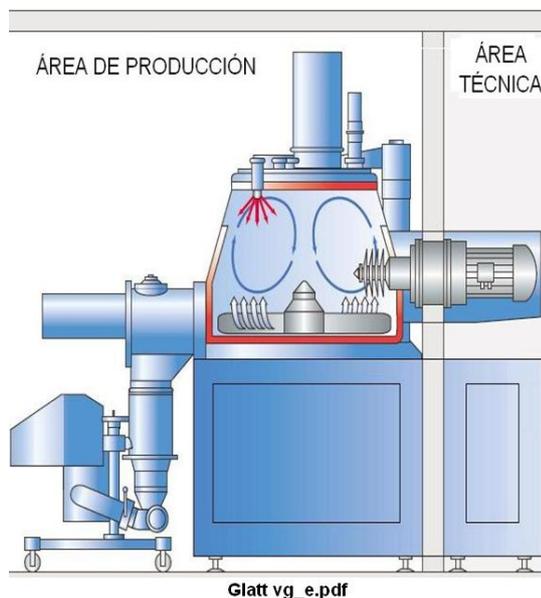
Los puentes líquidos de la granulación son solo estructuras temporales debido a que durante el secado se elimina el solvente y se forman puentes sólidos. Sin embargo son un requisito para la formación de los gránulos formados por el aglutinante o por sólidos disueltos en el líquido de granulación.

### ■ Ventajas de la granulación Húmeda<sup>18</sup>

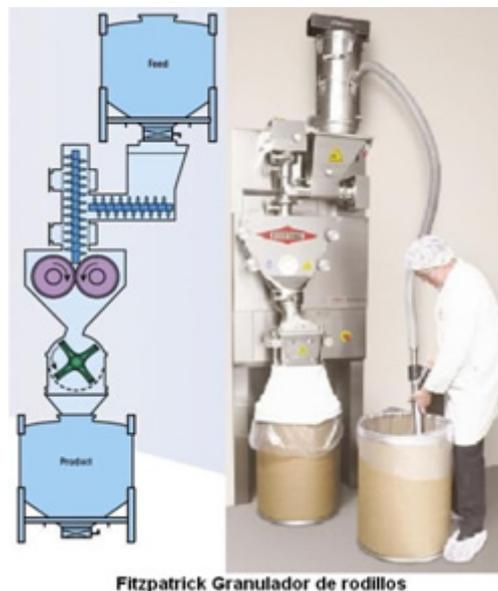
- Se pueden procesar una gran cantidad de materiales en una mezcla uniforme y con flujo mejorado
- Se puede optimizar la densidad del material
- Se puede uniformar el tamaño de partícula
- Se mejora la compresibilidad y consolidación de la formulación seleccionando adecuadamente el aglutinante y el nivel de humedad
- Se mejora el mojado de la formulación
- Se reduce la tendencia a segregación

### ■ Desventajas de la granulación Húmeda

- Proceso con mayor número de operaciones
- Requiere más tiempo
- Se deben considerar mermas en el proceso
- Requiere mayor espacio
- Algunos fármacos son sensibles al calor
- Todavía no hay un método exacto para determinar el punto final de granulación
- Aumentan las posibilidades de contaminación



Granulador de alta velocidad (Glatt)



Granulador de rodillos o chilsonador



La granulación seca proporciona las mismas ventajas que la granulación húmeda, y se emplea cuando el fármaco es sensible a la temperatura y/o humedad.

■ Los 6 problemas más comunes en lecho fluido<sup>19</sup>

**1.- Gránulos excesivamente gruesos:**

- Temperatura de entrada muy baja
- Alta velocidad de atomización
- Problemas de calibración de la bomba
- Atomizador muy bajo, apagado o el aglutinante no atomiza, fuga en la boquilla
- Cambio de materia prima a una más gruesa

**2.- Exceso de finos:**

- Temperatura de entrada muy alta
- Alta velocidad de atomización del aglutinante
- Cantidad insuficiente de aglutinante o aglutinante débil
- Alta velocidad de fluidización
- Cambio de materia prima a una más fina
- Alta presión de atomización (gotas más finas)

**3.- Inconsistencia en la humedad final:**

- Proceso inadecuado (hacer curva de secado)
- Fluidización inadecuada
- Sensor de temperatura descalibrado

**4.- Pobre fluidización:**

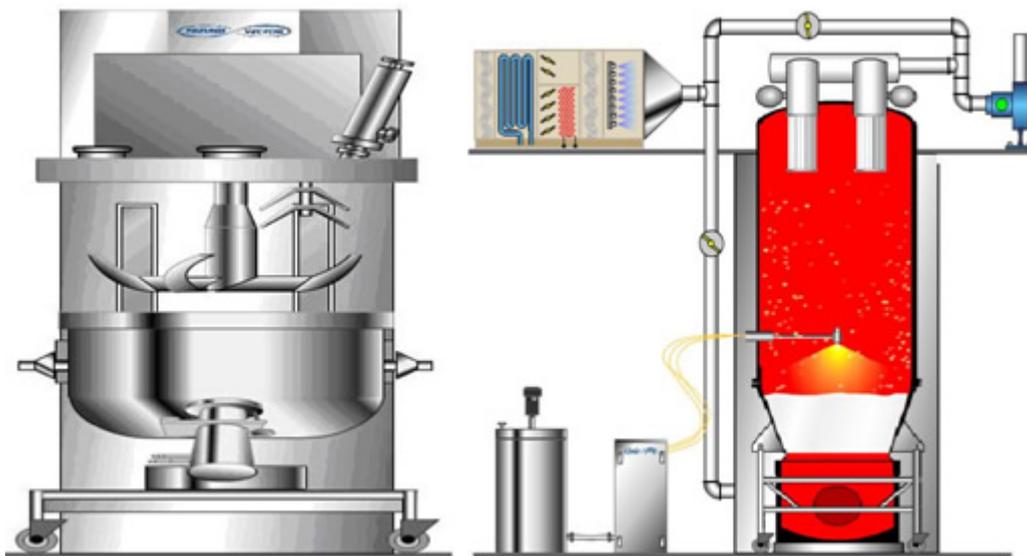
- Demasiado producto en el contenedor
- Incorrecta distribución del aire y/o ventilador del proceso con caída de presión inadecuada
- Distribución del aire con limpieza inadecuada
- Porosidad del filtro de salida inadecuada
- Filtro de salida bloqueado

**5.- Baja producción:**

- Porosidad del filtro de salida inadecuada
- Distribuidor del aire con apertura muy grande
- Bolsa del filtro con fugas, Filtro sin agitación al final
- Adhesión del material a la pared de la cámara (estática)

**6.- Producto final no uniforme:**

- Insuficiente agitación de los filtros
- Homogeneidad inadecuada antes de granular
- Materia prima granulosa
- Tiempo de atomización insuficiente



Cortesía de SIMEX y Freund Vector GMX High Shear y Flo Coater Fluid Bed

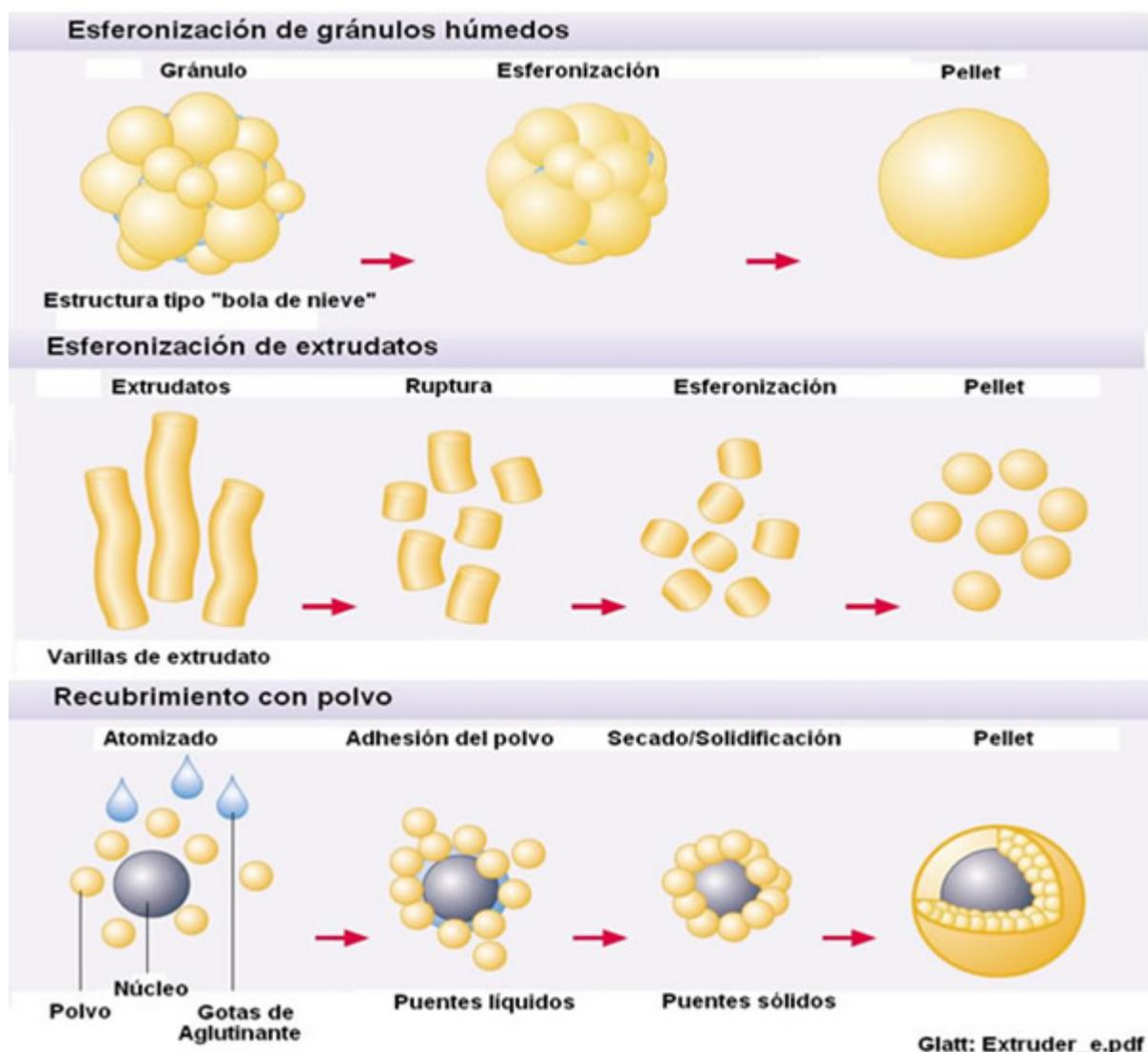
## ■ EQUIPOS DE GRANULACION

CLASE	SUBCLASE	EJEMPLOS	
Granulador en seco	Slugging	Varios	
	De rodillos (chilsonador)	Alexanderwerk Bepex (Hosokawa) Fitzpatrick	Freund Vector
Granulador húmedo de alto corte	Horizontal (lateral)	Littleford Day Lodige	Processall
	Vertical (top and bottom driven)	Aeromatic-Fielder (GEA-Niro) APV Baker-Perkins L.B. Bohle Dierks & Shone Diosna (Fluid Air) GEI-Collette (GEI International)	Key International Littleford Day Lodige Powrex (Glatt) Processall Werner & Pfleiderer Zanchetta (Romaco)
Granulador húmedo de bajo corte	Planetario	Aaron Aeschbach AMF GEI-Collette (GEI International) Hobart	Jaygo Littleford Day Ross Vrieco
	De cuchillas	Aaron Paul O. Abbe Custom Metal Craft Dynamic Air Jaygo Kemutec	Littleford Day Processall Ross Sigma Teledyne Readco
	De tornillo	Vrieco-Nauta (Hosokawa)	
Granulador de tambor de bajo corte	De cono sesgado, doble cono o en V	Paul O. Abbe Gemco	Patterson-Kelley
Granulador de extrusión	Radial o de canasta	Alexanderwerk GEA Niro LCI	Luwa Ross
	Axial	Bepex (Hosokawa) Gabler	LCI
	Ram	LCI	
	Rodillos, gear o pelletizador	Alexanderwerk Bepex (Hosokawa)	
Granulador rotativo	Abierto	Freund (Vector) GEA Niro	LCI Luwa
	Cerrado	Aeromatic-Fielder (GEA Niro) Glatt LCI	Processall Vector
Granulador de lecho fluido		Aeromatic-Fielder (GEA Niro) APV BWI Hüttlin (Thomas Engineering) Diosna Fitzpatrick	Fluid Air Glatt Heinen Vector
Granulador con aspersion		Allgaier GEA Niro	Glatt Heinen

## ■ 4.5 ESFERONIZACIÓN (PELLETIZACIÓN)

Tradicionalmente la palabra “pellet” ha sido usada para describir a una variedad de aglomerados geoméricamente definidos, producidos sistemáticamente, obtenidos a partir de diferentes materiales iniciales y utilizando diferentes condiciones de proceso. Es un proceso de aglomeración que convierte polvos finos o gránulos de fármacos y excipientes en unidades pequeñas, de flujo libre, esféricas o semiesféricas, de tamaño típico entre 0.5 a 1.5 mm. Otros tamaños pueden prepararse dependiendo de las tecnologías de proceso empleadas.

La extrusión es un método en donde se aplica presión a una masa hasta que fluye a través de un orificio de apertura definida. Las dimensiones de las partículas aglomeradas se definen por la geometría del corte transversal de la apertura y la longitud del “extrudato” es variable. Es un proceso multi-etapas capaz de producir partículas esféricas de tamaño uniforme comúnmente referidas como esferas o “pellets”.



Cortesía de Glatt

La esferonización típicamente comienza con las partículas extruidas con forma cilíndrica que se rompen en partículas de longitud uniforme casi instantáneamente y son transformadas gradualmente en partículas esféricas. La mayor ventaja de la extrusión esferonización sobre otros métodos para la producción de esferas cargadas con fármaco, es la capacidad para incorporar altos niveles de activo sin producir partículas excesivamente grandes. Es un proceso más eficiente que otras técnicas para producir pellets. Los pellets producidos por este método pueden ser usados para aplicaciones de liberación inmediata o modificada. Típicamente son dosificados en en cápsulas de gelatina dura, pero también pueden comprimirse para formar tabletas.

■ Factores críticos en el la extrusión- esferonización<sup>19</sup>

● Fármaco	Tamaño	+++	Forma	+++
	Distribución	++	Solubilidad	++
● Formulación	Contenido de agua	+++	Tipo de excipientes	+++
	Temperatura del agua	+	Concentración de excipientes	++
	Tamaño de los excipientes	++		
● Extrusión	Tipo de extractor	++	Tamaño de malla	+++
	Velocidad del extractor	++	Grosor de la placa	+
● Esferonización	Velocidad de rotación	+++	Tiempo	+++
	carga	+	fricción	+

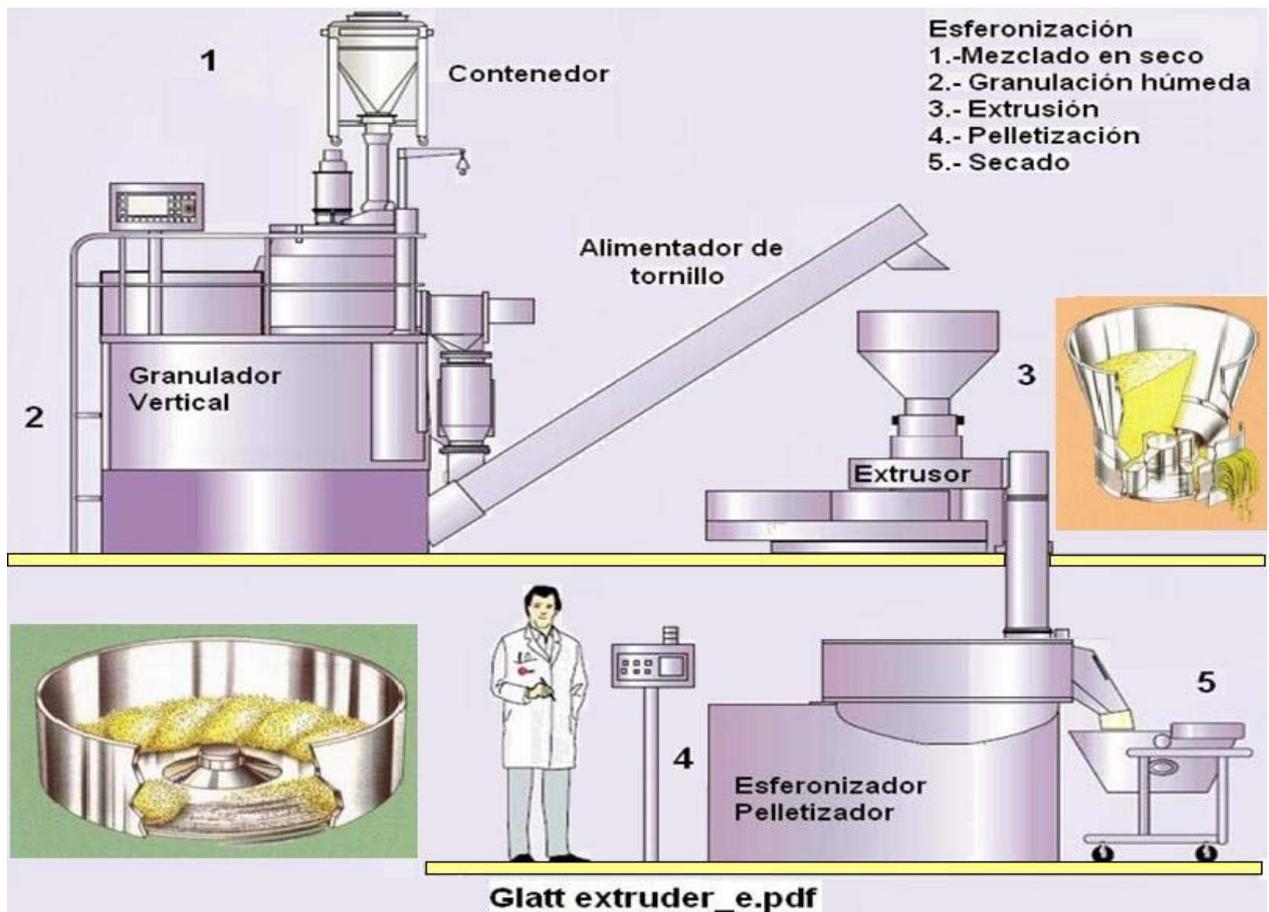
Relevancia : +, baja; ++ media; +++ alta

Extrusión

Extrusor o maromerizador



Glatt extruder\_e.pdf



Pelletización en dos niveles Cortesía de Glatt insertos Cortesía de Niro



Mezclador orbital (exterior)



Mezclador orbital (vista interior)

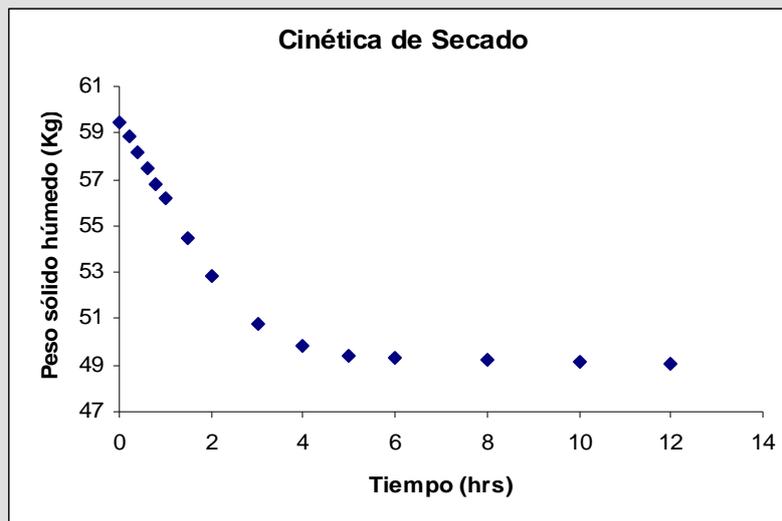
## ■ 4.6 PROBLEMAS DE OPERACIONES FARMACÉUTICAS

### ■ SECADO

Se seco un granulado en un horno de secado de charolas. Se tienen los datos del granulado húmedo a diferentes tiempos de secado. Se sabe que el área de exposición es de 1.86 m<sup>2</sup>. Obtenga el gráfico de peso del granulado contra tiempo. Determine el contenido de humedad del granulado, la humedad libre y la velocidad de secado a cada tiempo. Grafique velocidad de secado contra humedad libre y observe el intervalo de tiempo del periodo de secado constante y que en el periodo decreciente existen dos hay un descenso lineal y un descenso exponencial.

tiempo (hr)	Peso (Kg)	Humedad (Xt)	Humedad libre (X)	Velocidad de secado (R)
0	59.47	0.2199	0.2127	
0.2	58.81	0.2064	0.1992	0.0677
0.4	58.15	0.1928	0.1856	0.0677
0.6	57.487	0.1792	0.1720	0.0680
0.8	56.826	0.1657	0.1585	0.0678
1	56.164	0.1521	0.1449	0.0679
1.5	54.51	0.1182	0.1110	0.0679
2	52.86	0.0843	0.0771	0.0677
3	50.8	0.0421	0.0349	0.0423
4	49.8	0.0215	0.0144	0.0205
5	49.4	0.0133	0.0062	0.0082
6	49.3	0.0113	0.0041	0.0021
8	49.22	0.0096	0.0025	0.0008
10	49.15	0.0082	0.0010	0.0007
12	49.1	0.0072	0.0000	0.0005
INFINITO	48.75			

Primeramente se grafica la columna de Peso del granulado vs tiempo.



De la tabla se sabe que el peso del sólido seco es de 48.75 Kg.

Para determinar humedad se utilizó la ecuación:

$$X_t = \frac{W - W_s}{W_s}$$

donde W es el peso del sólido húmedo y W<sub>s</sub> es el peso del sólido seco con esto se calcula los Kg de agua por kilogramo de sólido seco. Ver tercera columna.

Para calcular la humedad libre se resta la humedad de equilibrio (humedad final de la tabla) y la ecuación:

$$X = X_t - X^*$$

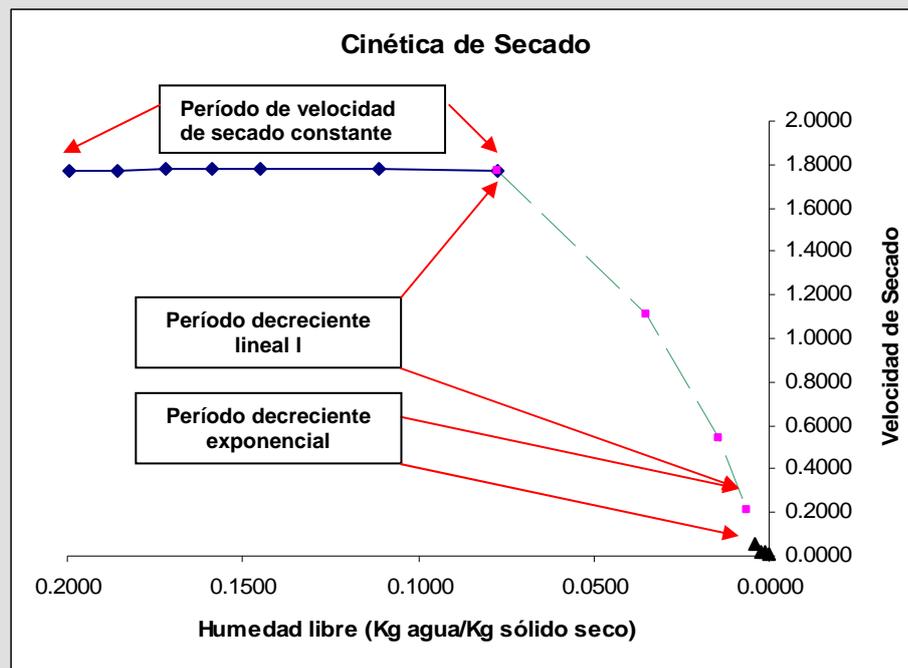
(ver cuarta columna)

Para calcular la velocidad de secado se emplea la ecuación:

$$R = -\frac{W_s \Delta X}{A \Delta t}$$

(ver última columna)

Finalmente se gráfica la cuarta columna contra la última y se obtiene el gráfico de Velocidad de secado vs humedad libre.



Note que con los datos originales es muy difícil apreciar los periodos de secado y poder valorar en que momento termina uno y empieza otro.

### ■ MOLIENDA<sup>20</sup>

Un polvo monodisperso con diámetro de 500  $\mu\text{m}$  es molido a un tamaño de partícula de 50  $\mu\text{m}$ . En un segundo experimento el mismo polvo es molido a un tamaño de partícula de 5  $\mu\text{m}$ . ¿Cuál es la relación de consumo de energía para ambas operaciones?

RESPUESTA

Los dos consumos de energía pueden denotarse como  $E_1$  y  $E_2$  y de acuerdo a la ecuación de Kick

$$\frac{E_2}{E_1} = \frac{\ln\left[\frac{500}{5}\right]}{\ln\left[\frac{500}{50}\right]} = \frac{\ln[100]}{\ln[10]} = \frac{4.605}{2.303} = 2$$

100g de polvo malla 20 son molidos por 5 minutos en un molino de bolas y tamizado por una malla 20. 90 gramos son retenidos en la malla. ¿Qué cantidad esperaría que se retenga después de moler por 10 minutos? (considérelos como tiempos cortos)

RESPUESTA

En el caso de molienda a tiempos cortos, se esperaría que el material sin moler presente un decaimiento exponencial.

$$\ln\left(\frac{w}{w_\alpha}\right) = -\left(\frac{q}{c}\right)t \quad \ln[0.9] = \frac{-5q}{c} \quad \frac{q}{c} = \frac{0.105}{5} = 0.021 \text{ min}$$

Para la fracción  $X_{10}$ , sin moler después de 10 minutos, se puede calcular

$$\ln[X_{10}] = -0.021 * 10 = -0.21$$

Así  $X=0.81$ , entonces la fracción retenida será del 81%

### ■ GRANULACIÓN

Se llevo a cabo una granulación y el granulado se mete en un horno de charolas a 50°C. Los resultados de peso se determinaron a diferentes tiempos y se pueden ver en la siguiente tabla

Tiempo (hrs)	Peso total	Peso-2409 (gramos de agua, Y)	Ln[Y]
0	3000	591	6.382
3	2664	255	5.541
6	2519	110	4.700
9	2457	48	3.871
12	2430	21	3.045
15	2417.8	8.8	2.175
18	2412.8	3.8	1.335
21	2410.7	1.7	0.531
24	2409.7	0.7	-0.357
48	2400*		
60	2390*		
96	2380*		

\* material excesivamente secado

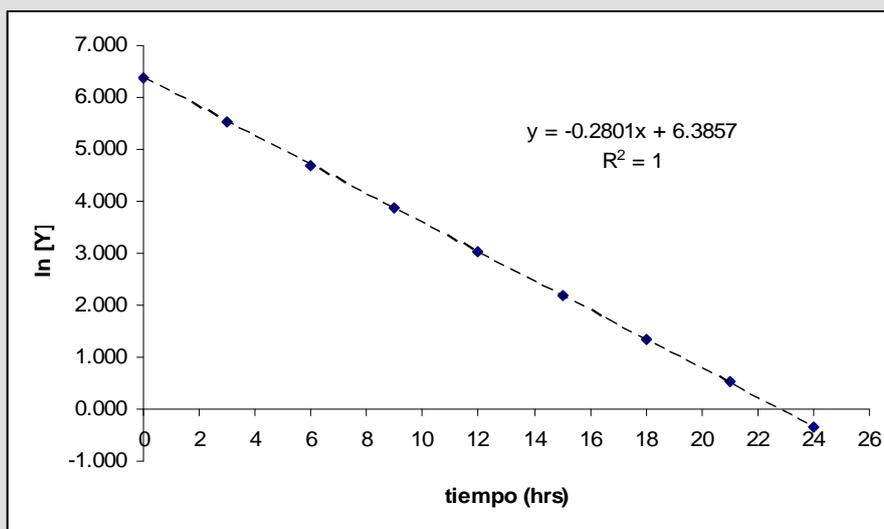
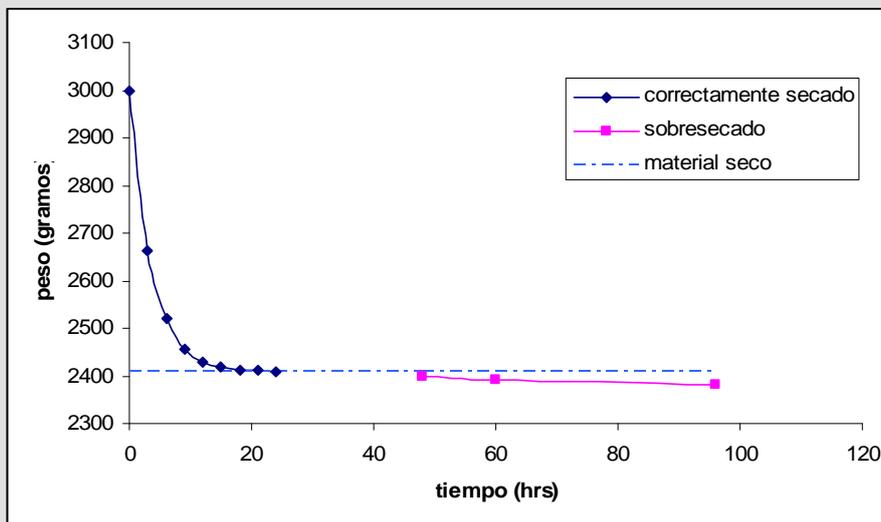
¿Cuál es el tiempo de secado recomendado y como se puede obtener matemáticamente?

*Traducido de Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms by Jens T. Carstensen Informa Healthcare*

RESPUESTA

De la tabla se puede observar que entre 24 y 48 horas el peso disminuye debajo de 2409 (el cual es el peso adecuado del material seco), entonces 24 horas será el tiempo máximo de secado. Al graficar el logaritmo de la cantidad de agua contra tiempo se observa como la cinética de secado obedece la ecuación:

$$\ln[Y] = \ln[Y_0] - Kt$$



Una granulación es hecha con los siguientes componentes

Almidón de maíz (con 7% de humedad)	15%
Celulosa microcristalina (con 5% de humedad)	20%
Lactosa (con 4% de humedad)	35%
Fármaco (anhidro)	30%

Todos los porcentajes son en gramos de agua por 100g de sólido. ¿Cuál de be ser la especificación de humedad para el granulado final después del secado?

Almidón de maíz	7 x 0.15	1.05
Celulosa microcristalina	5 x 0.20	1.0
Lactosa	4 x 0.35	1.4
Fármaco	0 x 0.30	0
total		3.45%

*Traducido de Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms by Jens T. Carstensen Informa Healthcare*

Se emplearon 40 g de agua para granular 600 g de sólidos y posteriormente se secaron. Después de 8 horas de secado el peso es de 620 g. ¿Cuál es la constante de velocidad de secado? Considerando que debe restar 600 g para calcular el contenido de agua en la mezcla.

RESPUESTA

$$\ln \left[ \frac{20-0}{40-0} \right] = -k * 8$$

$$\text{Entonces } k = \frac{0.693}{8} = 0.085 \text{hr}^{-1}$$

*Traducido de Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms by Jens T. Carstensen Informa Healthcare*

Una buena mezcla efervescente incluye ácido cítrico y ácido tartárico en proporción 1:2 y se lleva a cabo una reacción 1:1 con bicarbonato de sodio para hacer la efervescencia. ¿Qué cantidad de cada excipiente se requiere para fabricar 94 g de mezcla efervescente?

RESPUESTA

1g de ácido cítrico reacciona con 1.2 g de bicarbonato

1 g de ácido tartárico reacciona con 1.12 g de bicarbonato

En la mezcla 1:2 se requieren 2.24 g de bicarbonato

Entonces la relación final es 1:2:3.44 (cítrico: tartárico: bicarbonato)

Si se deja cierta cantidad de ácidos sin reaccionar para que actúen como saborizante y se de donde la proporción disminuyendo bicarbonato queda finalmente 1:2:3.4 y se requieren finalmente

14.67 g de ácido cítrico

29.38 g de ácido tartárico

49.94 g de bicarbonato de sodio



---

## **POLVOS**

<b>5.1 Evaluación reológica de los polvos y granulados.</b>	<b>61</b>
5.2 Métodos para determinar tamaño de partícula	68
5.3 Problemas de polvos farmacéuticos	69

---

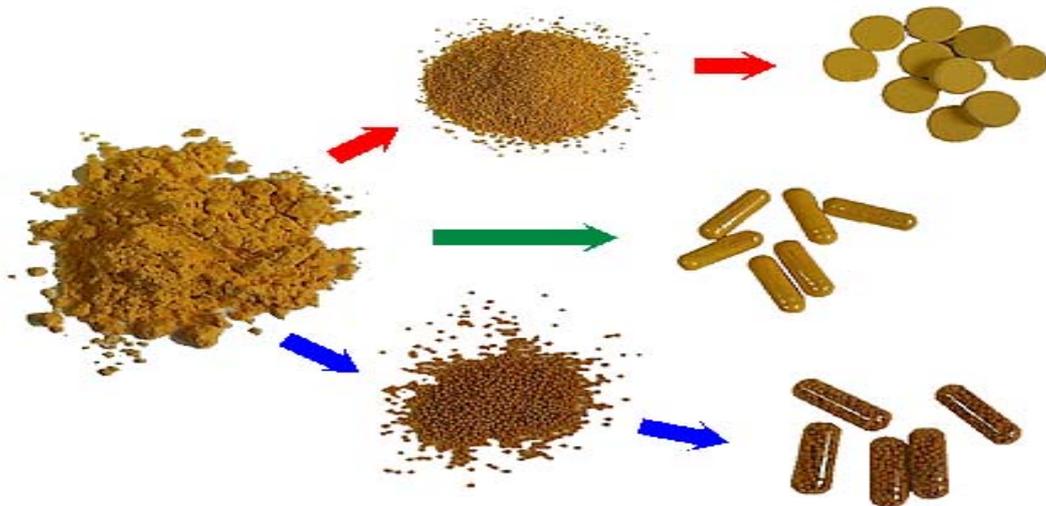


## 5. POLVOS

Históricamente los polvos como forma farmacéutica han sido empleados para dosificar fármacos interna y externamente.<sup>21 22 23</sup> Los polvos también son empleados como precursores de otras formas de dosificación como los polvos para suspensión. Los polvos son partículas finas resultado de la reducción de materiales secos. Consisten generalmente en partículas de un tamaño cercano a 0.1 micras hasta 10,000 micras. Desde el punto de vista farmacéutico los polvos se componen de partículas de 0.1 a 10 micras. La USP clasifica a los polvos como: muy gruesos, gruesos, moderadamente gruesos, finos y muy finos.<sup>24</sup>

No. de Malla	Apertura (mm)	Apertura (µm)	Descripción USP	BP <sup>25</sup>
8	2.38	2380	Muy grueso	Grueso 1700
10	2.00	2000	> 1000 muy grueso	
20	0.84	840	Grueso	Moderadamente
30	0.59	590		Grueso 710
40	0.42	420	355-1000 grueso	
50	0.297	297		Moderadamente
60	0.25	250	Finos	Fino 355
70	0.210	210	125-355 fino	Fino 180
80	0.177	177	Muy finos	Muy fino
100	0.149	149	< 125	< 125
120	0.125	125		
200	0.74	74		
230	0.063	63		
270	0.053	53		
325	0.044	44		
400	0.037	37		

- Los materiales malla 8 a 40 (2380-420 µm) son empleados como gránulos y polvos efervescentes y granulados para tabletas.
- Los materiales malla 50 a 120 (297-125 µm) son empleados como polvos efervescentes.
- Los materiales malla 200 a 400 (74-37 µm) son empleados como adsorbentes, en inhalaciones entre otros.



### ■ Ventajas:

- Su flexibilidad, ya que permiten dosificar fármacos que se administraran por vía oral como los antiácidos, o bien que se administran sobre la piel como los talcos.
- Su proceso de manufactura es rápido.
- Son fáciles de transportar y administrar, ya que pueden dosificarse en sobres.
- Amplia superficie de contacto lo que favorece la rápida absorción del fármaco.
- Facilita el ajuste de dosis.

### ■ Desventajas:

- Susceptibles de contaminación, de adsorber gases y humedad.
- No enmascaran sabores y olores desagradables.
- Pueden generar errores en la dosificación y segregación de fármacos.
- Su administración por vía oral no es posible en pacientes inconscientes.

### ■ Vías de administración.

- **Oral.**-Para su correcta administración es indispensable medir con exactitud la dosis recomendada, por ejemplo polvos antiácidos, laxantes, substitutos de azúcar, etc.
- **Tópica.**-La mezcla debe presentar un tamaño de partícula pequeño y uniforme (0.149 mm), de esta forma se reduce la posibilidad de irritación de la piel. El polvo debe adherirse a la piel con suavidad, proveyendo de protección a la misma, así como de una sensación de frescura (funguicidas, desodorantes, etc.)
- **Insuflación.**-Son polvos finamente divididos para aplicarse en las cavidades del cuerpo: oído, nariz, vagina y garganta.

### ■ Aspectos a considerar al formular y / o fabricar un medicamento en polvo.

- Mezcle polvos de similar densidad y distribución de tamaño de partícula.
- Emplee protección respiratoria al trabajar con polvos.
- Adicionar 1% de estearato de magnesio favorece el flujo del polvo

### ■ Consideraciones fisicoquímicas al formular un polvo

■ **Eutécticos.**- Algunos polvos pueden cambiar su estado incrementando su viscosidad, volviéndose pegajosos, chiclosos, pastosos o tender a licuarse, cuando son mezclados juntos por ejemplo acetanilida, antipirina, benzocaína, aspirina, lidocaína, mentol, resorcinol entre otras.

Para solucionar este problema estos fármacos se pueden mezclar con materiales adsorbentes como óxido de magnesio o carbonato de magnesio. Otra opción es mezclar este tipo de fármacos con una pasta o un líquido que se mezcla posteriormente con una mezcla de polvos.

■ **Higroscópicos y delicuescentes.**- Son aquellos que absorben humedad de la atmósfera (cloruro de amonio, sulfato de efedrina, fenobarbital sódico, etc.). Esto ocasiona cambios en su apariencia lo que provoca rechazo del paciente y poca estabilidad de la forma farmacéutica. Para evitar esto los polvos deben conservarse en envases herméticamente cerrados.

■ **Eflorescentes.**- Son polvos cristalinos que contienen agua de hidratación o de cristalización (sulfato de atropina, cafeína, cocaína, etc). Esta agua puede ser liberada durante la manipulación o cuando se expone el fármaco a ambientes con un alto porcentaje de humedad, cuando esto ocurre el polvo se torna pegajoso o pastoso. Una opción para el manejo de este tipo de fármacos es el empleo de su forma anhidra.

### ■ 5.1 EVALUACIÓN REOLÓGICA DE LOS POLVOS Y GRANULADOS.

■ **Distribución de tamaño de partícula.**- El objetivo de esta determinación es conocer el tamaño de las partículas que componen el polvo o granulado. De forma tal que se determine la forma farmacéutica en la cual se incluirá o bien las modificaciones que requiera para su administración.



**Densidad aparente, densidad verdadera, densidad compactada y velocidad de compactación.**- Nos permite conocer el volumen ocupado por una masa conocida, incluyendo los espacios entre las partículas y la porosidad de la mezcla. Además de apreciar la velocidad con que elimina el aire presente en el polvo.

■ **Porosidad:** Es el volumen total de aire que esta presente en una mezcla de polvos y se puede calcular a partir de la siguiente ecuación:

$$\text{Porosidad Total} = \left[ 1 - \frac{\rho_{ap}}{\rho_v} \right] * 100$$

Es importante mencionar que durante la formación de comprimidos se presentan grandes cambios en porosidad en la misma y estos cambios indican el mecanismo por el cual se forma una tableta.

■ **Velocidad de flujo.**-Esta determinación nos permite conocer la capacidad de fluidez de polvos y granulados, la cual se ve influenciada por la fricción entre las partículas, y entre las partículas y la tolva de alimentación de la dosificadora de polvos o tableteadora.

■ **Ángulo de reposo.**- El ángulo de reposo, contribuye en la determinación del tipo de flujo del polvo o granulado, y de esta forma seleccionar la forma farmacéutica, los excipientes requeridos y el método de fabricación acorde al fármaco, polvo o granulado evaluado.



