



FACULTAD DE FARMACIA
CARRERA DE QUÍMICA Y FARMACIA

**TRANSFERENCIA TECNOLÓGICA DEL PROCESO DE GRANULACIÓN POR VÍA
HÚMEDA DESDE UN MEZCLADOR PLANETARIO A UN MEZCLADOR
GRANULADOR DE ALTA CIZALLA.**

Internado para optar al título de Químico Farmacéutico

JUAN FRANCISCO MARIPANGUE NÚÑEZ

Director de internado: Q.F. Patricia Carreño G.

Co-director de internado: Q.F. Sergio Vargas C.

2010

A mis padres, Pilar y Enrique. Sin su apoyo incondicional, nada de esto sería posible.

Los amo mucho.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por ser mis pilares en la vida y atreverse conmigo a dar este largo viaje. Aunque a veces parecía que era tan difícil convertir los sueños en realidad, su fe en mí ayudó para que siguiera adelante. Gracias por enseñarme todo en la vida.

A Valeria, porque sin ti los días no serían lo mismo. Te agradezco por ser mi pilar cuando todo se veía oscuro y por todo el cariño que me entregas cada día. Este trabajo en cierto modo también te pertenece, porque estuviste siempre a mi lado como gran profesional y excelente pareja. Espero que siempre sigamos este camino tomados de la mano. Te amo.

A Patricia Carreño y Sergio Vargas, por enseñarme todo lo necesario para que este trabajo rindiera frutos y por la prontitud con la que siempre atendieron mis consultas. Sus conocimientos en el tema están plasmados en estas hojas.

Al personal de Laboratorios Bagó, y en particular a Eugenia Suarez y Ximena Mesías, por su paciencia y cariño. Fui un experto en maquinarias por unos meses, sólo por el hecho de haber estado tan bien asesorado por ustedes.

A mis hermanos, tíos y primos, por todo el apoyo espiritual y económico que me han brindado en estos años. Agradezco en especial a Lorena, por ser mi gran amiga en la última instancia de este proceso.

A mis amigos, por los buenos momentos que pasamos juntos. Encontré excelentes personas en el camino, y espero poder conservarlos por siempre.

Y a todas las personas que de diversas formas han ayudado que estos largos 6 años sean los mejores de mi vida. He aprendido muchísimo gracias a ustedes, pero creo que esto recién comienza; nunca dejaré de aprender.

Gracias a todos!!

RESUMEN

La transferencia de tecnología constituye una importante herramienta para la optimización de recursos en la industria farmacéutica, ya que su implementación aumenta la eficiencia de los procesos por la disminución del tiempo y costos de fabricación. Para que ésta sea llevada a cabo es necesario el entendimiento del espacio de diseño, la definición de los atributos de calidad y los parámetros críticos del proceso que se desea transferir.

Este estudio evaluó la transferencia tecnológica de un proceso de granulación por vía húmeda, desde un mezclador planetario a un mezclador granulador de alta cizalla. Para esto, se estableció el orden de incorporación de las materias primas y la metodología de elaboración en el rotogranulador más adecuada para originar el granulado y los núcleos con las mejores características físico-mecánicas.

Se realizaron dos escalamientos sucesivos del proceso de granulación, elaborando lotes de comprimidos cuya granulación se efectuó en un rotogranulador con recipiente de tamaño intermedio de 6 L y productivo de 15 L, observándose que existe un orden de incorporación que favorece la calidad del granulado. Además, la granulación en el rotogranulador se debe realizar con el *impeller* a baja velocidad y el *chopper* activado al final del proceso de amasado. Conjuntamente, el caudal de aire de secado debe ser bajo para que mantenga íntegro el granulado y finalmente el calibrado de tamaño de partícula se debe hacer en un tamiz de mesh 16 ASTM.

Se realizó la transferencia tecnológica en forma exitosa lo que fue demostrado al comprobar que el producto final cumplía con las características físico-mecánicas requeridas. No obstante, será necesario validar el proceso descrito para confirmar todas las condiciones establecidas y optimizadas en este estudio.

SUMMARY

Technology transfer is an important tool for resources optimization in the pharmaceutical industry, since its implementation improves process efficiency by reducing manufacturing time and costs. To carry out this transfer is necessary to understand the design space, and to establish the quality specifications and critical process parameters to be transferred.

This study evaluated the technology transfer of wet granulation process from a planetary mixer to a high shear mixer granulator. For this, the most appropriate order of addition of raw materials was established and the methodology was developed to obtain granules and nuclei, elaborated in the high shear mixer granulator, with the best physical and mechanical characteristics.

Two successive scales of granulation process were conducted, preparing batches of tablets which granulation was performed in a high shear mixer granulator with intermediate 6 L container and productive 15 L bowl, showing that there is an order that favors the granule quality. In addition, the wet granulation process in roto granulator must be made with the impeller at low speed and at the end of wet massing process the chopper has to be activated. At the same time, the drying air flow should be low to keep intact the granules and finally the particle size calibration must be done in a 16 ASTM mesh sieve.

The appropriate physical and mechanical characteristics of the manufactured tablets showed that the technological transfer was correctly made. Although, it will be necessary to validate the process described to confirm all established and optimized conditions during this study.

INDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
II. OBJETIVOS	15
III. MATERIALES Y MÉTODOS	16
IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	38
V. CONCLUSIONES	64
VI. BIBLIOGRAFÍA	65
VII. ANEXOS	69

INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica ha disfrutado un periodo de prosperidad sin precedentes, en la última mitad del siglo XX debido a su capacidad para innovar. La primera instancia de progreso del rubro farmacéutico estuvo marcada por el desarrollo de la química y la extracción de nuevas moléculas con actividad terapéutica, mientras que un segundo periodo se caracterizó por la identificación de dianas biológicas de distintas familias de fármacos (Ratti y Trist, 2001). Estos avances en investigación han proporcionado familias de medicamentos de extraordinaria utilidad para una gran cantidad de pacientes.

Sin embargo, este masivo crecimiento de la industria farmacéutica se ha visto enfrentado a un nuevo escenario; las crecientes exigencias regulatorias y la dificultad para investigar nuevos principios activos que representen innovaciones reales de los actualmente existentes (Ratti y Trist, 2001; Miyashige y col., 2007), han provocado una escalada en los costos de la investigación y desarrollo que ha motivado una progresiva concentración del sector farmacéutico. La consecuencia es que dentro del rubro se perfila claramente, un grupo de empresas especializadas en investigación y otro conjunto de industrias más tradicionales, enfocadas hacia el desarrollo y comercialización de medicamentos (Collaso, 1997).

Según las opiniones vertidas por los presidentes de la CIF y la ASILFA, en Chile la investigación científica en medicamentos es escasa y está orientada a la resolución de problemas puntuales de la industria, en relación a las formas farmacéuticas o la realización de estudios clínicos para ciertos medicamentos. Los esfuerzos por innovar que realizan las industrias farmacéuticas tradicionales están mayormente destinados a la mejora de productos preexistentes y a la asociación de fármacos en una forma farmacéutica para lograr mejores resultados terapéuticos (Flottes, 2010; Olivos, 2010).

Para estos efectos, los laboratorios farmacéuticos nacionales destinan recursos a la implementación de modernos equipos con la finalidad de incrementar la eficiencia en la elaboración

de sus productos. No obstante, la incorporación de nueva maquinaria no sólo responde al deseo de innovación de la industria, sino más bien al afán de este sector en lograr la mejora continua de los procesos, sin ver mermada la calidad de los productos fabricados. Para lograr este aumento en la eficiencia en la producción mediante este cambio del equipamiento, existe la *transferencia tecnológica*, que corresponde al procedimiento lógico que controla la transferencia de un proceso establecido, junto con su documentación y la experiencia profesional a un sitio capaz de reproducir el proceso y sus funciones de apoyo a un determinado nivel de rendimiento (WHO, 2008). En la siguiente figura se clasifican los distintos tipos de transferencia de tecnología recurrentes en la industria farmacéutica.

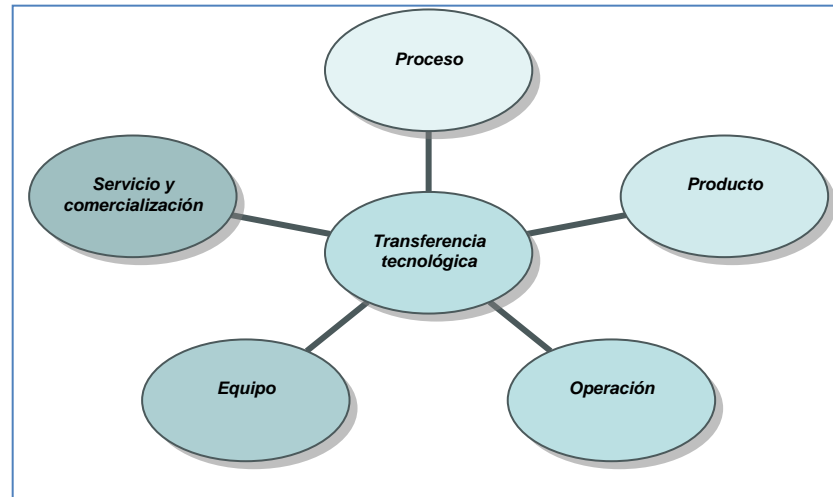


Figura N° 1: Distintos tipos de transferencia tecnológica en industria farmacéutica (Martínez, 2010).

Comúnmente el proceso de cambio tecnológico dentro de la industria farmacéutica se desarrolla utilizando productos ya establecidos a nivel comercial, por lo que es posible situar dos niveles, dependiendo de la ubicación del adquirente de la tecnología:

- Transferencia inter-compañía, donde el donante y el receptor de la tecnología pertenecen a distintas compañías.