Cortesía de Rasch y Erweka

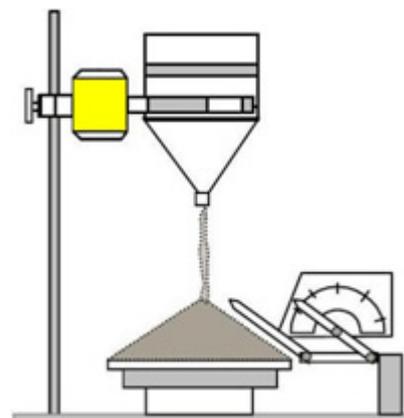


Cortesía de Rasch y Erweka

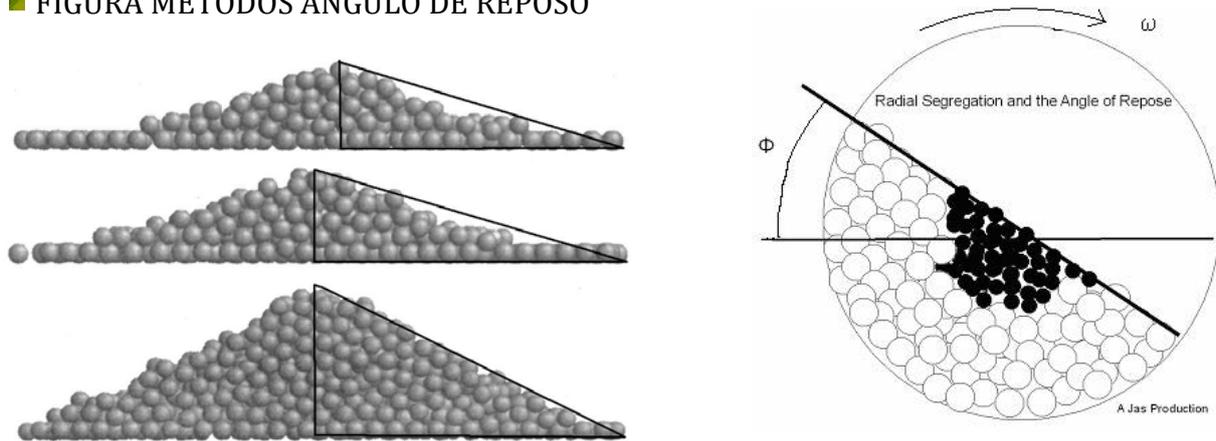
Ángulo de reposo	Tipo de flujo
< 25	Excelente
25 - 30	Buena
30 - 40	Regular
> 40	Pobre



Cortesía de JRSPharma y Vivapur



■ FIGURA METODOS ANGULO DE REPOSO



[http://www.beatop.cn/Powder\\_Integrative\\_Characteristics\\_Tester/angle\\_of\\_repose.gif](http://www.beatop.cn/Powder_Integrative_Characteristics_Tester/angle_of_repose.gif)

Un final finito para el proceso de compresión ocurre cuando los espacios ocupados por aire, en la mezcla de polvos, son eliminados. Esto frecuentemente es una relación inversa entre la porosidad en el compacto y la fuerza aplicada. Esta relación es conveniente y muy valiosa por estar relacionada con el grado de compactación obtenido como resultado de la fuerza de compresión, además de dar información respecto al mecanismo de compresión de los materiales.

Existen varios autores que han propuesto diferentes modelos matemáticos para analizar la porosidad contra la fuerza aplicada. Entre estas ecuaciones la mas empleada en estudios de compresión es la ecuación de Heckel, esta ecuación asume que el comportamiento es similar a una reacción de primer orden donde los poros son el reactivo y tienen tendencia a desaparecer.

$$\ln \frac{1}{1 - \rho_{rel}} = K_{Heckel} P + K_0 = \ln E^{-1} = K_{Heckel} P + K_0$$

Donde  $K_0$  es la etapa inicial de empaado o porosidad inicial  $E_0$  y  $K_{Heckel}$  es una constante dependiente del material y que es inversamente proporcional a  $P_y$  y este es el punto donde predomina la deformación plástica o visco elástica.  $E$  es la porosidad a cada presión.

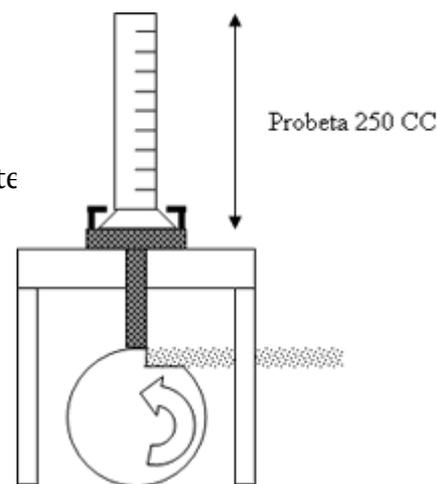
Pendientes altas indican bajas  $P_y$  y entonces se puede esperar un comportamiento plástico a bajas presiones. En el caso contrario materiales que se fracturan tienden a presentar pendientes bajas. <sup>26</sup>

■ **Índice de Carr o % de Compresibilidad.**- Con las lecturas de densidad aparente y compactada, se calcula el índice de compresibilidad:

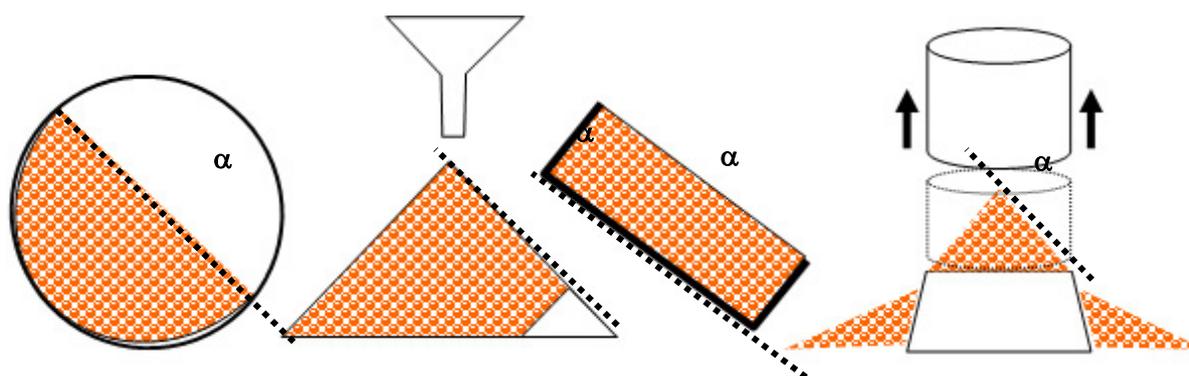
$$\text{Índice de Carr} = \left[ \frac{\rho_{comp} - \rho_{ap}}{\rho_{comp}} \right] * 100$$

Donde  $\rho_{comp}$  es la densidad compactada,  $\rho_{ap}$  es la densidad aparente

% Compresibilidad	Tipo de flujo
5 - 15	Excelente
12 - 16	Bueno
18 - 21	Regular
23 - 25	Pobre
33 - 38	Muy Pobre
> 40	Pésimo



Existe un sistema de caracterización del flujo de los polvos (propuesto por Carr en 1965) según sus propiedades de flujo basado en la medición de 4 factores ángulo de reposo, compresibilidad (índice de Carr), ángulo de espatula y el último es la cohesión o coeficiente de uniformidad dicho sistema establece escalas de valores de 25 puntos para cada factor y posteriormente una escala de cero a cien puntos para clasificar el comportamiento de flujo de los materiales. En particular para el área farmacéutica se emplean principalmente las dos primeras evaluaciones por lo que en la siguiente tabla se presentan las escalas de evaluación para compresibilidad y Angulo de reposo y la escala final de clasificación se ha ajustado a un máximo de 50 puntos. Los 4 indicadores también están considerados por la ASTM D 6393-99.<sup>27</sup>

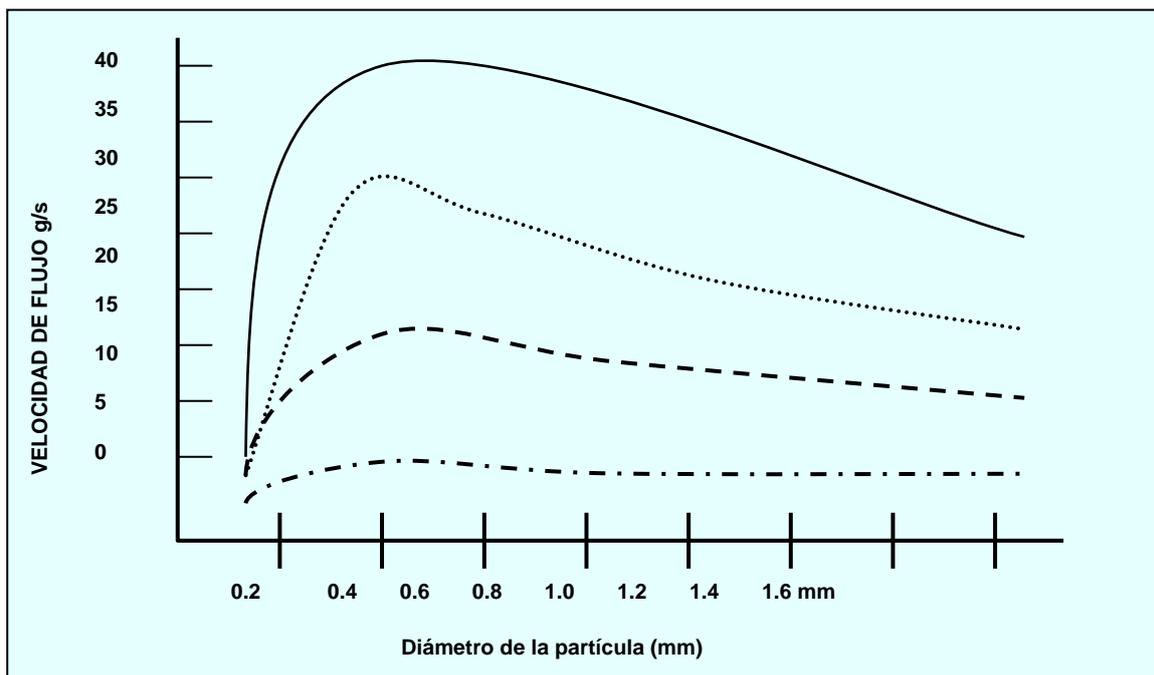


Diferentes métodos para determinar angulo de reposo<sup>28</sup>

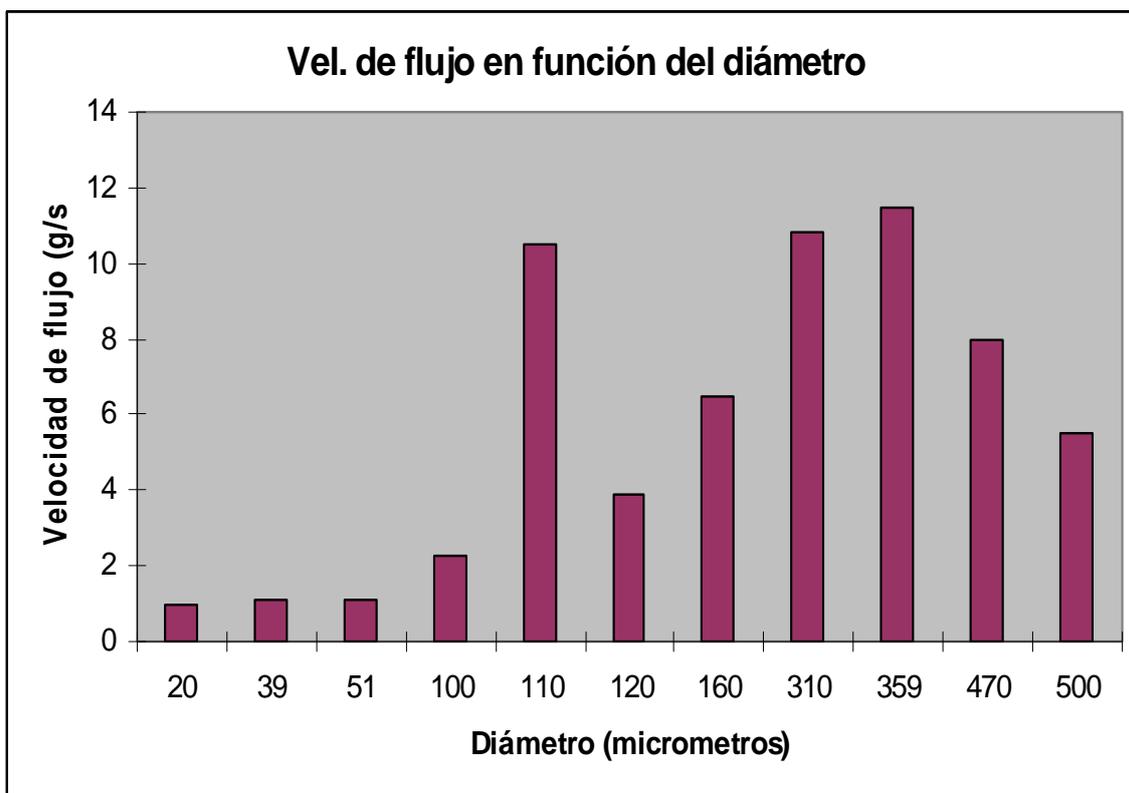
■ Sistema de caracterización de los polvos según sus propiedades de flujo<sup>29</sup>

Flujo y eficiencia	Angulo reposo		Compresibilidad	
	ángulo	Puntos	%	Puntos
Excelente 45-50 pts	25	25	5	25
No requiere ayuda	26-29	24	6-9	23
	30	22.5	10	22.5
Bueno 40-45	31	22	11	22
No requiere ayuda	32-34	21	12-14	21
	35	20	15	20
Regular 35-40	36	19.5	16	19.5
Podría requerir	37-39	18	17-19	18
Vibración	40	17.5	20	17.5
Aceptable 30-35	41	17	21	17
En el límite	42-44	16	22-24	16
	45	15	25	15
Pobre 20-30	46	14.5	26	14.5
Requiere agitación y vibración	47-54	12	27-30	12
	55	10	31	10
Muy Pobre 10-19	56	9.5	32	9.5
Requiere agitación intensa	57-64	7	33-36	7
	65	5	37	5
Demasiado pobre 0-9	66	4.5	38	4.5
Requiere diseño de agitación	67-89	2	39-45	2
ESPECIAL	90	0	>45	0

ASTM test designation D 6393-99. **Nota** : la prueba de la ASTM incluye 4 evaluaciones y el puntaje es de 100 puntos aquí solo se presentan dos pruebas y la escala se ha modificado proporcionalmente.



Velocidad de flujo de gránulos de lactosa a través de diferentes orificios<sup>30</sup> 1.905 cm, 1.428, 0.925 y 0.653



Velocidad de flujo de diferentes materiales, solo el comportamiento de lactosa SD difiere por su esfericidad<sup>32</sup>

■ Análisis por peso:

Malla	Diámetro (Xi)	Peso (g) (ni)	% acumulado	niXi	niXi <sup>2</sup>	niXi <sup>3</sup>	niXi <sup>4</sup>
20	>841*	5	5	4205	3.54E+06	2.97E+09	2.50E+12
20/40	630.5	39.2	44.2	24715.6	1.56E+07	9.83E+09	6.19E+12
40/60	335	24.5	68.7	8207.5	2.75E+06	9.21E+08	3.09E+11
60/80	213.5	12.8	81.5	2732.8	5.83E+05	1.25E+08	2.66E+10
80/100	163	9.2	90.7	1499.6	2.44E+05	3.98E+07	6.49E+09
100/150	127	5.5	96.2	698.5	8.87E+04	1.13E+07	1.43E+09
Base	<105**	3	99.2	315	3.31E+04	3.47E+06	3.65E+08
Total		94.6 N=∑ni		42374 ∑niXi	2.28E+07 ∑niXi <sup>2</sup>	1.39E+10 ∑niXi <sup>3</sup>	9.04E+12 ∑niXi <sup>4</sup>

\* Se emplea este dato siempre y cuando no rebase el 5% del peso de material tamizado. Si lo rebasan se debe seleccionar un tamiz con apertura mayor. Por ejemplo malla 10.

\*\* Se emplea este dato siempre y cuando no rebase el 5% del peso de material tamizado. Si lo rebasan se deben seleccionar tamices con apertura menor. Por ejemplo malla 200.

Diámetro promedio  $d = \left( \frac{\sum niXi}{N} \right)$  427.16      Diámetro superficie  $d = \left( \frac{\sum niXi^2}{N} \right)^{1/2}$   
479.61

Diámetro volumen  $d = \left( \frac{\sum niXi^3}{N} \right)^{1/3}$  516.16

Diámetro volumen/superficie  $d = \left( \frac{\sum niXi^3}{\sum niXi^2} \right)$  609.13

Diámetro promedio en peso  $d = \left( \frac{\sum niXi^4}{\sum niXi^3} \right)$  650.34

■ Análisis por número:

diámetro	número	acumulado	dini	di <sup>2</sup> ni	di <sup>3</sup> ni	di <sup>4</sup> ni
6	5	5	30	1.80E+02	1.08E+03	6.48E+03
10	15	20	150	1.50E+03	1.50E+04	1.50E+05
14	46	66	644	9.02E+03	1.26E+05	1.77E+06
18	68	134	1224	2.20E+04	3.97E+05	7.14E+06
22	58	192	1276	2.81E+04	6.18E+05	1.36E+07
26	22	214	572	1.49E+04	3.87E+05	1.01E+07
30	8	222	240	7.20E+03	2.16E+05	6.48E+06
	222		4136	82872	1759136	39182304

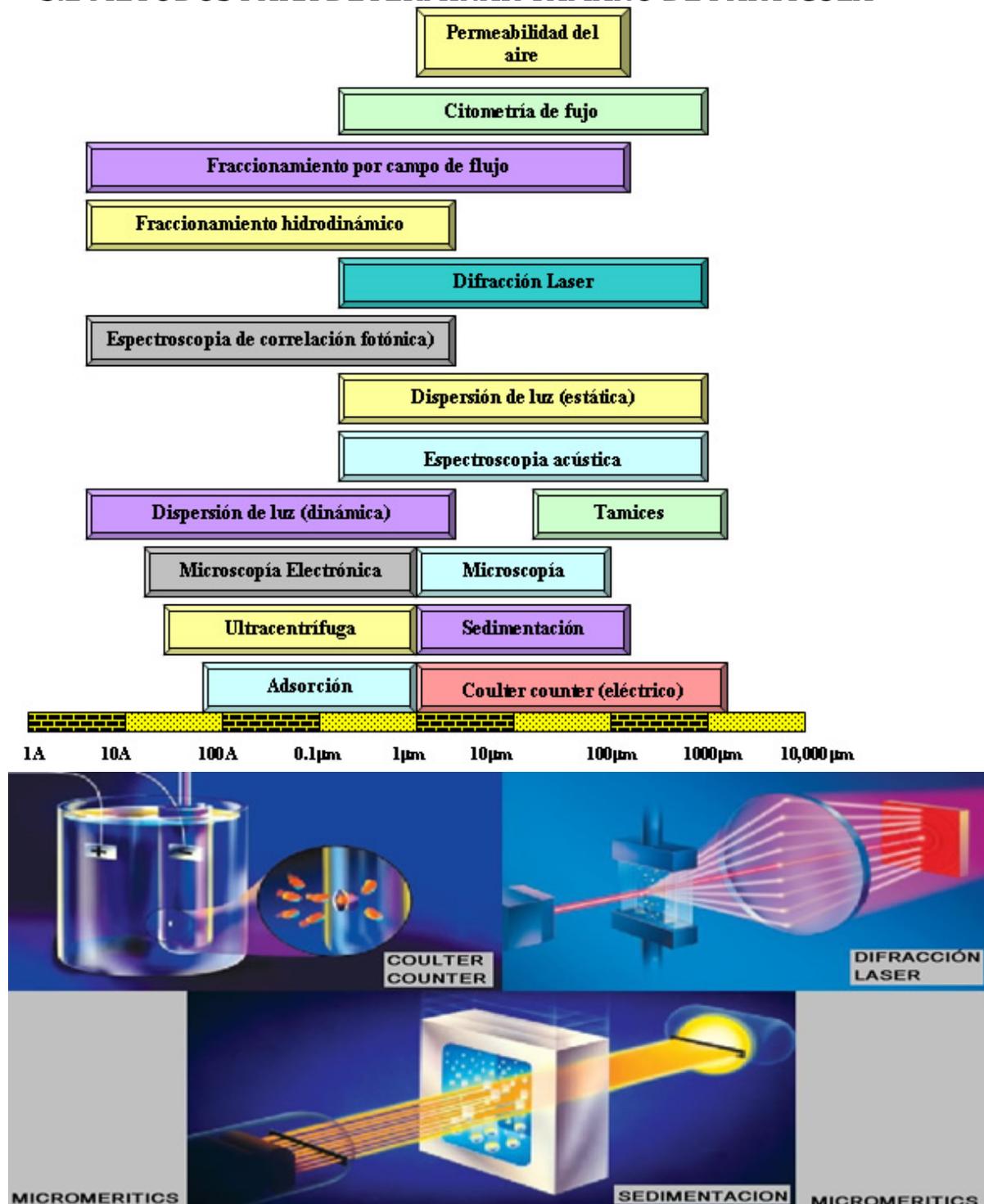
Diámetro promedio 18.63      Diámetro superficie 19.32  
 Diámetro volumen 19.88      Diámetro volumen/superficie 21.23  
 Diámetro promedio en peso 22.27

Varios tipos de significados físicos han sido relacionados con las diferentes expresiones de tamaño de partícula. Para reacciones químicas el diámetro superficie es importante, para pigmentos el valor de diámetro volumen es el parámetro adecuado. Para deposición de partículas en el tracto respiratorio esta más relacionado el diámetro en peso y en el caso de disolución de partículas esta más relacionada con el diámetro volumen/superficie.<sup>31</sup>

■ **Fabricación.**

El proceso de fabricación de un polvo involucra las operaciones unitarias de molienda, mezclado, humectación, secado y tamizado.

■ **5.2 MÉTODOS PARA DETERMINAR TAMAÑO DE PARTÍCULA<sup>32</sup>**



Intervalos aproximados de métodos usados para tamaño de partícula y superficie<sup>32</sup>

### ■ 5.3 PROBLEMAS DE POLVOS FARMACÉUTICOS

#### ■ POLVOS<sup>33</sup>

- ◆ Una mezcla de polvos, contiene 40% de excipiente con densidad de 1.0 y 60% de fármaco con densidad de 1.5. Una muestra de 85g de la mezcla ocupa un volumen de 100 cm<sup>3</sup> en una probeta graduada. Calcule a) la densidad verdadera de la mezcla, b) la densidad aparente y c) la porosidad esperada.

Respuesta

- $(0.4 \times 1.0) + (0.6 \times 1.5) = 0.4 + 0.9 = 1.3 \text{ g/cm}^3$

- $85/100 = 0.85 \text{ g/cm}^3$

$$\varepsilon = \left(1 - \frac{\delta_{ap}}{\delta_{com}}\right) * 100 = \left(1 - \frac{0.85}{1.3}\right) * 100 = 0.35 * 100 = 35\%$$

En este caso el resultado solo indica la porosidad interparticular, ya que se está calculando respecto a la densidad compactada. La porosidad total implica eliminar el aire intraparticular y calcular respecto a la densidad verdadera.

*Traducido de Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms by Jens T. Carstensen Informa Healthcare*

Ibuprofen es insoluble en agua, si en un matraz volumétrico con cuello graduado es llenado hasta la marca de 25 ml y el contenido pesa 25 g. cuando se adicionan 1.592 g de ibuprofeno el nivel del líquido sube hasta 26.1 ml.

- ¿Cuál es la densidad verdadera del ibuprofeno?
- Al colocar el ibuprofeno en una probeta 45.69 g se llega a un volumen de 50 ml.
- ¿Cuál es la densidad aparente del ibuprofeno?
- ¿Cuál es la porosidad?
- Si se quieren llenar cápsulas con 400 mg de activo. ¿Cuál es el menor tamaño de cápsula que puede usarse?
- Una vez seleccionado el tamaño de cápsula, se decide agregar lactosa como diluyente. Asumiendo que la lactosa y el ibuprofeno son partículas esféricas con diámetro de 100  $\mu\text{m}$ . ¿Cuál es la cantidad de lactosa que puede adicionarse? (lactosa tiene una densidad verdadera de 1.45 g/cm<sup>3</sup>).
- Si se alcanza un mezclado completo, ¿Cuál sería la menor desviación estándar relativa dentro de la mezcla?
- Si se emplea una cápsula de tamaño mayor a la seleccionada inicialmente, ¿Cuál sería la desviación estándar relativa?
- Respuesta
- Densidad verdadera 1.45 g/cm<sup>3</sup>
- Densidad aparente 0.914 g/cm<sup>3</sup>
- Porosidad 37%
- Tamaño de cápsula # 1 (0.5 cm<sup>3</sup>)
- 57 mg de lactosa
- Desviación estándar relativa = 0.05%
- Desviación estándar relativa = 74.3% DER = 0.08%



---

## **CÁPSULAS**

- 6.1 Cápsulas de gelatina dura.
  - 6.2 Cápsulas de gelatina blanda.
  - 6.3 Problemas de cápsulas
-



## 6. CÁPSULAS

Son formas farmacéuticas sólidas de dosificación única, versátiles ya que permiten la administración de polvos, granulados, suspensiones, tabletas, pastas, microsferas y soluciones; los cuales se encuentran contenidos en una cubierta de gelatina blanda o dura.<sup>34 35</sup>

### ■ Ventajas.

- Son fáciles de deglutir ya que al entrar en contacto con la saliva se tornan resbaladizas.
- Son atractivas.
- Fáciles de administrar y transportar.
- Fáciles de identificar debido a la variedad de colores que pueden emplearse en su diseño.
- Requieren de un número reducido de excipientes.
- Enmascaran el mal sabor y olor de los fármacos.
- Permiten la administración simultánea de fármacos incompatibles.

### ■ Desventajas.

- No pueden administrarse a pacientes inconscientes, bebés o ancianos.
- Sí se requiere efecto terapéutico rápido no son la forma farmacéutica de primera elección.
- Son susceptibles a la contaminación microbiana.
- Son sensibles a la humedad.
- Se depende de proveedores únicos.
- No son la primera opción cuando los pacientes sufren trastornos en el tracto gastrointestinal.
- No pueden emplearse al dosificar fármacos delicuescentes.

### ■ Origen.

La primera en ser inventada fue la cápsula de gelatina blanda por el farmacéutico francés Mothes en 1833. Un año después Du Blanc realizó mejoras a las cápsulas de gelatina blanda. En 1834 la patente de las cápsulas de gelatina blanda fue asignada a Mothes y Du Blanc.

Lehuby desarrolló las cápsulas de gelatina dura, la cual patentó en 1846. Posteriormente en 1848 Murdock creó la cápsula de gelatina dura de dos piezas, la cual fue patentada en 1865.

Inicialmente las cápsulas únicamente eran empleadas en la dosificación de pocos fármacos, sin embargo a partir de los primeros años del siglo XIX se incrementó su aplicación.

El incremento en la aplicación de las cápsulas se reflejó en la décima segunda revisión de la Farmacopea de la Unión Americana (USP), en la cual son por primera vez incluidas.

En la actualidad es una de las formas farmacéuticas más aceptadas debido a que se consideran elegantes, fáciles de transportar, de administrar, entre otras características que las han hecho muy demandadas.

En nuestros días la gelatina empleada en la manufactura de las cápsulas, se obtiene del material colágeno mediante hidrólisis. Existen dos tipos de gelatina, el A, que en su mayor parte se obtiene de la piel del cerdo mediante procesamiento con ácido, y el B que se obtiene de los huesos y pieles de animales mediante hidrólisis alcalina.

#### ■ Clasificación.

Existen dos formas de clasificar a las cápsulas. La primera toma en cuenta el tipo de acabado final de la cápsula, con lo que encontramos a las cápsulas de gelatina dura o rígida, y las de gelatina blanda o flexible.

Una segunda opción de clasificación de las cápsulas se establece tomando en consideración el mecanismo de liberación del fármaco contenido en las mismas. De acuerdo a esta clasificación las cápsulas pueden ser de liberación inmediata, aquellas que se desintegran rápidamente y liberan el fármaco en menos de 45 minutos. Las cápsulas de liberación controlada, son aquellas que se desintegran rápidamente sin embargo el fármaco se disuelve lentamente.



## ■ 6.1 CÁPSULAS DE GELATINA DURA.

También conocidas como cápsulas de gelatina rígida, cápsulas de dos piezas o de envasado en seco. Formadas por dos elementos el de mayor tamaño llamada cuerpo que se desliza en el interior de la tapa o cabeza de menor tamaño.

Las cápsulas de gelatina dura se componen de mezclas de gelatina "A" y "B" con un máximo de 0.15% de dióxido de azufre (para prevenir la descomposición de la gelatina), agua purificada, colorantes aprobados por la SSA, y cuando se requieren cápsulas que impidan el paso de la luz para proteger al fármaco, se adiciona dióxido de titanio como agente opacificante.

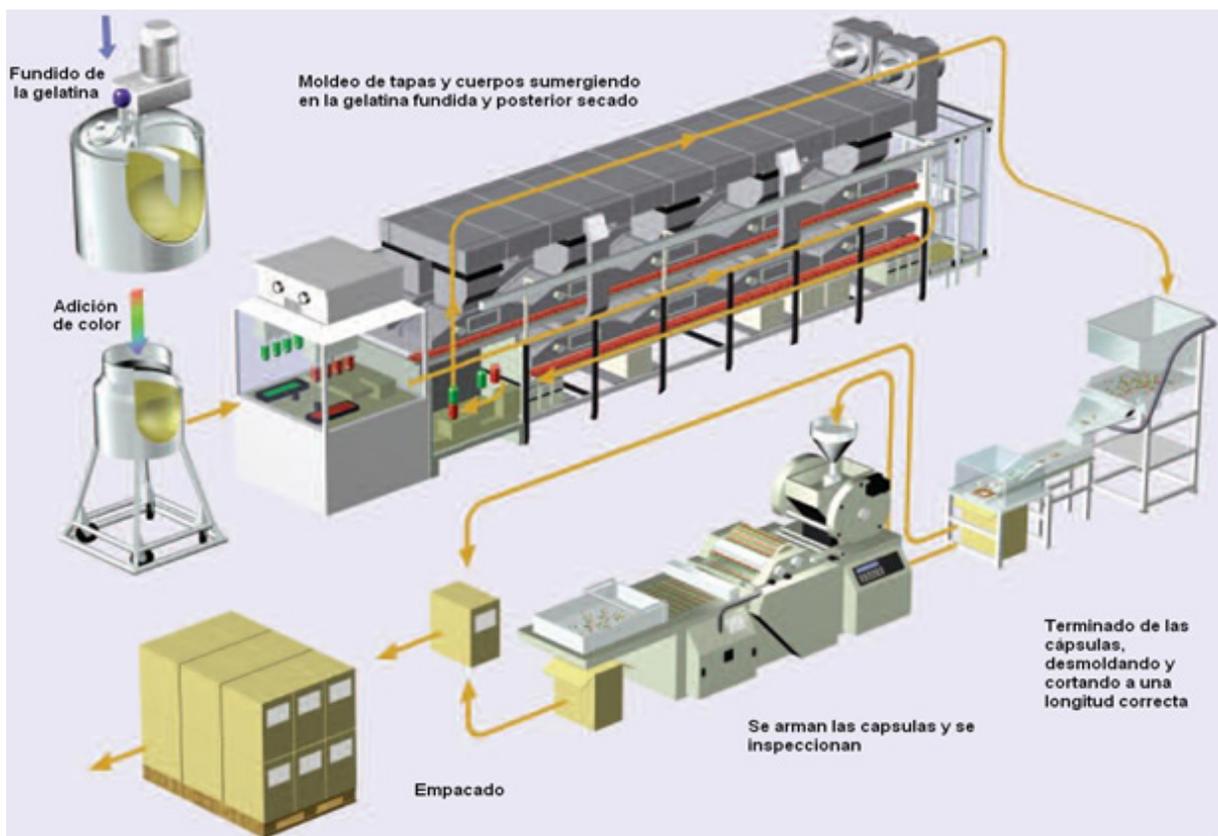
Las cápsulas de gelatina dura contienen de un 12 a 16% de agua. Si la humedad es inferior al 12%, las cápsulas se tornan quebradizas, y por el contrario cuando el porcentaje de agua es superior al 16%, las cápsulas se tornan flácidas y pierden su forma.

### ■ Proceso de fabricación de cápsulas de gelatina dura.

El proceso de manufactura de las cápsulas de gelatina dura vacías comprende las siguientes etapas:

- Inicia con la fusión de la gelatina su posterior mezclado con agua purificada, los colorantes y agentes opacificantes en su caso. A partir de esta etapa es de primordial importancia el control de la temperatura y viscosidad de la mezcla.
- Posteriormente los tanques conteniendo la mezcla de gelatina son acoplados a las líneas de fabricación de cápsulas, es importante indicar que en forma simultánea son fabricados cabezas y cuerpos.
- La mezcla de gelatina (a temperatura y viscosidad controlada) es alimentada a los contenedores en los cuales series de pernos de acero inoxidable montados en una placa de acero son sumergidos.
- Posteriormente las placas son removidas de la mezcla de gelatina fundida (solución) y transportadas por un túnel de secado.
- Una vez concluido el ciclo de secado, cabezas y cuerpos son recortados a una longitud previamente establecida, desprendidos y unidos mediante un proceso mecánico.
- Las cápsulas acopladas son recibidas en bolsas de polietileno, las cuales se colocan en cajas de cartón corrugado. Conforme se dosifica el número de cápsulas establecido por caja se procede a su identificación. Es importante destacar que durante algunos años era común el adicionar a cada caja de cápsulas una dosis de dióxido de etileno con el objeto de evitar la contaminación microbiana. Sin embargo esta práctica ha quedado en el pasado ya que se ha comprobado que el seguimiento estricto a las buenas prácticas de fabricación evita la contaminación por microorganismos.

- En la siguiente etapa el departamento de aseguramiento de la calidad toma una muestra representativa del lote misma que es enviada a su evaluación.
- Las determinaciones analíticas a las que son sujetas las cápsulas de gelatina dura vacías son:
  - Fisicoquímicas.- Descripción, dimensiones, peso promedio, variación de peso, humedad (12 - 16%), arsénico(no más de 0.8 p.p.m.), metales pesados (no más de 50 p.p.m.), residuo a la ignición (no más del 2%), dióxido de azufre (no más del 0.15%).
  - Microbiológicas.-Mesófilos aerobios: no más de 1000 UFC/ gramo. Ausencia de *E. coli*, *Salmonella sp.*
- Una vez que las cápsulas son aprobadas por Aseguramiento de la Calidad se procede a la impresión de textos. Este grabado puede realizarse en diferentes tintas, en toda la cápsula, en la cabeza o cuerpo exclusivamente, ya sea de forma radial, axial o combinación de ambas.



### ■ Selección del tamaño correcto de la cápsula.

Podemos encontrar cápsulas de gelatina dura de diferentes tamaños desde las más grandes empleadas para humanos del triple 000(0.8 – 1.7 g), hasta las pequeñas del número cinco (78– 156 mg). La capacidad de la cápsula depende de la densidad y características del polvo o granulado por dosificar.

Cápsula	Capacidad (ml)	Capacidad en mg material con			
		$\rho = 0.6 \text{ g/ml}$	$\rho = 0.8 \text{ g/ml}$	$\rho = 1.0 \text{ g/ml}$	$\rho = 1.2 \text{ g/ml}$
11	15.0				
10	30.0				
000	1.37	822	1096	1370	1644
00	0.95	570	760	950	1140
0	0.68	408	544	680	816
1	0.50	300	400	500	600
2	0.37	222	296	370	444
3	0.30	180	240	300	360
4	0.21	126	168	210	262
5	0.10	78	104	130	156

En veterinaria en años recientes se ha incrementado la disponibilidad de cápsulas de mayor capacidad, encontrando del número 10, 11 y 12, en las que podemos dosificar de un cuarto de onza a una onza.

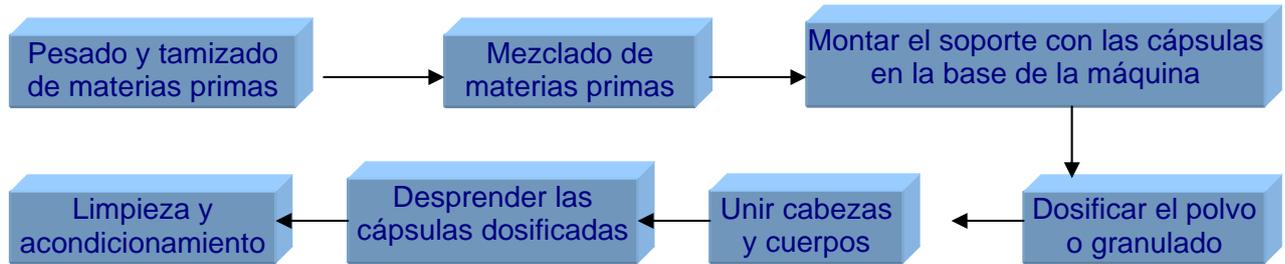
### ■ Dosificado de cápsulas de gelatina dura.

El proceso de dosificado de cápsulas de gelatina dura puede realizarse de forma semiautomática o automática. En el caso particular de las cápsulas de gelatina dura es común que sean empleadas para dosificar polvos o granulados, sin embargo como se menciono anteriormente pueden dosificarse también tabletas o microsferas.

Dosificado Semiautomático.- Empleado durante la fase de desarrollo de la forma farmacéutica, en la preparación de materiales para estudios clínicos. Se emplean llenadoras que dosifican de 50 a 300 cápsulas a la vez. La encapsuladora Dott - Bonapace es un ejemplo de éste tipo de máquinas.

El procedimiento a seguir durante su operación consiste de las siguientes etapas

1. Colocar las cápsulas vacías en el soporte base de la máquina. La cabeza de las cápsulas debe quedar en la parte superior del soporte.
2. Montar el soporte con las cápsulas en la base de la máquina.
3. Sujetar el cuerpo de la cápsula a la base de la máquina y posteriormente separar las cabezas de los cuerpos.
4. Dosificar el polvo o granulado correspondiente en el interior de las cápsulas.
5. Unir las cabezas a los cuerpos.
6. Desprender las cápsulas dosificadas.
7. Limpiar las cápsulas. Solicitar a Aseguramiento de Calidad su muestreo y análisis.
8. Proceder al acondicionamiento.



### Posibilidades de llenado de cápsulas de gelatina dura

Dosificado Automático.- Se emplean máquinas automáticas que en forma continua separan las cápsulas, dosifican el contenido, unen las cápsulas, las limpian y colectan en contenedores.

En ambos casos una vez que se concluye el proceso de dosificado de cápsulas, el departamento de Aseguramiento de la Calidad procede al muestreo y análisis de las mismas.



### ■ Caracterización de las cápsulas de gelatina dura.

La caracterización de las cápsulas tiene como objetivo el evaluar las cualidades del producto con respecto al proceso y garantizar su uniformidad en la fabricación de lote a lote.

Los parámetros a evaluar son: descripción, dimensiones, peso promedio, variación de peso, contenido de fármaco, uniformidad de contenido y / peso, tiempo de desintegración, % de disolución del fármaco, humedad y límites microbianos.

■ **Excipientes empleados en la fabricación de cápsulas de gelatina dura.**

Los excipientes más empleados en la fabricación de cápsulas son los diluentes (lactosa, manitol, carbonato de calcio y almidón de maíz) y los lubricantes (estearato de magnesio y talco).

Licaps	Vol disponible (ml)	Vcaps	Capacidad (ml)	Press-Fit y XPress-Fit	DBcaps (double blind)
00el	0.89		1.02	1000	AAA
00	0.82	00	0.91	800	AA
0	0.59	0	0.68	600	A
1	0.43	1	0.50	500	A
2	0.33	2	0.37	300	B
3	0.26	3	0.30	250	C
4	0.18	4	0.21		D
					E

**Licaps:** Cápsulas llenas de líquido (tienen menor volumen disponible)

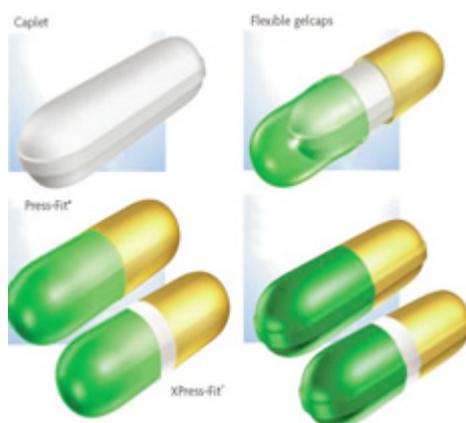
**Vcaps:** Cápsulas para vegetarianos a base de HPMC

**Pressfit y Xpressfit:** Cápsulas para tabletas con ajuste exacto o dejando un espacio libre.

**DBcaps:** Cápsulas para ensayos clínicos doble ciego (double blind)



Licaps de Capsugel



Cápsulas Press-Fit y XPress-Fit Capsugel



Cápsulas DB Capsugel



No. de cápsula	Producción por hora
5	17,000-25,000
4-3	20,000-29,000
2-1	17,000-25,000
0	14,000-22,000
00	9000-15,000
000	7000-11,000



Caleva

#### ■ Cápsulas para vegetarianos

Para aquellas personas vegetarianas que no aceptan a las cápsulas por provenir de un producto animal, se han desarrollado cápsulas vegetarianas o veggy caps las cuales se fabrican con Hidroxi Propil Metil Celulosa (HPMC) y como este excipiente es de origen vegetal proveniente de fibras de celulosa, por lo que no hay ningún inconveniente para su ingestión. Además es un excipiente ampliamente usado en formulaciones farmacéuticas y esta catalogado como excipiente no tóxico y no irritante.

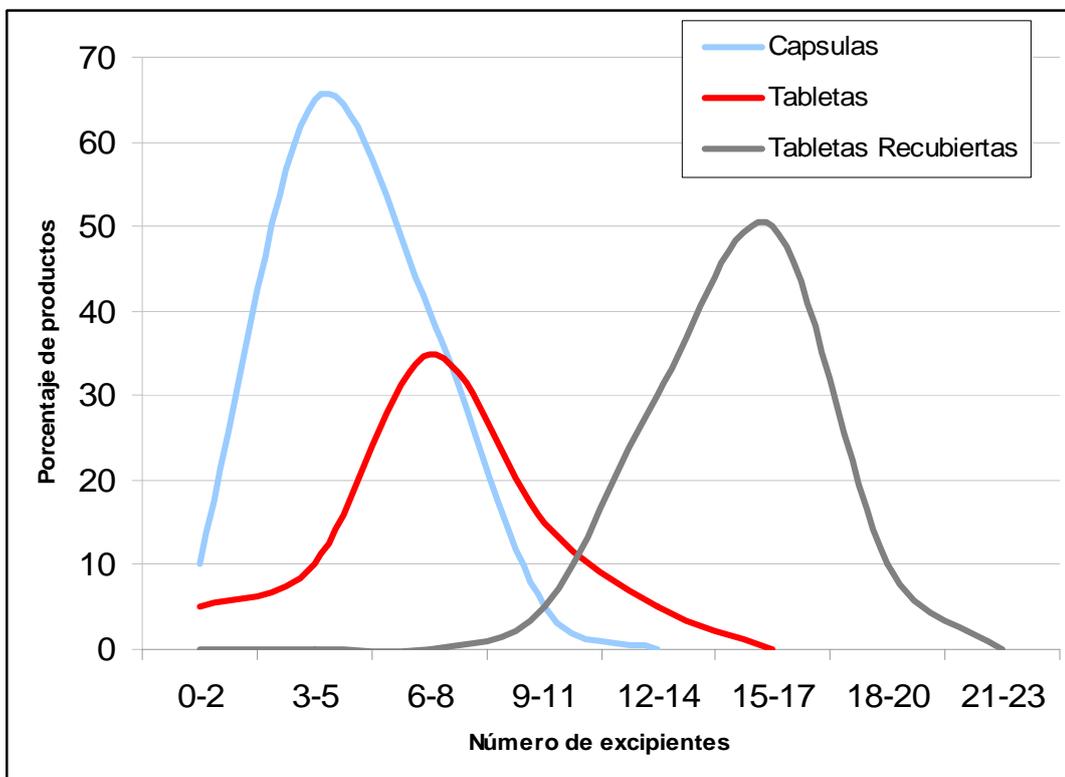
Las cápsulas de HPMC presentan una humedad del 5-6% y cumplen con las pruebas de brillo y resistencia a la ruptura.

#### ■ Cápsulas con contenido líquido:

En el mercado existen cápsulas de gelatina dura llenas de líquido y que se sellan mediante el proceso conocido como Sellado por microatomización de cápsulas con líquido (liquid encapsulation microspray sealing).

En la siguiente tabla se muestran algunos de los excipientes empleados para la elaboración de las cápsulas llenas de líquido.

<b>Excipientes para cápsulas de gelatina dura con contenido líquido</b>	
Aceite de cacahuete	Aceite de parafina
Aceite de cacahuete hidrogenado	Alcohol cetílico
Aceite de Castor	Alcohol cetoestearílico
Aceite de Castor hidrogenado	Alcohol Estearílico
Aceite de coco fraccionado	Acido estearico
Aceite de maíz	Cera de abeja
Aceite de Oliva	Dioxide de silicio
Aceite vegetal hidrogenado	Aceite de Silicon
Polietilenglicoles	Gliceridos de Macrogol
Aceite de Soya	Poloxameros



Número de excipientes requeridos para cápsulas de gelatina dura (0-11), tabletas (0-14) y tabletas recubiertas (8-20)

## ■ 6.2 CÁPSULAS DE GELATINA BLANDA.

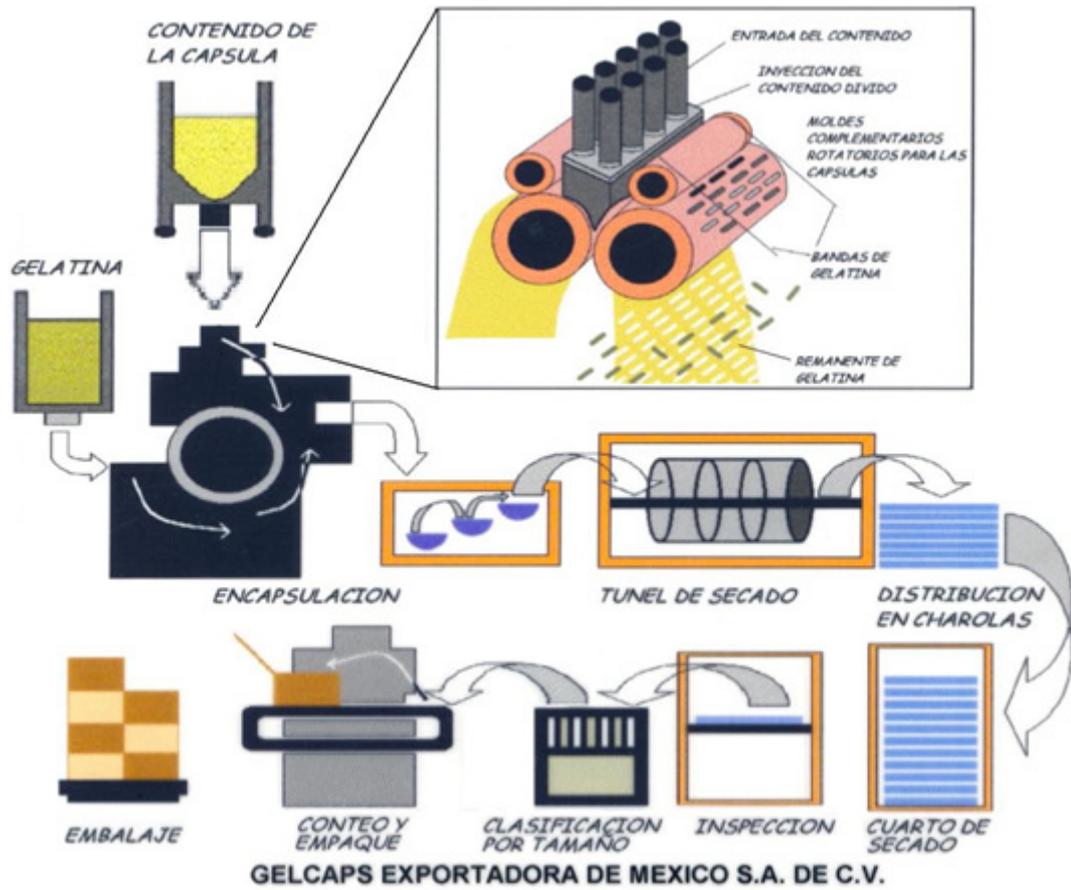
La cápsula de gelatina blanda también conocida como cápsula elástica o flexible, es una cubierta de gelatina blanda y globulosa más gruesa que las cápsulas de gelatina dura. Para obtener la capa de gelatina blanda (elástica) se adiciona a la mezcla de gelatina agentes plastificantes como sorbitol o glicerina. En ocasiones a la capa de gelatina se adicionan conservadores, los de primera elección son el propilparabeno, metilparabeno y ácido sórbico.

En la actualidad podemos encontrar una gran variedad de tamaños y formas para las cápsulas de gelatina blanda, las tradicionales perlas, en forma de ovoide, tubulares, redondas, simulando bolos de boliche, etc.

La diferencia esencial entre las cápsulas de gelatina dura y de gelatina blanda, es que las segundas presentan una costura en el punto de cierre de las dos mitades y el contenido puede ser un líquido, una pasta o un polvo.

### ■ Métodos de fabricación de cápsulas de gelatina blanda.

- **Proceso de la placa:** Es el método más antiguo, se emplean juegos de moldes. Se extiende una lámina caliente de gelatina preparada sobre la placa inferior y se vierte el líquido sobre ella. A continuación se aplica con precaución la segunda lámina de gelatina y encima se coloca la placa superior del molde. El conjunto se coloca en una prensa y mediante presión se forman las cápsulas.
- **Proceso de matrices rotativas:** Creada por Robert Scherer en 1933, es una unidad integral que en forma continua permite la fabricación de cápsulas de gelatina blanda. Mediante este proceso es posible fabricar cápsulas de gelatina blanda en las que se dosifican líquidos, semisólidos y pastas.
- **El proceso de manufactura:** Consiste en la formación de dos láminas de gelatina, que convergen entre un par de matrices giratorias y una cuña de inyección. Como operaciones duales y coincidentes se produce el llenado exacto a presión y el cierre de la pared de la cápsula, cada una de ellas sincronizada en forma precisa y exacta.
- Acorde con este proceso encontramos la máquina encapsuladora Accogel, la cual tiene la particularidad de dosificar polvo seco una cápsula de gelatina blanda.
- Una vez finalizado el proceso de manufactura, Aseguramiento de la Calidad procede al muestreo y análisis del lote fabricado.



■ Cápsulas de gelatina blanda en sus diferentes formas y capacidades<sup>36</sup>

TUBOS	OBLONGAS	OVALADAS	REDONDAS
3	3	2	1
4	14	40	15
5	4	3	2
6	16	60	3
8	5	4	50
17½	20	5	80
30	6	6	4
45	8	7½	5
65	40	80	6
90	90	10	90
120	11	12	7
	120	16	110

Los números corresponden a las capacidades de las cápsulas expresadas en mínimas.

Cortesía de Gelcaps

■ **Selección del tamaño correcto de cápsulas de gelatina blanda.**

En la selección de la cápsula más adecuada para el fármaco que vamos a dosificar es importante considerar la capacidad en mililitros de las cápsulas:

Medida de la cápsula	Volumen en ml	Mínimas	Oblongas	Tubos	Redondas	Ovaladas	Supositorios
2	0.123	2			X	X	
3	0.185	3	X	X	X	X	
4	0.246	4	X	X	X	X	
5	0.308	5	X	X	X	X	
6	0.370	6	X	X	X	X	
7	0.431	7	X		X	7 ½	
8	0.493	8	X	X			
9	0.554	9	X		X		
10	0.616		X		X	X	X
11	0.678	11	X				
15	0.924	15			X		
20	1.232	20	X				
30	1.971	32	X	X			
40	2.464	40	X	45		X	X
60	3.696	60		65		X	
80	4.928	80			X	X	X
110	6.776	110		120	X	X	

La unidad de volumen para las cápsulas de gelatina blanda se expresa en MÍNIMAS, que son equivalentes a 0.0616 ml de agua en condiciones normales.

■ **Caracterización de las cápsulas de gelatina blanda.**

Los parámetros a evaluar son: descripción, dimensiones, peso promedio, variación de peso, contenido de fármaco, uniformidad de contenido y / peso, tiempo de desintegración, % de disolución del fármaco, humedad y límites microbianos.

■ **Excipientes empleados en la fabricación de cápsulas de gelatina blanda.**

Los excipientes más empleados en la fabricación de cápsulas son los diluentes: aceites vegetales (de sésamo, algodón y maíz), migliol 812, polietilenglicol, etc.

■ **Consideraciones fisicoquímicas al formular una cápsula.**

Los fármacos delicuescentes pueden dosificarse en cápsulas al mezclarse con caolín, óxido de magnesio y carbonato de magnesio. Las mezclas eutécticas pueden ser dosificadas en cápsulas al mezclarse previamente con polvos inertes.

**■ Problemas en el proceso de dosificado de cápsulas.**

- **% de disolución del fármaco inferior al especificado:** Exceso de lubricante.
- **Contenido del fármaco fuera de especificaciones:** Mezclado deficiente, variación en la distribución del tamaño de partícula de los componentes de la formulación.
- **Variación de peso:** Es resultado de un flujo pobre de la mezcla por dosificar como consecuencia de variación en la distribución del tamaño de partícula de los componentes de la formulación, pobre lubricación de la mezcla por dosificar, exceso de humedad de la mezcla, desajuste de la encapsuladora.

Las cápsulas de gelatina blanda se han diversificado en sus capacidades, por lo que actualmente existen presentaciones masticables, entéricas, de liberación controlada (12 a 24 hrs), y cápsulas sin gelatina a base de carbohidratos de plantas, semejantes a las cápsulas de HPMC.



<http://www.banpharm.com/chewels.pdf>

Masticables (chewels) de Banpharm



<http://www.banpharm.com/enteri.pdf>

Entéricas de Banpharm



<http://www.banpharm.com/ecocaps.html>

Ecocaps (de polímero) de Banpharm



<http://www.banpharm.com/versacaps.html>

Versacaps (de liberación controlada) de Banpharm



Pharmagel engineering

■ Equipos empleados en la fabricación de cápsulas

CLASE	SUBCLASE	EJEMPLOS
Encapsuladoras de gelatina dura	Auger	Capsugel Type B Elanco No. 8
	De vacío	Perry
	Vibratorias	Osaka (Sharpley-Stokes)
	De disco dosificador	H&K/ Bosch Index
	Dosator	Macofar (Romaco) MG2 Zanasi/Pharmatic/IMA
Encapsuladoras de gelatina blanda	De desplazamiento positivo	Chang Sung Gaberino International Consultants Higuchi, Inc. USA Hypak Industries In House Construction J.B. Engineering Technopar Equipment & Svcs., Ltd
	Por gravedad o forzadas	Accogel® (Stern Machine)

## ■ 6.3 PROBLEMAS DE CÁPSULAS

■ CÁPSULAS<sup>37</sup>

- Cuando se preparan cápsulas de gelatina dura, generalmente el formulador no está involucrado en:
  - Mezclado de los polvos y homogeneidad
  - Flujo de los polvos
  - Lubricación de los polvos
  - *Compactación de los polvos*
- ¿Por qué no deben administrarse sales de cloro en cápsulas de gelatina dura?
  - Las cápsulas disuelven lentamente
  - Las sales tienden a descomponerse
  - *Liberación rápida que puede causar irritación gástrica*
  - La cápsula desintegra
- ¿Cuál es la principal diferencia entre las gelatinas A y B?
  - *La gelatina A es producida por hidrólisis ácida y la B por hidrólisis alcalina*
  - La gelatina A es producida por hidrólisis alcalina por hidrólisis ácida
  - La gelatina A es producida de huesos de animales y la B de piel de cerdo
  - La gelatina A contiene alanina y la B contiene principalmente glicina
- Si una formulación tiene un peso de 350 mg y una densidad compactada de 0.75 g/ml. ¿Cuál será el volumen ocupado por el polvo?
  - 1.00 ml
  - 0.50 ml
  - 4.6 ml
  - *0.47 ml*
- El empaque ideal para colocar cápsulas en un blister debe ser:
  - Permite la permeación del aire
  - *Es insensible al calor*
  - Ser lo suficientemente fuerte para no ser deformada o rasgada por el paciente
  - Fundir alrededor de 30°C
- Las características ideales para poder exitosamente llenar cápsulas incluyen:
  - Baja compactabilidad
  - Baja lubricación
  - *Excelentes propiedades de flujo*
  - Tener baja densidad
- El principio activo en cápsulas frecuentemente tiende a estar en:
  - Bajo porcentaje de contenido
  - *Alto porcentaje de contenido*
- ¿Cuál de los siguientes mecanismos de deslizamiento NO aumenta el flujo?
  - Reducir rugosidad de las partículas
  - Reducir cohesividad de las partículas
  - *Aumentando las cargas electrostáticas*
  - Removiendo humedad
- El uso generalizado de las cápsulas de gelatina blanda está restringido por:
  - Alto grado de reproducibilidad
  - Alto grado de homogeneidad
  - Rápida liberación del contenido
  - *Alto costo*
- La principal diferencia entre las cápsulas de gelatina blanda y gelatina dura es:
  - Los colorantes se agregan a la cápsula
  - Las cápsulas de gelatina dura no son plastificadas
  - *Las cápsulas de gelatina dura son plastificadas*
  - La composición básica de las cápsulas de gelatina blanda no es gelatina

- ¿Cuál es la causa por la que las cápsulas de gelatina blanda presentan fugas (leakage)?
  - *Hidrólisis de la gelatina por el pH*
  - Por la adición de tensoactivos
  - Por aceites vegetales
  - Por el PEG 6000
- Una formulación tixotropica puede usarse para cápsulas de gelatina blanda debido a que:
  - *Gelifica cuando se detiene la agitación*
  - Reacciona con la pared de la cápsula
  - Permanece líquida a temperatura ambiente
  - Gelifica a alta temperatura
- ¿Cuál de las siguientes pruebas no se requiere para cápsulas según USP?
  - Desintegración
  - Disolución
  - Permeación a la humedad
  - *Diámetro promedio*
- ¿Cuándo una prueba de disolución se hace sacando el contenido de la cápsula?
  - Si la cápsula no se disuelve
  - *Si las cápsulas son muy grandes*
  - Si la pared de la cápsula interfiere con el análisis
  - Si la cápsula se disuelve
- La disminución en la solubilidad de cápsulas de gelatina se atribuye a:
  - Hidrólisis ácida
  - *Entrecruzamiento de la gelatina*
  - Trazas de glicina
  - Trazas de alanina

Traducido de Theory and Practice of Contemporary Pharmaceutics by Tapash K. Ghosh,  
Bhaskara R. Jasti CRC

Tetraciclina es mezclada con ácido cítrico para ser encapsulada a un peso de 400 mg. Las cápsulas deberán contener 250 mg de tetraciclina. Si ninguno de los componentes de la mezcla es cohesivo. Y son monodispersos y tienen el mismo tamaño de partícula. Los polvos son mezclados y se toman muestras de 10 puntos diferentes a los 5 y 10 minutos de mezclado. Las muestras fueron cuantificadas y los resultados obtenidos son: ( expresados como mg de tetraciclina por 400 mg)

5 min	224	200	316	156	356	216	332	172	308	220
10 min	240	220	256	248	308	252	248	216	252	260

- Calcule la desviación estándar (en mg/400mg) y la desviación estándar relativa a los dos tiempos
- ¿cual es la constante de velocidad de mezclado? Mencione las unidades
- Suponiendo que las cápsulas tienen la misma uniformidad de la mezcla, cuanto tiempo tienen que ser mezcladas para pasar la prueba de uniformidad de contenido de la USP en el primer intento ( por ejemplo, tomando 10 muestras y sin requerir tomar otras 10 muestras).
- Si la desviación estándar relativa de la mezcla es de 7.8%, ¿pasará la prueba de uniformidad de contenido de la USP al volver a muestrear (por ejemplo evaluando otras 20 cápsulas)?

Traducido de *Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms* by Jens T. Carstensen Informa Healthcare

Respuesta

- a) 71.36 y 28.5%
- 25.1 y 10.04%
- b) 0.286 min<sup>-1</sup>
- c) t = 12.5 min
- d) No pasará, pasaría si fueran tomadas 30 muestras durante la validación del mezclado

Un fármaco se vende con 15 y 30 mg por cápsula. Se desea llevar a cabo un estudio clínico con una cápsula que contenga 60 mg de fármaco en cada cápsula del # 4 (volumen de 0.21 cm<sup>3</sup>). Considerando que se puede hacer con una composición muy sencilla, empleando estearato de magnesio y lactosa y suponiendo que ambos materiales tienen una densidad aparente de 0.8 g/cm<sup>3</sup>. Considera que el fármaco, estearato de magnesio y lactosa no se aglomeran y son poco cohesivos.

- Considerando que una mezcla de polvos tiene la misma densidad aparente que los polvos individuales, ¿Cuál sería la primera composición de polvos que utilizaría? (usando 0.5% de estearato de magnesio)
- El tamaño de lote para el estudio clínico es de 10,000 cápsulas. Se decide mezclar suficiente polvo para llenar dos discos (cada disco tiene espacio para 104 cápsulas) para evaluar el funcionamiento de la fórmula, ¿Qué cantidad de cada componente se requiere para hacer esta prueba?
- Al hacer la prueba se toman 10 muestras obteniéndose los siguientes datos de peso: 178, 180, 185, 176, 171, 178, 181, 184, 175, 172. ¿Cuál es contenido promedio de fármaco por cápsula? ¿Qué es más conveniente aumentar la velocidad de la máquina para obtener el peso correcto, disminuir la o reformular la mezcla de polvos?
- Si al hacer la prueba se toman 10 muestras y se obtienen los siguientes datos de peso: 198, 200, 205, 196, 211, 198, 201, 204, 195 y 192. ¿Cuál es contenido promedio de fármaco por cápsula? ¿Qué es más conveniente aumentar la velocidad de la máquina para obtener el peso correcto, disminuir la o reformular la mezcla de polvos?
- Si la respuesta es la "C" en cualquier caso, sugiera una fórmula (cantidad de componente por c/cápsula) que podría dar el contenido de fármaco correcto en la cápsula.
- Suponga que la primera fórmula (inciso a) da el peso correcto y ahora está listo para hacer las 10,000 cápsulas. ¿Por qué no haría una premezcla?
- Al hacer la mezcla en un mezclador planetario y tomar muestras en 10 puntos diferentes del mezclador a los 4 y 6 minutos se obtienen muestras con el peso equivalente al contenido de una cápsula:

4 min:	70	23	97	21	99	50	45	75	33	87
6 min:	60	43	77	36	84	60	51	69	38	82

¿Cuál es la constante de mezclado? ¿Cuál es la desv. Estándar relativa a tiempo=0? ¿Cuál debería ser teóricamente? ¿Cuanto tiempo debe mezclarse el producto para asegurar que cumple con la especificación de USP?

Inicialmente se planteó que la lactosa era no cohesiva. Pero al trabajar en el laboratorio es evidente que la lactosa es totalmente cohesiva. Si la muestra usada para el estudio es de hecho no cohesiva, ¿Cuál podría ser la razón del cambio de comportamiento?

*Traducido de Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms by Jens T. Carstensen Informa Healthcare*

#### RESPUESTA

- Peso de la cápsula llena  $0.21 \times 0.8 = 0.168 \text{ g} = 168 \text{ mg}$

	mg/caps	g/lote
fármaco	60	12.48
estearato de Mg	0.84	0.175
lactosa	107.16	22.289
total	168	34.944

- Peso promedio 178 mg. Contenido de fármaco  $= \frac{178}{168} * 60 = 63.6$

El peso de la cápsula llena es  $100x \left(1 - \frac{178}{168}\right) = 6\%$  este es <15%

el peso es 6% mayor que el teórico y menor que el 15% por lo que debe correr la máquina más rápido.

- Peso promedio 200 mg. Contenido de fármaco  $= \frac{200}{168} * 60 = 71.4$

El peso de la cápsula llena es  $100 \times \left(1 - \frac{200}{168}\right) = 19\%$  este es  $<15\%$

el peso es 19% mayor que el teórico y mayor que el 15% por lo que debe reformular.

- Q.s. para 200 mg con lactosa. Cambiar el contenido de estearato de Mg a 0.5% de 200 mg esto es 1 mg

	mg/caps
fármaco	60
estearato de Mg 1.0	
lactosa	139
total	200

- Se recomienda hacer una premezcla cuando el porcentaje del activo va en proporción menor a 10%. En este caso el activo esta al 35% . Por lo que  $0.35 > 0.10$  o  $35\% > 10\%$ .
- 4 minutos, promedio = 60, desv. Est. 29.6057 desv. Est. Rel = 49.3429, ln [desv. Est rel]= 3.8990  
6 minutos, promedio = 60, desv. Est. 17.8263 desv. Est. Rel = 29.7105, ln [desv. Est rel]= 3.3915  
ln [desv. Est rel]=  $-0.25375t + 4.914$   
constante de mezclado= 0.25375, desv. Est. Rel inicial=  $\exp(4.914) = 136\%$  y teórica  $100 \times [0.357/0.643]^{1/2} = 75$  y  
ln [6] = 1.7918 entonces t adecuado=  $3.1222/0.25375 = 12.3$  min
- El lote de lactosa empleado podría tener tamaño de partícula más grande.
- Un farmacéutico en un hospital de oncología recibe muchas solicitudes para hacer formulaciones en cápsulas de gelatina dura. Para estar mejor preparado para elaborar dichas solicitudes decide comprar equipo a pequeña escala y excipientes. ¿Qué equipo y excipientes serían esenciales para elevar su productividad y calidad de los productos que el hace?

*Traducido de Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms by Jens T. Carstensen Informa Healthcare*

RESPUESTA

Cápsulas de diferentes tamaños

Diluentes: lactosa y celulosa microcristalina

Lubricantes: estearato de magnesio y laurel sulfato de sodio

Deslizantes: dióxido de silicio

Colorantes aprobados

Desecantes

Contenedores con buen sellado a prueba de niños

Un molino de café para reducir tamaño de partícula

Un mezclador

Una encapsuladora manual



Mezclador



Llenadora de cápsulas



Secador de tambor



Túnel de secado



Inspección de cápsulas



---

## **TABLETAS CONVENCIONALES**

- 7.1 Características de las tabletas.
  - 7.2 Excipientes Coprocesados
  - 7.3 Excipientes con efecto terapéutico
  - 7.4 Métodos de fabricación de tabletas.
  - 7.5 Caracterización de las tabletas.
  - 7.6 Problemas en el proceso de compresión.
  - 7.7 Problemas en la fabricación de comprimidos
  - 7.8 Problemas de tabletas convencionales
-





## 7. TABLETAS CONVENCIONALES



Formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, preparadas por moldeo o compresión, que contienen principios activos y excipientes.<sup>38 39 40 41</sup>

### ■ Ventajas:

- **Para el paciente:** Exactitud de dosis; fácil transporte, administración, compra, identificación.
- **Para el fabricante:** Sencillez en su manufactura (procesos y maquinaria conocida); estabilidad; fácil manejo, transportación, venta, susceptibles de fabricación a gran escala con rapidez, costo de fabricación relativamente bajo; es posible elaborarlas con elegancia debido a la diversidad de formas que pueden obtenerse.

### ■ Desventajas:

- No pueden administrarse a pacientes: inconscientes, bebés, ancianos y aquellos que sufren trastornos en el tracto gástrico. Algunos principios activos pueden presentar problemas de biodisponibilidad; fármacos líquidos con dificultad pueden ser presentados en forma de tabletas; fármacos que tienen una dosis alta o muy pequeña, se dificulta la uniformidad o la compresión; fármacos higroscópicos presentan dificultad en la preparación como tabletas

### ■ Clasificación:

Las tabletas se clasifican de acuerdo a su proceso de manufactura en comprimidas y moldeadas.

- **Tabletas Comprimidas.-** Son aquellas que se fabrican por compresión, contienen una serie de excipientes: diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, saborizantes, colorantes y edulcorantes. Dentro de estas encontramos:
  1. **Tabletas para administración oral:** Son aquellas que se depositan en la boca ya sea para deglutir en forma íntegra o previamente trituradas (masticables).
  2. **Tabletas para disolverse:** Se emplean para preparar soluciones o para impartir determinadas características a las soluciones, deben identificarse claramente de forma tal que se administren adecuadamente.
  3. **Tabletas bucales y sublinguales:** Se disuelven en la cavidad bucal o bajo la lengua. Generalmente tienen sabor agradable y se espera un efecto rápido.
  4. **Tabletas efervescentes:** Son aquellas que contienen adicionalmente al fármaco, bicarbonato de sodio y un ácido orgánico como tartárico o cítrico. En presencia de agua, estos excipientes reaccionan y liberan dióxido de carbono el cual actúa como desintegrador y produce efervescencia.
  5. **Tabletas vaginales:** Son aquellas que se depositan en la vagina.

6. **Tabletas recubiertas por azúcar o polímeros:** Presentan una cubierta que permite dosificar fármacos de sabor u olor objetable; para proteger aquellos que son susceptibles a la oxidación; para proteger del pH del estomago (entéricas), así como para regular la liberación del fármaco (se revisaran en el siguiente capítulo: Tabletas recubiertas o grageas).

### ■ 7.1 CARACTERÍSTICAS DE LAS TABLETAS.

- Las tabletas deben ser fuertes para resistir los golpes y la abrasión que sufrirán durante la manufactura, empaque, envío y uso. Esta característica es medida por 2 pruebas: dureza y friabilidad.
- El contenido de fármaco y del peso de la tableta debe ser uniforme. Esto es medido por la determinación de variación de peso y uniformidad de peso y contenido.
- El contenido del fármaco debe estar biodisponible, para verificar esto realizamos la determinación del % disolución y el tiempo de desintegración.
- Las tabletas deben ser elegantes, para evaluar esto consideramos aspectos como su color, dimensiones, la presencia de logos y variedad de formas.
- Las tabletas deben mantenerse estables.

### ■ Aspectos que debemos considerar al formular una tableta.

- Dosis o cantidad del principio activo.
- Estabilidad del principio activo.
- Solubilidad del principio activo.
- Densidad real del principio activo.
- Compresibilidad del principio activo.
- Selección de excipientes.
- Método de granulación.
- Caracterización de la granulación.
- Capacidad, dimensiones y tipo de tableteadora por emplear.
- Condiciones ambientales (humedad relativa y temperatura).
- Estabilidad final del producto.
- Biodisponibilidad del principio activo.

### ■ Excipientes:

Son los componentes de la forma farmacéutica que no tienen actividad farmacología, y cuya función es la de proveer de estabilidad física, química y / o biológica al fármaco; así como de favorecer su dosificación (presentación). Influyen determinadamente en la biodisponibilidad del fármaco, así como en los parámetros a evaluar en las tabletas.

Los excipientes deben cumplir con las siguientes características: inertes, fáciles de adquirir, sin sabor u olor, de color compatible con el principio activo, baratos, no sensibilizantes, compatibles con los componentes de la formulación; estables, no deben interferir con la biodisponibilidad del fármaco, no tóxicos.

En la fabricación de tabletas se emplean los siguientes excipientes: Diluyentes, Aglutinantes, Desintegrantes, Superdesintegrantes, Lubricantes (deslizantes, antiadherentes y lubricantes), Adsorbentes, Humidificantes, Colorantes, Saborizantes y edulcorantes. Y recientemente una nueva categoría de materiales Coprocesados que son multifuncionales.

#### ■ Diluyentes:

Sirven para ajustar el peso de las tabletas y conseguir una masa adecuada para comprimir, preferentemente deben ser hidrófilos; los más utilizados son:

Excipiente <sup>42</sup>	Nombre comercial	Comentarios	% recomendado
Celulosa microcristalina	ver tabla CELULOSAS	MULTIPLES USOS	
Lactosa	Ver tabla LACTOSAS	MULTIPLES USOS	
Almidón de maíz De papa De arroz	Melojel Paygel Pharma gel	Diluyente de cápsulas Diluir colorantes	10-50
Almidón pregelatinizado	Lycatab, Pharmagel, Starch 1500, Starx 1500	Aglutinante CD 5-20 Aglutinante vía húmeda 5-10 Desintegrante 5-10	5-75
Fosfato dibásico y tribásico de calcio	Emcompress DiTab Calipharm	Requiere lubricante Se usa en suplementos y alimentos	10-50
Glucosa	Dextrosa Caridex Tabfine	Edulcorante y ajuste de tonicidad. Semejante a lactosa	10-50
Sulfato de calcio	Cal-Tab Compactrol Destab	Dihidrato uso en tabletas y cápsulas Hemihidrato se usa en fracturas (no oral); forma anhidra (no oral)	10-50
Manitol	Pearlitol	Masticables Lofilizados 20-90 Diuretico	10-90
Sorbitol		Pastas de dientes 20-60 Suspensiones 70; Emulsiones 2-18 Humectante 3-10; Inyectables 10-25 Soluciones 20-35	25-90
Celulosa en polvo	Elcema, Solka floc	Aglutinante 5-25 Deslizante 1-2 Desintegrante 5-15	10-90
Carbonato de calcio	Cal-Carb	Alta dureza, baja friabilidad, absorbe líquidos	< 45%
Cloruro de sodio		Isotonicidad Poco usado en tabletas	
Azúcar compresible	Dipac, Nutab	Masticables 20-60 (edulcorante) Aglutinante 5-20	20-60

■ Celulosas microcristalinas y los diferentes tipos existentes (Avicel, Emcocel, Vivastar, ETC)

Grado	Diámetro (µm)	Densidad compactada (g/mL)	Humedad (%)	Aplicaciones	Comentarios
PH-101	50	0.28	5	VH, CD, E	
PH-102	90	0.30	5	VS CD	> PH-101, mejor flujo
PH-103	50	0.28	3	VS CD	Baja humedad
PH-105	20	0.25	5	VS CD, E	Menor tamaño
PH-112	90	0.30	1.5	VS CD	Baja humedad
PH-113	50	0.30	1.5	VS CD	Baja humedad
PH-200	180	0.32	5	VS CD, E	Mayor tamaño, mejor flujo
PH-301	50	0.38	5	VH, CD, E	Mayor densidad que 101, mejor flujo
PH-302	90	0.39	5	VS, CD, E	Mayor densidad que 102, mejor flujo
CE-15				Masticables	Incluye goma guar Dureza 9.0 y baja friabilidad

USOS Diluyente:20-90; Desintegrante 5-15; Antiadherente 5-20; Adsorbente 20-90  
**VH**=vía húmeda; **CD**=compresión directa, **VS**=vía seca; **E**=esferonización; **LC**=lib. Controlada

■ Lactosas y los diferentes tipos existentes (Lactochem, Pharmatose, Tabletose, ETC)

Pharmatose	Diámetro (µm)	Densidad compactada (g/MI)	Humedad (%)	Aplicaciones	Comentarios
50M	290	0.825	5.2	CD	Tamizada
80M	180	0.910	5.2	VS CD E	Tamizada
90M	135	0.89	5.2	VS CD E	Tamizada
100M	130	0.88	5.2	VS CD E	Tamizada
110M	105	0.875	5.2	VS CD E	Tamizada
125M	55	0.860	5.2	VH VS CD E	Tamizada
150M	50	0.880	5.2	VH VS E	Molida
200M	40	0.840	5.2	VH VS E	Molida
350M	30	0.800	5.2	VH VS E	Molida
400M	20	0.750	5.2	VH E	Molida
DCL15	150	0.64	4.8	CD	Spray dry
USOS	Diluyente:15-85;				

■ **Aglutinantes:**

Son materiales cohesivos capaces de ligar partículas de polvo para formar gránulos cohesivos con un contenido mínimo de finos y producir tabletas con buena dureza y baja friabilidad a bajas presiones de compresión. Estos materiales pueden ser incorporados en polvo seco en un intervalo de 1 a 5%, o en solución en un intervalo de 10 a 20%; los más utilizados son:

Excipiente	Nombre comercial	Comentarios	% recomendado
Polivinilpirrolidona (PVP)	Plasdone , Kollidon Povidona, Poliplasdone	ver tabla Polivinilpirrolidonas	0.5-5.0
Almidones de maíz, papa y arroz	Melojel, Paygel Pharma gel	No comprime bien Eleva friabilidad y capping a altas concentraciones	5-25
Metilcelulosa	Methocel, Metolose E461	Film coating al 5%; Matrices 15-35	2-6
Carboximetilcelulosa	Nymcell, Aquasorb Tylose	Soluciones 0.1-1.0 Geles 3.0-6.0 Inyectables 0.05-0.75 Emulsificante 0.25-1.0	1.0-6.0
Hidroxipropilcelulosa	Klucel	Aglutinante, Recubrimiento, modifica liberación y viscosante	2-8%
Hidroxipropilmetil celulosa	Methocel, Pharmacoat Benecel, E454	Matrices 10-80 Film coating 2-20 Soluciones 0.45-1.0	2-5
Etilcelulosa	Aquacoat, Surelease, Ethocel	Film coating 1.0-3.0 Lib. Prol. 3.0-20.0 Microencaps 10.0-20.0	1.0-3.0
Goma acacia	E414 Goma arabiga	Suspensor 5.0-10.0 Emulsificante 10-20	1.0-5.0
Alginato de sodio	Keltone, Manugel E401	Desintegrante 2.5-10 Suspensor 1.0-5.0 Emulsificante 1.0-3.0 Pastas 5.0-10.0	1-3
Polietilenglicoles 4000 o 6000	Macrogol, Macrogel Carbowax, Lutrol	Lubricante Retarda desintegración a altas conc.	< 5.0
Sacarosa	Sucrose	Grageas 50-67 Jarabes 67 Edulcorante 67	2-20 en seco 50-67 húmedo
Goma tragacanto	E413, Goma dragón	Suspensor Emulsificante	
Gelatina en solución acuosa	Pharmagel Crodyne		
Pectina			

■ Polivinilpirrolidonas y los diferentes tipos existentes

<b>POVIDONA</b>	<b>USO</b>	<b>PM</b>	<b>Tg</b>
C-15 y C-30	LC		
K-12		2500	120
K-15		8000	126
K-17		10000	
K-25		30000	160
K-29/32	VH CD	50000	165
K-30	VH	50000	164
K-60		400 000	
K-90		1 000 000	174
K-90 D/M	VH LC	1 000 000	
K-120		3 000 000	
Plasdone S-630	VH CD	24 a 30,000	106
USOS	Acarreador: 10-25; Dispersante hasta 5; Gotas oft. 2-10; Suspensor hasta 5; Aglutinante 0.5 a 5		
<b>CROSPOLIDONA</b>		Tamaño	Usos
Poliplasdone XL		100-130 μm	Rápida desintegración
Poliplasdone XL-10		30-50 μm	uniformidad
Poliplasdone INF-10		5-10 μm	adsorbente
Propiedades	Insoluble, no gelifica, insensible a pH		

■ **Desintegrantes:**

Facilitan la desintegración o disgregación de la tableta en agua o en jugo gástrico, con el fin de acelerar la liberación del fármaco de la tableta; esto se logra mediante el aumento de la porosidad de la tableta; su incorporación puede ser en la fase externa, o interna - externa del granulado para garantizar que los gránulos se desintegren. Es importante aclarar que en la desintegración de las tabletas también influyen otros parámetros y excipientes.