- Transferencia intra-compañía, en este caso el donante y el receptor de la tecnología pertenecen a misma compañía. A su vez, esta última se clasifica en:
 - a) Transferencia investigación y desarrollo a planta de producción.
 - b) Transferencia planta de producción a planta de producción.

La transferencia tecnológica está inserta dentro del ciclo de vida del producto, el cual se puede evidenciar en la siguiente figura:

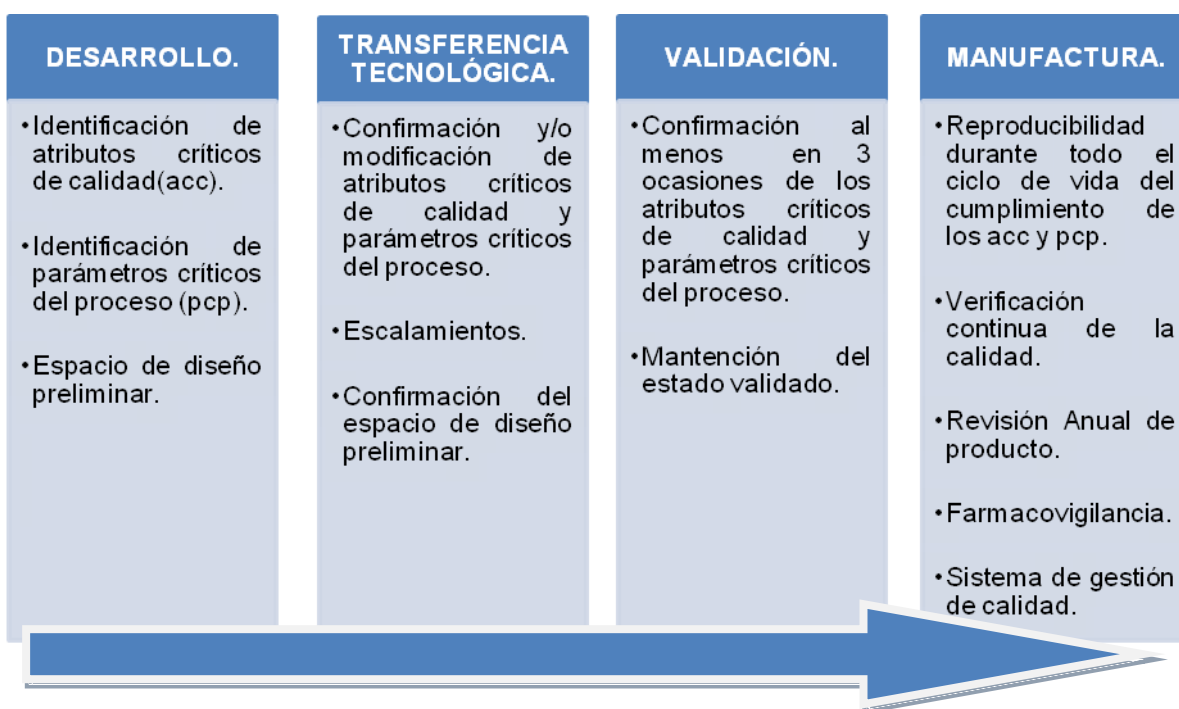


Figura N° 2: Fases del ciclo de vida de un producto farmacéutico (Martínez, 2010)

En la fase de desarrollo del producto se deben reconocer los atributos y parámetros críticos del proceso. En esta etapa se diseña el producto y el proceso de manufactura para que éste se produzca consistentemente, satisfaciendo las necesidades de los pacientes, de los profesionales de la salud, de las autoridades regulatorias y de los clientes internos. La información y conocimiento obtenido durante el desarrollo farmacéutico y las experiencias de manufactura proporcionan entendimiento científico para soportar el establecimiento del “espacio del diseño”,

concepto definido como “una combinación multidimensional de la interacción de variables de entrada y parámetros de proceso, en los cuales se ha demostrado que se proporciona aseguramiento de calidad” (ICH, 2005).

En la etapa de transferencia tecnológica, se confirman y/o modifican los atributos críticos de calidad y los parámetros críticos del proceso descritos en la fase previa, para lo cual se desarrollan lotes piloto de menor tamaño y posteriormente el escalamiento de los mismos. Con esto se pretende establecer las adecuadas condiciones de manufactura del producto, es decir, confirmar que es posible elaborar un medicamento con costos, escalas y calidad requeridas, según las normas regulatorias vigentes. Luego que se cumplen estos requisitos, corresponde la realización de la validación de los procesos, que es la etapa confirmatoria de todas las condiciones establecidas en el desarrollo farmacéutico, avaladas y/u optimizadas en la transferencia de tecnología; se ha establecido que una buena transferencia de tecnología se demuestra a través de una validación exitosa.

Sin embargo los esfuerzos por implementar el cambio tecnológico se pueden ver obstaculizados si las unidades involucradas (Desarrollo, Calidad y Manufactura) no comprenden el proceso. Con el fin de posibilitar el entendimiento de éste se debe contar con ciertos criterios y documentar ciertas acciones, tales como:

- Una formulación racional del producto.
- Personal calificado en la técnica o metodología objeto de la transferencia.
- Calendarización de los plazos en que se deben realizar los ensayos.
- Informes que evidencien el proceso racional de fabricación.
- Protocolos de transferencia tecnológica, capturando los parámetros críticos del proceso de manufactura y un reporte refiriendo el éxito (o falla) de la tecnología transferida.
- Historial e identificación de lotes (dossier de estabilidad).
- Reportes de la evolución del proceso a través de la fase del desarrollo.
- Comparación entre los lotes de calificación de la unidad que recibe y lotes de referencia.

- Historial de datos analíticos críticos (liberación y estabilidad).
- Racionalidad para especificaciones propuestas para el producto.

Martínez en el 2010 señaló que las ventajas de realizar una transferencia tecnológica son principalmente:

- Mejoras en la eficiencia de los procesos, productos y métodos.
- Desarrollo de nuevas líneas de productos con mayor seguridad.
- Disminución en los costos de producción y aumento en las ganancias.
- Evaluación de capacidades adicionales, por disminución del tiempo de manufactura.
- Posibilidad de manufacturar en regiones económicamente más favorables.
- Mejorar postura ante las normas regulatorias.

En Laboratorios Bagó de Chile S.A, se realiza transferencia tecnológica principalmente de la línea de formas farmacéuticas sólidas, ya que corresponde al tipo de producto más elaborado por esta industria. Dentro de ésta, que incluye cápsulas y polvos, los comprimidos son la más utilizada en la producción de medicamentos, debido a las diversas ventajas que presentan por sobre otras formas farmacéuticas, tales como, la estabilidad química, física y biológica; dosificación exacta de los principios activos; liberación fácilmente controlable y bajo costo de producción (Vila Jato, 1997; Hernández y Navascués, 2002).

El procedimiento para la elaboración de comprimidos utiliza la presión mecánica para aplastar mezclas pulverulentas o granulados, de uno o más principios activos, que suelen ir acompañados de excipientes. Estos últimos no presentan actividad farmacológica, pero sí poseen propiedades tecnológicas que confieren a la mezcla de polvos diversos atributos que favorecen la elaboración de la forma farmacéutica. Dependiendo de las características fisicoquímicas de las materias primas y la mezcla de polvos, los comprimidos pueden ser elaborados por compresión directa y compresión previa granulación; a su vez, esta última es un término general para referirse a dos formas de preparación de la mezcla de polvos: vía húmeda y vía seca. En la siguiente figura

se observan las operaciones unitarias de cada una de las técnicas que se utilizan para la obtención de comprimidos.

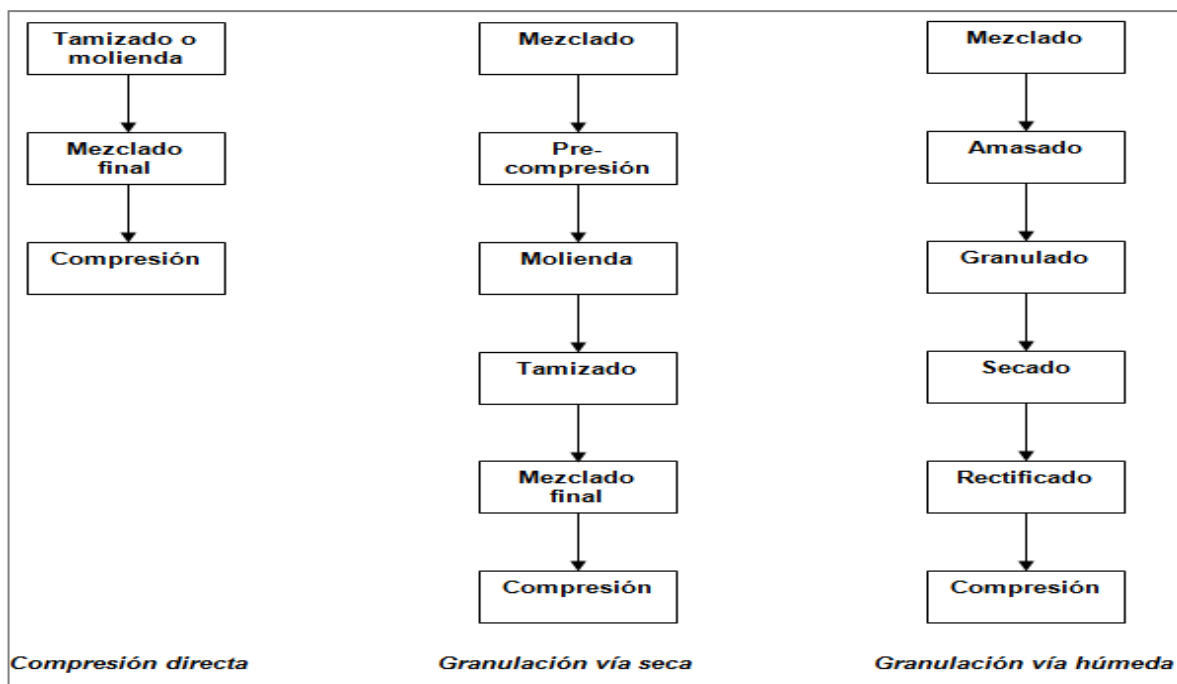


Figura N° 3: Comparación de las operaciones unitarias en compresión directa, granulación por vía seca y granulación por vía húmeda.

Compresión directa.

Corresponde a la elaboración de comprimidos mediante el prensado de la mezcla de polvos sin previa granulación, es decir, sin pasos intermedios entre el mezclado de las materias primas y la compresión de éstas. La utilización de este método no reporta mayores dificultades, pero se debe contar con una mezcla de polvos que posea buenas propiedades de flujo, ya que si la mezcla de principios activos y excipientes no fluye bien, se produce la segregación de los componentes y el llenado incorrecto de las matrices de la tabletera y como consecuencia, discrepancias en la uniformidad de peso y dosis de los núcleos (Navascués y Hernández, 2002;

Moraga, 2009). Cuando esto ocurre, es recomendable dar una nueva forma física a la mezcla de polvos, que se logra mediante la granulación.

Granulación de la mezcla de polvos

Corresponde al proceso en el que partículas primarias de polvo se adhieren y forman estructuras de mayor tamaño, denominadas gránulos. Este procedimiento es extensamente utilizado en la industria farmacéutica, ya que son muy pocas las formulaciones que permiten ser llevadas a compresión directa, debido a las siguientes dificultades físico-mecánicas que presentan las mezclas de polvos y que pueden ser solucionadas con la granulación:

- *Segregación de los componentes de la mezcla de polvos (Ochoa y col., 2006):*

La segregación o desmezclado se debe principalmente a las diferencias de tamaño o de densidad de los componentes de la mezcla, concentrándose las partículas más pequeñas y más densas en la base del recipiente y las más grandes o menos densas en la parte superior (figura 4).

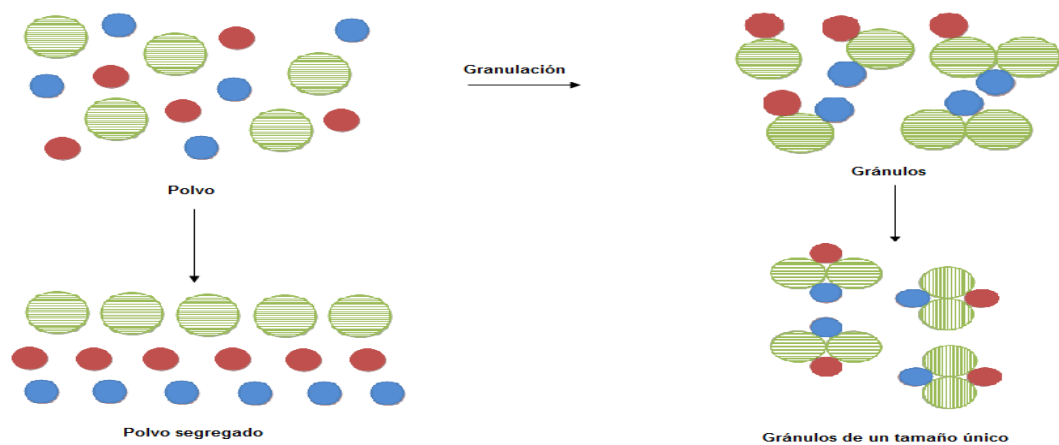


Figura N° 4: La granulación previene la segregación de la mezcla de polvos (adaptado de Vila Jato, 1997).

La segregación de la mezcla es un problema que afecta principalmente en la etapa de compresión, ya que la matriz de la tabletera se llena por volumen. Si en la tolva de alimentación existen gránulos de distintos tamaños y por lo tanto, de disímiles densidades, distribuidos de manera segregada, cierto volumen tendrá gránulos de distintos pesos, que serán distintos al resto del contenido de la tolva. La consecuencia de este fenómeno es la obtención de tabletas con grandes variaciones de peso, lo que provoca una distribución inaceptable del contenido del fármaco dentro del lote de producto terminado.

Una granulación adecuada permite contener todos los componentes de la mezcla en la proporción correcta dentro de cada gránulo previniendo la segregación de los componentes. Sin embargo, cuando la distribución de tamaños del granulado es amplia, existe posibilidad que las partículas también se segreguen, por lo que es indispensable elaborar granulados con tamaño de partícula homogéneo.

- *Inadecuado flujo de la mezcla de polvos (Ochoa y col., 2006):*

Debido a su pequeño tamaño de partícula, la forma irregular o por características su superficie, algunos polvos son cohesivos y no se deslizan bien, provocando un llenado irregular de las matrices de la tabletera. Como consecuencia se origina una amplia variación de peso de los comprimidos. Los gránulos presentan un mayor tamaño y un diámetro más homogéneo, comparados con la presentación en polvo en la que se encuentran las materias primas de uso farmacéutico.

- *Dificultades en la compactación de la mezcla (Ochoa y col., 2006):*

Algunos polvos son difíciles de compactar aún en presencia de un agente aglutinante compatible con la mezcla. Sin embargo, se ha observado al granular la misma formulación se compacta más fácilmente y origina comprimidos más fuertes (Vila Jato, 1997). Este efecto se asocia a la distribución del aglutinante, que permite la consolidación del gránulo.

Como se explicó anteriormente, el proceso de granulación se puede llevar a cabo por dos métodos distintos, dependiendo de la presencia o ausencia de líquido en el proceso. Según esto se tiene:

- *Granulación por vía seca.*

Este método de granulación no utiliza líquidos, ya que las partículas primarias de polvo se agregan por alta presión, formando una masa compacta conocida como tabletón. Existen dos procesos principales para el procedimiento por vía seca, como se describe a continuación:

- a) *Doble compresión* que consiste en la formación de un gran fragmento de polvos (lingotes o tabletones), comprimidos en una compresora de alta presión.
- b) *Compactación por rodillos*, donde se produce la formación de una lámina de material (briquetas) por prensado entre dos rodillos.

En ambos casos, el producto del prensado se fragmenta utilizando una técnica de molienda adecuada para producir el granulado, tamizando el material para obtener la fracción de tamaño de partícula deseado, pudiendo utilizar la materia más fina sobrante en la elaboración de nuevos tabletones. Este método es útil cuando la mezcla de polvos no comprime bien por vía húmeda o cuando los principios activos de la formulación son sensibles a la humedad o a la temperatura.

- *Granulación por vía húmeda.*

Este proceso de granulación implica el amasado de una mezcla de partículas primarias de polvo utilizando un líquido de granulación, que puede ser agua u otro solvente. El solvente utilizado puede tener también incorporado un aglutinante, que se utiliza para garantizar la adhesión de las partículas una vez que el granulado está seco.

La obtención de granulado por esta técnica implica, además, la realización de las siguientes fases:

- a) Humectación de la mezcla de polvos, que tiene por finalidad conferir a las partículas, mediante la adición de un solvente, ciertas características de adhesividad tales que sea posible la obtención de una masa adecuada para la granulación.
- b) Granulación del polvo humectado, que consiste en someter la masa humectada a una presión mecánica que fuerza su paso a través de una superficie perforada o tamiz, de una determinada apertura de malla, para obtener unos pequeños cilindros que constituyen el granulado.
- c) Dsecación del granulado, cuya finalidad es eliminar el exceso de humedad. No obstante, las distintas técnicas de secado otorgan diferentes texturas y propiedades mecánicas al granulado (Giry y col., 2009). Esto se observa principalmente en el secado por lecho fluido, que debido a la atrición por las colisiones entre partículas y con la pared del secador, genera granulados con menor tamaño de partícula (Paschos, 1987; Giry y col., 2006).
- d) Doble tamización, para la obtención de la fracción granulométrica más adecuada.

Para llevar a cabo la granulación por vía húmeda existe una amplia gama de equipos, que se pueden catalogar según su diseño, las condiciones en las que se desarrolla la operación y las características del granulado que se obtiene de su utilización (FDA, 1997), como se observa en la figura 5. En este punto se destaca que los equipos disponibles en Laboratorios Bagó S.A. son granuladores de amasado en húmedo.