- Los desintegrantes más utilizados son<sup>43</sup>:

Desintegrantes	Nombre comercial	Comentarios	[%W/W]
Almidón (Starch) USP	Melojel, Paygel, Pharma gel	Poco compresible	5-20 Altas cantidades
Almidón	Starch 1500	-	5-15
Avicel®(PH 101, PH 102)		Lubricante y Compresible	10-20
Solka floc®		Celulosa purificada	5-15
Ácido Alginico	Kelacid, Protacid	Hinchamiento	1-5
Alginato de Sodio	Keltone, Manugel, E401	Hinchamiento	2.5-10
Amberlite® (IPR 88)		Resina de intercambio iónico	0.5-5
Metil celulosa,	Methocel, Metolose, E461		5-10-
Na CMC	Nymcell, Aquasorb, Tylose		
HPMC	Methocel, Pharmacoat, Benecel, E454		
Carboximetilcelulosa sódica entrecruzada	Ac-Di-Sol	Compresión Directa	1-3
Dióxido de Carbono		Genera CO <sub>2</sub> in situ	-

- Existe una nueva generación de materiales conocidos como superdesintegrantes<sup>44</sup>

Superdesintegrantes	Nombre comercial	Comentarios y mecanismo de acción	Nivel recomendado
Celulosa entrecruzada	Crosscarmellose® Ac-Di-Sol® Nymce ZSX® Primellose® Solutab® Vivasol®	Hincha de 4-8 veces en < 10 segundos Hinchamiento y capilaridad	2% en compresión directa 3% en vía húmeda Hasta 5%
PVP entrecruzada	Crosspovidone Crosspovidon M® Polyplasdone® XL 10 Kollidon®	Hincha muy poco y recupera su tamaño original después de compresión actúa por capilaridad	2 al 5%
Almidón entrecruzado	Glicolato sódico de almidón Explotab® Primogel®	Hincha de 7-12 veces En <30 segundos	4% óptimo 2% suficiente Hasta 8%
Ácido alginico entrecruzado	Acid alginico NF Satialgine®	Hinchamiento rápido en agua y con acción capilar	1-5 %
Super desintegrante Natural	polisacaridos de soya		
	Emcosoy®		
	Silicato de Calcio	Acción capilar	

■ **Lubricantes:** Se utilizan para reducir la fricción que se genera en la etapa de compresión entre las partículas en la masa del polvo, entre el polvo y las superficies de punzones y matriz, entre la tableta y la matriz o entre punzones y matriz. Se pueden clasificar en tres grupos:

- **Deslizantes.-** Permiten el flujo gránulo-gránulo, facilitando que el polvo fluya de la tolva a la matriz (dióxido de silicio, almidón de maíz, talco y estearatos de magnesio, de calcio o de zinc).
- **Lubricantes.-** Reducen la fricción metal-metal entre punzones-matriz y matriz-tableta. Los mas empleados son Estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicoles, acetato y benzoato de sodio.
- **Antiadherentes.-** Disminuyen la fricción metal-tableta evitando que la tableta se adhiera a la matriz o a los punzones (talco, celulosa microcristalina, almidón de maíz y estearato de magnesio). Ver siguientes tablas.<sup>45</sup>

Antiadherentes	%	Lubricantes solubles en agua	%	Lubricantes insolubles en agua	%
Talco	1-5	Ácido bórico	1	Estearatos de Mg	0.25-2
Almidón de maíz	3-10	Benzoato de sódio	1-5	Estearato de Ca	0.25-2
Cab-o-sil	0.1-0.5	Cloruro de sódio	5	Estearato de Na	0.25-2
Syloid	0.1-0.5	DL-Leucina	1-5	Estearato de Zinc	0.25-2
DL-Leucina	3-10	Carbowax 4000	1-5	Ác. Esteárico	0.25-2
Lauril sulfato de sódio	<1	Carbowax 6000	1-5	Stearotex	0.25-2
Estearatos metálicos	<1	Oleato de sódio	5	Talco	1-5
		Benzoato de sódio	5	Ceras	1-5
		Acetato de sódio	5	Stearowet	1-5
		Lauril sulfato de sódio	1-5		
		Lauril sulfato de Mg.	1-2		

Deslizante	%	Deslizante	% recomendado
Sílice	0.1-0.5	Silicato de calcio	0.5-2.0
Cab-o-sil	0.1-0.5	Almidon dry flow	1.0-10.0
Aerosil 200	0.1-0.5	Starch 1500	1.0-10.0
QUSO F-22	0.1-0.5	Lauril sulfato de magnesio	0.2-2.0
Estearato de calcio	0.5-2.0	Carbonato de magnesio heavy	1.0-3.0
Estearato de Magnesio	0.2-2.0	Oxido de magnesio	1.0-3.0
Estearato de Zinc	0.2-1.0	talco	1.0-5.0
Stearowet C	0.2-2.0		

- **Adsorbentes:** Su función es captar por adsorción componentes líquidos o humedad y los más comúnmente usados son: almidones, para captar aceites; dióxido de silicio coloidal, para captar agua y aceites; celulosa microcristalina, para captar aceites, agua y pasta; fosfato de calcio tribásico, para captar aceites y pastas.
- **Humedificantes:** Se utilizan para evitar un secado excesivo del granulado, los más usados son la glicerina de 1 a 3% incorporada al líquido de la granulación; y el almidón.
- **Colorantes:** Se utilizan con la finalidad de eliminar colores desagradables; como medio de identificación de productos y / o para mejorar la elegancia de los productos; los más utilizados son FD & C y D & C en toda su gama de colores, estos son incorporados en solución con el líquido granulante o en polvo premezclado para el caso de la compresión directa; se les utiliza en un nivel aproximado al 0.05%.
- **Saborizantes y edulcorantes:** Su uso en general está limitado a tabletas masticables; son materiales que se pueden incorporar en la solución aglutinante, o en seco; los más usados son la sacarina y el aspartame, y en algunos casos la sacarosa. También existen otros como azúcar compresible, sucralosa, acesulfame potásico, inulina, maltitol y fructosa.

## ■ 7.2 EXCIPIENTES COPROCESADOS

Por más de 100 años las empresas farmacéuticas han desarrollado materiales y procesos que pueden producir tabletas conteniendo una cantidad precisa de fármaco a alta velocidad y relativamente bajo costo. En los 60's la introducción de lactosa spray dried (1960) y avicel (1964) abrió nuevas avenidas para la compresión directa. En los últimos años el mercado de nuevos excipientes, nuevas versiones de excipientes ya conocidos y el desarrollo de equipos de alta velocidad ha cambiado el panorama de la fabricación de tabletas.

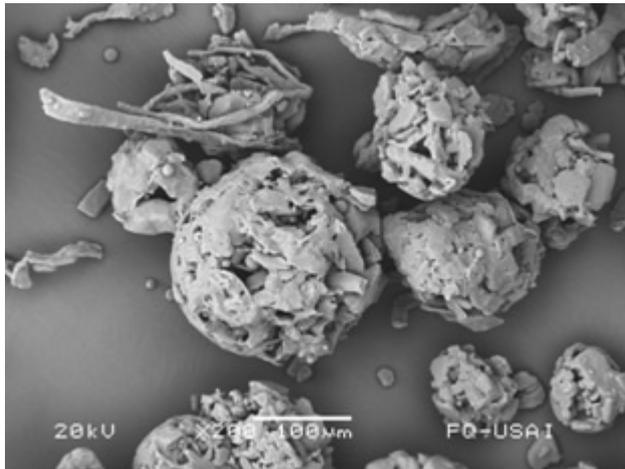
El desarrollo en materiales ha llevado a una generación de materiales conocidos como co-procesados, estos se pueden definir como una combinación de dos o más materiales para emplearse en un proceso. Estos materiales presentan propiedades superiores comparadas con los materiales por separado y por tanto se genera un valor agregado en la relación funcionalidad/precio. Además en muchas ocasiones estos materiales co-procesados son capaces de presentar diferentes funciones por lo que también se ha tenido que emplear el término de multifuncionales.

■ Una revisión reciente de Gohel<sup>46</sup> compilo una excelente tabla de los materiales co-procesados.

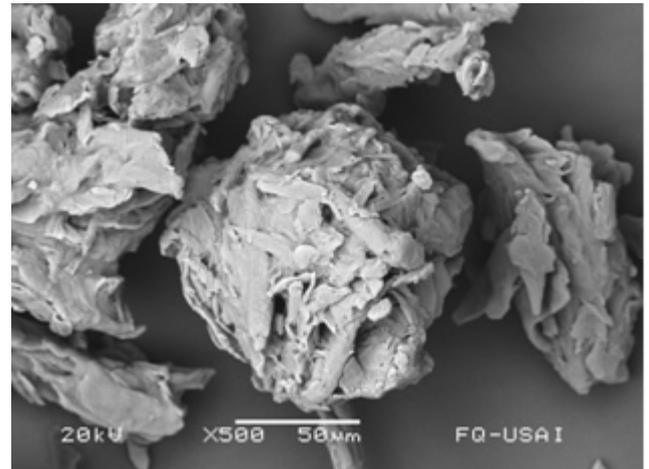
Nombre comercial	Excipientes	Fabricante, País de origen	Función	% recomendado
Cellactose Microcelac StarLac	MCC, Lactosa MCC, Lactosa Lactosa, almidón de maíz	Meggle, Germany	Diluyente aglutinante CD	
XyliTab	Xilitol, Na CMC		Diluyente, edulcorante	
Ludipress	Lactosa, PVP, Crospovidona	BASF, Germany	Diluyente, aglutinante desintegrante CD	
Pharmatose DCL 40	Lactosa anhidra, Lactitol	D M V	Diluyente, aglutinante CD	
Avicel CE 15	MCC, goma guar	FMC, USA	Diluyente, CD	2-10%
Celocal	MCC, Fosfato de calcio			
Prosolv	MCC, Silica coloidal	Basf	Diluyente	20-90
Di-pac	Dextrina, Sucrosa	America sugar, USA	Diluyente adulcorante CD	20-60 10-50 5-20
Advantose FS 95	Fructuosa, Almidón	SPI Polyols, Francia	Diluyente CD	90
Barcroft CS 90	Carbonato de calcio, almidón	SPI Polyols, Francia	Diluyente CD	90
Barcroft Premix St	Hidroxido de aluminio, hidroxido de magnesio y Sorbitol	SPI Polyols, Francia	Diluyente CD	90
ForMaxx	Carbonato de calcio 70%, Sorbitol	Merck	Diluyente masticables CD	
Plasdone S-630 copovidona	Acetato de vinilo y vinil pirrolidona	ISP, USA	Diluyente CD, VH	
Carbofarma GA10	Carbonato de calcio 90%, Acacia	Resinas industriales S.A., Argentina	Diluyente masticables CD	90
Carbofarma GM11	Carbonato de calcio 90%, Maltodextrina	Resinas industriales S.A., Argentina	Diluyente masticables CD	90
Carbofarma GM12	Carbonato de calcio 90% almidón pregelatinizado	Resinas industriales S.A., Argentina	Diluyente masticables CD	90

Microfotografías de materiales coprocesados

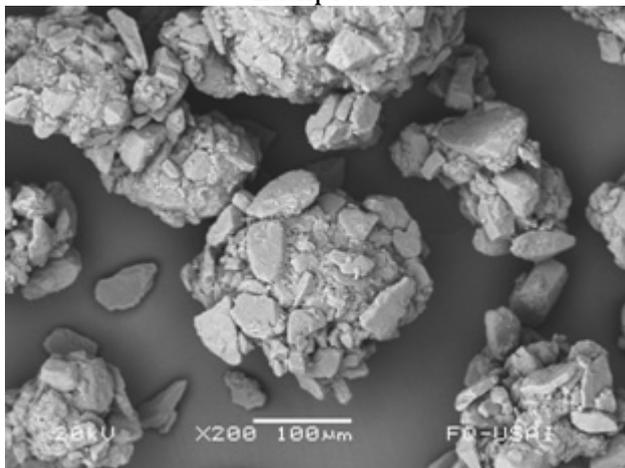
Cellactose 80



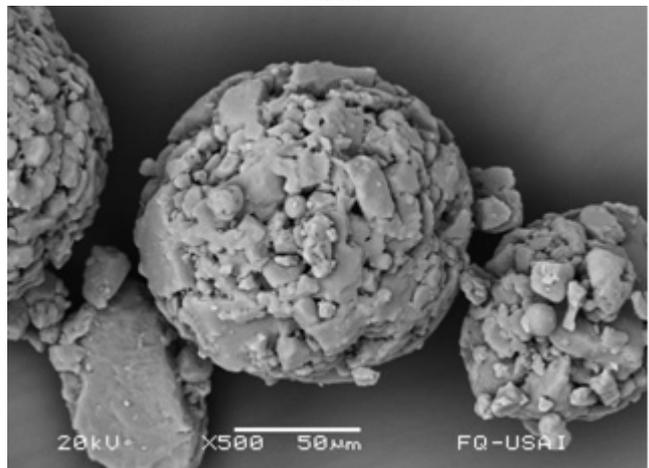
Prosolv



Ludipress



Starlac



### ■ 7.3 EXCIPIENTES CON EFECTO TERAPÉUTICO

El concepto de excipiente incluye la idea de un material inerte o sin efecto terapéutico, estudios recientes demuestran que existe un número significativo de excipientes que muestran alguna actividad terapéutica. Por lo que es importante a la hora de formular tener en cuenta que el concepto de excipiente debe modificarse y adaptarse a la realidad. Por ejemplo se puede mencionar que hace algunos años los jarabes incluían un alto porcentaje de sacarosa. Actualmente se han tenido que desarrollar jarabes sin ese edulcorante debido a la incidencia de la diabetes y al daño que se les provocaría a los pacientes por la ingesta de altas cantidades de sacarosa. De igual manera ocurre con pacientes que son intolerantes a la lactosa.

Excipiente <sup>47</sup>	Función	Concentración	Incompatibilidad	Efecto terapéutico
Lactosa monohidrato	Diluyente, aglutinante	Máx 65-85%	Reacción de Maillard (aminas primarias)	Laxante e intolerancia
Celulosa microcristalina	Diluyente, aglutinante, desintegrante, absorbente, deslizante	20 - 90% 5 - 15% 20 - 90 % 5 - 20%	Agentes oxidantes fuertes	Grandes cantidades son laxantes.
Almidón	Diluyente, aglutinante, desintegrante	2 - 25% 3 - 15%		Reacciones alérgicas raras
Almidón pregelatinizado	Diluyente, aglutinante	Igual que almidón y mas compresible		Altas dosis pueden causa obstrucción. Causa granulomas
Sacarosa	Diluyente, aglutinante, recubrimiento	Poco compresible 2-20% (seco) 50-67% (wet) 50-67% (jarabe)		Cariogénico, diabetes, intolerancia
Sacarosa compresible	Diluyente, aglutinante	Más compresible que sacarosa		Cariogénico, diabetes, intolerancia
Fosfato de calcio dibásico DC	Diluyente, aglutinante	Máx 65-75% Necesita lubricante	Tetraciclina, indometacina, aspirina, ampicilina, aspartame	Fuente de calcio como suplemento
Fosfato de calcio anhidro	Diluyente, aglutinante	Máx 65-75% Necesita lubricante	Tetraciclina, indometacina, aspirina, ampicilina, aspartame	Fuente de calcio como suplemento
Carbonato de calcio	Diluyente, aglutinante	Máx 65-75% Necesita lubricante	Ácidos y sales de amonio	Antiácido y como suplemento
Manitol	Diluyente, aglutinante	10-90% en tabletas masticables		Laxante en altas dosis
Sorbitol	Diluyente		Forma quelatos con iones metálicos	Laxante osmótico no indicado en diabetes
Dextrosa	Diluyente, aglutinante		Reacción de Maillard (aminas primarias), con	Fuente de carbohidratos

			agentes oxidantes y warfarina	
Dextrina	Diluyente, aglutinante		Agentes oxidantes fuertes	Fuente de carbohidratos
Goma acacia	Aglutinante	1-5%	Amidopirina, apomorfina, etanol,	Hipersensibilidad
Metilcelulosa	Aglutinante, desintegrante	1-5% 2-10%	Aminacrina, HCl, clorocresol y parabenos	Flatulencia, distensión del TGI, obstrucción esofágica
Etilcelulosa	Aglutinante, recubrimiento microencapsulación Lib. sostenida	1-3% 1-3% 10-20% 3-20%		Ambientalmente altas cantidades tiene potencial explosivo
Ácido algínico	Desintegrante, aglutinante, liberación controlada	1-5%	Metales alcalinoterreos y con agentes oxidantes fuertes	Antiácido, reflujo gastroesofágico
Almidón glicolato de sodio	Superdesintegrante	2-8%	Acido ascórbico	Altas dosis pueden causar obstrucción.
Croscarmelosa sódica	Superdesintegrante	Tabletas: 0.5-5% Cápsulas: 10-25%	Ácidos fuertes y sales solubles de hierro	Laxante en grandes dosis
Estearato de Magnesio	Lubricante, deslizante	0.25-2%	Ácidos fuertes, álcalis, sales de hierro y agentes oxidantes	Laxante en grandes dosis, causa irritación de mucosas
Estearato de Calcio	Lubricante, deslizante	1% o menos	Ácidos fuertes, álcalis, sales de Fe. y agentes oxidantes	Use con protección de ojos, guantes y respirador
Estearato de zinc	Lubricante, deslizante	0.5-1.5%	Ácidos fuertes	Neumonitis fatal en infantes por inhalación
Ác. esteárico triple prensado	Lubricante, deslizante	1-3%	Hidróxidos metálicos, agentes oxidantes, naproxeno	Irritante de ojos, piel y membranas
Aceite vegetal hidrogenado	Lubricante, deslizante	0.1-2%		
Polietilenglicol (PEG)	Lubricante, deslizante, recubrimiento	Tabletas solubles 5-15%	Actividad oxidante, reblandecedor de sólidos	Laxante
Dióxido de silicio coloidal	Lubricante, deslizante	0.1-0.5%	Dietilestilbesterol	Riesgo de inhalación y granulomas
Talco	Diluyente Lubricante, deslizante Polvo cosmético	5-30 % 1-10 % 90-99 %	sales de amonio cuaternarias	Oral es no tóxico, intranasal provoca granulomas
Aceite mineral ligero	Lubricante, deslizante	1-2%	Agentes oxidantes fuertes	Altas dosis disminuyen apetito y bajan absorción de vitaminas liposolubles
Polisorbatos (Tween)	Humectante	0.1-3%	Reduce la actividad de parabenos	Hipersensibilidad
Laurilsulfato de sodio	Humectante, lubricante	1-2% 1-2%	Reacciona con cationes	Irritante de piel, ojos, pulmones

## ■ 7.4 MÉTODOS DE FABRICACIÓN DE TABLETAS.

Para obtener tabletas de calidad es indispensable que el polvo o granulado cumpla con las siguientes características:

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

Considerando estas características contamos con 3 métodos para fabricación de tabletas comprimidas:

### ■ Granulación vía húmeda:

Es el proceso más tradicional y el más usado por las industrias farmacéuticas para la fabricación de tabletas; este método presenta el inconveniente de involucrar muchas etapas y materiales, pero permite la manipulación de sustancias que no son adecuadas para compresión directa.

La granulación húmeda es el método convencional para transformar polvos en gránulos confiriendo propiedades de flujo y cohesividad a los materiales con el fin de comprimirlos. Este método involucra las siguientes operaciones:

- **Pesado de los fármacos y excipientes:** Esta operación requiere de 2 personas; una ejecuta la operación y la otra verifica la identidad y cantidad de cada componente indicado en la orden de fabricación y elabora los registros correspondientes.
- **Tamizado en seco:** Esta operación se realiza por dos razones; para remover materiales extraños, los cuales pueden estar presentes en diluentes como azúcares o almidones; y para homogeneizar el tamaño de partícula, triturando terrones que se forman de la aglomeración de polvos tanto de excipientes como de principios activos, generados durante el almacenamiento; por lo común en esta operación se utiliza malla 20 o aproximada a ésta.
- **Mezclado:** En esta etapa sólo se mezclan los polvos a granular, es decir, el principio activo y diluyentes. Es común adicionar en esta etapa la mitad de desintegrante y la otra mitad reservarla para la última etapa de mezclado; esto es para favorecer la disolución, ya que una vez desintegrada la tableta, los gránulos deben también desintegrarse. En esta etapa se deben ocupar mezcladores enérgicos con gran acción convectiva procurando que sirva tanto para el mezclado de los polvos secos como para el ulterior amasado en la granulación; ejemplos de estos son los de cinta o doble sigma, los de tipo planetario, los horizontales con palas removedoras y los de turbulencia que tienen la triple función de mezclar, granular y secar.
- **Preparación de la solución aglutinante:** Generalmente son soluciones de macromoléculas que pueden ser acuosas, alcohólicas o hidroalcohólicas. Para su preparación se utilizan recipientes de acero inoxidable y accesorios para agitación manual.

- **Adición de la solución aglutinante:** La aglomeración de polvos se manifiesta al adicionar la solución aglutinante a la mezcla de polvos con el mezclador – amasador funcionando, evitando derramar la solución en un solo punto y bruscamente. El tiempo de amasado es alrededor de 10 minutos, la consistencia ideal de la masa húmeda se detecta cuando al presionarla con la mano queda compactada y al presionarla con los dedos debe desmoronarse en fragmentos, no en polvo, además no debe observarse polvo seco durante el amasado.
- **Tamizado masa húmeda:** Después de que se produce la aglomeración, se fragmenta la masa húmeda para imponer un tamaño controlado formándose de esta manera el granulado; esto se puede lograr obligando a pasar la masa húmeda a través de tamices o placas perforadas, aplicando procedimientos mecánicos o bien manualmente; la amplitud de la malla se elige fundamentalmente en función de la humedad del material. Las masas más húmedas requieren tamices con mayor amplitud de malla. Una variante a estos métodos es el granulado de lecho fluido o técnica de la suspensión de aire, es una técnica en la que se omite el tamizado de la masa húmeda. Estos procesos se llevan a cabo en un mezclador-granulador-secador de lecho fluido tipo Glatt, en donde el polvo se mantiene en suspensión mediante una corriente de aire dirigida hacia arriba, produciéndose el mezclado de polvos. La mezcla se humecta por nebulización de la solución aglutinante; debido a las múltiples colisiones de las partículas húmedas, éstas se fusionan formando aglomerados que se van engrosando al captar nuevas partículas libres, hasta que todas hayan sido incorporadas, obteniéndose al final gránulos esféricos. El secado comienza de inmediato al continuar el acceso de aire previamente calentado. Actualmente este es el método más importante por la eficacia y propiedades del producto obtenido.
- **Secado del granulado:** Aquí se elimina, por evaporación, el líquido utilizado en la aglomeración de polvos. El secado total o un exceso de humedad residual conduce en determinadas circunstancias a dificultades en la compresión del granulado, un granulado muy seco puede generar muchos finos, gránulos muy duros que al comprimirse en vez de deformarse se pulverizan, producen tabletas con baja dureza y alta friabilidad, o bien laminadas; una humedad residual elevada puede originar moteado por la migración de humedad, y puede provocar el pegado del material a los punzones. La temperatura recomendable debe ser en el intervalo de 30 a 40°C, aunque puede haber casos en los que se requiera una temperatura mayor. La humedad residual debe estar en el intervalo de 1 a 5%.
- **Tamizado de granulo seco (reducción del tamaño del granulo):** En el secado los gránulos pueden aglomerarse y formar terrones, sobre todo cuando el secado es en estufa, por lo que una operación de trituración es requerida después del secado, además con esta operación el tamaño final del gránulo es más uniforme. El tamaño de la malla para esta operación se selecciona sobre la base del diámetro de los punzones para comprimir, se recomiendan los siguientes tamaños:

Diámetro de la tableta	Malla sugerida
Menores de 3/16	20
De 7/32" a 5/16"	16
De 11/32" a 13/32"	14
De 7/16" y mayores	12

En esta operación debe evitarse la formación excesiva de finos.

■ **Lubricación:** Esta operación se refiere al mezclado del granulado con los desintegrantes y los lubricantes, para mejorar la fluidez y minimizar la adhesión a las piezas de la máquina de comprimir, y garantizar la desintegración de la tableta. Tanto los desintegrantes como los lubricantes se tamizan previamente de preferencia por la misma malla de la etapa anterior, o por una más fina si es posible, para incrementar el poder cubriente del lubricante así como para disgregar los terrones de éstos. En esta etapa conviene utilizar mezcladores de doble cono o en V, los de tambor rueda o los rotacubos ya que estos carecen de agitador interior y se evita moler el granulado.

El tiempo de mezclado es muy crítico, es recomendado que no exceda los 10 minutos, ya que un sobremezclado produce efectos negativos en la desintegración y disolución de las tabletas principalmente.

■ **Compresión:** Finalmente las tabletas son obtenidas por compresión entre dos punzones y una matriz. En todas las máquinas automáticas, el proceso de compresión tiene el mismo fundamento; el punzón inferior recorre el interior de la matriz, regulando la capacidad de llenado de la matriz y por ende el peso final de la tableta y el punzón superior efectúa la compresión propiamente dicha, de su potencia dependen el grosor, la dureza y el lustre de las tabletas. Hay dos tipos de máquinas que pueden compactar los gránulos: las de impacto o excéntricas en las cuales la presión de compactación se hace desde el punzón superior, mientras que el inferior la soporta conjuntamente con el granulado y al final el punzón inferior expulsa la tableta formada; y las rotativas en las que el esfuerzo de compresión es compartido por ambos punzones; estas últimas son las más ocupadas en la actualidad por su mayor rendimiento.





Tableteadoras con la modalidad de disco perforado (sin matrices móviles)



Modulo de compresión intercambiable(ECM)  
Cortesía Rash GEA- Courtoy

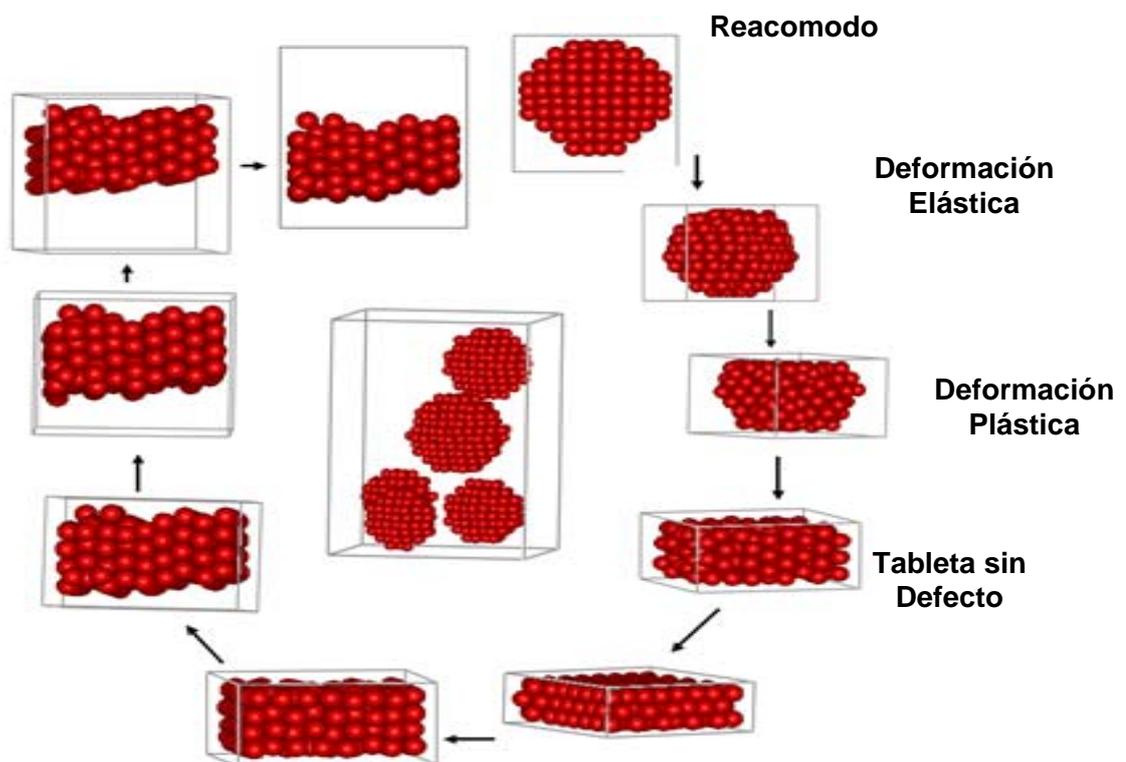


Punzones y matrices de Manesty

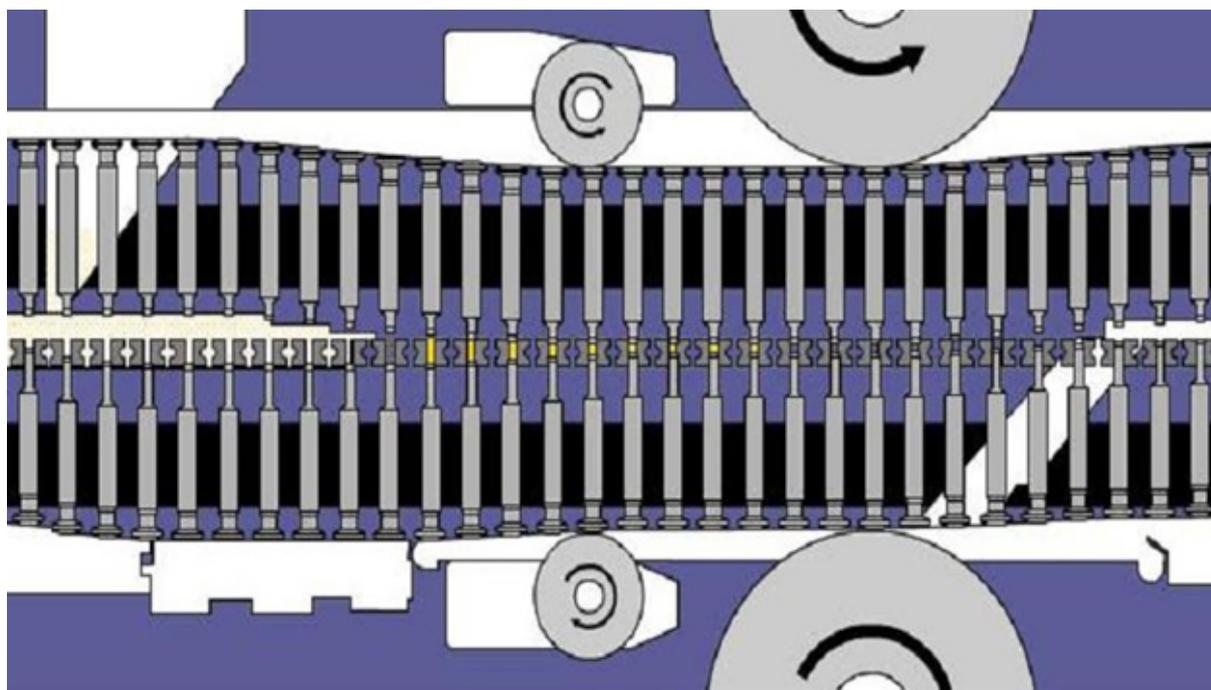


Ejemplos de punzones de Holland

■ Simulación del proceso de compresión<sup>48</sup>



[http://www.kcl.ac.uk/kis/schools/life\\_sciences/health/pharmacy/resgrps/compps/Images/Compaction/Compaction.png](http://www.kcl.ac.uk/kis/schools/life_sciences/health/pharmacy/resgrps/compps/Images/Compaction/Compaction.png) (F. Sanchez-Castillo, J. Anwar and D. Heyes)



↑  
LLENADO
↑  
PRECOMPRESIÓN
↑  
COMPRESIÓN
↑  
EXPULSIÓN

La selección del tamaño del punzón es acorde al peso final de la tableta y de la compresibilidad del granulado, se puede hacer esta selección en función de la siguiente guía:

Diámetro del punzón en mm	Masa de la tableta en mg
5	50 a 70
6	70 a 120
7	220 a 310
8	400 a 500
14	500 a 750
18	800 a 1500

- Ventajas de la granulación vía húmeda.
  - Una gran variedad de fármacos pueden ser procesados por esta vía.
  - Permite la adición de algunos componentes líquidos.
  - Uniformidad de contenido aceptable
  - Aumento en la cohesividad de las partículas.
  - Obtención de gránulos de tamaño y forma homogéneos.
  - Se puede favorecer la disolución de un fármaco hidrofóbico.
  
- Desventajas de la granulación vía húmeda.
  - Un gran número de etapas en el proceso
  - Costo elevado por el empleo de muchos componentes, mucho espacio, personal, energía y equipo.
  - No puede emplearse con fármacos sensibles al calor y a la humedad.

### ■ Granulación vía seca:

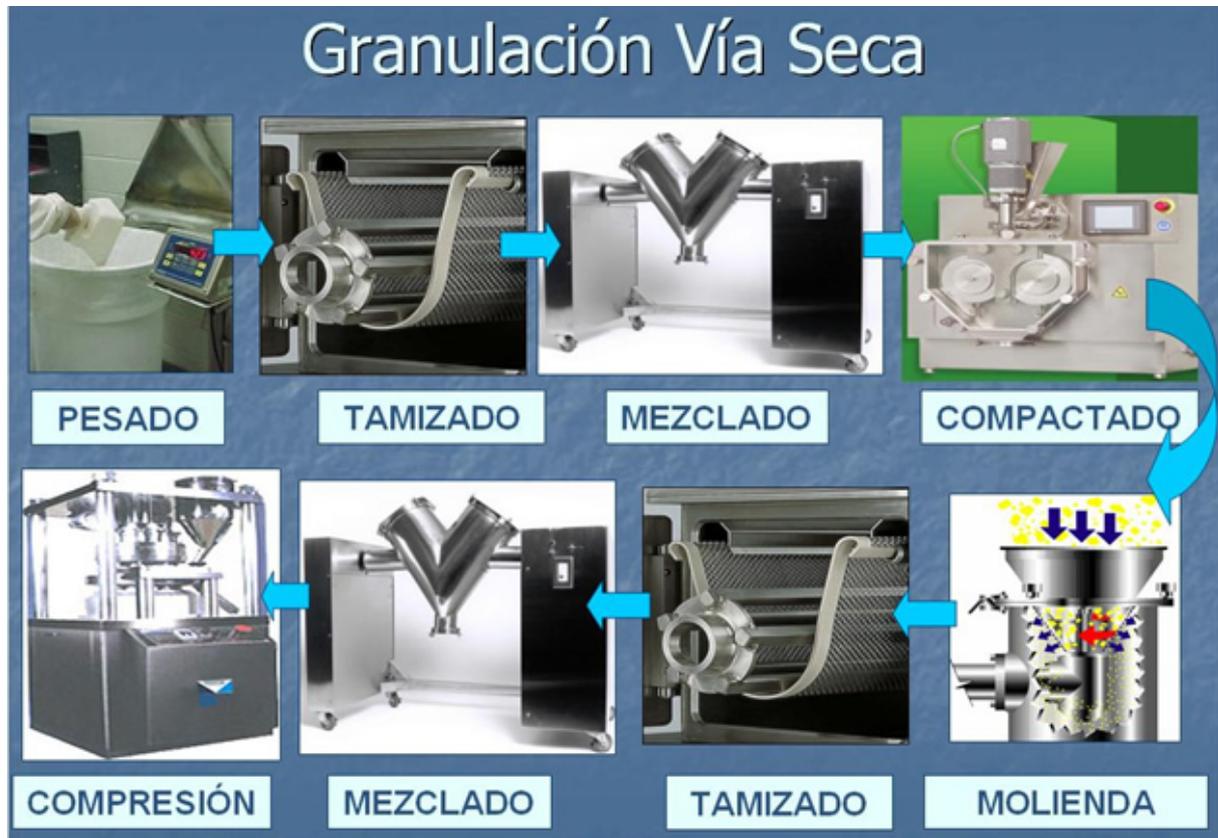
Se emplea cuando los fármacos poseen suficientes características de compresibilidad, así como cuando son sensibles al proceso de secado y al empleo de solventes.

Los gránulos se pueden obtener mediante precompresión de los polvos en la propia tableteadora con unas matrices de gran tamaño (medallones) y punzones planos a una presión superior a la que se van a fabricar las tabletas para evitar destruir el granulado obtenido, posteriormente los medallones son molidos y granulados en seco, la reducción del tamaño de los gránulos es por molienda gruesa utilizando molinos de martillo con malla del tamaño que se requiera.

Otro método de obtener gránulos es mediante la compactación de los polvos mediante el uso de compactadores que prensan los polvos entre dos rodillos giratorios en sentido inverso, el polvo obligado a pasar entre los cilindros sale como una placa más o menos dura que son granuladas en seco.

■ En resumen el proceso involucra:

- 1.-Pesado de materias primas
- 2.-Tamizado
- 3.-Mezclado
- 4.-Compactado
- 5.-Molienda
- 6.-Tamizado
- 7.-Mezclado
- 8.- Compresión.



**■ Ventajas de la granulación vía seca.**

- No se requiere de soluciones aglutinantes
- Pocas etapas, personal, equipo y espacio
- Los fármacos no son expuestos a la presencia de solventes y al secado posterior.
- Menores costos debido al menor empleo de excipientes, de horas hombre y equipo.
- Ayuda a mejorar la desintegración.

**■ Desventajas de la granulación vía seca.**

- El usar una presión de granulación demasiado alta puede prolongar el tiempo de desintegración de los gránulos
- Se pueden formar escamas de gránulos en la superficie de la tableta final, estas escamas son de lenta disolución.
- El proceso tiende a obtener tabletas con mayor posibilidad de laminación, alta friabilidad y baja dureza.

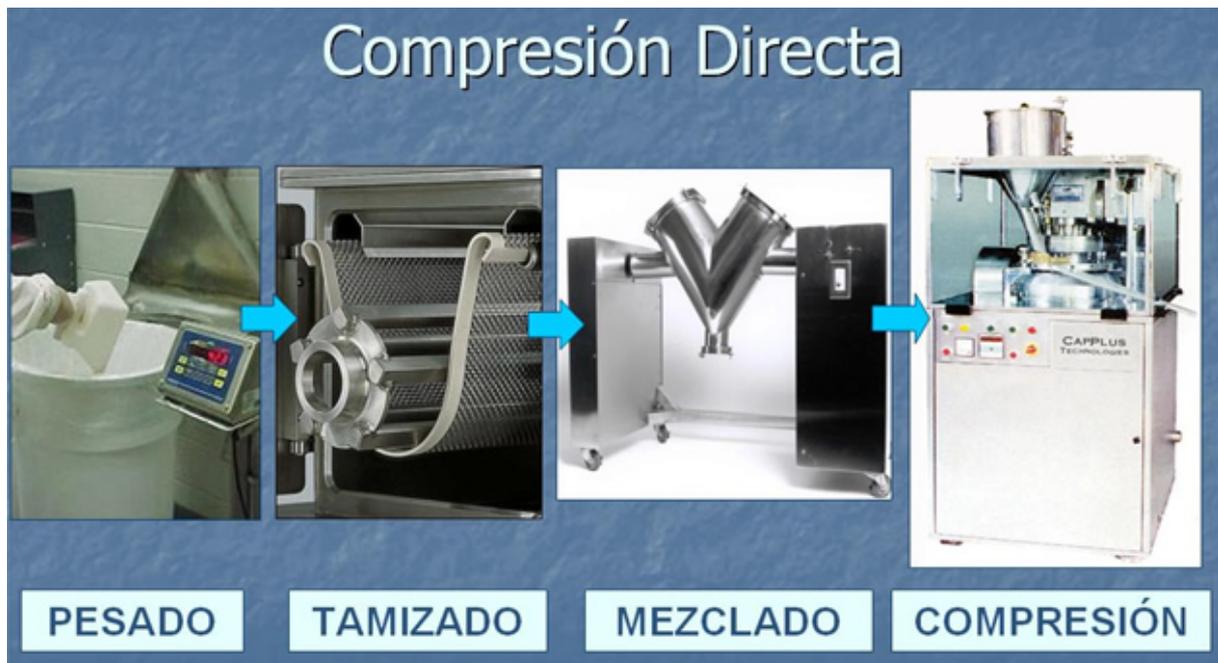
**■ Compresión directa:**

Es el proceso por el cual las tabletas se obtienen al comprimir directamente, sin tratamiento previo, mezclas del fármaco y excipientes tales como diluyentes, desintegrantes y lubricantes.

Los materiales para compresión directa deben reunir ciertas características como son: fluidez elevada, garantizando su libre deslizamiento de la tolva a la matriz de la tableteadora presentando un llenado uniforme; compresibilidad elevada, o sea, suficiente capacidad para sufrir deformación; altamente compactables, es decir, capacidad para consolidarse y formar una tableta de adecuada dureza; gran adhesividad para tener la capacidad de enlazar o ligar partículas diferentes o de superficies sólidas; gran cohesividad para enlazar otras partículas similares; el tamaño de partícula debe ser acorde al resto de la mezcla; la distribución granulométrica debe ser estrecha para evitar una segregación de polvos; y debe tener muy buenas propiedades lubricantes para evitar que se pegue a la matriz o a los punzones.