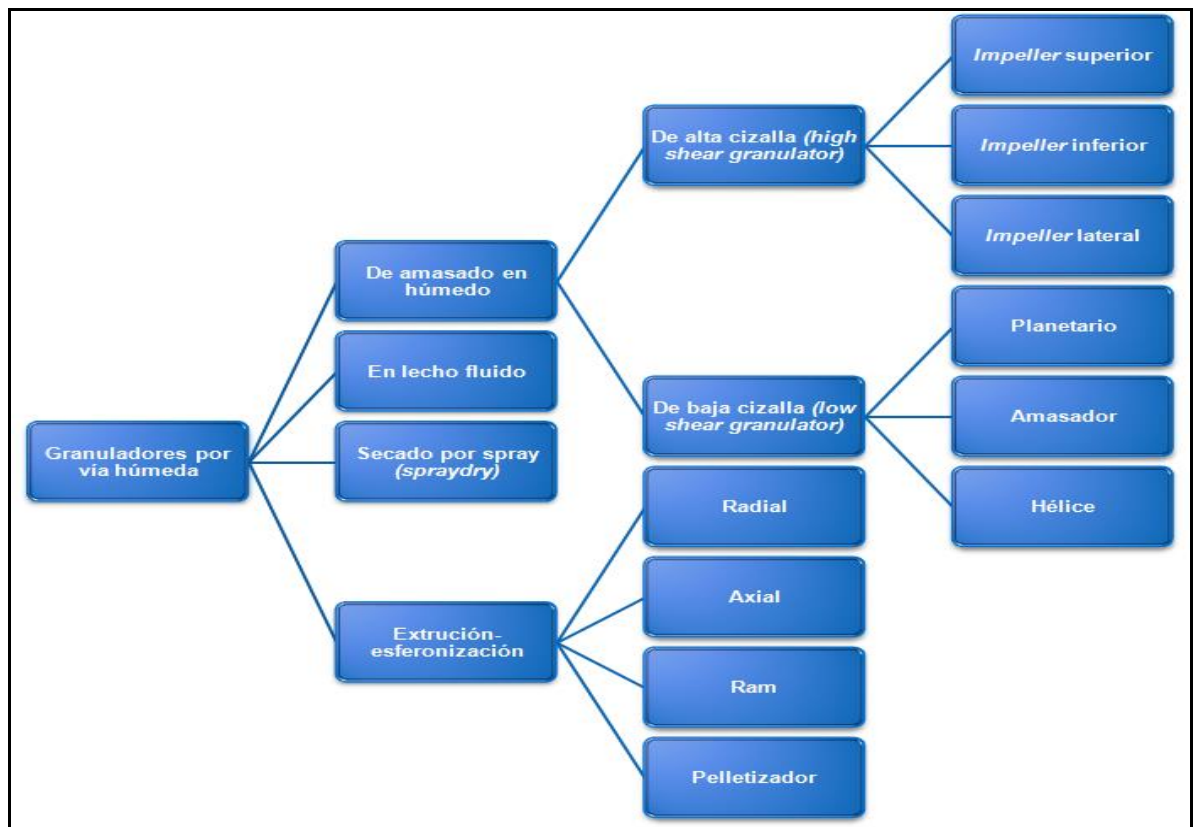


Figura N° 5: Clasificación de equipos utilizados en granulación por vía húmeda.

Los equipos de baja cizalla son utilizados tradicionalmente en el proceso de granulación. En éstos se produce la densificación y/o aglomeración de las partículas por la incorporación de un fluido de granulación al polvo, utilizando una paleta de agitación con bajo poder de corte por unidad de masa (FDA, 1997). Gracias al avance tecnológico, existen actualmente diversos equipos que permiten realizar los procesos de mezclado, amasado y pregranulación, posibilitando una reducción considerable de tiempo y costo de producción; éstos funcionan con altas velocidades de rotación y fuerzas de corte, por lo que son conocidos como rotogranuladores o mezcladores granuladores de alta cizalla (FDA, 1997; Ochoa y col, 2006).

El mezclador granulador de alta cizalla se diferencia estructuralmente de los otros granuladores, ya que consta de un recipiente en donde se mantiene la mezcla de polvos durante el proceso de mezclado y granulado; una hélice o impulsor (*impeller en inglés*), que genera el

movimiento de la mezcla al interior del contenedor, provocando un barrido de las partículas de polvo debido a los constantes impactos; y un “helicóptero” (*chopper en inglés*), que va cortando los aglomerados de partículas más grandes para obtener un granulado de aspecto más homogéneo. La solución aglutinante se agrega a través de un orificio ubicado en la tapa del contenedor y se distribuye sobre el polvo contenido en su interior. De esta forma las partículas se ligan entre sí, formando núcleos que se densifican y consolidan gracias a los impactos con el agitador y la pared del recipiente.

Es importante vigilar y contar con un sistema de monitorización del proceso de granulación, ya que éste progresa con tanta rapidez que el granulado se puede transformar precipitadamente en un sistema sobreamasado inutilizable. Para estos efectos se puede medir distintos factores que determinen el punto final de la granulación, como por ejemplo, la formación de un cono en la mezcla de polvos (Ochoa y col., 2006), el registro del consumo de energía o el esfuerzo de torsión del *impeller* (Bardin y col. 2004; Betz y col., 2004).

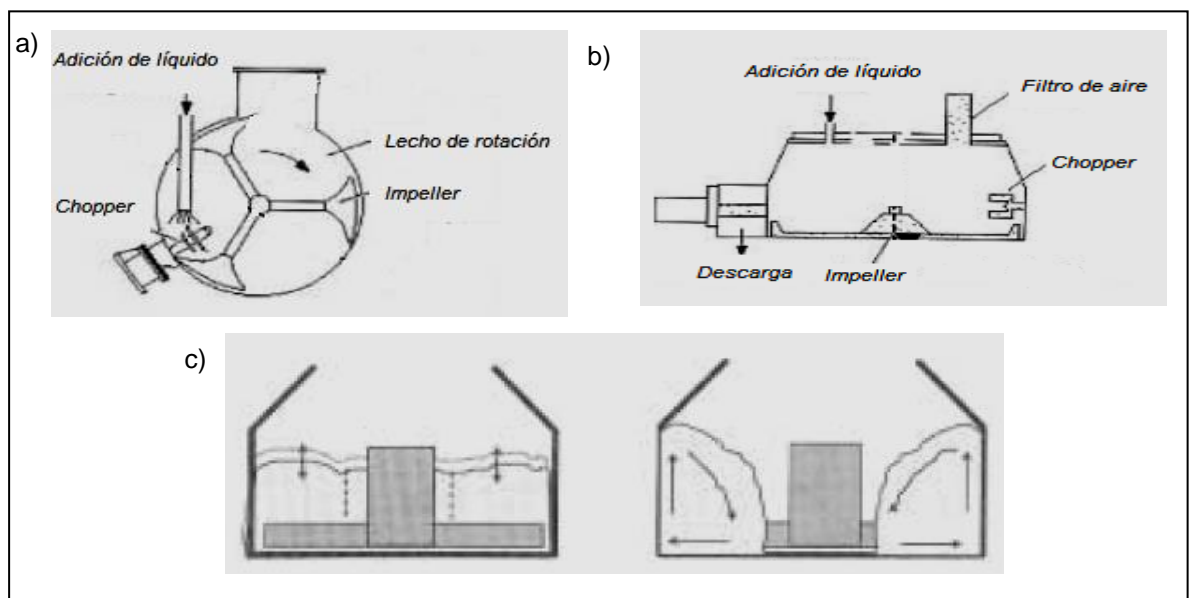


Figura N° 6: Mezclador granulador de alta cizalla a) vista superior, b) vista lateral y c) formación de cono en el proceso de granulación (adaptado de Giry y col., 2009).

La utilización de un mezclador granulador de alta cizalla muestra importantes beneficios, principalmente en la disminución del tiempo y costos de operación, la regulación de las propiedades físico-mecánicas del granulado y la fácil limpieza del equipo (Palma y Allemandi, 2005 (a)). Sin embargo, su elección como equipo de granulación depende de las características del granulado que se desea obtener, ya que el tipo de granulador y la solución aglutinante afectan la distribución de tamaño de partícula y la densidad del granulado (Hausman, 2004). Un ejemplo de esto es la buena cohesión entre partículas que presenta el granulado elaborado en un mezclador granulador de alta cizalla, que se explica por la mayor cantidad de agua necesaria en el proceso y por consiguiente, el requerimiento de un mayor tiempo de secado (Levin, 2002). El estudio publicado por Ochoa y col. en el año 2006, describe que el producto resultante de la utilización de un rotogranulador presenta gránulos más densos en comparación con los elaborados en un mezclador de bajo corte, que se explica por las altas fuerzas de cizalla y compactación ejercida por el *impeller* del equipo.

Laboratorios Bagó de Chile S.A. cuenta desde hace algunos años con un mezclador granulador de alta cizalla, el que ha sido de gran utilidad, ya que este equipo es más eficiente que el mezclador planetario en el que se realizaba anteriormente la granulación. Los métodos de elaboración de los productos farmacéuticos del laboratorio se han trasladado a este equipo mediante cambios tecnológicos, logrando importantes ventajas en el tiempo y costo de operación. Sin embargo, existen productos en los que no es posible emular el granulado obtenido en el antiguo equipo, lo cual se observa en las no conformidades que aparecen luego de comprimir el granulado y al momento de recubrir los comprimidos resultantes. Los problemas más recurrentes en la elaboración del producto son el desgaste de las tabletas al momento de comprimir y el descabezamiento (*capping* en inglés) de éstos en el recubrimiento, que se explica por las altas velocidades de *impeller* y *chopper* utilizadas para la elaboración del granulado, los que alcanzaron 100 y 3.000 rpm respectivamente, durante todo el proceso de amasado (Stark, 2007).

Por esta razón se hace necesario determinar los componentes de la formulación y los parámetros del equipo que puedan afectar las características físicas, químicas y mecánicas del

granulado. Es decir, se debe observar y analizar de qué forma modificaciones en la velocidad del *impeller*; la velocidad del *chopper*; la cantidad de solvente y la tasa de incorporación de éste al granulado; el tiempo de amasado y el de mezclado; el caudal de aire de secado; el contenido de humedad del granulado antes de comprimir; el intercambio de componentes de fase interna a externa y viceversa, pueden afectar la calidad del granulado y por consecuencia, la idoneidad de éste para obtener un adecuado producto en las etapas de compresión y recubrimiento (Badawy y col., 2000). De esta manera, modificando aquellos parámetros críticos que efectivamente interfieren en la elaboración será posible lograr un producto farmacéutico con las características que el laboratorio precisa para su comercialización, pero principalmente, con la calidad que requieren sus usuarios.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Realizar una transferencia tecnológica del proceso de granulación por vía húmeda en la elaboración de comprimidos, desde un mezclador planetario (de baja cizalla) a un mezclador granulador de alta cizalla, sin realizar cambios en la formulación.

Objetivos específicos:

1. Definir el orden de incorporación de las materias primas más adecuado para favorecer el proceso de granulación por vía húmeda, realizado en un mezclador granulador de alta cizalla.
2. Definir y comprobar experimentalmente las variables del proceso de granulación en un mezclador granulador de alta cizalla, permitiendo elaborar un granulado de adecuados atributos para su posterior compresión y recubrimiento.
3. Determinar las características fisicoquímicas que debe presentar el granulado para facilitar la operación de compresión en la elaboración de comprimidos.
4. Comprobar la utilidad del ensayo de simulación de estrés físico en paila como indicador de la resistencia de los núcleos al proceso de recubrimiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

A. Principios activos y excipientes

Los principios activos y excipientes utilizados en la elaboración de los núcleos y el recubrimiento de éstos se presentan en la tabla N°1.

Tabla N° 1: Materias primas utilizadas en la elaboración de comprimidos recubiertos.

Componentes del núcleo	Componentes del recubrimiento
Paracetamol (polvo fino), grado USP 31	Colorante laca alumínica azul N°1, FDA.
Cloroxazona (polvo fino), grado USP 31	Óxido de hierro amarillo, grado USP 31
Copolividona, grado BP 2000	Dióxido de titanio, grado USP 31.
Anhídrido silícico coloidal, USP 31	Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), grado USP 31
Almidón de maíz pregelatinizado, USP 31	Polietilenglicol 4000, grado USP 31
Croscarmelosa sódica, grado USP 31	Sacarina sódica, grado USP 31
Celulosa microcristalina, grado USP 31	Agua purificada
Estearato de magnesio, grado USP 31	

B. Instrumentos y equipos.

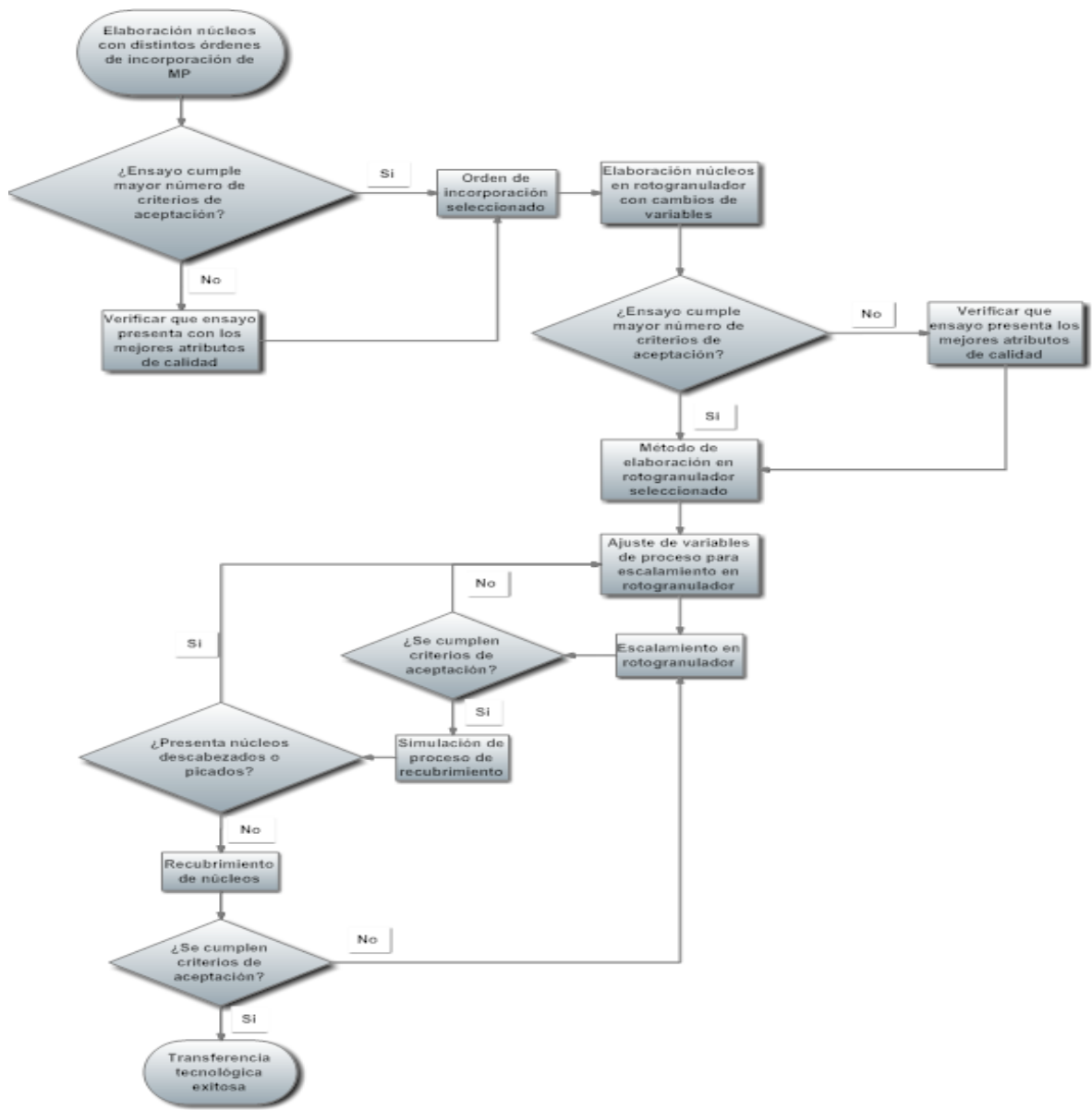
- Secador de lecho fluido Diosna, modelo Minilab 356-042, capacidad 6,6 L.
- Tabletera rotatoria Manesty, modelo B3B, de 16 punzones.
- Balanza Sartorius CP4202S \pm 0,01 g.
- Tornillo de Stokes.
- Rotogranulador Diosna, modelo Laboratory Pharma Mixer P 1-6, con recipientes de 2 y 6 L de capacidad.
- Bomba de flujo Watson Marlow SCI Q 323, con manguera de silicona.

- Mezclador en V ChileInox, modelo MV8, de capacidad 4 kg.
- Analizador de polvos Pharma Test modelo PTG-S3.
- Termobalanza infrarroja Sartorius Thermocontrol YTC 01L/B310P.
- Balanza analítica Sartorius CP323S, 0,001 g.
- Durómetro Erweka Multichek.
- Durómetro Pharma Test.
- Friabilómetro Pharma Test Type PTF 1.
- Equipo de desintegración Erweka ZT51.
- Paila de recubrimiento de 3 kg de capacidad, con pistola de laqueado Binks 440 con boquilla de diámetro 1 mm y secador.
- Minipimer Braun Multiquick MR 400.
- Tamizador oscilante provisto de malla 16 mesh ASTM.
- Tamiz manual provisto de malla 28 ASTM.
- Mezclador amasador Sejong SM-15.
- Mezclador en V de 30 kg de capacidad.
- Secador de lecho fluidizado GLATT TF-60.
- Agitador neumático.
- Desecador infrarrojo Mettler Toledo, modelo LJ-16.
- Tamiz cónico Frewitt TC 200 con cribas H 2,0 – H 3,0.
- Tabletera rotatoria Sejong-GRC-185, de 18 punzones, provista de despolvador.

C. Metodología de trabajo.

Diagrama de toma de decisiones

A continuación se presenta el diagrama de toma de decisiones con el que se logró seleccionar la metodología de elaboración de granulado en rotogranulador.



Para llevar a cabo la transferencia de tecnología del proceso de granulación, primeramente se estableció el orden de incorporación de las materias primas y la metodología de elaboración en rotogranulador más adecuada para originar el granulado y los núcleos con las mejores características físico-mecánicas. Posteriormente, se realizó un escalamiento del proceso de granulación, elaborando un lote de comprimidos cuya granulación se realizó en un rotogranulador con recipiente de tamaño intermedio, es decir, de 6 L. Finalmente, se efectuó un escalamiento del proceso de granulación en un rotogranulador de tamaño productivo, realizando 2 lotes de comprimidos cuya granulación se realizó en un rotogranulador con recipiente de 15 L. A continuación se detalla la metodología empleada.

Para la elaboración del granulado y de los núcleos, se utilizó la fórmula patrón perteneciente al producto de Laboratorios Bagó de Chile S.A., que se presenta en la tabla N° 2.

Tabla N° 2: Fórmula patrón del núcleo.

Materias Primas	Fórmula (%)
Paracetamol (polvo fino)	40,00
Clorzoxazona (polvo fino)	33,33
Copolividona	c.s.p.
Anhídrido silícico coloidal	c.s.p.
Almidón de maíz pregelatinizado	c.s.p.
Croscarmelosa sódica	c.s.p.
Celulosa microcristalina	c.s.p.
Estearato de magnesio vegetal	c.s.p.
Agua purificada	c.s.p.
Subtotal	100

Por otra parte, la formulación del recubrimiento de los comprimidos se detalla a continuación en la tabla N° 3.

Tabla N° 3: Fórmula cualitativa del recubrimiento de los comprimidos.

Materias Primas	
Colorante laca aluminica azul N°1	Sacarina sódica
Óxido de hierro amarillo	Hidroxipropilmetil Celulosa (HPMC)
Dióxido de titanio	Polietilenglicol 4000
Agua purificada	

D. Elaboración de núcleos a partir de granulado realizado en forma manual.

1. Determinación del orden de incorporación de las materias primas en la formulación.

Para estudiar la influencia del orden de incorporación de las materias primas de la formulación en la calidad del granulado, se realizaron 9 análisis, con mezclas de 500 g cada una, las que se muestran en la siguiente tabla:

Tabla N° 4: Orden de incorporación de las materias primas en la elaboración de los núcleos en los diferentes ensayos.

Materias Primas	Ensayos								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Paracetamol (polvo fino)	FI								
Clorzoxazona (polvo fino)	FI				FE				FI
Copolividona	SA								
Anhídrido silícico coloidal	FI								½ FI ½ FE
Almidón de maíz pregelatinizado	FI	FE	FI	FE	FI		FE		FI
Croscarmelosa sódica	FE	FI	FE	FI	FE		FI		FE
Celulosa microcristalina	FE		FI		FE	FI	FE	FI	FE
Estearato de magnesio vegetal	FE								
Agua purificada	SA								

FI: Fase interna, FE: Fase externa, SA: Solución aglutinante.