**■ En resumen el proceso involucra:**

- 1.-Pesado de materias primas
- 2.-Tamizado
- 3.-Mezclado
- 4.-Compresión



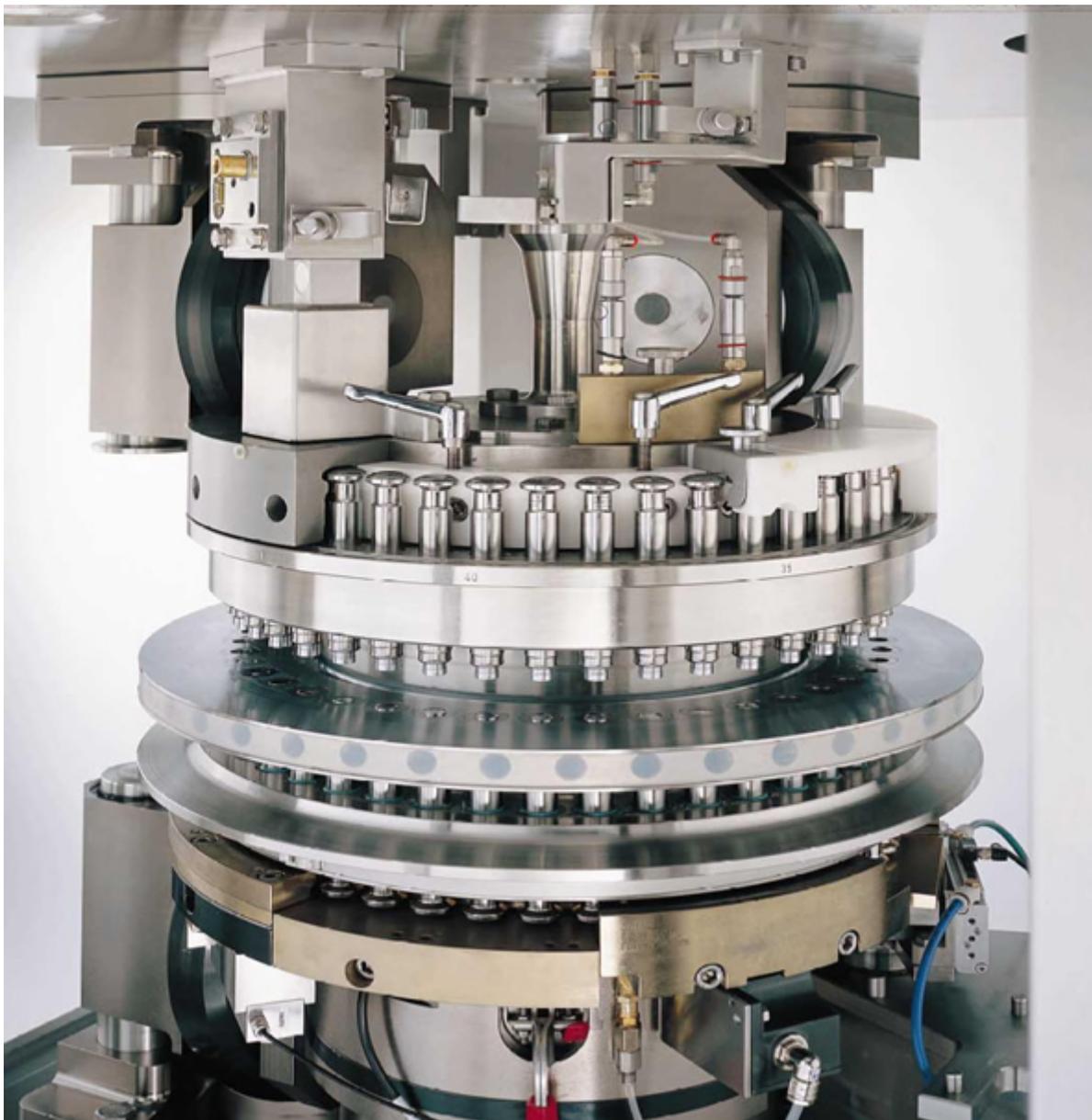
### ■ Ventajas de la compresión directa.

- Elimina etapas de fabricación reduciendo costos, tiempo, equipo y personal
- Se suprime el calor y la humedad aumentando la estabilidad física y química del fármaco
- Desintegración y disolución adecuadas
- Tamaño de partícula uniforme



Punzones y matrices Holland

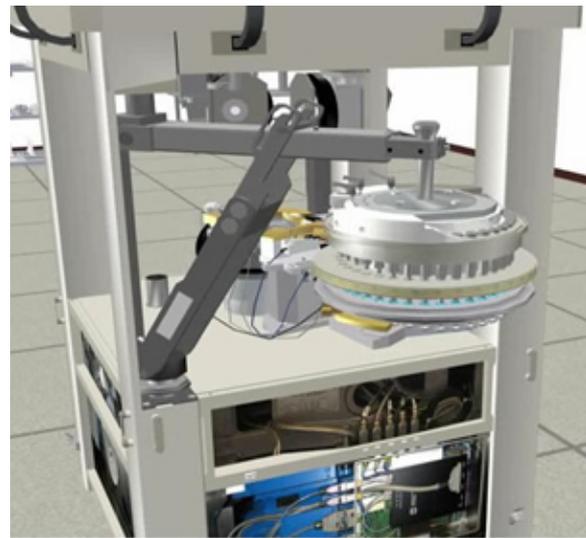
- Desventajas de la compresión directa.
  - Materiales costosos y disponibilidad comercial reducida.
  - Fármacos de dosis pequeñas presentan problemas con la uniformidad de contenido.
  - Las características reológicas del fármaco son críticas.
  - Por diferencia de densidad, puede ocurrir segregación.
  - Fármacos con dosis elevadas, se dificulta su compresión.
  - La obtención de tabletas de liberación modificada, esta limitada.



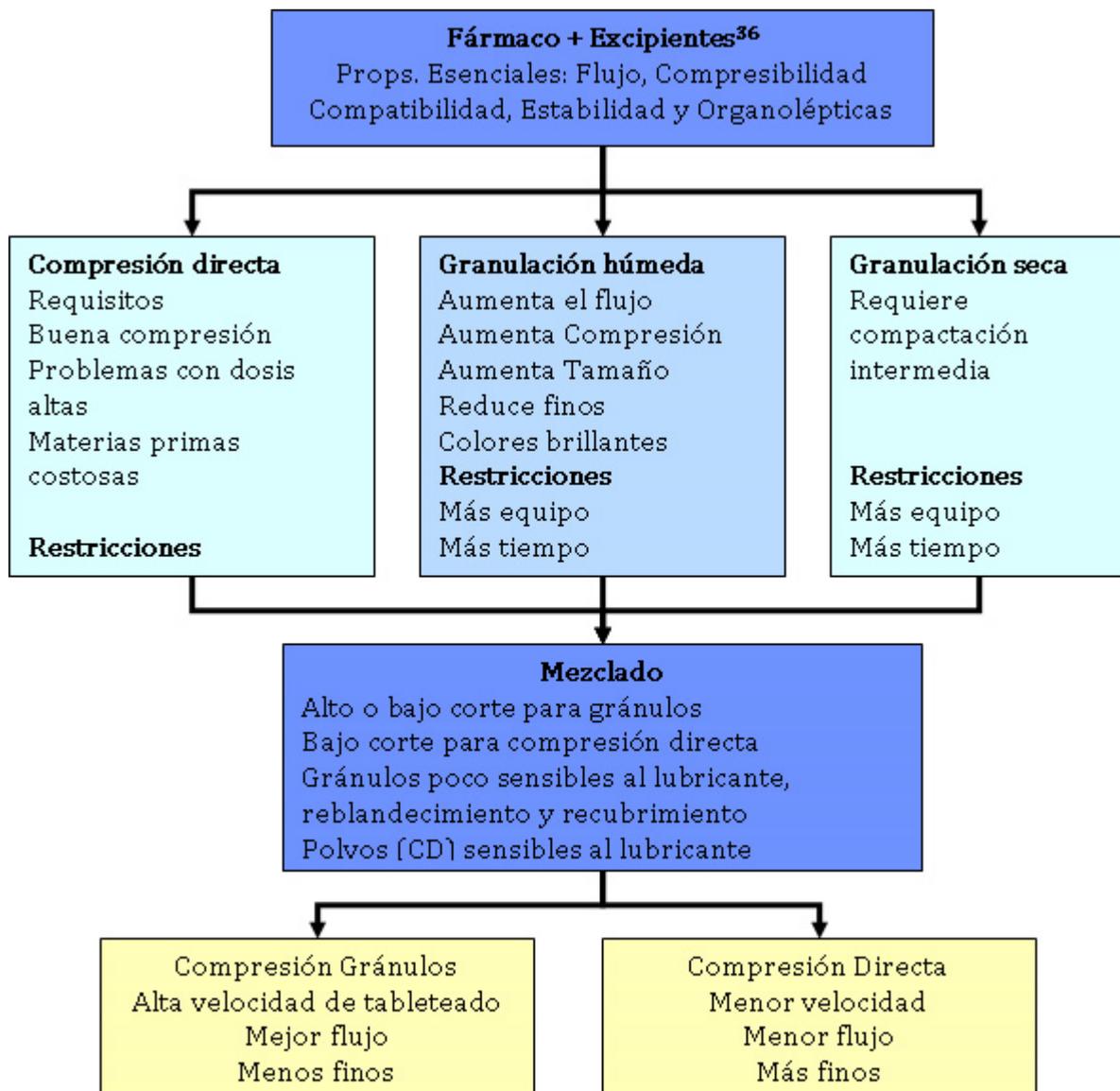
**Tableteadora de alta velocidad de Fette**



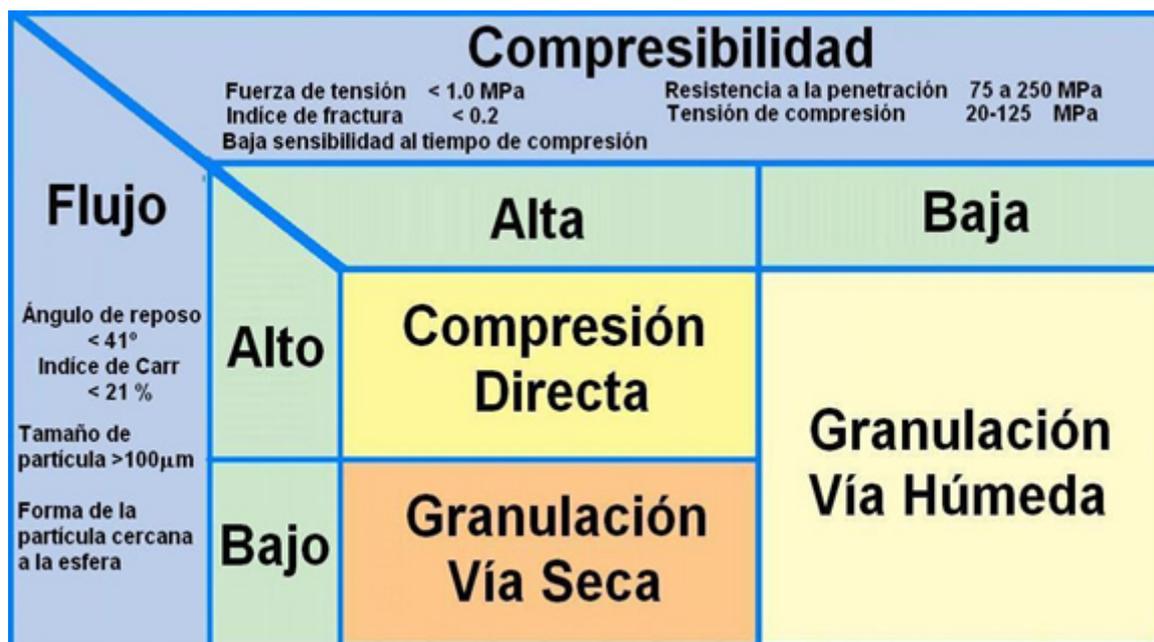
Corona Intercambiable de Fette



Sistema de Intercambio de Fette



### ■ Guía general para seleccionar la vía de compresión



Modificada de McCormick Douglas. Pharmaceutical Technology april 2005 pp 52-62

### ■ Tabletas moldeadas.

Las tabletas moldeadas fueron originalmente introducidas por Fuller en 1878. Un año después Brunton describe las tabletas sublinguales de nitroglicerina, las cuales son empleadas en el tratamiento de angina de pecho.

Las tabletas moldeadas son comúnmente preparadas empleando ingredientes solubles de forma tal que la tableta se desintegre rápidamente. Dentro de los excipientes más empleados están la lactosa, dextrosa, jarabe de maíz, manitol y mezclas de ellos. Se emplean acidulantes para mejorar el sabor, entre los más empleados se encuentran ácidos orgánicos como: cítrico, tartárico, málico y fumarico. Estos agentes disminuyen el pH hasta valores de 2.5-3.0. Aunque algunas investigaciones demuestran que estos pH's tienen potencial para aumentar la erosión dental.

■ El proceso de manufactura comprende las siguientes etapas:

- 1.-Pesado de materias primas.
- 2.-Mezclado del principio activo, diluyentes y Desintegrantes
- 3.-Humectación de la mezcla de polvos con una solución de etanol - agua, en ocasiones es necesario adicionar antioxidantes, amortiguadores a la mezcla para brindar una mayor estabilidad, o bien algún agente aglutinante como goma acacia o PVP
- 4.-Moldeado de las tabletas; 5.-Desprendimiento de las tabletas moldeadas.



Actualmente las tabletas moldeadas se venden como OTC's, y como su proceso de fabricación emplea equipo totalmente diferente al de otras formas farmacéuticas, entonces requiere instalaciones especializadas. El mercado de tabletas moldeadas es muy pequeño y no se prevé un crecimiento significativo en este tipo de formulaciones en los próximos años.<sup>49</sup>

Las tabletas que presentan absorción por la mucosa bucal alcanzan circulación sistémica, por lo que evitan el efecto del primer paso. También evitan el pH gástrico donde la degradación puede ser importante.

## ■ 7.5 CARACTERIZACIÓN DE LAS TABLETAS.

Tiene como objetivo el evaluar la calidad del producto fabricado, empleando como marco de referencia las especificaciones previamente establecidas en la fase de desarrollo del mismo, esto con la finalidad de garantizar la uniformidad en la fabricación de lote a lote.

■ Los parámetros a evaluar son:

■ **Descripción.-** Se evalúa el aspecto de las tabletas: forma, dimensiones, color, textura, olor y sabor de las tabletas.



Friabilador de Vankel



Durometro de Vankel

■ **Dureza.-** Aquí se verifica la estabilidad mecánica de las tabletas mediante la resistencia que oponen a una fuerza de presión que actúa diametralmente y que es capaz de romperlas. Entre los aparatos más utilizados para esta prueba se encuentran el Stokes, Erweka, Schleuniger.

■ **Friabilidad.-** Es la medición de la resistencia a la abrasión con escasa pérdida de material; estos datos no necesariamente guardan relación con los de dureza; se pueden utilizar el friabilador Erweka o Roche.

La determinación se realiza colocando un número de tabletas, previamente despolvadas, equivalente a 6 g en el friabilador, se acciona el aparato a 25 r.p.m.

durante 4 minutos; al final se limpian y se pesan.

Para conocer el % de friabilidad se utiliza la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Friabilidad} = (\text{Peso inicial} - \text{Peso final}) / \text{Peso inicial} \times 100$$

Este porcentaje debe ser menor o igual a 1 para ser aceptable.

- **Uniformidad de contenido.**- Existen dos formas de acuerdo con la farmacopea para evaluar este parámetro y estas son:

**Variación de peso.**- Si el producto para analizar contiene 50 mg o más de un ingrediente activo único el cual constituya el 50% o más en peso de la tableta. El procedimiento consiste en pesar individualmente una muestra de 10 tabletas y con el resultado de la valoración del principio activo, calcular el contenido de esta en cada una de las tabletas, obteniendo el promedio y la desviación estándar relativa.

**Uniformidad de contenido:** Se analizan individualmente 10 tabletas conforme a la valoración correspondiente del producto, determinando la cantidad de principio activo en cada tableta y la desviación estándar relativa.

Los resultados son satisfactorios para ambos casos si el contenido de principio activo en cada una de las 10 tabletas está dentro de lo estipulado en la monografía, y la desviación estándar relativa es menor o igual a 6%.

- **Tiempo de desintegración.**- Esta prueba se refiere al tiempo necesario para que las tabletas se desintegren en gránulos o partículas de polvo, sin que implique su disolución, cuando se sumergen en un líquido de ensayo, que generalmente es agua purificada a 37°C +/- 0.5°C. La prueba se realiza con 6 tabletas a un tiempo fijo, determinado en cada monografía; después de este tiempo se retiran del baño y se observan, todas deben haberse desintegrado para dar la prueba como satisfactoria.



Aparato de desintegración de 2 vasos y canastilla de desintegración con sus componentes

- **% de Disolución.-** Consiste en someter las tabletas a condiciones específicas para evaluar la liberación del fármaco en un medio de disolución, una velocidad y en un tiempo dado a  $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ .

Existen dos tipos de aparatos para realizar esta determinación cuya diferencia radica en el mecanismo de agitación, estos son los de paletas y el de canastillas.

Las condiciones de prueba (medio de disolución, tipo de aparato, velocidad de agitación, tiempo y cantidad disuelta requerida en %) se indica en cada monografía respectiva.

La determinación se realiza con 6 tabletas y ninguno de los resultados individuales será menor de  $Q + 5\%$  para dar la evaluación como satisfactoria

#### ■ Aparatos de Disolución.

- **No 1:** Consta de un vaso cilíndrico de vidrio o de otro material inerte y transparente, de fondo esférico, de 160 a 175 mm de alto, de 98 a 160 mm de diámetro interno, con capacidad para 1000 mL, con una tapa que debe estar ajustada para retardar la evaporación y que permita la inserción de un termómetro, así como la toma de la muestra. El vaso, firmemente ajustado, debe estar parcialmente sumergido en un baño de agua y con un movimiento constante que mantenga la temperatura del medio de disolución a  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ . El aparato debe permitir la observación de la muestra.

El eje transmisor mide de 6.3 a 6.5 mm de diámetro, debe ser de acero inoxidable tipo 316 y girar suavemente sin bamboleo. Debe estar colocado en el centro del vaso, de tal manera que no quede a más de 2 mm de cualquier punto del eje vertical del vaso.

El regulador de velocidad de rotación, debe mantener la velocidad constante de acuerdo a lo indicado para cada producto (generalmente entre 25 y 150 r.p.m.) y con una variación de  $\pm 4\%$ . La canastilla consta de dos partes; la parte superior esta unida al eje transmisor del movimiento y es de acero inoxidable tipo 316 con un orificio de 2 mm de diámetro; se ajusta a la parte inferior por medio de tres grapas para permitir que se coloque la muestra en el interior de la canastilla y la sostenga firmemente, para que gire en forma concéntrica al eje del vaso durante la rotación; generalmente es de acero inoxidable tipo 316, soldado, formando un cilindro de  $36.8 \pm 3$  mm de alto por  $22.2 \pm 1$  mm de diámetro externo, con un borde angosto de hoja de metal alrededor de la tapa, de  $5.1 \pm 0.5$  mm de ancho, generalmente de malla #40.

La distancia entre el fondo del vaso y la canastilla debe mantenerse constante a  $25 \pm 2$  mm durante la prueba.

- **No 2:** El vaso, el baño de agua, el regulador de velocidad y el eje transmisor siguen las mismas especificaciones que para el aparato 1, excepto que el diámetro del eje transmisor debe ser de 9.4 a 10.1 mm. La hélice agitadora es una paleta de  $4 \pm 1$  mm de espesor y de  $19 \pm 0.5$  mm de alto, en forma de sección de un círculo de radio de  $41.5 \pm 1$  mm y cuerdas paralelas subentendidas de  $42 \pm 1$  mm y de 74 a 75 mm, quedando la sección más pequeña hacia abajo.

La distancia de la base de la paleta al centro del círculo imaginario es de  $35.8 \pm 1$  mm. La cuchilla pasa a través del diámetro del mango de modo que la sección de 42 mm de la misma quede perpendicular al final del mango, formando una unidad que puede estar

recubierta con un polímero de fluorocarbono o de cualquier otro material inerte. Durante la prueba se debe mantener una distancia de  $25 \pm 0.2$  mm entre la cuchilla y el fondo del vaso.

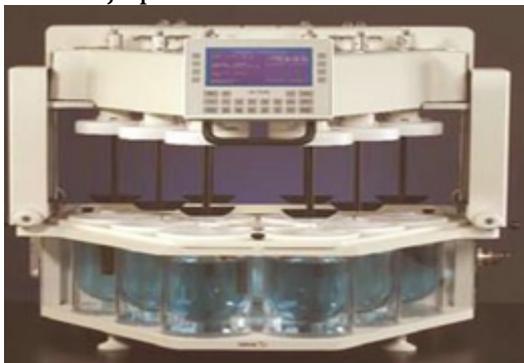
Para detener la muestra en el fondo del vaso y evitar que flote, se puede utilizar una espiral de material no reactivo como vidrio o alambre de acero inoxidable.



Montaje para calibración de Erweka



Aparato de disolución 2 de Erweka



Vankel VK 7025 de Varianinc

**Equipos de disolución de diferentes marcas**



**Aparato para disolución intrínseca (secuencia de montaje) Varianinc**

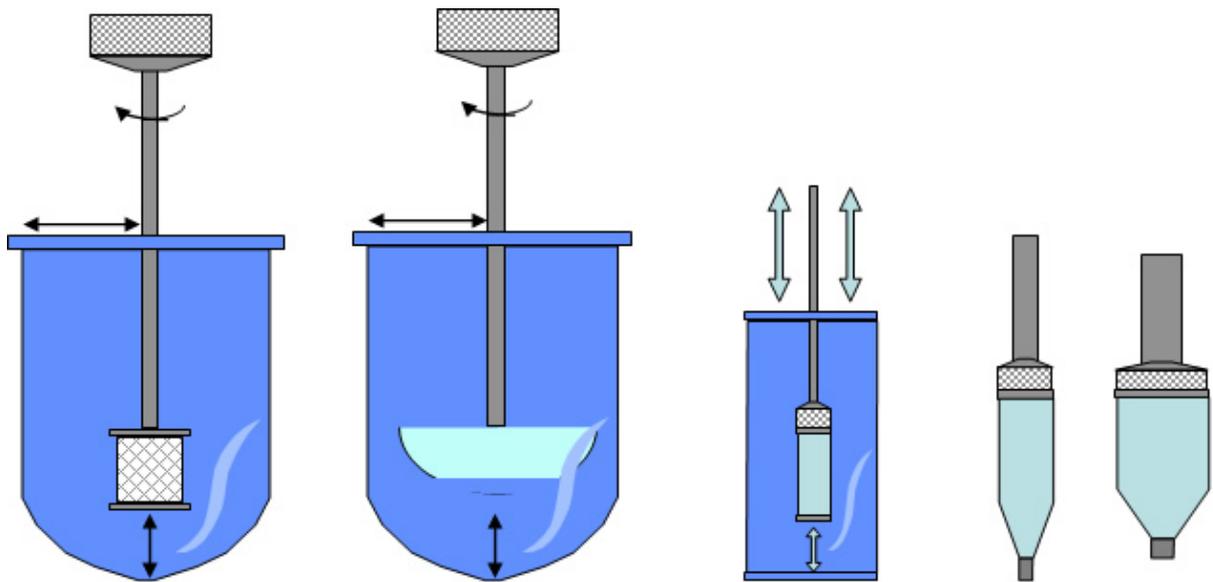


Aparato USP 4 (flujo continuo) de Erweka



Aparato USP 4 de Sotax

- **No. 3** El aparato 3 permite cambiar de pH automáticamente, las muestras se colocan en unos tubos de acrílico que cuentan con una membrana y que oscilan verticalmente dentro del medio de disolución en vasos de 250 mL. La prueba se realiza con 6 muestras independientes y la velocidad de oscilación puede variar de 5 hasta 40 ciclos por minuto.
- **No. 4** Consiste en 6 celdas independientes en las que se renueva constantemente el medio de disolución, se pueden emplear celdas de 12.6 mm y 22.0 mm y se puede emplear para polvos, supositorios, implantes. El flujo del medio se puede regular en el intervalo de 4.0 mL a 32 mL/minuto.



Esquema de los aparatos de disolución 1 canastilla; 2 paleta; 3 cilindro y 4 flujo continuo



Betatek Release Rate Tester8 Distek



Varian Inc BIO DIS III

### ■ Aparatos de disolución No. 3 cilindro reciproco

#### ■ Interpretación

A menos que la monografía del producto correspondiente indique una especificación especial, realizar la prueba con 6 muestras y ninguno de los resultados individuales deberá ser menor de  $Q + 5\%$ .

Si esto no se cumple, repetir la prueba con 6 muestras adicionales y el promedio de los doce resultados debe ser igual o mayor de  $Q$  y ninguno de los resultados individuales será menor de  $Q - 15\%$ . Si esto no se cumple, probar 12 muestras más y el promedio de las 24 determinaciones debe ser igual o mayor que  $Q$ , no más de 2 de las muestras tendrán resultado menor de  $Q - 15\%$  y ninguna determinación será menor de  $Q - 25\%$ . En donde  $Q$  es la cantidad del ingrediente activo disuelto, indicado para cada producto en su monografía, expresado en % de la cantidad indicada en el marbete; 5, 15 y 25%, son los porcentajes de la cantidad de principio activo indicada en el marbete.

Tabla Aparatos de disolución comúnmente empleados para evaluar formas farmacéuticas sólidas

Tipo de aparato	Empleo más común
Aparato 2 (paletas)	Primera elección
Aparato 1 (canastilla)	Para entéricos, polvos y cápsulas
Aparato 3 (cilindro reciproco)	Fármacos de baja solubilidad y la concentración de tensoactivo es excesiva
Aparato 4 (flujo continuo)	Entéricos, fármacos de baja solubilidad y cuando se requiere hacer cambios de medio



David Baum Acumen Pharma

Celdas de disolución para el aparato No. 4

■ Condiciones generales de las pruebas de disolución

Condición	Guía FDA (1997)	USP 22 (1990)
Aparato	1 o 2 y 3 <sup>o</sup> 4 si es necesario	1 o 2
Volumen	500, 900 o 1000	500 o 900 a veces 750 y 1000
Medio de disolución	Buffers pH 1.2 a 6.8 otros pH's sin exceder 8.0 No recomienda agua Usar tensoactivos para fármacos poco solubles como Laurel sulfato de sodio Aparato 3 o 4 en caso de multimedios	0.1 HCl, agua, acetatos, fosfatos, LSS
Agitación	Aparato 1 50-100 rpm Aparato 2 50-75 rpm	50 y 100 a veces 75 y 150
Tiempo	60 minutos	30-60 (20 metil dopa y 120 Metsucximida)
Q	80 %	75-85
Calibradores	Mínimo 2 veces al año Prednisona (desintegrante) Ac. Salicílico (no desintegrante)	
Validación	Calibradores químicos Degasificación Validación de PNO's Validación del método analítico	

Adición /año	Monografías lib. inmediata	Monografías lib. modificada	
		extendida	retardada
USP 18 NF 13 1970	6		
USP 19 NF 14 1975	12		
USP 20 NF 15 1980	60		
USP 21 NF 16 1985	400	1	
USP 22 NF 17 1990	462	18	5
USP 23 NF 18 1995	501	6	25
USP 24 NF 19 2000	552	26	14
USP 29 NF 24 2006	619	38	14

En 1978 la tableta de 50 mg de prednisona de Upjohn (desintegrante) y la tableta de 300 mg de ácido salicílico de Hoffman LaRoche (no desintegrante) se adoptaron por la USP como las tabletas calibradoras. En 1997 Upjohn discontinuo las tabletas de 50 mg de prednisona y la USP reemplazo las originales por unas de 10 mg. La tableta de prednisona demostró ser muy sensible a gases disueltos y al centrado de los vasos de disolución, la tableta de 10 mg también demostro ser estable por varios años y a dar resultados más bajos a lo largo del tiempo con el aparato de paletas.

La tableta de ácido salicílico demostró ser operacionalmente insensible a las perturbaciones de los aparatos 1 y 2.<sup>50</sup>

CLASE	SUBCLASE	EJEMPLOS
Tableteadoras	Por Gravedad	Colton (Vector) Manesty (Thomas Engineering) Stokes
	De potencia	Colton (Vector) Courtoy (AC Compacting) Fette Hata (Elizabeth Carbide) Kikusui Kilian Manesty (Thomas Engineering)
	Centrifuga	Comprima (IMA)
	De recubrimiento	Manesty (Thomas Engineering) Kikusui Kilian



Tableteadora Modul de GEA-Courtoy con contenedor tipo Bin en la parte superior, sostenido por un equipo de levantamiento desempolvadora y separador de tabletas defectuosas.

Un estudio reciente (2004) analizó cuáles excipientes se emplean con mayor frecuencia.

■ **Frecuencia de uso de los excipientes:**<sup>51</sup>

Excipiente	No. de productos medicinales	Otros productos
Esterato de magnesio	> 2,500	Alimentos y cosméticos
Lactosa	> 2,000	Alimentos
Celulosa microcristalina	> 1,500	Alimentos
Ácido estearico	> 1,000	Alimentos, cosméticos (jabón)
Dióxido de silicio	> 500	Pasta de dientes, abrasivos
Almidón carboximetil	> 500	Alimentos y cosméticos
Croscaramelosa de sodio	> 500	Alimentos
Gelatina	> 500	Alimentos, fotografías
Sacarosa	> 500	Alimentos
Talco	> 500	Alimentos y cosméticos
Goma acacia	> 250	Alimentos y cosméticos
Fosfato de calcio	> 250	Alimentos, pasta de dientes y abrasivos
Crospovidona	> 250	Alimentos (filtración de bebidas)
Glicerina	> 250	Alimentos y cosméticos
Hidroxipropilmetil celulosa	> 250	Alimentos y cosméticos
Povidona	> 250	Aditivos para alimentos
Dióxido de Titanio	> 250	Cosméticos, alimentos y pintura

■ **7.6 PROBLEMAS EN EL PROCESO DE COMPRESIÓN.**

■ **Tabletas con dureza superior a la especificada.**-Esto puede ser resultado de la adición inadecuada de aglutinante (concentración, método, orden de adición), y del desintegrante, exceso de presión durante la compresión.

■ **Laminado de tabletas.**-Es resultado de exceso de humedad, exceso de finos, falta de cohesión de las partículas, exceso de lubricantes, mezclado deficiente. Estos factores también pueden provocar valores altos de friabilidad.

■ **Tiempo de desintegración superior al especificado.**-Exceso de aglutinante, falta de desintegrante.

■ **% de disolución del fármaco inferior al especificado.**- Puede ser resultado de la adición inadecuada de aglutinante (concentración, método, orden de adición), y del desintegrante. Baja solubilidad del fármaco. Formación durante el proceso de fabricación de polimorfos poco solubles. Exceso de lubricantes.

■ **Contenido del fármaco fuera de especificaciones.**-Mezclado deficiente, variación en la distribución del tamaño de partícula de los componentes de la formulación.

■ **Variación de peso.**-Es resultado de una dosificación inadecuada de la matriz, como consecuencia de variación en la distribución del tamaño de partícula de los componentes de la formulación, pobre lubricación de la mezcla por comprimir, exceso de humedad de la mezcla, desajuste de la tableteadora.

## ■ 7.7 PROBLEMAS EN LA FABRICACIÓN DE COMPRIMIDOS<sup>52</sup>

■ **Tabletas: Problemas en la fabricación de tabletas:** Traducido de [http://www.pharmpedia.com/Tablet:Problems\\_in\\_tablet\\_manufacturing](http://www.pharmpedia.com/Tablet:Problems_in_tablet_manufacturing) <sup>(55)</sup>

Una tableta ideal debe estar libre de defectos visuales o funcionales. Los avances e innovaciones en la fabricación de tabletas no han disminuido los problemas que frecuentemente se presentan en producción, de hecho se han incrementado, principalmente por la complejidad de la maquinas tableteadoras y/o a la s demandas crecientes en calidad.

Un farmacéutico en producción encontrará un gran número de problemas durante la fabricación. Resolverlos requiere un profundo conocimiento de la formulación de tabletas así como del proceso de tableteado. La mayoría de los defectos son visuales y se deben a diferentes causas, exceso de polvos finos, humedad inadecuada en los gránulos o debido a fallas en los ajustes de la maquina tableteadora. Los defectos funcionales son debidos generalmente a fallas en la formulación. La solución de los problemas de fabricación requiere de un conocimiento interno del proceso de granulación y de compresión y este se adquiere solamente a través de un estudio exhaustivo y una amplia experiencia.

Aquí se discutirán las imperfecciones encontradas en las tabletas –con sus causas y sus remedios. Las imperfecciones son conocidas como DEFECTOS VISUALES y son relacionadas con imperfecciones de uno o más de los siguientes factores:

- Proceso de tableteado
- Excipientes
- Maquina

■ Los defectos relacionados con el proceso de tableteado son:

- **Capeado (Capping):** se debe a que hay aire atrapado en el granulado
- **Laminación (Lamination):** se debe a que hay aire atrapado en el granulado
- **Fractura (Cracking):** Se debe a la rápida expansión de la tableta cuando se usan punzones cóncavos profundos.

■ Los defectos relacionados con los excipientes son:

- Astillado (Chipping): se debe a que los gránulos están resacos
- Pegado (Sticking)
- Picado o picoteado (Picking)
- Binding: estos últimos problemas se deben a una cantidad excesiva de aglutinante en los gránulos o a gránulos húmedos.

- Defectos relacionados con más de un factor:

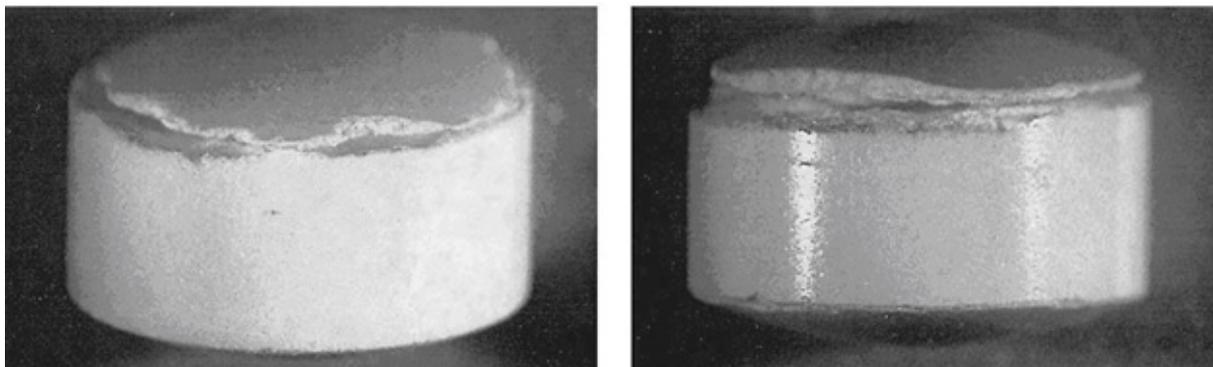
- **Moteado (Mottling):** se debe a uno más de estos factores: debido a un fármaco colorido, el cual tiene diferente color que el resto del material granular (relativo a los excipientes); mezclado inadecuado del granulado (relacionado al proceso); contaminación de granulado o de las caras del punzón. Manchas de aceite por el empleo de un lubricante oleoso.

- Defectos relacionados con la maquina:

- **Doble impresión:** esto se debe a la rotación libre de los punzones, los cuales tienen algún grabado en las caras de los punzones.

- **Capeado (1,5)**

“Capping” es el término empleado, cuando un segmento superior o inferior de la tableta se separa horizontalmente, parcial o completamente del cuerpo principal de la tableta y se desprende como un sombrero, durante la eyección de la tableta o durante el manejo posterior.



Drug Development and Industrial Pharmacy, 25(10), 1129–1135 (1999)

- **Razón:** el capeado es usualmente debido al aire atrapado en el compacto durante la compresión y la subsecuente expansión de la tableta en la eyección de la matriz.

CAUSAS RELATIVAS A LA FORMULACION	SOLUCIONES
1. Gran cantidad de finos en la granulación	Remueva algunos o todos los finos que pasen de la malla 100 a la 200
2. Granulado muy seco o con muy baja humedad (presentando perdida de la propiedad de aglutinación)	Humecte los gránulos adecuadamente. Adicionando excipientes giroscópicos, por ejemplo: sorbitol, metil celulosa o PEG 4000
3. Secado no homogéneo de los gránulos	Seque el granulado adecuadamente
4. Cantidad insuficiente de aglutinante o aglutinante inadecuado	Aumente la cantidad de aglutinante o adicione aglutinante en seco como almidón, pregelatinizado, goma acacia, sorbitol en polvo, PVP, sílice hidrofílica o azúcar en polvo
5. Cantidad insuficiente de lubricante o inadecuado	Incremente la cantidad de lubricante o Cambie el lubricante
6. Granulado demasiado frío para comprimir	Comprimir a temperatura ambiente
CAUSAS RELATIVAS AL EQUIPO	SOLUCIONES
1. Matrices mal pulidas	Pulir las matrices punzones adecuadamente. Investigar otros aceros u otros materiales
2. Punzones cóncavos profundos o borde biselado de los punzones	Use punzones planos
3. El punzón inferior permanece debajo de la matriz durante la eyección	Ajuste la altura del punzón inferior
4. Ajuste incorrecto de la cuchilla de expulsión	Ajuste la cuchilla para una correcta expulsión
5. Alta velocidad de la maquina	Reducir la velocidad, aumentando el tiempo de compresión

### ■ Laminación/ laminado (1,5)

Laminación es la separación de la tableta en dos o más capas distinguibles

- **Razón:** Aire atrapado durante la compresión y subsecuente liberación en la eyección. La condición se exagera a altas velocidades de la maquina.



CAUSAS RELATIVAS A LA FORMULACION	SOLUCIONES
1. Materiales oleosos o cerosos en la formulación	Modifique el proceso de mezclado. Adicione un adsorbente o absorbente
2. Demasiado lubricante hidrofóbico (estearato de magnesio)	Use menor cantidad de lubricante o cambie el tipo de lubricante
CAUSAS RELATIVAS AL EQUIPO	SOLUCIONES
1. Rápida relajación de la región periférica de la tableta, al expulsarla de la matriz	Use matrices biseladas, por ejemplo en la parte superior que tengan un ángulo de 3° a 5°
2. Descompresión rápida	Use una etapa de pre compresión. Reduzca la velocidad de la maquina y reduzca la presión de compresión final

### ■ Astillado (Chipping) (1)

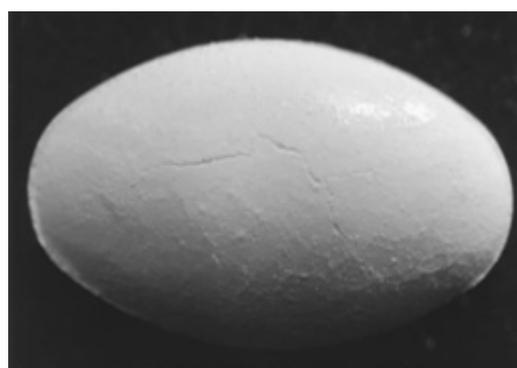
Astillado 'Chipping' se define como la ruptura de las aristas de la tableta, mientras la tableta sale de la maquina o durante el manejo posterior incluyendo el recubrimiento.

- **Razón:** Ajustes incorrectos de la maquina, especialmente en la expulsión de la tableta.

CAUSAS RELATIVAS A LA FORMULACION	SOLUCIONES
1. Pegado en la cara de los punzones	Seque los gránulos adecuadamente o aumente lubricación
2. Gránulos muy secos	Humecte los gránulos. Adicione sustancias higroscópicas
3. Demasiado aglutinante causa astillado en la base de la tableta	Optimice la aglutinación, o use aglutinantes en seco.
CAUSAS RELATIVAS AL EQUIPO	SOLUCIONES
1. Estrías o ranuras de la matriz desgastada durante la compresión	Pulir el extremo de la matriz, invertirlo o colocar otro
2. El centro de la matriz es más ancho que los extremos (matriz en forma de barril)	Pulir la matriz para hacerla cilíndrica
3. Un lado del punzón girado hacia adentro (diferente desgaste).	Pulir las caras de los punzones
4. Concavidad muy profunda para comprimir adecuadamente	Reducir la concavidad de las caras de los punzones. Usar punzones planos.