El paracetamol formó parte de la fase interna en todos los estudios, ya que este principio activo se encontraba en forma de polvo fino, presentando malas propiedades de flujo y de compactación y por lo tanto, fue necesario incorporarla en esta fase del granulado, mejorando las propiedades de la mezcla final.

Por otra parte, la solución aglutinante estaba formada por copolividona al 33% p/p en agua purificada, siendo empleada en el proceso de granulación en todos los ensayos. Como lubricante se utilizó estearato de magnesio, el que fue incorporado al final del mezclado de la fase interna con la externa.

El principio activo clorzoxazona (polvo fino), se utilizó indistintamente como componente de la fase interna o de la externa, según el ensayo de que se tratase. Esto se realizó para estudiar como la cantidad de polvo fino en cada fase afecta la calidad del granulado y de los núcleos elaborados.

Los excipientes almidón de maíz pregelatinizado, croscarmelosa sódica y celulosa microcristalina fueron incorporados en la formulación de forma aleatoria, manteniendo al menos uno de estos componentes en la fase interna. De esta manera se pretendió determinar como estos excipientes afectaban la calidad del granulado y de los núcleos elaborados.

El anhídrido silícico coloidal fue incorporado como componente del granulado en los primeros 8 ensayos. Sin embargo, en el estudio 9, este excipiente fue agregado en la fase externa, utilizando el orden de incorporación que presentó los mejores resultados hasta esa instancia, para así corroborar si su utilización en la fase mencionada mejoraba las propiedades de flujo de la mezcla final.

Los estudios se realizaron individualmente, respetando el orden de incorporación de materias primas asignado para cada uno de ellos.

- Preparación de la solución aglutinante.

Se introdujeron 40 mL de agua purificada en un vaso de precipitado de 100 mL, para luego adicionar el aglutinante en polvo en pequeñas cantidades. Posteriormente, se agitó la mezcla con una paleta metálica hasta que se logró la total dispersión del polvo en la solución.

- Mezcla y granulación de la fase interna.

Se realizó la preparación de la fase interna mezclando los componentes indicados para cada estudio (ver tabla 4), en un recipiente de acero inoxidable con una paleta metálica, durante 5 minutos. La solución aglutinante fue incorporada en pequeñas cantidades, amasando la mezcla hasta lograr el punto de “bola de nieve”, que indica el final del amasado. De ser necesario, a la mezcla se agregó agua en pequeñas porciones, para lograr dicho punto de amasado. La masa húmeda se pasó por un tamiz con una apertura de 2.000 μm de diámetro (malla 10 ASTM) para formar los gránulos.

- Secado y calibrado del tamaño de partícula del granulado.

El granulado se llevó a un secador de lecho fluido, marca Diosna modelo Minilab 356-042, con un volumen utilizable máximo de 6,6 L. Se ajustó el aire de entrada a 50°C y a un caudal de 40%. El secado se prolongó hasta que el granulado alcanzara un contenido de humedad en base seca entre 1,5 a 3%, lo que demoró aproximadamente 10 a 15 min. Posteriormente, el granulado seco se hizo pasar por un tamiz de apertura 1.180 µm (malla 16 ASTM), para calibrar el tamaño de partícula del producto.

- Incorporación de fase externa.

El granulado una vez seco y calibrado se almacenó al interior de una bolsa de polietileno. Los componentes de la fase externa (excluyendo el estearato de magnesio) se mezclaron con el granulado al interior de dicha bolsa, por un periodo de 5 min. Posteriormente, se tamizó el estearato de magnesio vegetal por un tamiz de apertura 600 µm (malla 28 Tyler, malla 30 ASTM), y fue incorporado a la mezcla agitando durante 2 min.

- Elaboración de comprimidos.

La compresión de la mezcla de polvos se realizó en una tabletera rotatoria, marca Manesty modelo B3B, de 16 punzones bicóncavos y de 13 mm de diámetro. Durante este proceso se realizaron controles de peso y de dureza a los comprimidos, utilizando una balanza Sartorius CP4202S, de sensibilidad $\pm 0,01$ g y un tornillo de Stokes, respectivamente. Cada resultado fue registrado en cartas de control de peso y de dureza (Forner y Salazar, 1999; Stark, 2007; Moraga, 2009).

Elección del orden de incorporación de los componentes de la formulación

La elección del orden de incorporación de los componentes de la formulación se basó en los resultados obtenidos en los controles realizados al granulado y a los núcleos. Es así, que las mezclas seleccionadas debieron cumplir los atributos que se detallan en la tabla N° 5.

Todos los estudios fueron ordenados según la cantidad de especificaciones cumplidas, escogiendo el orden de incorporación con mayor puntaje de aceptaciones.

Tabla N° 5: Criterios de aceptación del granulado, mezcla final y núcleos, en los estudios del orden de incorporación de las materias primas.

	Calificación de Ensayos	
	Aceptado (✓)	Rechazado (X)
Granulado		
Ángulo de reposo	≤ 35°	> 35°
Flujo	≤ 35 s/100 g	> 35 s/100 g
Mezcla final		
Ángulo de reposo	≤ 35°	> 35°
Flujo	≤ 35 s/100 g	> 35 s/100 g
Núcleos		
Uniformidad de peso	≤ 3%	>3%
Dureza	≥ 8 Kp	< 8 Kp
Friabilidad	≤ 1%	>1 %
Núcleos descabezados	Sin núcleos descabezados	1 o más núcleos descabezados
Desintegración	≤ 1 min	>1 min

E. Elaboración de núcleos a partir de granulados elaborados en el rotogranulador.

1. Elaboración de granulado en el rotogranulador con recipiente de 2 L.

El ordenamiento más adecuado en la elaboración de los núcleos de forma manual, fue reproducido en un rotogranulador Diosna, modelo Laboratory Pharma Mixer P 1-6, con recipiente de 2 L. Para esto, se realizaron 4 nuevos ensayos de 500 g cada uno. Las diferencias en la metodología utilizada para la elaboración del granulado se presentan en la tabla N° 6.

Tabla N° 6: Metodología utilizada en los ensayos de elaboración de granulado en rotogranulador.

	Ensayo			
	Puesta a punto	A	B	C
Velocidad <i>impeller</i> mezclado y amasado (rpm)	200	150		
Velocidad <i>chopper</i> (rpm)	500 durante todo el amasado	300 durante los 20 s finales del amasado		
Calibrado tamaño de partícula (ASTM)	Tamiz 16		Tamiz 20	Tamiz 16
Flujo de aire de secado (%)	40			70

El primer estudio desarrollado fue la base sobre la que se realizaron cambios de ciertos parámetros en estudios posteriores, por lo que se denominó “puesta a punto”.

El **ensayo A** se efectuó para evidenciar la influencia del cambio de variables del rotogranulador sobre la calidad del producto final. En este proceso de elaboración, se disminuyó la velocidad del *impeller* y se mantuvo apagado el *chopper* en una primera instancia, activándolo sólo al final del proceso de amasado para romper los aglomerados de mayor tamaño.

Para corroborar la influencia del tamaño de partícula sobre la calidad del producto final, se procedió a realizar el **estudio B**, en el que el granulado seco se hizo pasar por un tamiz de 850 µm

(malla 20 ASTM), calibrando las partículas a un menor tamaño debido a que el anterior fue realizado con tamiz de apertura 1.180 μm (malla 16 ASTM).

En el **ensayo C** que fue realizado posterior a los tres ensayos anteriores, se utilizó la metodología que había logrado los mejores resultados (ensayo A), variando en este caso las condiciones del flujo de aire de secado. La finalidad de esto último, fue analizar como la velocidad de secado afecta la calidad del granulado.

- Preparación de la solución aglutinante.

Se introdujeron 120 mL de agua purificada en un vaso de precipitado de 500 mL, para luego adicionar el aglutinante en polvo en pequeñas cantidades. La mezcla se agitó con una paleta metálica hasta que se logró la total incorporación del polvo.

- Mezclado de las materias primas de la fase interna.

Las materias primas correspondientes a la fase interna se pasaron por un tamiz de apertura 1.180 μm (malla 16 ASTM) y se agregaron al recipiente del equipo. El mezclado de los polvos se realizó sólo con el *impeller* funcionando durante 5 min, a una velocidad variable dependiendo de cada estudio (ver tabla N° 6).

- Granulación de la fase interna.

Para la incorporación de la solución aglutinante se utilizó una bomba de flujo con manguera de silicona, marca Watson Marlow SCI Q 323, a una velocidad de 30 rpm. La velocidad del *impeller* y del *chopper* fue ajustada según lo especificado en cada estudio (ver tabla N° 6). El tiempo de amasado fue determinado según el aumento del consumo del *impeller* (medido en watts), por lo que se detuvo el proceso cuando el valor de este parámetro se mantuvo constante en un gráfico en la pantalla disponible del equipo.

- Secado y calibrado del tamaño de partícula del granulado.

Para formar los gránulos la masa húmeda se pasó por un tamiz de apertura 2.000 μm (malla 10 ASTM). Posteriormente, el producto se llevó a un secador de lecho fluido marca Diosna, modelo Minilab 365-042, con volumen utilizable máximo de 6,6 L, en donde el aire de entrada se ajustó a 50° C y a un determinado caudal de aire según lo expuesto para cada estudio. El secado se prolongó durante 10 a 15 min aproximadamente, tiempo necesario para que el granulado alcanzara un contenido de humedad en base seca entre 1,5 al 3%. Luego, el granulado seco se tamizó por un tamiz de una determinada malla dependiente de cada estudio (ver tabla N° 6), para calibrar el tamaño de partícula del producto.

- Incorporación de la fase externa.

El granulado seco se almacenó en una bolsa de polietileno. Los componentes de la fase externa, excluyendo el estearato de magnesio, se mezclaron con el granulado al interior de la bolsa, por un periodo de 5 min. Posteriormente, se tamizó el estearato de magnesio por un tamiz de apertura de 600 μm de diámetro (malla 28 Tyler, correspondiente a malla 30 ASTM) y fue incorporado a la mezcla, la que fue agitada durante 2 min.

- Compresión de la mezcla.

La mezcla del granulado con la fase externa se comprimió en una tabletera rotatoria Manesty modelo B3B, de 16 punzones. Durante el proceso se realizaron controles de peso y de dureza de los comprimidos, utilizando una balanza Sartorius CP4202S, sensibilidad $\pm 0,01$ g y un tornillo de Stokes, respectivamente. Se registró cada resultado en las respectivas cartas de control de peso y de dureza (Forner y Salazar, 1999; Stark, 2007; Moraga 2009).

Elección del método de elaboración de los núcleos en el rotogranulador.

La elección del método de elaboración de los núcleos se basó en los resultados obtenidos en los controles del granulado y de los núcleos. Es así, que las mezclas seleccionadas debieron contar con atributos detallados en la tabla N° 7.

Tabla N° 7: Criterios de aceptación de granulado, mezcla final y núcleos, en los estudios de elaboración en el rotogranulador.

	Calificación de Ensayos	
	Aceptado (✓)	Rechazado (X)
Granulado		
Ángulo de reposo	≤ 35°	> 35°
Flujo	≤ 35 s/100 g	> 35 s/100 g
Mezcla final		
Ángulo de reposo	≤ 35°	> 35°
Flujo	≤ 35 s/100 g	> 35 s/100 g
Núcleos		
Uniformidad de peso	≤ 3%	>3 %
Dureza	≥ 8 Kp	< 8 Kp
Friabilidad	≤ 1%	>1 %
Desintegración	≤ 1 min	>1 min

Todos los ensayos fueron categorizados según el número de especificaciones cumplidas, escogiendo el método de elaboración en el rotogranulador con la mayor cantidad de aceptaciones.

2. Escalamiento de la elaboración del granulado en el rotogranulador con un recipiente de 6 L.

El método más adecuado en la fabricación de los núcleos cuyo granulado se elaboró en el rotogranulador, fue reproducido utilizando 1,5 kg de mezcla final, en un recipiente de 6 L de capacidad.

- Preparación de la solución aglutinante.

Se introdujeron 340 mL de agua purificada en un vaso de precipitado de 2 L, para luego adicionar el aglutinante en polvo en pequeñas cantidades. La mezcla se agitó con una paleta metálica hasta que se logró la total incorporación del polvo.

- Mezclado de las materias primas de la fase interna.

Las materias primas correspondientes a la fase interna se pasaron por un tamiz de apertura 1.180 μm (malla 16 ASTM) y se agregaron al recipiente del equipo. El mezclado de la mezcla de polvos se realizó sólo con el *impeller* funcionando a una velocidad de 100 rpm, durante 5 min.

- Granulación de la fase interna.

Para la incorporación de la solución aglutinante se utilizó una bomba de flujo con manguera de silicona, marca Watson Marlow SCI Q 323, a una velocidad de 70 rpm. La velocidad del *impeller* fue ajustada a 100 rpm mientras que el *chopper* se mantuvo apagado. El tiempo de amasado fue determinado según el aumento del consumo del *impeller* (medido en watts); cuando el valor de este parámetro se mantuvo constante, se activó el *chopper* a una frecuencia en rpm dependiendo de cada ensayo, durante 20 s y luego se detuvo el proceso.

- Secado y calibrado del tamaño de partícula del granulado.

La masa húmeda se pasó por un tamiz de apertura 2.000 μm (malla 10 ASTM) para formar los gránulos. El producto se llevó a un secador de lecho fluido, marca Diosna modelo Minilab 365-042 con un volumen utilizable máximo de 6,6 L, en donde el aire de entrada se ajustó a 50°C y el caudal entre 40 y 50%. El secado se prolongó 60 min aproximadamente, tiempo necesario para que el granulado alcanzara un contenido de humedad en base seca entre 1,5 a 3%. El granulado seco se tamizó por un tamiz de apertura 1.180 μm (malla 16 ASTM), para calibrar el tamaño de partícula del producto.

- Incorporación de fase externa.

El granulado se almacenó en una bolsa de polietileno. Los componentes de la fase externa, excluyendo el estearato de magnesio, se mezclaron con el granulado en un mezclador en V, Marca ChileInox modelo MV8, de capacidad 4 kg, por un periodo de 5 min. Posteriormente, se tamizó el estearato de magnesio por un tamiz de apertura de 600 μm (malla 28 Tyler, correspondiente a 30 ASTM), que fue incorporado a la mezcla durante 2 min.

- Compresión de la mezcla de polvos.

La compresión del granulado mezclado con la fase externa se realizó en una tabletera rotatoria Manesty modelo B3B, de 16 punzones de 13 mm de diámetro. Durante el proceso se realizaron controles de peso y dureza de los comprimidos, utilizando una balanza Sartorius CP4202S $\pm 0,01$ g y un tornillo de Stokes, respectivamente. Se registró cada resultado en las respectivas cartas de control de peso y de dureza.

- Recubrimiento de los núcleos.

El recubrimiento de los núcleos se realizó en una paila de recubrimiento con una pistola Binks 460 con boquilla de 1 mm de diámetro. La velocidad de la paila fue ajustada según necesidad, dependiendo de las condiciones en las que se desarrolló el proceso. El recubrimiento

se detuvo cuando los comprimidos alcanzaron un aumento de peso entre 2 y 3%, como promedio de 10 comprimidos (aproximadamente 770 mg).

Criterios de aceptación del escalamiento de granulado elaborado en el roto granulador con recipiente de 6 L.

La evaluación de los atributos de calidad de los comprimidos recubiertos se basó en los resultados obtenidos en los controles del granulado y de los núcleos.

Tabla N° 8: Criterios de aceptación de granulado, mezcla final y núcleos, en estudios de orden de incorporación de materias primas.

	Calificación de Ensayos	
	Aceptado (√)	Rechazado (X)
Granulado		
Ángulo de reposo	≤ 35°	> 35°
Flujo	≤ 35 s/100 g	> 35 s/100 g
Mezcla final		
Ángulo de reposo	≤ 35°	> 35°
Flujo	≤ 35 s/100 g	> 35 s/100 g
Núcleos		
Uniformidad de peso	≤ 3%	>3 %
Dureza	≥ 8 Kp	< 8 Kp
Friabilidad	≤ 1%	>1 %
Desintegración	≤ 1 min	>1 min
Comprimidos recubiertos		
Aumento de peso	2-3%	< 2% - >3%

3. Escalamiento de granulado en el rotogranulador Sejong SM-15.

El método más adecuado en la fabricación de los núcleos cuyo granulado se elaboró en el rotogranulador Sejong SM-15, fue reproducido en dos lotes productivos de 8 kg cada uno, en un recipiente de 15 L de capacidad.

- Preparación de la solución aglutinante.

Se introdujo aproximadamente 1,8 L de agua purificada en un recipiente de acero inoxidable, para luego adicionar el aglutinante en polvo. La mezcla se agitó con un agitador neumático hasta que se logró la total incorporación total del polvo.

- Mezclado de las materias primas de la fase interna.

Las materias primas correspondientes a la fase interna se tamizaron por un granulador cónico Frewitt TC-200 provisto de una criba H 2,0, con una velocidad de impulsor de 16 Hz. y se agregaron al recipiente del equipo granulador. El mezclado de la mezcla de polvos se realizó sólo con el *impeller* funcionando a una velocidad de 65 rpm, durante 5 min.

- Granulación de la fase interna.

Para la incorporación de la solución aglutinante se utilizó una bomba de flujo Watson Marlow SCI Q 323, con manguera de silicona a una velocidad de 170 rpm. La velocidad del *impeller* fue ajustada a 65 rpm mientras que el *chopper* se mantuvo apagado, durante 5 min. Luego de esto se activó el *chopper* a 1.000 rpm, durante 20 s y a continuación se detuvo el proceso.

- Secado y calibrado del tamaño de partícula del granulado.

La masa húmeda se pasó por un granulador cónico Frewitt TC-200 provisto de criba H 3,0, con una velocidad de impulsor de 16 Hz, para formar los gránulos. El producto se secó en un secador de lecho fluido, marca Glatt modelo TF-60, en donde el aire de entrada se ajustó a 50°C.

El secado se prolongó durante el tiempo necesario para que el granulado alcanzara un contenido de humedad en base seca entre 1,5 a 3%, durante 6 min aproximadamente. El granulado seco se tamizó por un tamizador oscilante provisto de malla de apertura 1.180 μm (16 ASTM), para calibrar el tamaño de partícula del producto.

- Incorporación de fase externa.

El granulado se almacenó en una bolsa de polietileno. Los componentes de la fase externa, excluyendo el estearato de magnesio, se mezclaron con el granulado en un mezclador en V de capacidad 30 kg, por un periodo de 30 min. Posteriormente, se tamizó el estearato de magnesio por un tamiz de apertura de 600 μm (28 mesh Tyler), que fue incorporado a la mezcla durante 2 min.

- Compresión de la mezcla.

La compresión del granulado mezclado con la fase externa se realizó en una tabletera rotatoria Sejong-GRC-185, de 18 punzones, provista de despolvador. Durante el proceso se realizaron controles de peso y de dureza de los comprimidos, utilizando una balanza Sartorius CP4202S, sensibilidad $\pm 0,01$ g y un durómetro Pharma Test, respectivamente. Se registró cada resultado en las respectivas cartas de control de peso y de dureza.

Criterios de aceptación escalamiento de elaboración de granulado en el roto granulador con recipiente de 6 L.

El cumplimiento de las especificaciones de calidad del producto se basó en los resultados obtenidos en los controles del granulado, mezcla final y núcleos.