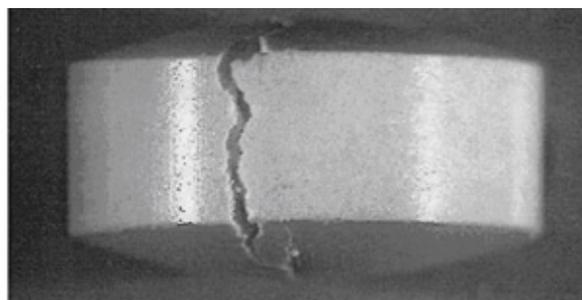
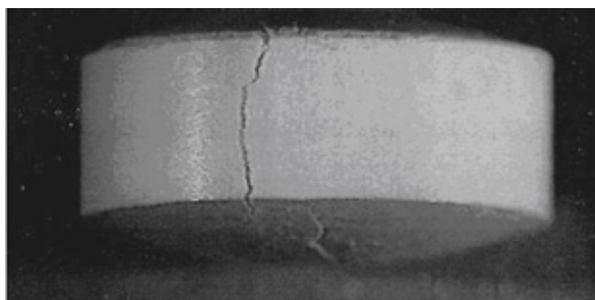
### ■ Grietas (Cracking) (1)

Pequeñas, grietas observadas en la parte superior o inferior de la superficie central de la tableta, o en raras ocasiones en la cara lateral.



Drug Development and Industrial Pharmacy, 26(5), 489-497 (2008)

- **Razón:** Se observan como resultado de una rápida expansión de las tabletas, especialmente cuando se usan punzones cóncavos profundos.



Drug Development and Industrial Pharmacy, 25(10), 1129–1135 (1999)

CAUSAS RELATIVAS A LA FORMULACION	SOLUCIONES
1. Gránulos muy grandes	Reducir tamaño de gránulo. Adicionar finos.
2. Gránulos muy secos	Humecte los gránulos adecuadamente y adicione cantidad suficiente de aglutinante.
3. Las tabletas se expanden	Mejore la granulación. Agregue aglutinantes secos.
4. Granulado muy frío.	Comprima a temperatura ambiente.
CAUSAS RELATIVAS AL EQUIPO	SOLUCIONES
1. La tableta se expande en la eyección debido al aire atrapado.	Use matriz biselada.
2. Concavidades profundas causan fracturas al remover la tableta	Use salidas especiales.

### ■ Pegado (Sticking / Filming) (1)

El pegado se refiere a que el material de la tableta se adhiere a la pared de la matriz. Filming es otra forma de pegado pero debida a exceso de humedad en el granulado.

- **Razón:** Secado inadecuado o lubricado inadecuado de los gránulos.

CAUSAS RELATIVAS A LA FORMULACION	SOLUCIONES
1. Gránulos no secados correctamente.	Seque los gránulos correctamente. Haga el análisis de humedad para determinar límites.
2. Baja lubricación o incorrecta.	Aumente o cambie el lubricante.
3. Demasiado aglutinante	Reduzca la cantidad de aglutinante o utilice otro aglutinante.
4. Material granular higroscópico	Modifique la granulación y comprima bajo humedad controlada.
5. Materiales aceitosos o cerosos	Modifique el proceso de mezclado. Agregue un absorbente.
6. Gránulos demasiado suaves o débiles.	Optimice la cantidad de aglutinante y la

CAUSAS RELATIVAS AL EQUIPO	SOLUCIONES
1. Concavidad demasiado profunda para la granulación.	Reduzca la concavidad al grado óptimo.
2. Baja presión.	Aumente la presión.
3. Compresión demasiado rápido.	Reduzca la velocidad.

■ **Picado o picoteado (Picking) (1)**

Picado o picoteado 'Picking' es el término empleado cuando una pequeña cantidad de material de la tableta es removido de la superficie de la tableta por adherirse a la cara del punzón.

El problema es más frecuente en el punzón superior que en inferior. El problema empeora, al fabricar tabletas en varias ocasiones en este punzón debido a que cada vez más material se sigue agregando y pegando en la cara del punzón.



- **Razón:** Picking es un problema particular cuando los punzones tienen letras grabadas o realzadas, también cuando el granulado es secado incorrectamente.

CAUSAS RELATIVAS A LA FORMULACION	SOLUCIONES
1. Humedad excesiva en gránulos.	Seque correctamente los gránulos, determine el límite óptimo.
2. Lubricación demasiado pequeña o incorrecta.	Aumente lubricación; use sílicio coloidal como 'agente deslizante', así el material no se adhiere a la cara del punzón.
3. Materiales de bajo punto de fusión, se reblandecen por el calor de compresión causando picado o picoteado (Picking).	Adicione materiales de alto punto de fusión. Use lubricantes de alto punto de fusión.
4. Fármacos de bajo punto de fusión en alta concentración.	Refrigere el granulado e incluso la tableteadora.
5. Granulado "caliente" al comprimir.	Comprima a temperatura ambiente. Enfríe el area antes de comprimir.
6. Demasiado aglutinante.	Reduzca el aglutinante, cámbielo o use aglutinantes en seco.

CAUSAS RELACIONADAS A LA MAQUINA (MATRICES, PUNZONES Y TABLETEADORA)	SOLUCIONES
1. Punzones rugosos o rayados.	Pulir la cara de los punzones.
2. Letras grabadas o realzadas en los punzones como B, A, O, R, P, Q, G.	Diseñe las letras tan grandes como sea posible. Cromar las caras de los punzones para producir una superficie suave y no-adherente.
3. Bisel o líneas divisorias muy profundas.	Reducir profundidad y agudeza.
4. Presión aplicada insuficiente; tabletas muy suaves.	Aumente presión hasta el óptimo.

### ■ Binding (1)

'Binding' en la matriz, es el término empleado cuando las tabletas se adhieren, aferran (seize) o desgarran o rasgan (tear) en la matriz. Se forma una película en la matriz y se forzó la eyección de la tableta por obstrucción (hindered). Cuando es excesivo, la pared de la tableta se rompe y esta puede desmoronarse.



- **Razón:** Binding es debido a una cantidad excesiva de humedad en los gránulos, falta de lubricación y/o al empleo de matrices desgastados.

CAUSAS RELATIVAS A LA FORMULACION	SOLUCIONES
1. Gránulos muy húmedos y extrusión alrededor de l punzón inferior.	Seque adecuadamente.
2. Lubricante Insuficiente o inadecuado.	Aumente el lubricante o use uno más efectivo.
3. Gránulos muy gruesos (grandes).	Reduzca tamaño de granulo, adiciones, y aumente cantidad de lubricante.
4. Gránulos muy duros para que el lubricante sea efectivo.	Modificar la granulación. Reducir tamaño de gránulo.
5. Granulado muy abrasivo y cortante en la matriz.	Si el granulado es grueso, reducirlo. Use matrices mas resistentes.
6. Granulado "caliente", se adhiere a la matriz	Bajar temperatura. Aumentar apertura si es por extrusión.
CAUSAS RELACIONADAS A LA MAQUINA (MATRICES, PUNZONES Y TABLETEADORA)	SOLUCIONES
1. Matrices poco pulidas.	Pulirlas adecuadamente.
2. Matrices rugosas debido a erosión o corrosión.	Investigue otros aceros o otros materiales o modifique el granulado.
3. Matrices pequeñas. Con apertura reducida.	Seleccione el tamaño adecuado. Aumente la apertura.
4. Demasiada presión en la tableteadora.	Reducir presión. Modifique el granulado.

### ■ Moteado (Mottling) (1)

El moteado 'Mottling' es un término usado para describir una distribución desigual del color en una tableta, con manchas mas oscura o mas claras en la superficie de la tableta

- **Razón:** Una causa del moteado puede ser un fármaco de color, por lo que dicho color difiere del color de los excipientes usados en el granulado.

CAUSAS	SOLUCIONES
1. Un fármaco con color es usado con excipientes incoloros o blancos.	Use un colorante adecuado.
2. Un colorante migra en la superficie del granulado durante el secado.	Cambie el solvente, cambia el aglutinante, disminuya la temperatura de secado y use un tamaño de partícula menor.
3. Mezclado inadecuado del colorante, especialmente en compresión directa.	Mezcle adecuadamente y disminuya tamaño de partícula para prevenir segregación.
4. Mezclado inadecuado de una solución colorida de aglutinante.	Incorpore e colorante seco durante el mezclado, después adicione polvos adhesivos como acacia o tragacanto y mezcle bien y finalmente adicione el líquido de granulación.

### ■ Doble impresión (1)

‘Doble Impresión’ envuelve solo aquellos punzones, que tienen un grabado en su superficie.

- **Razón:** Al momento de la compresión, la tableta recibe la impresión del punzón. Actualmente, en algunas tableteadoras, el punzón inferior cae libremente y se mueve sin control en una distancia corta antes de iniciar el ascenso para la eyección y empujar la tableta fuera de la matriz, durante este trayecto, el punzón rota y en este momento hace una nueva impresión en la base de la tableta, causando una ‘Doble Impresión’. Si el punzón superior no es controlado, este puede rotar durante la etapa final de la compresión y crear una doble impresión.

CAUSA	SOLUCION
1. Libre rotación de alguno de los punzones durante la eyección.	-Fije el punzón para prevenir su rotación. -Las tableteadoras nuevas tienen dispositivos anti giro, lo cual previene la rotación.

■ 7.8 PROBLEMAS TABLETAS CONVENCIONALES<sup>53</sup>

- ¿Qué método de manufactura puede ser usado para combinar dos fármacos incompatibles en una misma tableta?
  1. Recubrimiento de azúcar
  2. Recubrimiento de película
  3. Recubrimiento entérico
  4. *Compresión en capas*
- La solidificación en tabletas moldeadas depende de:
  1. Las fuerzas de compactación
  2. *Puentes cristalinos formados durante el secado*
  3. La solubilidad del fármaco
  4. El flujo de los polvos
- Una desventaja de las tabletas comprimidas como forma de dosificación es:
  1. *Presenta cambios físicos durante la compresión*
  2. Son difíciles de transportar
  3. La liberación no puede ser controlada
  4. No pueden producirse uniformemente
- Pacientes que no pueden ingerir tabletas entéricas deben:
  1. Moler la tableta antes de ingerirla
  2. Disolver la tableta antes de beberla
  3. Tratar de ingerirla sin agua
  4. *Consultar al farmacéutico por otra alternativa*
- Para que un fármaco sea absorbido en el tracto gastrointestinal, el fármaco necesita estar:
  1. Recubierto antes de tabletear
  2. *En solución*
  3. Desintegrado
  4. En suspensión
- Tener una velocidad de flujo de los polvos asegura que después de tabletear
  1. *Se produzcan tabletas de peso uniforme*
  2. El fármaco se libere más rápidamente
  3. Las moléculas de fármaco se deformen adecuadamente
  4. Se produzcan tabletas con superficie suave
- ¿Cual de los siguientes excipientes se agrega a una formulación para proporcionar tener un peso adecuado para tabletear?
  1. Aglutinante
  2. *Diluyente*
  3. Lubricante
  4. Desintegrante
- Un mezclado completo del estearato de magnesio con un granulado provoca:
  1. *Disminución de la dureza*
  2. Aumento en la dureza
  3. Aumento de la disolución
  4. Aumento de la desintegración
- Sílice fumada no se emplea en tabletas como:
  1. *Diluyente*
  2. Deslizante
  3. Lubricante
  4. Adsorbente

- La operación de mezclado donde partículas de fármaco micronizado son distribuidas uniformemente entre las partículas del diluyente se denomina:
  1. Mezcla reactiva
  2. *Mezcla ordenada*
  3. Mezcla desordenada
  4. Mezcla aleatoria
- De acuerdo con los índices de Hiestand, un alto índice de deformación para un material significa:
  1. Se forman tabletas mas duras
  2. Se forman tabletas menos frágiles
  3. Se forman tabletas con superficie suave
  4. *Se forman tabletas más débiles*
- Durante la primera parte de la compactación las partículas sufren:
  1. Deformación irreversible
  2. *Deformación elástica*
  3. Deformación rígida (brittle)
  4. Deformación plástica
- ¿Cuál de las siguientes propiedades no es IDEAL para un granulado para tabletas?
  1. Distribución uniforme de componentes
  2. Forma cercana a la esférica
  3. *Gran cantidad de finos*
  4. Withstand alta presión de compactación
- ¿Cuál de los siguientes excipientes puede emplearse como aglutinante en una granulación?
  1. Estearato de magnesio
  2. *Mucílago de almidón*
  3. Sílice fumada
  4. Isopropanol
- Para proteger a un fármaco sensible a la humedad, las tabletas son empacadas con:
  1. Lana de algodón
  2. Sílice fumada
  3. *Desecante*
  4. Empaque de aluminio
- ¿Cuál de los siguientes factores no afecta la velocidad de disolución de un fármaco en tableta?
  1. Tamaño de partícula
  2. Solubilidad del fármaco
  3. Dureza de la tableta
  4. *Uniformidad de peso*
- ¿Cuál es considerado como un buen intervalo de dureza (resistencia a la ruptura) para tabletas no recubiertas?
  1. 1 a 2 kg
  2. 4 a 6 N
  3. *4 a 6 kg*
  4. 70 a 90 N
- ¿Qué factores de la formulación afectan negativamente la velocidad de liberación del fármaco en comprimidos?
  1. Estabilidad química baja
  2. *Baja área efectiva del fármaco*
  3. Alta solubilidad acuosa del aglutinante
  4. Ausencia de polimorfismo

- ¿Cuál de las siguientes evaluaciones para tabletas NO es una prueba farmacopeica?
  1. *Dureza*
  2. Desintegración
  3. Disolución
  4. Uniformidad de contenido

Traducido de Theory and Practice of Contemporary Pharmaceutics by [Tapash K. Ghosh](#), [Bhaskara R. Jasti](#) CRC

#### ■ COMPRIMIDOS:

Usted es un experimentado formulador, al que frecuentemente llaman par hacer lotes clínicos para los estudios de fase 1 de nuevos fármacos. Al final de este estudio ha desarrollado la siguiente formulación base, que emplearía usted si el contenido de fármaco es menor al 10%

Almidón de maíz	150g
Lactosa	1800g
Almidón de maíz para pasta	50g
Crospovidona	2%
Estearato de Mg.	0.5%

- Esta formulación base es hecha de la misma forma que una granulación húmeda. En que momento adicionaría la crospovidona y el estearato de magnesio. 1) antes de adicionar la pasta de almidón, 2) después de adicionar la pasta de almidón, 3) después de secar el granulado o 4) después de secar y moler ligeramente el granulado.
- Se solicito hacer unas tabletas de 10 mg de fármaco en un punzón de ¼". Este punzón permite hacer tabletas de pesos entre 100 y 185 mg y con grosor aceptable. Si el fabricante proporciona 300 g de fármaco.
  - 1) Proponga la formulación en mg por tableta
  - 2) La cantidad e ingredientes del lote clínico y el número de tabletas en el lote en función del peso de la tableta.
- Después de hacer la granulación encuentra que la formulación no fluye adecuadamente. ¿Qué solución propondría?
- La solución para el flujo funciona, pero ahora encuentra que el tiempo de desintegración es muy largo. ¿Qué solución propondría?
- La solución para la desintegración funciona y pudo fabricar el lote de tabletas. ¿Cuál es la formulación final por tableta? ¿Qué cantidades uso para el lote clínico? (recuerde que tiene 300 g de fármaco)
- ¿Qué instrucciones modifiko del manejo de la tableteadora al pasar del inciso c) al e)?

Traducido de *Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms* by Jens T. Carstensen Informa Healthcare

#### RESPUESTA

- La respuesta correcta es la 4. el desintegrante no debe ser granulado, porque lo que se requiere es que el liquido de disolución penetre en los poros de la tableta e interactúe directamente con el desintegrante (crospovidona) de manera que se hinche y rompa la tableta. Los desintegrantes adicionan polvos finos a la formulación y en algunas ocasiones es necesario agregar un poco de desintegrante antes de granular, por lo que hay casos en los que el desintegrante es mantenido "internamente". Este permanece activo aun cuando se granula. El estearato de Mg. No debe ser cubierto por el liquido de granulación, ya que debe actuar directamente en contacto con los punzones.

- Los primeros tres ingredientes de la fórmula suman 2000g. por lo que sus porcentajes en la formulación son: almidón de maíz 7.5%, lactosa 90% y pasta de almidón de maíz 2.5%. Si el peso final es de 160 mg debe considerarse que "x" cantidad de fármaco más los tres primeros ingredientes viene dada por  $102.5x = 160$  donde  $x = 156.1$  mg. De estos 156.1 mg se restan los 10 de fármaco, quedando 146.1 que corresponde a los 3 primeros ingredientes. Finalmente la formulación quedara de la siguiente forma:

fármaco	10 mg
almidón de maíz	10.9575mg
lactosa	131.49 mg
pasta de almidón	3.6525
total	156.1mg
crospovidona	3.122 mg
Estearato de Mg.	0.7805
Total	160.0025mg

Si se cuenta con 300 g de fármaco entonces 10 mg en cada tableta darán 30,000 tabletas.

- Se adiciona un deslizante como el talco en 1% o se regranula para eliminar finos
- Adicione más desintegrante (crospovidona) en 1% adicional
- La fórmula con el talco y la crospovidona cambio en un 3%
- Si el material es regranulado, para el próximo lote, debe de cambiarse la cantidad de pasta de almidón, al igual que la cantidad e agua.

Los siguientes datos fueron obtenidos durante una prueba de disolución intrínseca. El disco presenta 1 cm<sup>2</sup> de área, la solubilidad del fármaco es de 100 mg/ml. La velocidad del aparato es de 50 rpm y el volumen de disolución es de 900 ml. Calcule la constante de velocidad de disolución intrínseca, en unidades de cm/min:

Tiempo (minutos)	10	20
mg disueltos	10	15

*Traducido de Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms by Jens T. Carstensen Informa Healthcare*

RESPUESTA:

La forma integrada de la ecuación de disolución es

$$\ln\left[1 - \left(\frac{C}{S}\right)\right] = -\left(\frac{KA}{V}\right)t \quad \text{o} \quad \ln[S - C] = \ln[S] - \left(\frac{KA}{V}\right)t$$

Al graficar los datos, la pendiente es  $-\left(\frac{KA}{V} = -0.00813\right)$ , y si  $A = 1$  cm<sup>2</sup> y  $V$  son 900 ml, despejando  $K = 900 * 0.00813 = 7.2$  cm/min

Si la velocidad es aumentada a 100 rpm, en que proporción aumenta la velocidad de disolución.

RESPUESTA:

De acuerdo con la ecuación de Levich

$$\left(\frac{1}{A}\right) \frac{dM}{dt} = qD^{2/3} \omega^{1/2} \nu^{-1/6} S$$

Donde  $q$  = un a constante con valor de 0.62,  $D$  es el coeficiente de difusión,  $\nu$  es la viscosidad cinemática y  $\omega$  es la velocidad de rotación.

Como todos los parámetros permanecen constantes, salvo la velocidad de rotación. La constante de velocidad deberá ser mayor en una proporción de  $2^{1/2} = 1.4$

Usted trabaja para un fabricante de excipientes de industria farmacéutica. Y han desarrollado un nuevo carbohidrato grado alimenticio con densidad de 1.25 g/cm<sup>3</sup> y que presenta un gran potencial como excipiente de compresión directa (expresado en kg fuerza/cm<sup>2</sup>) y midiendo el volumen de la tableta. Los resultados obtenidos son:

Presión (kg fuerza/cm <sup>2</sup> )	volumen (cm <sup>3</sup> )
2000	0.9
4000	0.5

*Traducido de Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms by Jens T. Carstensen Informa Healthcare*

a) ¿Cuál es valor umbral? Muestre como hace este cálculo y las unidades. Al determinar la dureza de las tabletas a diferentes presiones obtuvo:

Presión	Dureza	Grosor
Kg fuerza/cm <sup>2</sup>	kP	mm
2000	4	9
3000	6	
4000	8	
5000	10	5
7000	11	6.8

b) dibuje el perfil de dureza vs presión y explique la forma de la curva

c) el grosor obtenido a 7000 kg fuerza/cm<sup>2</sup> de presión cambia su percepción acerca del valor estimado del valor umbral

d) si el valor umbral del excipiente de su competidor mas importante es de 1000, ¿considera usted que el valor umbral de su carbohidrato tiene alguna ventaja comercial sobre su competidor?

e) en un experimento usted obtiene las siguientes velocidades de flujo en un equipo con diámetro de ¼" a partir de diferentes tamaños de partícula de su material:

Tamaño en mm	100	200	300	400	500
Flujo en g/s	1	4	6	9	10

Si usted cree que el material sería capaz de emplearse en una tableteadora de alta velocidad haciendo 30,000 tabletas con peso promedio de 500 mg en una hora, usando tolvas de 5" de diámetro, ¿Cuál sería el tamaño de partícula que recomendaría? En sus cálculos considere el largo de la tolva en 31.4 cm, el diámetro del disco con las matrices de 50 cm y considere que la maquina tiene 60 punzones

#### RESPUESTA

a) densidad aparente a 2000 es  $0.5 \text{ g} / 0.9 \text{ cm}^3 = 0.55$ , porosidad =  $0.56 \ln \text{ porosidad} = -0.58$   
 densidad aparente a 5000 es  $0.5 \text{ g} / 0.5 \text{ cm}^3 = 1.0$ , porosidad =  $0.2 \ln \text{ porosidad} = -1.61$   
 gráfico de Heckel pendiente =  $(1.61 - 0.58) / (5000 - 2000) = 3.4 \times 10^{-4} = 1 / (3\sigma)$ , entonces  $\sigma = 971 \text{ kg fuerza}$

Una mezcla de polvos con fármaco y excipientes de compresión directa es compactada en un compactador de rodillos y molida posteriormente. Parte del material es comprimido en tableta y otra parte es colocada en cápsulas. Ambos son sometidos a la prueba de disolución obteniéndose los siguientes resultados:

Cápsula

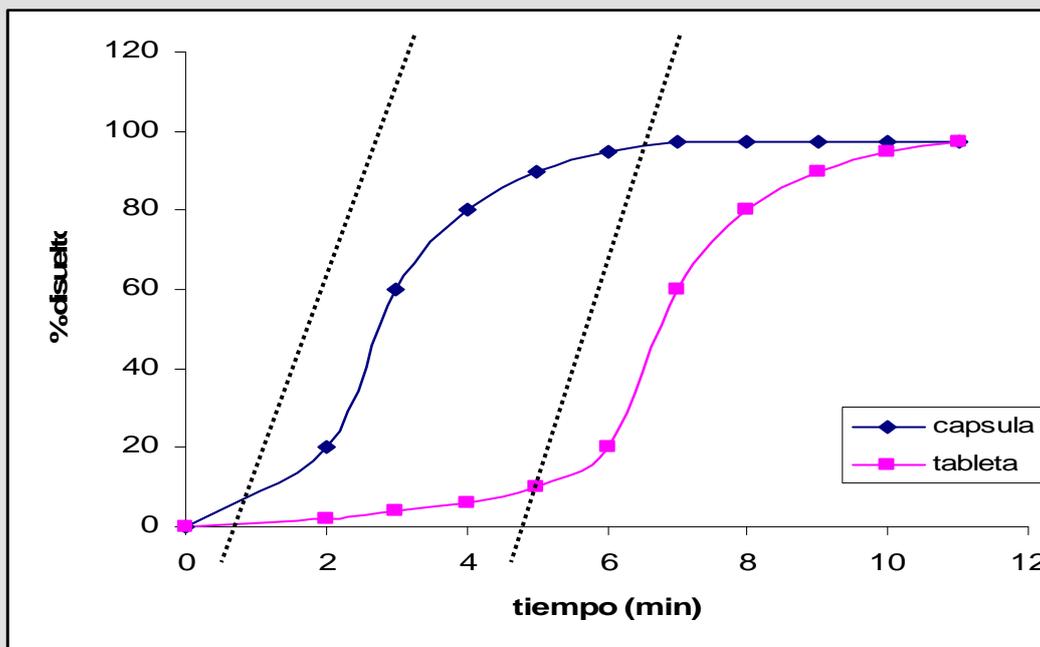
Tiempo (min)	0	2	3	4	5	6	7
% disuelto	0	20	60	80	90	95	97.5

Tableta

Tiempo (min)	0	6	7	8	9	10	11
% disuelto	0	20	60	80	90	95	97.5

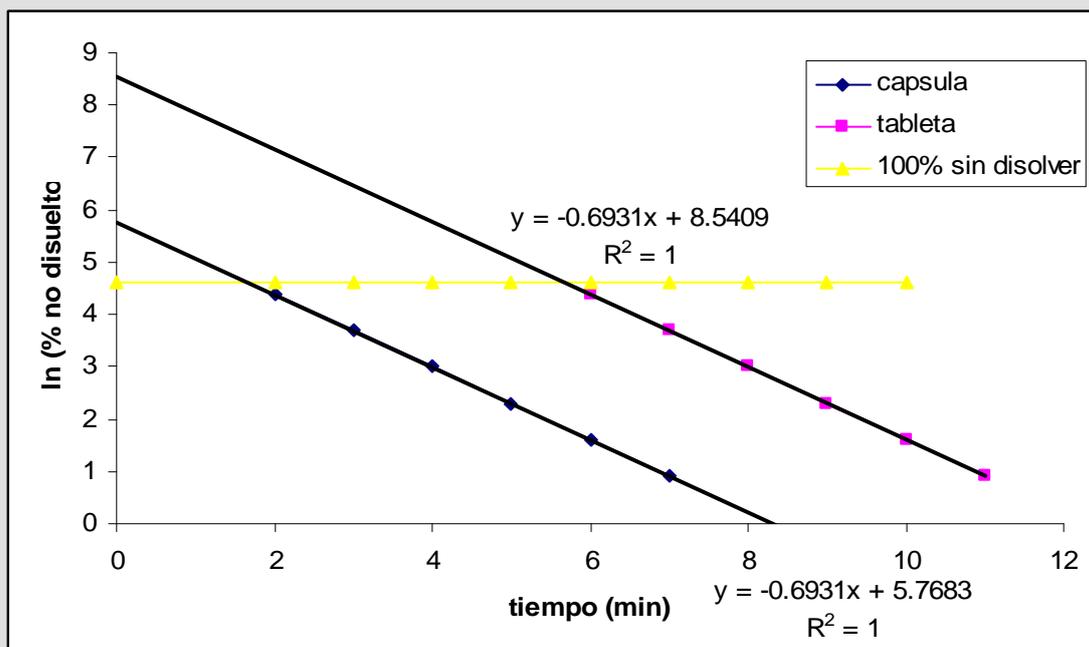
- Calcule los tiempos de inicio de latencia (gráficamente o matemáticamente)
- Aunque una tableta no desintegre en partículas idénticas a las que fue fabricada. El tipo de fabricación empleada en este problema favorece que se parezcas mucho. Por lo que se puede suponer que las partículas tendrán la misma forma y el mismo tamaño que las empleadas para hacer la tableta. Basados en lo anterior, estime el tiempo de humectación para la cápsula y el tiempo de humectación y el tiempo de desintegración de la tableta. Asuma que el tiempo de humectación para la cápsula y la tableta es el mismo.

RESPUESTA



Si se extrapolan las curvas hacia el eje de las x se pueden obtener los tiempos de latencia 2 min para la cápsula y 6 min para la tableta.

Matemáticamente se obtiene la información graficando ln de % NO disuelto contra tiempo y determinar en que momento se tiene el 100% sin disolver



Para la cápsula el tiempo de latencia corresponde con el tiempo de humectación. Así que para

que el líquido penetre y desintegre la tableta se requieren 4 minutos.

### GRANULACIÓN

Se llevo a cabo una granulación y el granulado se mete en un horno de charolas a 50°C. Los resultados de peso se determinaron a diferentes tiempos y se pueden ver en la siguiente tabla

Tiempo (hrs)	Peso total	Peso-2409 (gramos de agua, Y)	Ln[Y]
0	3000	591	6.382
3	2664	255	5.541
6	2519	110	4.700
9	2457	48	3.871
12	2430	21	3.045
15	2417.8	8.8	2.175
18	2412.8	3.8	1.335
21	2410.7	1.7	0.531
24	2409.7	0.7	-0.357
48	2400*		
60	2390*		
96	2380*		

\* material excesivamente secado

¿Cuál es el tiempo de secado recomendado y como se puede obtener matemáticamente?

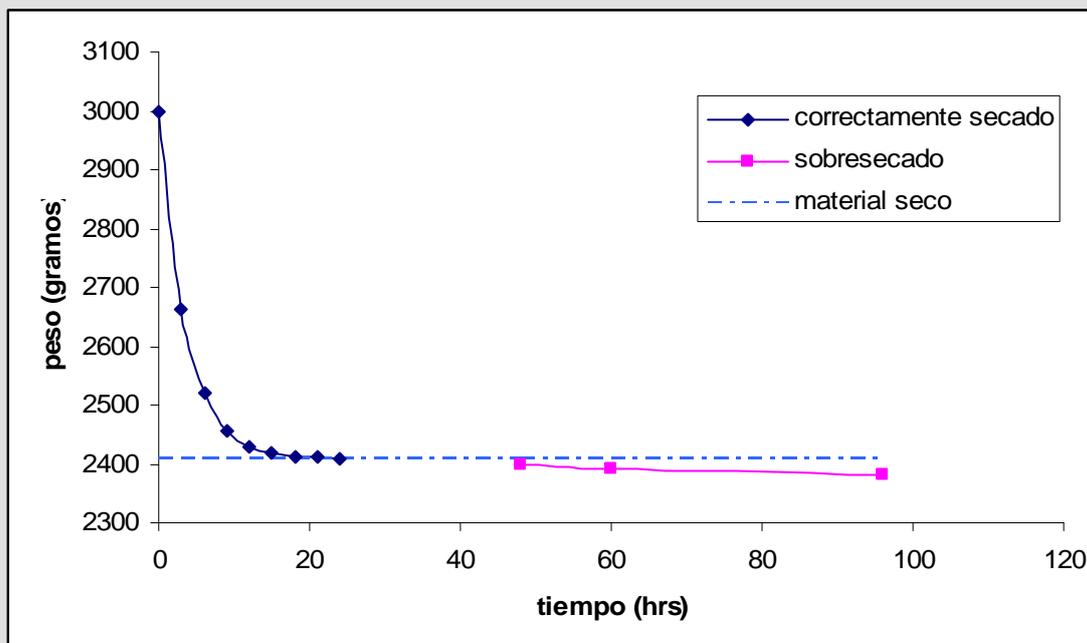
*Traducido de Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms by Jens T. Carstensen Informa Healthcare*

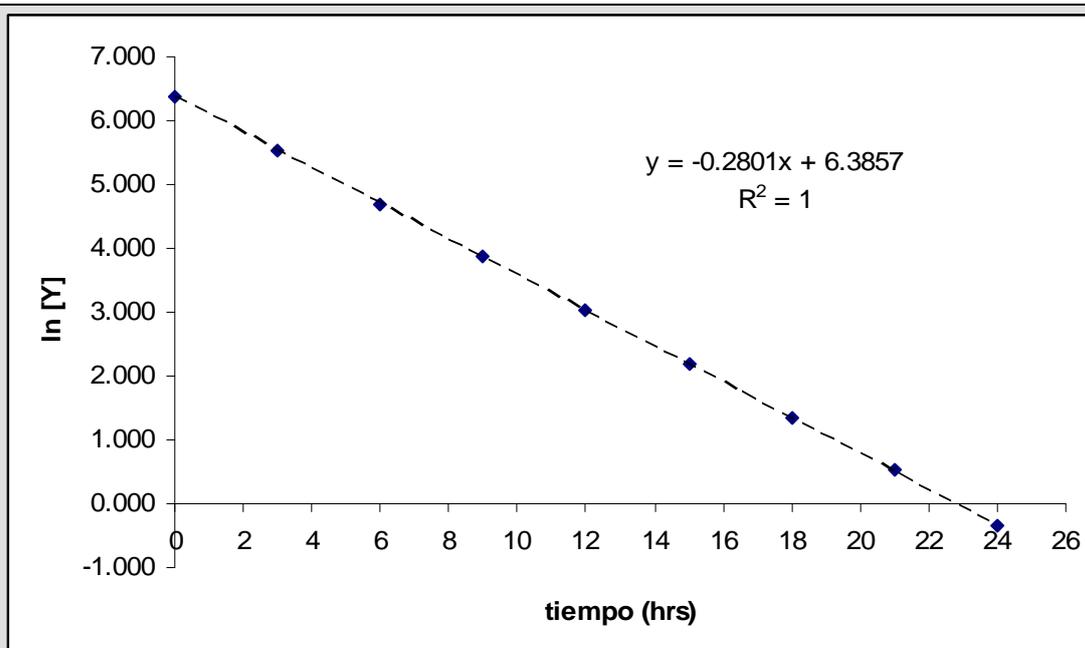
### RESPUESTA

De la tabla se puede observar que entre 24 y 48 horas el peso disminuye debajo de 2409 (el cual es el peso adecuado del material seco), entonces 24 horas será el tiempo máximo de secado.

Al graficar el logaritmo de la cantidad de agua contra tiempo se observa como la cinética de secado obedece la ecuación:

$$\ln[Y] = \ln[Y_0] - Kt$$





Una granulación es hecha con los siguientes componentes

Almidón de maíz (con 7% de humedad)	15%
Celulosa microcristalina (con 5% de humedad)	20%
Lactosa (con 4% de humedad)	35%
Fármaco (anhidro)	30%

Todos los porcentajes son en gramos de agua por 100g de sólido. ¿Cuál de be ser la especificación de humedad para el granulado final después del secado?

Almidón de maíz	7 x 0.15	1.05
Celulosa microcristalina	5 x 0.20	1.0
Lactosa	4 x 0.35	1.4
Fármaco	0 x 0.30	0
total		3.45%

Se emplearon 40 g de agua para granular 600 g de sólidos y posteriormente se secaron. Después de 8 horas de secado el peso es de 620 g. ¿Cuál es la constante de velocidad de secado?

Considerando que debe restar 600 g para calcular el contenido de agua en la mezcla.

*Traducido de Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms by Jens T. Carstensen Informa Healthcare*

$$\ln \left[ \frac{20 - 0}{40 - 0} \right] = -k * 8$$

$$\text{Entonces } k = \frac{0.693}{8} = 0.085 \text{ hr}^{-1}$$

1.- Una buena mezcla efervescente incluye ácido cítrico y ácido tartárico en proporción 1:2 y se lleva a cabo una reacción 1:1 con bicarbonato de sodio para hacer la efervescencia. ¿Qué cantidad de cada excipiente se requiere para fabricar 94 g de mezcla efervescente?

## RESPUESTA

1g de ácido cítrico reacciona con 1.2 g de bicarbonato

1 g de ácido tartárico reacciona con 1.12 g de bicarbonato

En la mezcla 1:2 se requieren 2.24 g de bicarbonato

Entonces la relación final es 1:2:3.44 (cítrico: tartárico: bicarbonato)

Si se deja cierta cantidad de ácidos sin reaccionar para que actúen como saborizante y se de donde la proporción disminuyendo bicarbonato queda finalmente 1:2:3.4 y se requieren finalmente

14.67 g de ácido cítrico

29.38 g de ácido tartárico

49.94 g de bicarbonato de sodio

*Traducido de Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms by Jens T. Carstensen Informa Healthcare*

Para tabletas de Flufenacina HCl, la prueba de disolución pide un valor de Q de 75% en 45 minutos, en el aparato 1 a 100 rpm y el medio de disolución es HCl 0.1 N 900 mL.

Se hizo la disolución de un lote de tabletas y se obtuvieron los siguientes resultados:

ETAPA	Muestras	% disuelto					
S1	6	75	80	82	85	86	83
S2	6	80	59	83	85	86	84
S3	12	64	78	79	85	83	81
		80	83	82	80	85	83

El lote de tabletas debe ser aprobado. ¿Por qué?

## RESPUESTA

En la etapa 1 la USP 24 marca que cada unidad debe tener no menos de  $Q + 5\%$  como la primera tableta no cumple el criterio, se procede a la etapa 2.

En la etapa 2 el criterio dice que el promedio de (S1 y S2) debe ser mayor o igual a Q y ninguna unidad debe tener menos de  $Q - 15\%$ . Como el promedio de la segunda etapa es de 80.66 el lote podría ser aceptado, pero como la segunda tableta no cumple el criterio de  $Q - 15\%$  entonces se procede a la tercera etapa.

En la tercera etapa el criterio dice que el promedio de las tres etapas (S1+ S2+ S3) debe ser igual o mayor que Q, que no mas de dos tabletas presente un  $Q - 15\%$  y que ninguna tableta presente un valor de  $Q - 25\%$ . El promedio es de 80.4, de las 24 tabletas solo una tiene un valor de  $Q - 15\%$  y cumple el segundo criterio y finalmente ninguna de las tabletas tiene un valor de  $Q - 25\%$ . Por lo que el lote deber ser aprobado.



---

## **TABLETAS RECUBIERTAS**

- 8.1 Recubrimiento convencional (grageado)
  - 8.2 Recubrimiento de película o capa fina (film coating)
  - 8.3 Excipientes empleados en el recubrimiento de película (film coating).
  - 8.4 Parámetros críticos en el recubrimiento de película
  - 8.5 Problemas y soluciones para el recubrimiento de comprimidos
  - 8.6 Problemas de tabletas recubiertas
-



## 8. TABLETAS RECUBIERTAS

El recubrimiento de los medicamentos es uno de los procesos más antiguos que continua utilizándose en la industria farmacéutica. El recubrimiento de tabletas es una operación unitaria en la que la capa o capas de cierto espesor con una composición apropiada se coloca sobre la superficie de las tabletas.

Históricamente se cita a Rhazes (850 - 932 d C), como uno de los primeros en recubrir píldoras, empleando para ello el mucilago de la semilla de plantago. Posteriormente Avicena recubrió píldoras con laminas de oro y plata. En 1838, Garot fue el pionero en el la utilización de gelatina.

En 1842 aparecieron en los Estados Unidos las primeras tabletas recubiertas con azúcar, las cuales eran producidas por la compañía francesa Garnier Lamoureaux. En uno de los primeros estilos de recubrimiento con paila o bombo, Warner utilizo una olla grande cilíndrica de cobre para formar píldoras y una jarra para verter el jarabe. La paila estaba suspendida mediante una cadena o cuerda sujeta al techo a dos o tres pies de altura sobre un horno que consumía carbón vegetal.

### ■ **Motivos para el recubrimiento de tabletas.**

- Mejorar la apariencia de la tableta, evitando así el posible rechazo del cliente.
- Para enmascarar olores y sabores desagradables.
- Contribuir a la estabilidad de los fármacos. Protegiéndolo de la humedad, la luz y del oxígeno.
- Facilitar su administración, ya que una superficie suave y lisa, que favorece su deglución en gargantas rebeldes.
- Para regular el sitio de liberación (acción) del principio activo.
- Evitar la incompatibilidad cuando 2 o más de los fármacos son incompatibles en la misma forma dosificada.
- Prevenir la formación de polvos y facilitar así el acondicionamiento.
- Facilitar la identificación del producto (uso de películas coloreadas).
- Mejorar la resistencia del medicamento, de tal manera que los materiales de recubrimiento sean más resistentes durante su manejo (abrasión).

### ■ **Tipos de recubrimiento.**

- **No entérico-** Se emplean materias primas solubles a pH ácido, asegurando un mínimo efecto de recubrimiento por ejemplo derivados de celulosa, PVP, derivados acrílicos y polietilenglicol de alto peso molecular.
- **Entérico.-** Es el recubrimiento que resiste la acción de fluidos gástricos y se disgrega a valores de pH cercanos de 8.0. En general las cubiertas entéricas empleadas se mantienen no disociadas en el pH del estómago, pero se ionizan con facilidad cuando el valor de pH se incrementa. Los materiales más empleados son acetato de celulosa, FAPV y resinas acrílicas.

### ■ Razones para el recubrimiento entérico.

- Prevenir la digestión gástrica o degradación del fármaco.
- Proteger al estómago de posibles interacciones.
- Prevenir la disolución del fármaco antes de llegar al intestino.
- Evitar náusea y vómito causado por el fármaco.
- Controlar la velocidad de absorción.

### ■ Características del núcleo.

- **Biconvexo.**- Lo que favorece que los núcleos rueden con facilidad como cuerpos independientes; con el máximo diámetro que permita el peso para que el borde este reducido al mínimo ya que esto facilitará su recubrimiento.
- **Dureza.**- Deberán ser lo suficientemente duras para resistir el rigor del proceso de recubrimiento (mínimo 3.0 Kp).
- **Libres de polvo.**
- **Secos.**-Humedad no mayor al 2%.
- **Friabilidad.**- No mayor al 1%, de preferencia inferior al 0.5%.

### ■ Procedimientos de manufactura.

- Recubrimiento convencional o de azúcar comúnmente conocido como "grageado"
- Recubrimiento de película (film coating) con sus dos variantes, orgánico y acuoso.
- Recubrimiento por compresión
- Recubrimiento electrostático
- Recubrimiento por aspersión

## ■ 8.1 RECUBRIMIENTO CONVENCIONAL (GRAGEADO)

### ■ Ventajas:

- El equipo utilizado es sencillo y económico
- Los productos con recubrimientos con azúcar son elegantes y tienen una gran aceptación por parte del paciente.
- Se corrigen las imperfecciones del núcleo.
- El sabor dulce que confiere al núcleo favorece su aceptación.

### ■ Desventajas:

- El tamaño y el peso del producto terminado (gragea o tableta recubierta) se incrementa notablemente.
- La alta dependencia con el operario hace difícil la posibilidad de automatización
- El proceso es lento.
- No se conserva la apariencia del núcleo.
- El empleo de azúcar es una limitante para su empleo en pacientes diabéticos.

## ■ Proceso de manufactura

### ■ Sellado:

La aplicación de la capa de sellado tiene como propósito aislar al núcleo de las capas acuosas que serán aplicadas en las subsecuentes fases. Es decir, impermeabiliza al núcleo, evitando la desintegración del núcleo así como una posible migración de alguno de los componentes del núcleo al recubrimiento. La capa de sellado consiste en la aplicación de un recubrimiento polimérico sobre la superficie de los núcleos.

Algunos polímeros que se emplean son la goma laca, zeína, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa entre otros. Estos polímeros son disueltos (a una concentración del 15 al 30%P/P). A pesar de que la goma laca ha sido ampliamente utilizada, este polímero puede generar diversos problemas, uno de los mas importantes es la polimerización de la goma durante el almacenamiento, provocando alteraciones en la disolución y desintegración de las grageas. Este problema puede minimizarse por medio de la adición de polivinilpirrolidona a la solución de goma laca o con la utilización de otro polímero mas estable. Cuando se utiliza alguno de los polímeros insolubles en agua como base de la capa de sellado, es importante aplicar exclusivamente la cantidad mínima de recubrimiento para dar protección apropiada al núcleo, de otra manera, si se aplica el polímero en exceso esto puede afectar las características de liberación del fármaco.

Cuando la capa de sellado se aplica manualmente, es recomendable la utilización de antiadherentes (talco) para minimizar los riesgos de pegado de los núcleos. Finalmente, si el producto debe tener propiedades entéricas, éstas pueden obtenerse mediante la utilización de polímeros entéricos (polivinil acetato o acetato ftalato de celulosa) como base para la capa de sellado, asegurándose de aplicar la cantidad suficiente para la obtención de la gastroresistencia. Debemos recordar que la etapa de sellado es determinante en el tiempo de desintegración de las tabletas recubiertas y en el % de disolución del fármaco contenido en ellas.

### ■ Engrosado:

Durante la fase de engrosado se redondean los bordes y eliminan las imperfecciones del núcleo. En esta etapa se emplean polvos de relleno (soporte), como talco, carbonato de calcio, sulfato de calcio, caolín y dióxido de titanio. Además pueden emplearse también formadores de película auxiliares como la goma de acacia, gretina o algún derivado de celulosa para mejorar la integridad del recubrimiento.

El proceso involucra la aplicación de la solución adherente (jarabes de sacarosa) y de los polvos finos hasta que el nivel de recubrimiento deseado es alcanzado. En esta capa, se debe asegurar un cuidadoso balance entre las cantidades relativas de líquido adherente y polvos finos utilizados. Una baja cantidad de polvos, aumenta el riesgo de pegado de los núcleos, mientras que un exceso de los mismos, puede generar grageas con recubrimientos excesivos.

### ■ Alisado:

Una vez formada la gragea por medio de la capa de engrosado, es necesario que la superficie del recubrimiento sea lisa y libre irregularidades, como un requisito previo a la aplicación de color. Dependiendo del grado de alisado requerido, la capa de alisado puede consistir simplemente de un jarabe de azúcar al 70%, conteniendo dióxido de titanio como agente opacante y blanqueador.

En algunas ocasiones con colorante para proveer de una base adecuada para las subsecuentes capas de color.

### ■ Coloración (aplicación de color):

El impacto visual del color es inmediato y se asocia globalmente con la calidad. Además el uso de los colorantes ofrece una ventaja terapéutica, ya que tiene una importancia psicológica para el paciente, debido a que este lo identifica más fácilmente, disminuyendo el riesgo de confusión. La utilización de colorantes apropiados, los cuales son disueltos o dispersados en un jarabe, permite la obtención del color deseado. Existen dos técnicas básicas para la capa de coloreado, una relacionada con la aplicación de colorantes hidrosolubles y otra con colorantes o pigmentos insolubles. En el primer caso se preparan jarabes con concentraciones crecientes del colorante hidrosoluble, los cuales son aplicados en ese orden.

Es importante señalar que en esta técnica, la aplicación de “pases” para la obtención del color adecuado puede llegar a rebasar las 50 aplicaciones de jarabe de color. En el segundo caso, la aplicación de colorantes de laca insolubles en agua ha demostrado ser más ventajosa que la primera ya que no requiere solubilización para su aplicación. Así mismo el recubrimiento es más estable a la luz y el tiempo requerido para su aplicación es menor. El único cuidado especial que se debe tener para la aplicación de esta técnica es el de asegurar una dispersión adecuada de los pigmentos.

### ■ Pulido:

La aplicación de la capa de pulido es relativamente sencilla. Fundamentalmente consiste en la aplicación de soluciones orgánicas a base de cera de abejas, cera carnauba y cera candelilla.

Las grageas coloreadas, son colocadas en un bombo pulidor cuyo interior tiene un revestimiento de fieltro, el cual en conjunto con la solución de ceras al interactuar con las tabletas recubiertas, dan el acabado brillante que caracteriza a las grageas.



## ■ 8.2 RECUBRIMIENTO DE PELÍCULA O CAPA FINA (FILM COATING)

Abbot en 1954 crea la línea Filmtab y en ese mismo año Upjohn desarrolla su propia versión de este nuevo proceso de recubrimiento.

### ■ Ventajas:

- Reducción sustancial del peso en comparación con el recubrimiento convencional. Ya que con el film coating se incrementa el peso en tan solo entre un 2 a un 4%; y en el recubrimiento convencional se incrementa entre un 50 y un 100% el peso del núcleo.
- Es un proceso más rápido
- Recubrimiento más resistente.
- Gran flexibilidad en la optimización de formulaciones como un resultado de la disponibilidad de un amplio rango de materiales para recubrir.
- Un proceso simplificado (comparado con el convencional) que facilita la automatización del mismo
- Disponibilidad de ser aplicado a una gran variedad de productos farmacéuticos como tabletas, gránulos, cápsulas, polvos y cristales.
- Permite apreciar los logos del núcleo al aplicar recubrimientos incoloros.

### ■ Desventajas:

- Empleo de solventes orgánicos por su toxicidad, riesgo de incendio o explosión, contaminación y el costo relativo alto de éste tipo de solventes.
- No se corrigen las imperfecciones del núcleo.
- Inversión inicial alta.

### ■ El proceso de recubrimiento de película debe permitir:

- Un balance entre el control de adición del líquido de recubrimiento y la velocidad de secado durante el proceso.
- Uniformidad en la distribución del líquido en la superficie del producto que va a ser recubierto

El recubrimiento de película puede ser aplicado por una técnica manual, pero ello implica la utilización de una técnica de atomización. En el proceso de la atomización, la mayor parte de la solución formadora de la película es finamente atomizada y liberada en forma de gotas que conservan una buena fluidez para mojar la superficie del producto que será recubierto, la solución es esparcida hasta obtener la película sobre la superficie del material a recubrir.

La alta adhesividad de la solución de recubrimiento se debe en parte a que las gotas del líquido recubridor secan casi inmediatamente al momento de hacer contacto con la superficie del sustrato. Si esto no ocurriera, se presentarían problemas tales como que los sustratos se peguen unos con otros, o bien aparecerían picados.

Por este motivo es necesario hacer un balance apropiado entre la velocidad del líquido recubridor y el proceso de secado.



**Etapas en el recubrimiento de tabletas (Glatt)**



**Baffles para mejorar el flujo de las tabletas (Glatt)**



*Versatile binary nozzles for aqueous and organic film coating*

**Pistolas de recubrimiento (Glatt)**



Wurster insert

Glatt: wsg-gpcg\_e.pdf

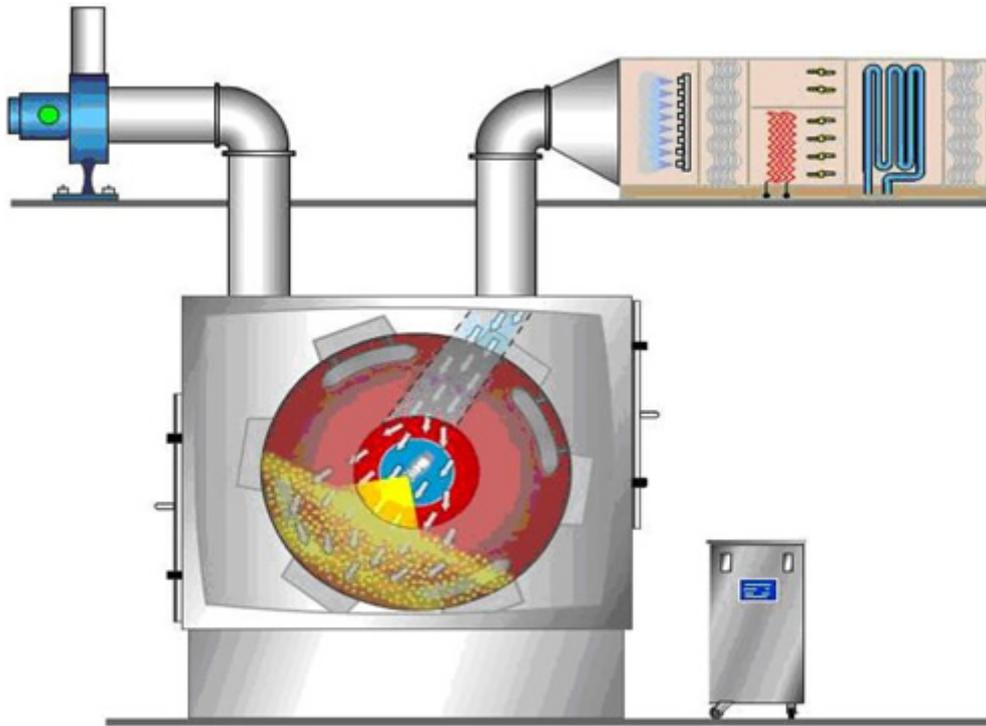
**Inserto tipo Wurster de Glatt**



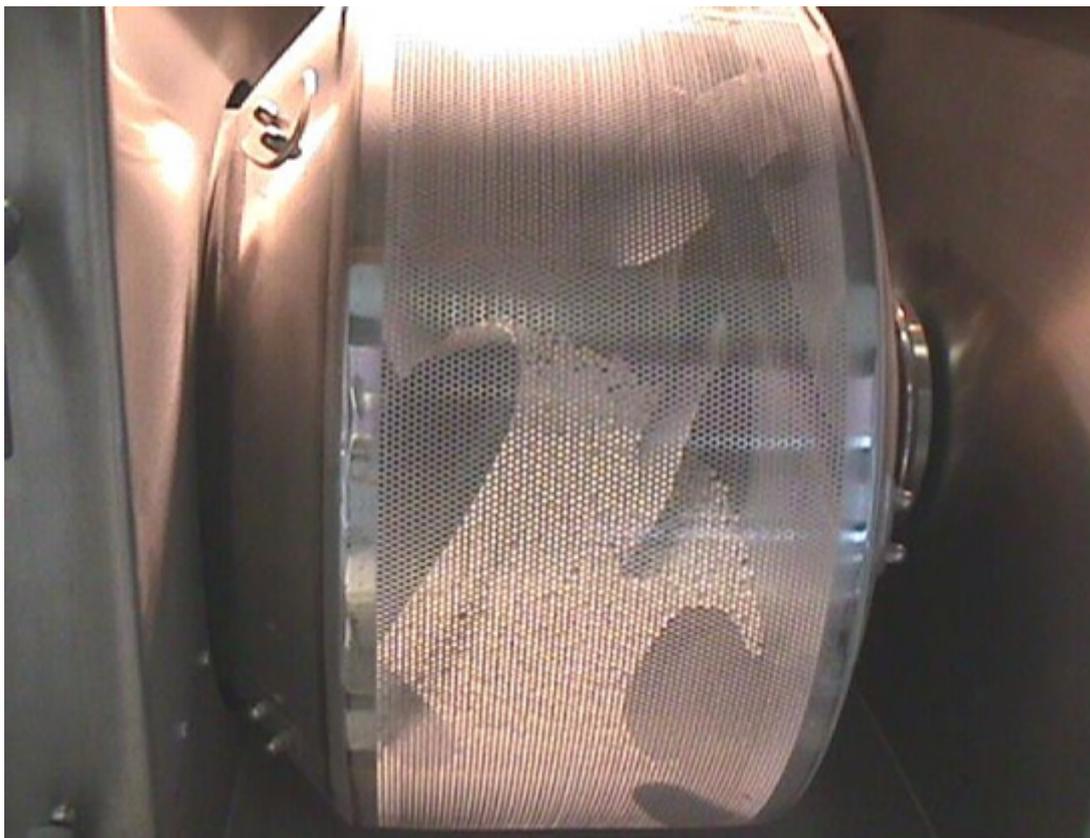
**Sistema de Atomización (Vector)**



**Pistola de atomización (Vector)**



Cortesía de Vector Hi-Coater



Vista frontal (imagen superior) y vista lateral del bombo horizontal

### ■ 8.3 EXCIPIENTES EMPLEADOS EN EL RECUBRIMIENTO DE PELÍCULA (FILM COATING).

#### ■ Agente filmogéno o Formador de Película.

Los filminógenos son agentes constituidos por polímeros orgánicos. En las formulaciones de recubrimiento de película es el mayor ingrediente y consecuentemente, este material tendrá una gran influencia sobre las propiedades finales del recubrimiento.

Los filminógenos deben presentar las siguientes características:

- Solubles en los solventes empleados en el proceso.
- Solubles entre los límites del pH del tracto gastrointestinal.
- Que sea capaz de producir una película continua de espesor uniforme y estéticamente agradable.
- Carecer de olor, sabor y color.
- Ser capaces de aceptar pigmentos.
- Ser inerte.
- Resistente a las cuarteaduras, la humedad, la luz y a los cambios de temperatura.
- De fácil adquisición y costo bajo.

Una primera clasificación de las tabletas recubiertas se puede ver en la siguiente tabla en función del tipo de liberación<sup>54</sup>

Aplicación	
Productos para liberación inmediata	Celulósicos Acrílicos
Productos con recubrimiento entérico	Celulósicos Acrílicos Shellac
Productos para liberación sostenida	Celulósicos Acrílicos

Los agentes filminógenos más empleados son: derivados acrílicos, derivados de la celulosa, derivados de polioxietilenos, derivados vinílicos y gomas naturales.

## ■ DERIVADOS ACRILICOS

Nombre	Nombre comercial	Solubilidad	Plastificantes	Propiedades
Derivados Acrílicos con grupos COOH	Eudragit S	Acetona, alcoholes	dibutil ftalato, polietilen glicol, trietil citrato, triacetina, y 1,2-propilene glicol del 10-25%	Entérico Soluble pH 7.0
	Eudragit L	Acetona, alcoholes		Entérico Soluble pH 5.5
	Eudragit L	Agua		Entérico Soluble pH 5.5 requiere talco y TEC
	Acryl-Eze (Eudragit L)	Dispersión acuosa	7% PEG 8000, 10% TEC o 12% Triacetina 0.1% antiespumante	Entérico Incluye pigmento o Incluye todos los excipientes
	Eudragit FS	Dispersión acuosa	No requiere plastificante	Liberación en colon Soluble pH 7.0
Derivados Acrílicos con grupos amonio cuaternario	Eudragit RL	Acetona, alcoholes		Alta permeabilidad Lib. sostenida
	Eudragit RS	Acetona, alcoholes		Baja permeabilidad Lib. sostenida
	Eastacril 30 D	Agua		Entérico Soluble pH 5.5
	Kollicoat 30 D	Agua		Entérico Soluble pH 5.5
	Kollicoat 30 DP	Agua		Entérico Soluble pH 5.5
Derivados Acrílicos con grupos dimetilamino etilamonio	Eudragit E 12.5	Acetona, alcoholes hasta pH 5	No requieren plastificante	Recubrimiento enmascara sabor
	Eudragit E 100	Acetona, alcoholes		Recubrimiento
	Eudragit NE 30 D	Agua		Hinchable
	Opadry 94 enteric Opadry 95 enteric	Isopropanol-Diclorometano 6:4 Metanol- agua 9:1 Orgánico con 6% de sólidos		Hidroalcoholico con 15% de sólidos Entérica el 94 disuelve a pH 6.0 y el 95 a pH 7.0
Copolimeros de acrilato y metacrilato con grupos amonio cuaternario en combinación con CMC	Eudragit RD			Independiente del pH forma películas de rápida desintegración Enmascara sabor

## ■ DERIVADOS CELULOSICOS Y OTROS MATERIALES

Nombre	Nombre comercial	Solubilidad	Plastificantes	Propiedades
Etil celulosa (EC)	Aquacoat ECD Aqualon Ethocel	Agua (dispersión 30%) Solventes orgánicos	Triacetina Dibutil sebacato, Dibutilftalato	Rápida liberación Lib. controlada
	Surelease	Agua (dispersión 25%)	Incluye plastificante Oleato de amonio y Dibutil sebacato	Debe diluirse al 15% No incluir lacas Puede requerir Opadry
Acetato ftalato de celulosa (CAP)	Aquateric CAP	Acetona alcohol	Derivados ftálicos	Entérica
	Aquacoat CPD	Agua (dispersión)	DBS, Myvacet, Triacetina, ATEC y TEC	Entérica
Carboximetil celulosa sódica (CMCNa)	Blanose Aqualon	Agua	No requiere	Viscosante, liberación controlada, etc.
Hidroxietilcelulosa (HEC)	Natrosol	Agua	No requiere	
Hidroxi propil celulosa (HPC)	Klucel	Agua	No requiere	Se usa en combinación con HPMC
Hidroxi propil metil celulosa (HPMC)	Hypromellose Methocel Pharmacoat Tylopur	Agua	PEG's	Rápida liberación
	Advantia	Agua	PEG 400, TEC, Glicerina, Triacetina, Propilenglicol	Rápida liberación HPMC 57 a 75% SiO2 20-35% Plastificante 3-14%
	Sepifilm		Ácido esteárico	Rápida liberación
Aceto hemisuccinato de celulosa	CAS	Alcohol acetona	Derivados ftálicos	Entérica
Ftalato de HPMC	Hipromelosa ftalato	Acetona metanol	No requiere	Entérica
Metilcelulosa	Methocel Metolose	Hincha en agua fría Etanol/Cloroformo 1:1		Aglutinante 1-5 desintegrante 2-10 Matrices 5-75 Enmascara sabores
Derivados vinílicos Poli vinil acetato ftalato	Opaseal Phtalavin		gliceril triacetato, TEC, dietil ftalato y PEG 400.	Entérica 9-10 Sellado de grageas 28-29
	Sureteric	Agua y 0.33% Simeticona (Antiespumante)		Entérica disuelve a pH 5.0
	Opadry 91 enteric	Isopropanol-Diclorometano 6:4		Orgánico con 6% de sólidos

		Metanol- agua 9:1		Hidroalcoholico con 15% de sólidos
Carragenina	Lustreclear	Con celulosa microcristalina		
Alcohol polivinilico	Elvanol Airvol Gohsenol	Agua		Soluble en agua
Zeina		Agua-Etanol Metanol Cloruro de metilo	Glicerina Derivados ftálicos Span 80	Entérica Efecto retardado Aglutinante
Gluten		Etanol al 70%	Derivados ftálicos	Entérica
Shellac	Emcoat 120 Marcoat 125	Agua 20%		

### ■ Plastificantes

Los plastificantes pueden ser definidos como sustancias de bajo peso molecular, de baja volatilidad, la cual aumenta la flexibilidad de las macromoléculas, produciendo películas que son suaves, más flexibles y a menudo resistentes con un subsecuente mejoramiento en su resistencia a la tensión mecánica.

Una de las principales características de los polímeros utilizados en el recubrimiento de película farmacéutica es que conforme la temperatura se ve disminuida, se alcanza un punto conocido como temperatura de transición vítrea, debajo de la cual hay cese crítico de movimiento molecular.

En esas condiciones el polímero exhibe muchas de las propiedades de los cristales orgánicos, incluyendo tenacidad, dureza y fragilidad. Por esta razón, la temperatura de transición vítrea es generalmente descrita como una temperatura debajo de la cual el polímero es frágil y sobre la cual es flexible.

Debido a que la temperatura de transición vítrea de la mayoría de los polímeros usados en el recubrimiento por película esta por arriba de las condiciones experimentales en el proceso convencional de recubrimiento, generalmente es necesario modificar las propiedades del polímero mediante el empleo de plastificantes (los plastificantes son materiales que abaten la temperatura de transición vítrea de polímeros e imparten flexibilidad).

Normalmente se hace referencia a dos tipos de plastificantes.

- **Plastificación interna:** Se refiere a la situación en la cual se llevan a cabo modificaciones en la estructura del polímero durante su obtención.
- **Plastificación externa:** Consiste en adicionar un plastificante a la solución filminógena para modificar las características de la película debido al efecto que este tendrá sobre los enlaces intermoleculares entre las cadenas de los polímeros.

### ■ Colorantes

El uso conveniente de colorantes ha sido mencionado anteriormente. Un colorante farmacéutico ideal debe cumplir con las siguientes características: tener un alto poder de recubrimiento; ser química y fisiológicamente inerte (no debe interactuar con los componentes de la formulación); ser físicamente estable.

Ejemplos de colorantes: colorantes solubles en agua (amarillo No. 5 y Azul No. 2), otras lacas (rojo No. 6), pigmentos inorgánicos (dióxido de titanio, óxido de hierro, sulfato de calcio, carbonato de calcio), colorantes naturales (carmín).

### ■ Solvente

La adecuada elección del solvente merece atención especial ya que debe atender a diversos factores. El primer requisito es la capacidad para formular una solución con el polímero de elección. Banker menciona que la solución polimérica óptima llevara a la elección del polímero, que produzca películas con mayor fuerza cohesiva y mejores propiedades mecánicas.

### ■ Puntos a considerar en el recubrimiento por película.

- La velocidad del bombo debe ser de 10 a 20 r.p.m. en el caso de un bombo grande, para uno pequeño se recomienda una velocidad de 20 a 35 r.p.m.
- Si la aplicación es mediante un sistema manual, la salida de la pistola debe estar a una distancia promedio de 30 cm, de los núcleos.
- Poca cantidad de solución de recubrimiento provoca irregularidades en la capa por no “mojar” homogéneamente a los núcleos.
- La adición excesiva de solución provoca que los núcleos se peguen entre sí.
- Cuando los núcleos no ruedan, sino solo se deslizan, no se logra una capa homogénea.
- Demasiado tiempo de secado con el bombo en rotación provoca el desgaste del núcleo.

### ■ Equipo.

#### ■ Pailas (Bombos) convencionales:

En un principio los diseños de las pailas utilizadas en la industria farmacéutica eran parecidos a los diseños que se utilizan en la industria confitera, El termino convencional de paila de recubrimiento fue usado para describir las formas esféricas, hexagonal o en forma de pera.

La sencillez del diseño de la paila lo hace muy popular. El secado del producto recubierto es realizado por medio de la inyección de aire caliente; el exceso de aire y la humedad son extraídos mediante un sistema de extracción.

Una modificación a este equipo consiste en concentrar la entrada y salida del aire por medio de ductos sujetos a la entrada del bombo, los cuales permanecen inmersos en el lecho del producto que va a ser recubierto, por lo que la abertura de la paila de recubrimiento es cerrada para que el interior de la paila quede aislada del medio ambiente evitando cambios de aire con el bombo.



Bombos antiguos



Bombos antiguos



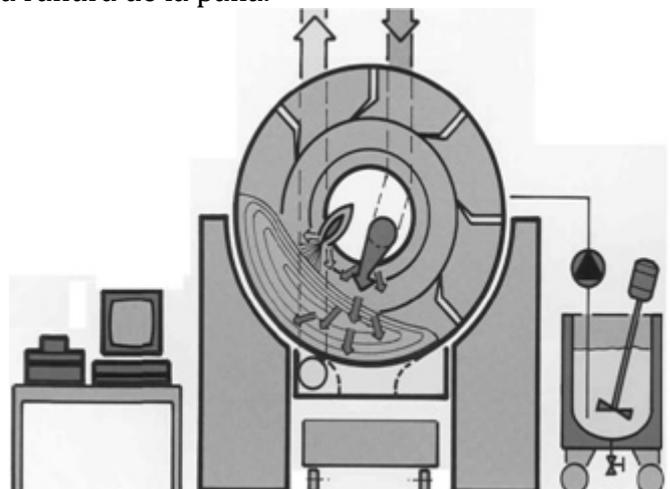
■ **Modificaciones a las pailas convencionales**

Una importante modificación a las pailas de recubrimiento convencionales es una paila angular que rota en un eje horizontal, con acceso al interior de la paila a través de ductos abiertos en el fondo y en la parte trasera de la paila. Con el tiempo se han realizado cambios en este diseño de pailas, tales equipos son disponibles comercialmente. Un ejemplo es la paila de recubrimiento Pellegrini

Otra modificación de la paila convencional ha sido una sustitución a la forma cilíndrica, esta gira en forma horizontal y tiene algunas regiones perforadas. El diseño permite el flujo de aire a través de la paila. A partir de este diseño básico se han diseñado otros modelos, por ejemplo en el Acela-Cota y Hi-Coater, en los que el flujo del aire es a través del lecho de las tabletas y sale a través de una ranura de la paila.



Bombos tradicionales



Bombo horizontal



Paila 100% perforada



Paila parcialmente perforada de Vector

### ■ Equipo de lecho fluido:

La tecnología del sistema del lecho fluido fue introducida en la industria farmacéutica en los años 30 aproximadamente, este ofrecía un secado rápido tanto de polvos y gránulos. Subsecuentemente en los años 1960, la adición de boquillas de atomización permitiría un mejor secado de acción.

El proceso de lecho fluido, ha sido aplicado al recubrimiento de sólidos farmacéuticos. El equipo especial para este propósito se basó originalmente en un diseño patentado en los años 50 por Wurster.

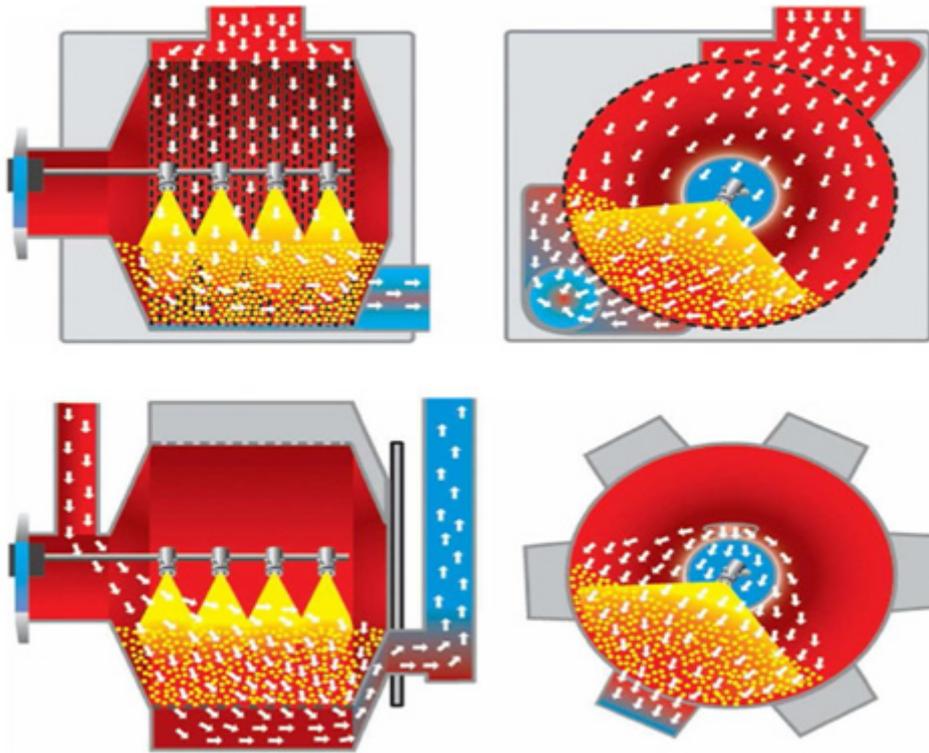
El diseño de proceso Wurster consiste en:

- Una cámara de recubrimiento
- Interior dividido: por una lámina o placa perforada en la porción central y en la periferia.
- Boquillas de automatización localizadas en el centro del plato que distribuye el aire.

Los productos que son recubiertos en una cámara de Wurster se caracterizan por tener una distribución uniforme del recubrimiento. Así mismo el proceso muestra excelentes características de secado. Consecuentemente esto repercute en el costo del proceso. Sin embargo las necesidades de recubrir ciertos polvos o gránulos hacen que el proceso Wurster sea altamente eficiente para este propósito, ya que el mayor beneficio del proceso de lecho fluido es la capacidad de aplicar un recubrimiento uniforme con un mínimo de partículas aglomeradas.

### ■ Consideraciones en el proceso de lecho fluido

El proceso de recubrimiento de lecho fluido requiere de una atención especial debido a que esta asociado con la producción de productos de liberación controlada, donde la aplicación de recubrimiento es altamente funcional.



**Diferentes configuraciones de aire para bombos perforados**

Existen diversas variables a nivel de formulación y de condiciones de proceso que necesitan ser optimizadas. Para facilitar esta optimización del proceso es necesario adoptar un diseño experimental apropiado.



Cortesía de Aeromatic



Cortesía de Aeromatic

**Ejemplos de boquillas de recubrimiento**



Cortesía de Glatt



Sistema Opti coat de Manesty



**Componentes de una boquilla de recubrimiento de Manesty**

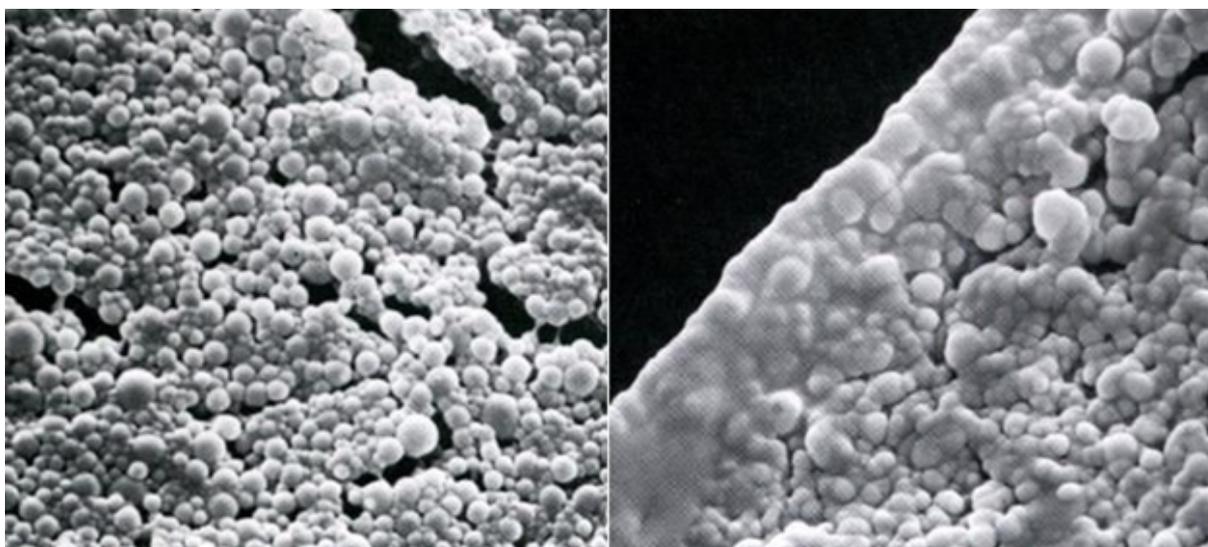
**■ Factores a considerar:**

- Tamaño de lote
- Volumen del aire que fluye
- Entrada de aire caliente
- Presión del aire de entrada
- Entrada de aire húmedo
- Localización de las boquillas
- Atomización del aire / presión
- Velocidad del dosificador (spray)
- Contenido de sólidos en el líquido recubridor.

**■ Caracterización de las tabletas recubiertas:**

La caracterización de las tabletas tiene como objetivo el evaluar las cualidades del producto con respecto al proceso y garantizar su uniformidad en la fabricación de lote a lote. Las determinaciones analíticas empleadas son: apariencia, peso promedio, tiempo de desintegración, % de disolución del fármaco, contenido del fármaco, dimensiones y uniformidad de peso.

Para el recubrimiento por capa fina, el reemplazo de solventes orgánicos por agua ha aumentado la complejidad del proceso. El agua tiene un calor latente de vaporización significativamente más alto que los solventes orgánicos usados y por tanto debe haber un mayor control de las condiciones de secado en un proceso acuoso.



Proceso de formación de la película de recubrimiento (film coating) cuando se emplea una dispersión

### ■ Cubierta de liberación sostenida.

El concepto de las fórmulas de liberación sostenida se desarrollo para eliminar la necesidad de hacer regímenes terapéuticos de dosis múltiples. Entre los métodos de formulación que se emplean para obtener la disponibilidad deseada de un fármaco se encuentran: \* aumentar el tamaño de las partículas del principio activo; incluir el fármaco en una matriz; revestir el principio activo o la forma farmacéutica que contiene al fármaco, formar complejos del fármaco con materiales como resinas de intercambio iónico.

### ■ Los materiales comúnmente empleados para liberación sostenida son:

- Mezclas de ceras con monoestearato de glicerilo, ácido esteárico, ác. Palmítico, monopalmitato de glicerilo y alcohol cetílico. Estas mezclas producen cubiertas que se disuelven con lentitud en el tracto gastrointestinal.
- Gomas laca y zeína, polímeros que permanecen intactos hasta que el pH del contenido gastrointestinal se torna menos ácido.
- Etilcelulosa, que forma una membrana en torno de la partícula y se mantiene intacta en todo el tracto gastrointestinal, pero permite que el agua atraviese la película, disuelva el activo y difunda hacia el exterior.
- Resinas acrílicas, que se comportan de manera similar a la etilcelulosa como material de revestimiento para liberación controlada del activo mediante difusión. (Eudragits RS y RL)

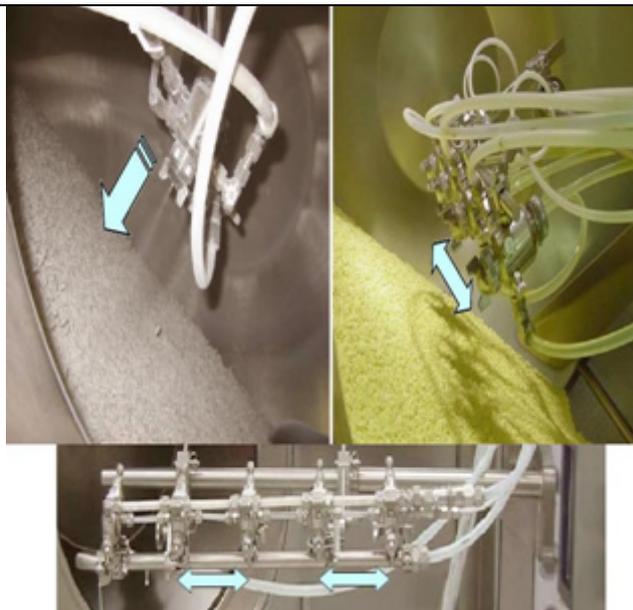
<b>Función del recubrimiento</b>	<b>Cantidad requerida de polímero</b>
Entérico	4-6 mg tabletas cóncavas
	5-10 tabletas oblongas
Enmascarar sabor	5-20 mg cápsulas de gelatina o HPMC
	1-2 mg tabletas cóncavas
Protección a la humedad	1-4 tabletas oblongas
	1-6 mg tabletas cóncavas
	2-10 tabletas oblongas
	5-10 mg cápsulas de gelatina o HPMC

■ 8.4 PARÁMETROS CRÍTICOS EN EL RECUBRIMIENTO DE PELÍCULA

■ Los parámetros críticos para el recubrimiento de película<sup>55</sup> Fred A. Rowley

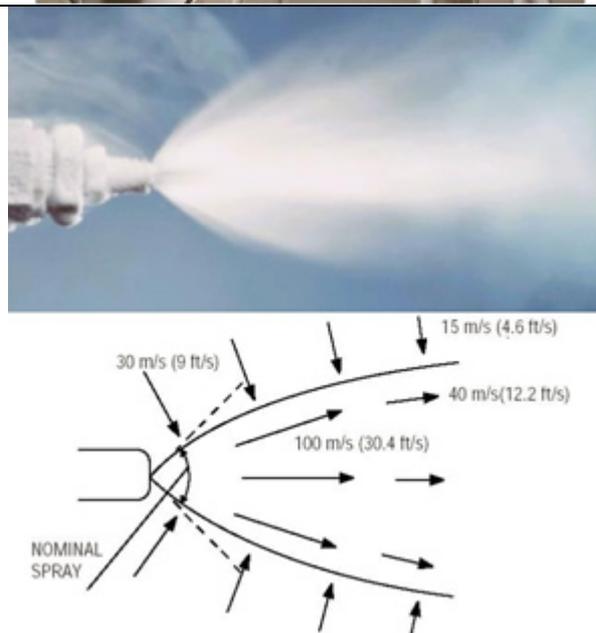
**Geometría de la pistola de atomización:**

Distancia boquilla-núcleos (20-25 cm)  
 Distancia entre boquillas (13-15 cm)  
 Boquillas cerca de las orillas  
 Posición en la base de la cascada de núcleos  
 Calibrar el flujo entre boquillas



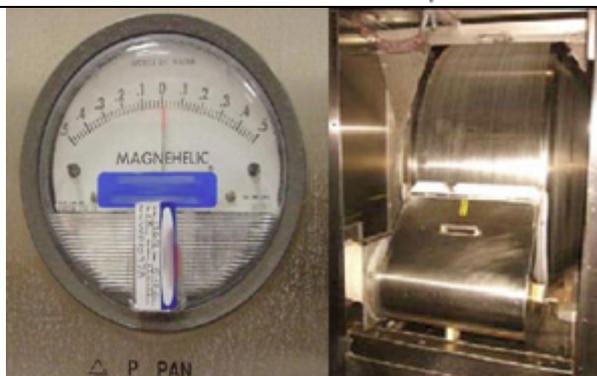
**Atomización/patrón de aire:**

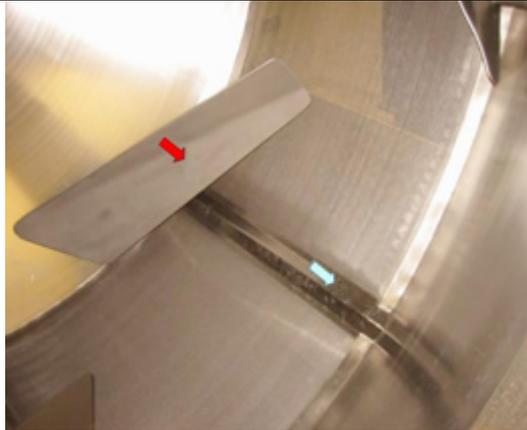
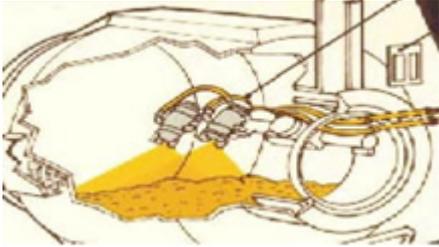
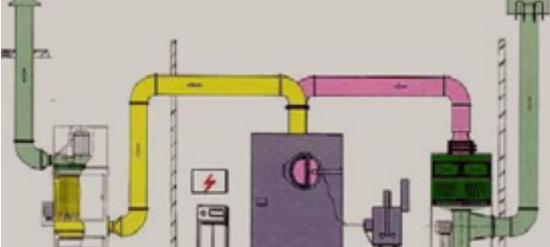
Cono de atomización muy plano puede sobrehumectar  
 Cono de atomización pequeño cubre poca área y causar erosión

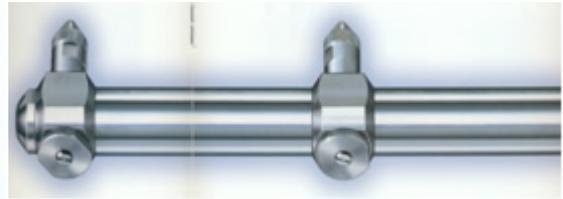


**Presión en la paila/bombo:**

Nunca positiva, entre 0.1 y 0.5 psi, no mas de 1.0 psi  
 Detecte fugas de los sellos

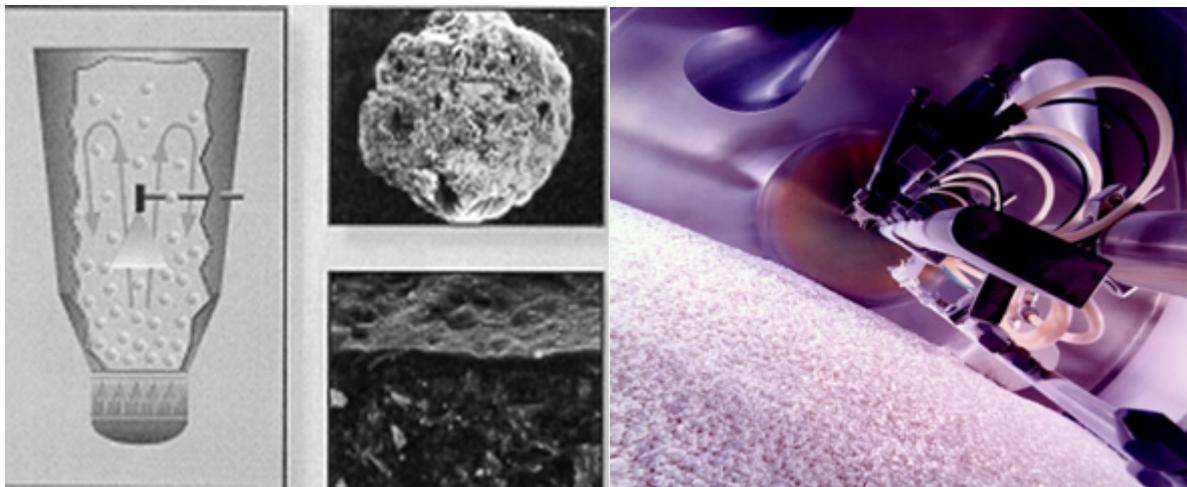
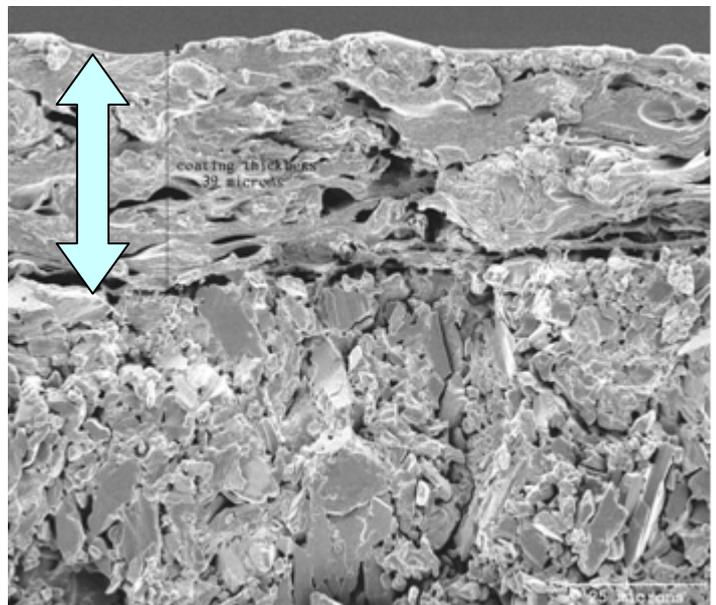


<p><b>Velocidad de la paila/bombo:</b></p> <p>Depende de tamaño, forma y carga de núcleos          Maneje 2 velocidades:          Velocidad inicial para sellado y velocidad constante para recubrir          Se usan deflectores (baffles) para mejorar el mezclado y barras para centrar los núcleos</p>	
<p><b>Velocidad de atomización:</b></p> <p>80 ml/min/boquilla a 20 cm          120 ml/min/boquilla a 25 cm          El intervalo más común es de 80 a 150 ml/min/boquilla</p>	
<p><b>Temperatura del aire de entrada/salida:</b></p> <p>El intervalo para el aire de salida es de 45 a 55° C y depende de volumen de aire, temperatura de entrada, velocidad de atomización y aire de atomización</p>	
<p><b>Volumen total de aire:</b></p> <p>La velocidad de recambio de aire es un indicador de la capacidad de secado y es crítico para productos sensibles al calor o humedad.</p>	
<p><b>Adhesión de partículas a la boquilla:</b></p> <p>Es un problema serio, siempre deje encendido el aire de atomización, detenga la atomización de líquido de recubrimiento, cepille los residuos y reinicie el recubrimiento.</p>	



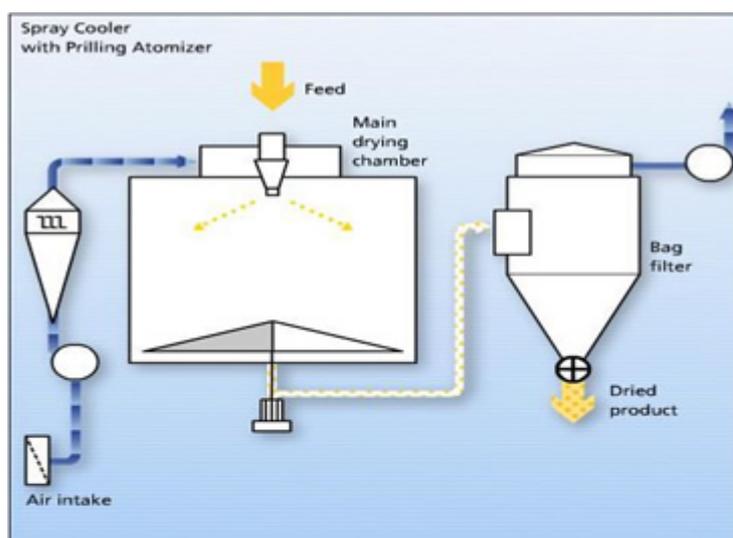
Boquillas para film coating y para recubrimiento de azúcar cortesía de Glatt

LustreClear  
3% de recubrimiento  
núcleos de APAP  
grosor de la película  
39 micrometros



CLASE	SUBCLASE	EJEMPLOS
<b>Bombo de recubrimiento</b>	<b>Convencional</b>	Bruck O'Hara Pellegrini Stokes-Merrill
	<b>Perforado</b>	BWI Hüttlin (Thomas Engineering) Driam Glatt GS Coating Systems Nicomac O'Hara Raymond Strunck Thomas Engineering Vector
<b>Por suspension de aire</b>	<b>Lecho fluido</b>	Aeromatic-Fielder (GEA Niro) BWI Hüttlin (Thomas Engineering) Fluid Air Glatt Vector
	<b>Spray congealing/secado</b>	Allgaier APV BWI Hüttlin (Thomas Engineering) GEA-Niro Glatt
<b>A vacío</b>		Glatt

■ Esquema del recubrimiento con atomización congelamiento



Atomización por boquilla y rotacional

## ■ 8.5 PROBLEMAS Y SOLUCIONES PARA EL RECUBRIMIENTO DE COMPRIMIDOS<sup>56</sup>

### ■ Formación de burbujas (Blistering) (1,64)

Es un despegue local de la película de la superficie el núcleo formando una especie de burbuja (blister).

- **Razón:** Se debe a aire atrapado en o bajo la película por sobrecalentamiento durante la atomización o al final del recubrimiento.

CAUSA	SOLUCION
1.Efecto de la temperatura sobre la resistencia y elasticidad y adhesión de la película	Use condiciones de secado más suaves.

### ■ Astillado/Abollado (Chipping) (1,64)

En este defecto la película se **astilla y abolla** (chipped and dented), usualmente en las orillas del núcleo.

- **Razón:** Alto grado de erosión que se puede deber a la formulación o al equipo.



Cortesía de Colarcon

CAUSA	SOLUCION
Alto grado de erosión asociado al proceso de recubrimiento	Aumente la dureza de la película aumentando el peso molecular del polímero.
Baja resistencia mecánica de la película	Seleccione una formulación con mayor resistencia mecánica
Velocidad excesiva del bombo	Disminuya la velocidad del bombo
Bajo contenido de sólidos en el líquido de recubrimiento	Aumente el contenido de sólidos en el líquido de recubrimiento
Baja velocidad de atomización	Aumente velocidad de atomización
Caras muy afiladas de las tabletas	Reemplace o modifique el diseño de los punzones
Punzones desgastados	Remanufacture los punzones o cámbielos
Baja dureza de los núcleos /friabilidad	Aumente la resistencia mecánica de los núcleos, aumentando fuerza de compresión, forma de la tableta, formulación o el proceso de fabricación del núcleo (por ejemplo vía húmeda en lugar de compresión directa)Cambie de compresión directa a vía húmeda

### ■ Formación de cráteres (Cratering) (1,64)

En este defecto la película de recubrimiento presenta zonas parecidas a cráteres volcánicos donde se expone la superficie de la tableta.

- **Razón:** La solución de recubrimiento penetra en la superficie del núcleo, frecuentemente en la parte superior, donde la superficie es más porosa, causando desintegración localizada del núcleo y ruptura del recubrimiento.

CAUSA	SOLUCION
1. Secado ineficiente.	Use un secado óptimo y eficiente.
2. Alta velocidad de aplicación de la solución de recubrimiento.	Aumente la viscosidad de la solución de recubrimiento. Disminuya la velocidad de aplicación.

### ■ Picado o picoteado (Picking) (1,64)

Este es un defecto donde áreas aisladas de la película se separan de la superficie después de estar en contacto con otros núcleos.

- **Razón:** Condiciones similares a la formación de cráteres que producen una sobre humectación y donde tabletas adyacentes se pegan y causan que parte de la película se despegue.



CAUSA	SOLUCION
Secado ineficiente	Use un secado óptimo y eficiente o aumente la temperatura del aire de entrada.
Alta velocidad de aplicación de la solución de recubrimiento	Disminuya la velocidad de aplicación, aumentando la viscosidad de la solución de recubrimiento.
Condiciones de secado inadecuadas	Mejore condiciones de secado
Velocidad del bombo muy baja	Aumente velocidad del bombo
Condiciones inadecuadas atomización del líquido de recubrimiento	Aumente presión de atomización/ volumen
Baja distribución del líquido de recubrimiento	Seleccione un material para elevar las características de adhesión

### ■ Formación de hoyos (Pitting) (1,64)

Este defecto se presenta cuando hay hoyos (pitting) en la superficie de la tableta sin ruptura visible de la película.

- **Razón:** La temperatura de la tableta es mayor que el punto de fusión de alguno de los materiales del núcleo.

CAUSA	SOLUCION
1. Temperatura de secado inadecuada (temperatura de entrada)	Dispensing con el precalentamiento al inicio del recubrimiento y modificando la temperatura del aire de entrada. Así el núcleo tendrá temperatura menor que el punto de fusión de los materiales.

### ■ Empañado u opacado (Blooming) (1,64)

Es un defecto donde el recubrimiento se empaña u opaca (dull) inmediatamente o después de almacenamiento prolongado a altas temperaturas.

- **Razón:** Este se debe al empleo de plastificante a alta concentración y bajo peso molecular.

CAUSA	SOLUCION
1. Alta concentración y bajo peso molecular del plastificante.	Disminuya la concentración y aumente el peso molecular del plastificante.

### ■ Puntos opacos (Blushing) (1,64)

Es un defecto bien descrito como puntos blancos (whitish specks) o zonas opacas (haziness) en la película.

- **Razón:** Se piensa que se debe a precipitación del polímero agravada por el uso de alta temperatura de recubrimiento por arriba de la temperatura de gelación de los polímeros.

CAUSA	SOLUCION
1. Temperatura de recubrimiento alta	Disminuya la temperatura del aire de entrada
2. Uso de sorbitol en la formulación lo que causa un gran descenso de la temperatura de gelación de la HPC, HPMC, MC y eteres de celulosa.	Evite el uso del sorbitol con HPC, HPMC, MC y eteres de celulosa.

### ■ Variación de color (1,64)

Es un defecto que involucra variación de color en la película.

- **Razón:** Variación en la frecuencia y duración del tiempo de aparición de las tabletas en la zona de atomización o la forma y tamaño de la zona de atomización.



Cortesía de Colorcon

CAUSA	SOLUCION
Mezclado inadecuado, un patrón inestable de atomización, insuficiente recubrimiento o migración de colorantes solubles - plastificantes y otros aditivos durante el secado.	Mezclado geométrico, condiciones de secado suaves y reformulación con diferente plastificante.
Poca aplicación de recubrimiento	Aumente la cantidad de recubrimiento
Mezclado inadecuado de los núcleos durante el recubrimiento	Aumente la velocidad del bombo y/o mejore el sistema de deflectores
Bajo poder cubriente de la formulación (hiding power)	Reformule el recubrimiento para aumentar el poder cubriente o use otro opacante blanco como cubierta inicial (para núcleos de color)
Contenido de sólidos muy alto	Reduzca el contenido de sólidos en el líquido de recubrimiento
Insuficiente número de pistolas de atomización	Aumente el número de pistolas de atomización
Mala distribución de la atomización	Verifique que la posición de las boquillas es correcta y óptima la superficie atomizada
Velocidad del bombo muy baja	Aumente la velocidad del bombo

### ■ Infilling (1,64)

Es un defecto que genera burbujas o espuma durante el atomizado.

- **Razón:** Burbujas de espuma, formadas por el aire de atomización que no se rompen. Estas burbujas en la superficie de la tableta se rompen normalmente por fricción, pero las cavidades formadas dan protección permitiendo que la espuma se acumule y permanezca. Una vez que la espuma se ha acumulado hasta cierto nivel en el contorno de la tableta, la erosión normal tiende a ocurrir permitiendo que la estructura sea cubierta por la película.

CAUSA	SOLUCION
Formación burbujas o espuma por aire de atomización.	Adicione alcohol o use una atomización más fina.

### Piel de naranja (Orange peel)/ Rugosidad (Roughness)

Es un defecto de la superficie donde la película es rugosa y sin brillo. La apariencia es similar a la cáscara de naranja.

- **Razón:** La solución de recubrimiento no se esparce adecuadamente antes de secar.



CAUSA	SOLUCION
Secado rápido	Use condiciones de secado más suaves
Alta viscosidad.	Use solventes adicionales para disminuir la viscosidad.
Alta viscosidad	Reducir contenido de sólidos del líquido de recubrimiento/reducir viscosidad
Baja atomización	Aumentar presión de atomizado / volumen(cuidado excesiva atomización podría exacerbar el secado)

### ■ Cracking/Splitting (1,64)

Este es un defecto en el que la película se agrieta en la parte superior (cracking) o tiene hendiduras o grietas (splits) en las orillas de la tableta (Splitting)

- **Razón:** La tensión interna excede la resistencia de la película.



CAUSA	SOLUCION
Uso de polímeros de alto peso molecular o mezclas de polímeros.	Use polímeros de menor peso molecular. También ajuste el tipo de plastificante y concentración.
Baja resistencia mecánica de la película, exacerbada por inadecuada plastificación o excesiva pigmentación	Seleccione una formulación con mejores propiedades mecánicas y elásticas
El núcleo tiene diferente expansión térmica que el recubrimiento	Evite el uso de diluentes metálicos ( por ejemplo; carbonato de calcio, sulfato de calcio y carbonato e magnesio)
Recuperación elástica prolongada del núcleo de recubrimiento después de la compresión.	Cuando sea posible aumente el período de espera de las tabletas antes de enviar a recubrimiento
Plastificación inadecuada	

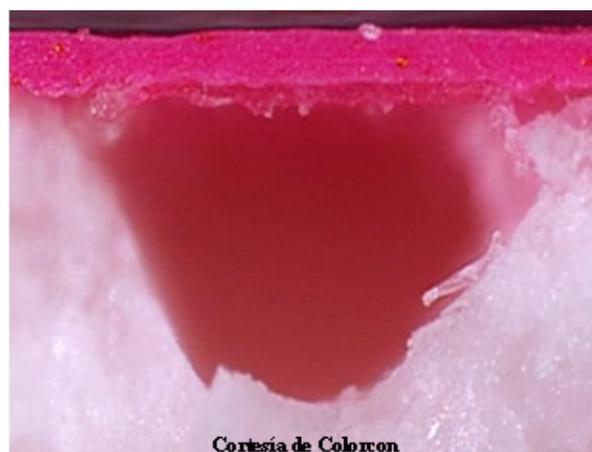
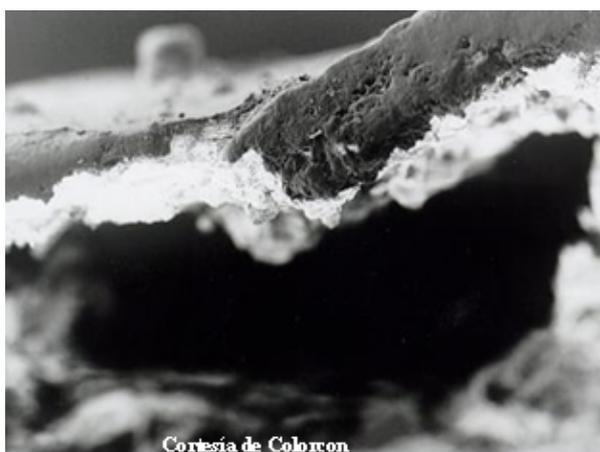
### ■ Puenteo en el logo ( logo bridging) y llenado del logo (logo infilling)

Este es un defecto que se presenta cuando el logo de los núcleos presenta la formación de puentes sólidos que lo cubren parcial o totalmente.

- **Razón:** Este defecto se presenta cuando el recubrimiento no es capaz de penetrar en el logo debido a que es muy delgado e impide la distribución del recubrimiento.



Llenado del logo



Puenteo sobre el logo

CAUSA	SOLUCION
Inadecuada adhesión de la película	Seleccione una formulación con mejores características de adhesión
Características de la superficie a recubrir (por ejemplo sustrato hidrófobo)	Modifique la formulación del núcleo para incluir componentes más hidrofílicos o incremente la porosidad del núcleo
Diseño inadecuado del logo (por ejemplo muy detallado o muy fino)	Seleccione un diseño diferente (ocupando mayor área y modifique los ángulos)
Plastificante insuficiente/ alta tensión interna	Reduzca la velocidad de atomización Aumente la velocidad de secado
“desaparición” del logo puede deberse a la erosión de la superficie alrededor del logo	Reducir probable erosión reformulando el núcleo, cambiar el diseño del logo o modificando la curvatura de las caras de la tableta
Llenado del logo con material de recubrimiento	Reduzca el potencial del secado - aumentando la velocidad de secado - reducir la presión de atomización. - reducir temperatura aire de entrada / aire salida - reducir distancia entre las boquillas y la superficie de las tabletas

### ■ Despegado de la película (Peeling)

Este defecto se puede observar cuando la película no se adhiere adecuadamente sobre la superficie de los núcleos y presenta tendencia a despegarse parcialmente.

- **Razón:** No existe suficiente fuerza de adhesión entre la película y la superficie de los núcleos.



Cortesía de Colorcon

CAUSA	SOLUCION
Baja resistencia de la película	Seleccione un material con mayor resistencia mecánica
Baja adhesión de la película al núcleo	Seleccione un material con mayores propiedades adhesivas
Exceso de lubricante en la formulación	Use un excipiente con buenas propiedades de lubricación

### ■ Erosión de los núcleos

Este es un defecto que se presenta cuando la superficie de los núcleos se desgasta modificando la forma de los mismos.

- **Razón:** Núcleos débiles o efecto mecánico excesivo.



Cortesía de Colorcon

CAUSA	SOLUCION
Alta friabilidad o baja dureza de los núcleos	Aumente la resistencia mecánica de los núcleos, subiendo dureza, modificando la formulación o cambiando el proceso de producción del núcleo (por ejemplo usando vía húmeda en lugar de compresión directa)
Velocidad excesiva del bombo	Reducir velocidad del bombo
Velocidad de atomización muy baja	Aumente velocidad de atomización
Bajo contenido de sólidos en la solución de recubrimiento	Seleccione otra formulación con mayor contenido de sólidos
Hinchamiento prematuro de un superdesintegrante hidrofílico en la formulación	Reemplace super desintegrante por otro menos hidrofílico.

### ■ Pegado de los núcleos (sticking or twinning)

Este es un defecto que se presenta cuando la superficie de los núcleos se adhiere con la de otros núcleos formando lo que se conoce coloquialmente como “yoyos”.

- **Razón:** La forma de los núcleos presenta superficies muy planas que por efecto capilar se adhieren fuertemente



CAUSA	SOLUCION
Velocidad de atomización muy alta	Disminuya la velocidad de atomización y/o aumente la eficiencia de atomización
Velocidad del bombo muy baja	Aumente la velocidad del bombo
Forma inadecuada de la tableta	Seleccione otra forma de tableta que disminuya la posibilidad de contacto entre superficies planas durante la aplicación del líquido de recubrimiento (por ejemplo: evite tabletas en forma de cápsula con caras planas o paredes muy gruesas)
Boquillas muy cerca de la superficie de los núcleos	Aumente la separación de las boquillas y los núcleos
Formulación de recubrimiento viscosa o pegajosa	

## ■ 8.6 PROBLEMAS DE TABLETAS RECUBIERTAS

- Una empresa farmacéutica ha fabricado por años tabletas recubiertas de azúcar. Para reducir costos deciden cambiar el proceso a recubrimiento de película (film coating). Los lotes experimentales fueron satisfactorios en anaquel y en pruebas aceleradas, sin embargo cuando se produce el primer lote de producción, las tabletas recubiertas fueron rechazadas por control de calidad por mala apariencia presentaban pequeños orificios de la película (pitted appearance). ¿Cuál podría ser la causa de este problema? ¿Cómo se resuelve este problema?

### RESPUESTA

El punzón y matriz empleado para hacer los núcleos son probablemente muy rugosos. Como el recubrimiento de película es mucho más delgado que el recubrimiento de azúcar no es capaz de enmascarar la superficie rugosa de los núcleos. Se recomienda usar punzones y matriz nuevos. Ya que es esencial que los núcleos tengan una superficie suave para hacer el recubrimiento de película.

### PROBLEMA

Se quieren recubrir 3.0 Kg de núcleos de 200 mg de peso, con diámetro de 8.0 mm y altura de 4.0 mm y dureza de 75 N. El tiempo de desintegración de los núcleos es de 35 s. Calcule el área de cada tableta. Si se quiere recubrir a 1.0 mg de polímero por cm<sup>2</sup>. Calcule el % en peso de incremento en peso que dará el recubrimiento. La cantidad en gramos de polímero para todo el lote. La superficie total del lote de 3.0 Kg.

Superficie de la tableta  $S = \pi * (d * h + .5d^2) = p * (8.0 * 4.0 + 0.5 * 8.0^2) = 201 \text{ mm}^2 = 2.01 \text{ cm}^2$

% en peso de recubrimiento = (área tableta \* incremento del polímero / peso de la tableta) \* 100

% en peso de recubrimiento =  $(2.01 \text{ cm}^2 * 1.0 \text{ mg/cm}^2 / 200 \text{ mg}) * 100 = 1.0\%$  de polímero

Cantidad de polímero, si se requiere un incremento en peso de 1.0% entonces para 30 Kg de núcleos se requieren 30 g de polímero. Equivalentes a 1.0% en peso.

El área total de los 30 Kg es de  $2.01 \text{ cm}^2/\text{tableta} * 5 \text{ tabletas/gr} * 1000\text{gr}/1 \text{ Kg} * 30 \text{ Kg} = 30,000 \text{ cm}^2$  por todo el lote.

Se tiene la siguiente formulación de recubrimiento

Eudragit E 100	30 g	5.4%
Talco	15 g	2.7 %
Acetona	234 g	41.9%
Alcohol isopropilico	281g	50.0%

Se deben adicionar 3.0 g de trietil citrato como plastificante. Si se atomiza esta formulación a una velocidad de 20 g/min. Con aire a 35°C y a una rotación de 30 rpm. ¿Cuanto tiempo se tardara en recubrir los núcleos?

El peso total es de  $562 \text{ g}/20 \text{ g/min} = 28.1 \text{ min}$ . Mas el tiempo para hacer todos los ajustes, el recubrimiento se debe realizar entre 30-40 minutos.

Se secan los núcleos por 5 minutos y posterior al secado se agrega una solución de pulido que consiste en 1.0 g de PEG 6000 en 4.5 g de acetona/agua y se rotan 5 minutos sin aire y posteriormente se enciende el aire tibio por 15 minutos para eliminar los residuos de solvente.

## Problema

Se quieren recubrir 3.0 Kg de núcleos de 200 mg de peso, con diámetro de 8.0 mm y altura de 4.0 mm y dureza de 75 N. El tiempo de desintegración de los núcleos es de 35 s.

Se tiene la siguiente formulación para recubrir este lote:

Eudragit E 100	30 g	2%
Alcohol isopropílico	126 g	
Acetona	84 g	
Suspensión de pigmentos	300 g	6%
Alcohol isopropílico	480 g	53.6%
Acetona	480 g	37.6%
Agua		0.8%

La suspensión de pigmentos se elabora con los siguientes componentes

Talco	42 g	14 %
Estearato de Magnesio	6 g	2 %
Dióxido de Titanio	18 g	6 %
Amarillo No. 10 FD&C	18 g	6 %
PEG 6000	6 g	2 %
Agua	12 g	4 %
Alcohol isopropílico	198 g	66 %

Calcule la cantidad de sólidos presente en la formulación de recubrimiento  
Calcule la cantidad de polímero por unidad de área.

Cantidad de sólidos 120 g equivalentes a 8% del peso de los núcleos

Cantidad de polímero  $1.04 \text{ mg/cm}^2 = 1.0 \%$

Cantidad de sólidos  $4.18 \text{ mg/cm}^2 = 4.0 \%$

Nota: Es importante mencionar que en las aplicaciones prácticas lo más común es evaluar el incremento en peso de los núcleos.

## BIBLIOGRAFÍA



## 9. BIBLIOGRAFIA

### Web pages

[http://www.fluidairinc.com/Products\\_files/Fluid\\_Bed\\_Files/fb\\_technical\\_data\\_Production\\_Scale.htm](http://www.fluidairinc.com/Products_files/Fluid_Bed_Files/fb_technical_data_Production_Scale.htm) (lecho fluido)  
<http://www.vacuumschmelze.de/dynamic/de/home/forschungampinnovation/fertigungskompetenz/dauermagneteampmagnetsysteme/pulveraufbereitung.php> (molino de jet)  
<http://www.pauloabbe.com/literature.html> (molinos de bolas)  
<http://gylongli.en.alibaba.com/> (bin blender )  
[www.hcdavis.com/commercial/standardduty.htm](http://www.hcdavis.com/commercial/standardduty.htm) (mezclador de listones)  
[http://www.bpprocess.com/products/mixers/industrial\\_vertical\\_mixers.shtml](http://www.bpprocess.com/products/mixers/industrial_vertical_mixers.shtml) (mezclador planetario vertical)  
<http://www.fitzmill.com/pharmaceutical/pharmaceutical.html> (chilsonador)  
[http://www.caleva.co.uk/5\\_1.html](http://www.caleva.co.uk/5_1.html) (esferonización foto capsulas)  
[http://www.pharmpedia.com/Tablet:Problems\\_in\\_tablet\\_manufacturing](http://www.pharmpedia.com/Tablet:Problems_in_tablet_manufacturing)  
[www.micromeritics.com](http://www.micromeritics.com)  
[http://www.pharmpedia.com/Tablet:Formulation\\_of\\_tablets/Disintegrants](http://www.pharmpedia.com/Tablet:Formulation_of_tablets/Disintegrants)  
<http://www.banpharm.com/>  
[www.kcl.ac.uk/kis/schools/life\\_sciences](http://www.kcl.ac.uk/kis/schools/life_sciences)  
[http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4137B1\\_05\\_Dissolution-Summary.htm](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4137B1_05_Dissolution-Summary.htm)  
[http://www.pharmpedia.com/Tablet:Problems\\_in\\_tablet\\_manufacturing](http://www.pharmpedia.com/Tablet:Problems_in_tablet_manufacturing)  
<http://www.pformulate.com/pformcoating.htm>  
[http://www.colorcon.com/pharma/film\\_coat/pharma\\_coatings/index.html](http://www.colorcon.com/pharma/film_coat/pharma_coatings/index.html)

<sup>1</sup> NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. SSA, México. 2006.

<sup>2</sup> Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (Paperback) by Loyd V Allen (Author), Nicholas G Popovich (Author), Howard C Ansel (Author) Lippincott Williams & Wilkins; 8th edition (August 1, 2004)

<sup>3</sup> Swarbrick James, Boylan C James. Pharmaceutical Technology Encyclopedia. Ed. Marcel Dekker. Second edition. USA, 2002, Validation of Pharmaceutical Processes

<sup>4</sup> General Principles of Software Validation, Final Guidance for Industry and FDA staff. FDA, USA. January, 2002.

<sup>5</sup> FDA, Innovation and continuous Improvement in Pharmaceutical Manufacturing. Pharmaceutical cGMP's for the 21<sup>st</sup> Century. USA. September 2004.

<sup>6</sup> Quality Management Systems – Process Validation Guidance. The Global Harmonization Task Force. January 2004.

<sup>7</sup> Mercado Servin Ana Lilia. Perspectiva de la Validación en México. Facultad de Química – UNAM. México, 2001

<sup>8</sup> Mendoza Guijosa Karina. Aplicación de la Validación de Sistemas de Computacionales en Hojas de Calculo. Facultad de Química – UNAM. México, 2007

<sup>9</sup> Cravioto Ruelas Martha. Propuesta para determinar las causas y soluciones por las que los procesos de validación no son robustos en una empresa farmacéutica. Facultad de Química – UNAM. México, 2007

<sup>10</sup> Neal Charlie. Prerequisites for successful validation. Journal of Validation Technology. May 2003. Volume 3, number 3.

- 11 Lachman L., Lieberman H., Kanig J. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy 3er Ed. Philadelphia Lea and Febiger. USA. 1986.
- 12 Herbert Lieberman (Editor), Leon Lachman (Editor), Joseph B. Schwartz. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Vols 1 y 2. Marcel Dekker USA 1998.
- 13 Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Remington the Science and Practice of Pharmacy). Mack Publishing 19<sup>th</sup> ed. USA 1998.
- 14 Laura Paloma Correa Cuevas Tesis de Maestria Fac. de Farmacia UAE Morelos. Factibilidad y funcionalidad de excipientes farmaceuticos secados por microondas. 2007
- 15 Guidance for Industry. SUPAC-IR/MR: Immediate Release and Modified Release Solid Oral Dosage Forms Manufacturing Equipment Addendum Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) January 1999
- 16 Swarbrick James, Boylan C James. Pharmaceutical Technology Encyclopedia. Ed. Marcel Dekker. Second edition. USA, 2002, Unit Processes In Pharmacy— The Operations
- 17 Swarbrick James, Boylan C James. Pharmaceutical Technology Encyclopedia. Ed. Marcel Dekker. Second edition. USA, 2002, Unit Processes In Pharmacy— The Operations
- 18 Cecil W. Propst. FMC. Problem Solver Chapter 2 Tablet processing
- 19 Swarbrick James, Boylan C James. Pharmaceutical Technology Encyclopedia. Ed. Marcel Dekker. Second edition. USA, 2002, Pelletization Techniques
- 20 Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms by Jens T. Carstensen Informa Healthcare (August 16, 1993) (Problemas operaciones)
- 21 Lachman L., Lieberman H., Kanig J. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy 3er Ed. Philadelphia Lea and Febiger. USA. 1986.
- 22 Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (Paperback) by [Lloyd V Allen](#) (Author), [Nicholas G Popovich](#) (Author), [Howard C Ansel](#) (Author) Lippincott Williams & Wilkins; 8th edition (August 1, 2004)
- 23 Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Remington the Science and Practice of Pharmacy). Mack Publishing 19<sup>th</sup> ed. USA 1998.
- 24 United States Pharmacopoeia 23
- 25 British Pharmacopoeia 17
- 26 Keith Marshall FMC Biopolymer. Problem Solver. Section 3 Compression/Compaction
- 27 Swarbrick James, Boylan C James. Pharmaceutical Technology Encyclopedia. Ed. Marcel Dekker. Second edition. USA, 2002, Flow Properties Of Solids
- 28 [Herbert Lieberman](#) (Editor), [Leon Lachman](#) (Editor), [Joseph B. Schwartz](#). Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Vols 2. Marcel Dekker USA 1998. pag 299
- 29 Swarbrick James, Boylan C James. Pharmaceutical Technology Encyclopedia. Ed. Marcel Dekker. Second edition. USA, 2002, Unit Processes In Pharmacy— The Operations
- 30 [Herbert Lieberman](#) (Editor), [Leon Lachman](#) (Editor), [Joseph B. Schwartz](#). Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Vols 2. Marcel Dekker USA 1998. pag 307
- 31 Pharm tech brittain harry
- 32 Bruce B. Weiner . A Guide to Choosing a Particle Sizer. Brookhaven Instruments Corporation
- 33 Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms by [Jens T. Carstensen](#) Informa Healthcare (August 16, 1993) (Problemas polvos)
- 34 Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (Paperback) by [Lloyd V Allen](#) (Author), [Nicholas G Popovich](#) (Author), [Howard C Ansel](#) (Author) Lippincott Williams & Wilkins; 8th edition (August 1, 2004)

- <sup>35</sup> The Art and Science of Pharmaceutical Compounding (Paperback) by [Loyd V. Allen](#) (Author) APhA Publications; 2 edition (May 31, 2005)
- <sup>36</sup> <http://www.banpharm.com/>
- <sup>37</sup> Theory and Practice of Contemporary Pharmaceutics by [Tapash K. Ghosh](#), [Bhaskara R. Jasti](#) CRC; 2Rev Ed edition (November 23, 2004)
- <sup>38</sup> Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (Paperback) by [Loyd V Allen](#) (Author), [Nicholas G Popovich](#) (Author), [Howard C Ansel](#) (Author) Lippincott Williams & Wilkins; 8th edition (August 1, 2004)
- <sup>39</sup> Lachman L., Lieberman H., Kanig J. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy 3er Ed. Philadelphia Lea and Febiger. USA. 1986.
- <sup>40</sup> [Herbert Lieberman](#) (Editor), [Leon Lachman](#) (Editor), [Joseph B. Schwartz](#). Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Vols 1 y 2. Marcel Dekker USA 1998.
- <sup>41</sup> Theory and Practice of Contemporary Pharmaceutics (Hardcover) by [Tapash K. Ghosh](#), [Bhaskara R. Jasti](#) CRC; 2Rev Ed edition (November 23, 2004)
- <sup>42</sup> [Raymond C. Rowe](#). Pharmaceutical Excipients, 2001 CD ROM (CD-ROM) American Pharmaceutical Association; 3rd CD-Rom edition
- <sup>43</sup> <http://www.pharmpedia.com/Tablet:Formulation of tablets/Disintegrants>
- <sup>44</sup> <http://www.pharmpedia.com/Tablet:Formulation of tablets/Disintegrants>
- <sup>45</sup> [Herbert Lieberman](#) (Editor), [Leon Lachman](#) (Editor), [Joseph B. Schwartz](#). Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Vols 2. Marcel Dekker USA 1998. pags 113-115
- <sup>46</sup> M. C. Gohel, Pranav D Jogani. A review of co-processed directly compressible excipients. J Pharm Pharmaceut Sci ([www.cspscanada.org](http://www.cspscanada.org)) 8(1):76-93, 2005,
- <sup>47</sup> Theory and Practice of Contemporary Pharmaceutics (Hardcover) by [Tapash K. Ghosh](#), [Bhaskara R. Jasti](#) CRC; 2Rev Ed edition (November 23, 2004)
- <sup>48</sup> [www.kcl.ac.uk/kis/schools/life\\_sciences](http://www.kcl.ac.uk/kis/schools/life_sciences). F. Sanchez-Castillo, J. Anwar and D. Heyes
- <sup>49</sup> Swarbrick James, Boylan C James. Pharmaceutical Technology Encyclopedia. Ed. Marcel Dekker. Second edition. USA, 2002, Lozenges
- <sup>50</sup> [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4137B1\\_05\\_Dissolution-Summary.htm](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4137B1_05_Dissolution-Summary.htm)
- <sup>51</sup> Herman Ermens. BUSINESS BRIEFING: PHARMAGENERICS 2 0 0 4. Pharmaceutical Excipients – The Past and Future. 1-3
- <sup>52</sup> <http://www.pharmpedia.com/Tablet:Problems in tablet manufacturing>
- <sup>53</sup> Theory and Practice of Contemporary Pharmaceutics (Hardcover) by [Tapash K. Ghosh](#), [Bhaskara R. Jasti](#) CRC; 2Rev Ed edition (November 23, 2004)
- <sup>54</sup> <http://www.pformulate.com/pformcoating.htm> consultada 17 de sep 2007
- <sup>55</sup> Fred A. Rowley. The Aqueous Film Coating Process. Watson Labs., Inc. 2005
- <sup>56</sup> [http://www.colorcon.com/pharma/film\\_coat/pharma\\_coatings/index.html](http://www.colorcon.com/pharma/film_coat/pharma_coatings/index.html)

*Formas Farmacéuticas Sólidas*

es una obra editada por la Facultad de Química.

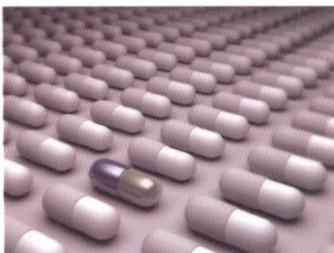
Se terminó de imprimir el 10 de junio de 2010  
en los talleres de Tipos Futura, SA de CV, Francisco  
González Bocanegra núm. 47 B, Colonia Peralvillo,  
Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06220, Ciudad de México.

Se tiraron 500 ejemplares, en papel bond de 90 gramos.  
Se utilizaron en la composición la familia de la fuente Cambria,  
tipo de impresión: offset.

La publicación de esta obra fue posible gracias  
al apoyo de la Coordinación de Comunicación.

**Publicación autorizada por el  
Comité Editorial de la Facultad de Química.**

Junio de 2010



## Formas Farmacéuticas Sólidas

### **María del Socorro Alpizar Ramos**

QFB con maestría en Farmacia por la Facultad de Química de la UNAM. Tiene 12 años de experiencia en el sector químico farmacéutico industrial y 20 años en la docencia. Es responsable del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química de la UNAM, además de profesora invitada del Posgrado de Calidad de la Universidad La Salle, y del Programa de Posgrado de Patología del IMSS.

### **Efrén Hernández Baltazar**

Doctor en Ciencias Químicas por la Facultad de Química de la UNAM. M en C y QFB por la FES Cuautitlán de la UNAM. Actualmente es Profesor Investigador Titular "A" Definitivo de la Facultad de Farmacia de la UAEM y Profesor de Asignatura en la Facultad de Química de la UNAM. Es Profesor Fundador de la Facultad de Farmacia, primera en México. Tiene 20 años de experiencia en Educación en Tecnología Farmacéutica.



Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Química