Tabla N° 9: Criterios de aceptación de diversos parámetros para granulado, mezcla final y núcleos, en estudios de orden de incorporación de materias primas.

	Calificación de Ensayos	
	Aceptado (✓)	Rechazado (X)
Granulado		
Ángulo de reposo	≤ 35°	> 35°
Flujo	≤ 35 s/100 g	> 35 s/100 g
Mezcla final		
Ángulo de reposo	≤ 35°	> 35°
Flujo	≤ 35 s/100 g	> 35 s/100 g
Núcleos		
Uniformidad de peso	≤ 3%	>3 %
Dureza	≥ 8 Kp	< 8 Kp
Friabilidad	≤ 1%	>1 %
Desintegración	≤ 1 min	>1 min

F. Control de calidad.

1. Control de calidad del granulado y de la mezcla final.

- Pérdida de peso por secado.

Para la detección de humedad se utilizó una Termobalanza Sartorius Thermo control YTC 01L/B310P. Para ello, se tomaron aproximadamente 6 g de granulado y se midió la pérdida de peso por secado, transcurridos 15 min. El resultado informado en porcentaje debía estar entre 1,5 a 3% en base seca para ser aceptado. En caso que el resultado fuese mayor a dicho valor, se procedió a secar nuevamente el granulado hasta que alcanzara el contenido de humedad antes mencionado.

- Densidad aparente, ángulo de reposo y velocidad de flujo.

Para caracterizar las propiedades fisicoquímicas del granulado, se midió la densidad aparente, ángulo de reposo y velocidad de flujo, en un equipo analizador de polvos marca Pharma Test modelo PTG-S3. Para este análisis se tomaron 100 g del granulado y se vertieron en el embudo del analizador de polvo. Al comenzar el análisis, el contenido cayó libremente por una boquilla con una abertura de 10 mm de diámetro, para depositarse en una plataforma conectada a una balanza.

Para el análisis de flujo, se utilizaron 200 mL del granulado, y se siguió el procedimiento general anteriormente descrito, pero recibiendo el contenido en un vaso de precipitado, puesto sobre la plataforma conectada a la balanza. Este flujo es detectado por un láser ubicado en el espacio de caída de polvo. El equipo entrega automáticamente los resultados de la medición de volumen, peso, densidad y ángulo de reposo. Este procedimiento se aplicó en el análisis del granulado y de la mezcla final (fase interna y externa).

- Análisis granulométrico.

Este procedimiento se realizó con el granulado y la mezcla final de los procesos de escalamiento (en rotogranulador Diosna Minilab con recipiente de 6 L y Sejong SM-15). Para ello, se pesó aproximadamente 100 g del granulado y se hizo pasar por la escala de tamices dispuesta para el análisis, con tamaño de malla desde 1.000 μm (malla 18 ASTM) a 125 μm (malla 120 ASTM), los que fueron agitados durante 15 min (USP 31, 2008). Se tomó cada fracción de polvo retenida en los tamices, y se construyó un gráfico de la cantidad retenida expresada en porcentaje en función al diámetro de apertura del tamiz en μm .

2. Control de calidad de los núcleos.

- Uniformidad de peso.

Se determinó la uniformidad de peso de los núcleos en una balanza analítica Sartorius CP323S de sensibilidad 0,001 g, utilizando 20 comprimidos escogidos al azar (BP, 2008). Los resultados fueron expresados en miligramos (mg).

- Dureza.

Se determinó la dureza de los núcleos en un equipo Erweka Multichek, tomando 20 comprimidos escogidos al azar. Los resultados fueron expresados en kilopondios (Kp) (Flores, 2002; He y col, 2008; USP 31, 2008).

- Friabilidad.

Se determinó la friabilidad de los núcleos tomando 10 comprimidos escogidos al azar, los que fueron despolvados y pesados en una balanza analítica. Éstos fueron introducidos en el friabilómetro Pharma Test Type PTF 1, cuyo recipiente gira a 25 rpm, durante 4 min. Los comprimidos fueron nuevamente despolvados y pesados para determinar la pérdida de peso luego del procedimiento (USP 31, 2008). El resultado fue expresado en porcentaje y se verificó la cantidad de núcleos destapados durante el proceso.

- Desintegración.

Se determinó el tiempo de desintegración de los núcleos en un equipo de desintegración Erweka ZT51. Se vertió agua purificada en el vaso del equipo hasta su máxima capacidad y se llevó a un baño termostático hasta que el contenido alcanzó 38°C. Se introdujo un núcleo en cada orificio del canastillo y este se montó en el brazo metálico. A continuación, se midió el tiempo en segundos, en que los núcleos se desintegraron completamente en el agua (USP 31, 2008).

- Simulación de recubrimiento para observación de resistencia al estrés físico.

Se tomaron 100 núcleos y se introdujeron a la paila, haciéndola girar durante 30 min a fin de simular un proceso de recubrimiento pero sin aplicación de laca. Posteriormente, se contabilizó la cantidad de núcleos picados, descabezados, gastados y enteros.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A. Elaboración de núcleos en forma manual.

1. Determinación del orden de incorporación de las materias primas.

Características del granulado y de la mezcla final.

- *Ángulo de reposo, densidad aparente y velocidad de flujo.*

De acuerdo a las propiedades de flujo de las mezclas de polvos y de los granulados fue posible inferir su comportamiento en el proceso de compresión, ya que granulados y/o mezclas con mal flujo tienden a generar núcleos con problemas de uniformidad de peso y de dureza.

Los resultados de humedad, ángulo de reposo, densidad aparente y velocidad de flujo, de los 9 ensayos se presentan en la siguiente tabla:

Tabla N° 10: Características de granulados y mezclas para compresión del estudio del orden de incorporación de las materias primas.

	Ensayo								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Granulado									
<i>Humedad (%)</i>	2,33	1,56	2,64	1,66	2,27	1,95	2,03	2,72	1,87
<i>Ángulo de reposo (°)</i>	33,7	32,0	34,6	35,6	36,3	34,2	37,3	35,6	36,1
<i>Densidad (g/mL)</i>	0,602	0,676	0,674	0,643	0,474	0,534	0,479	0,569	0,606
<i>Flujo (s/100 g)</i>	18,7	27,3	33,0	37,6	19,9	16,9	22,7	39,0	23,5
Mezcla para compresión									
<i>Ángulo de reposo (°)</i>	36,9	35,6	35,0	35,6	*	*	*	*	38,3
<i>Densidad (g/mL)</i>	0,595	0,635	0,697	0,663	*	*	*	*	0,595
<i>Flujo (s/100 g)</i>	33,6	39,8	40,6	40,6	*	*	*	*	43,4

*No fue posible realizar la medición

El rango de aceptación de humedad en base seca en granulados se fijó previamente, estableciéndose entre 1,5 a 3%. De esta manera, fue posible descartar este parámetro como causante de variabilidad en la calidad de los granulados y de los núcleos.

Con respecto a las propiedades del granulado, los ensayos 1 al 3 y 6 cumplen con la especificación de ángulo de reposo, mientras que para el flujo son aceptables los resultados de los estudios 1 al 3, 5 al 7 y 9. Para la mezcla a comprimir únicamente el ensayo 3 cumplió con el criterio especificado de ángulo de reposo, mientras que sólo el ensayo 1 muestra un resultado aceptable para flujo.

La densidad aparente es un parámetro importante que influye sobre las características de flujo del granulado. Se puede observar que en los ensayos 1 al 4 y 9 son los que presentaron mayor densidad aparente, correspondiendo a los que incluían la clorzoxazona como componente de la fase interna. Según lo informado en los trabajos de Badawy y col. (2000) y Badawy y Hussain (2004) existe una relación inversamente proporcional entre el tamaño de partícula del principio activo y el del gránulo obtenido en el rotogranulador, ya que el menor tamaño de partícula de los activos permite el crecimiento del gránulo y como consecuencia, mejora la compresibilidad del granulado. Sin embargo, los principios activos utilizados en el presente estudio alcanzan aproximadamente el 75% del peso total de la formulación, por lo que el aglutinante debe ligar mayor cantidad de partículas, originando un granulado débil, con menor tamaño de partícula y mayor volumen. Por esta razón, el granulado tendrá una alta proporción de finos, lo que dificulta sus propiedades de flujo, debido a la alta cohesión por acción de la gravedad (Aulton, 2004).

Las mediciones de muestras de granulado y mezcla final fueron realizadas con un analizador de polvos con boquilla de flujo de 10 mm de diámetro, exceptuando los ensayos 5 al 8, los que no fueron capaces de fluir a través del orificio de dicho diámetro. El ángulo de reposo, densidad aparente y velocidad de flujo de estos estudios se consideraron como no aceptables, ya que la mala fluidez de la mezcla de polvos influyó en que el contenido del analizador no saliera del embudo, impidiendo llevar a cabo las mediciones. Es importante observar que en estos estudios, el principio activo clorzoxazona no fue previamente granulado, por lo que había una excesiva carga

de polvo fino (aproximadamente un 33% de la formulación corresponde a este principio activo), obteniendo una mezcla final con un amplio rango de distribución de tamaño de partícula. A su vez, la incorporación de la fase externa al granulado también influyó negativamente en el ángulo de reposo, densidad aparente y flujo de la mezcla final, lo que se relaciona con el aumento de la proporción de finos en la mezcla para comprimir. Además, para todos los estudios, el ángulo de reposo aumenta o permanece constante, mientras que el flujo disminuye. En los casos donde no fue posible obtener un resultado, se dedujo que el flujo y ángulo de reposo de la mezcla final es deficiente con respecto al granulado. Cabe mencionar que el menor tamaño de partícula de un material sólido o mezcla de polvos y la amplia distribución de tamaño de partículas de la mezcla final se relacionan con la menor capacidad de flujo, lo que desfavorece la compresibilidad del mismo (Vila Jato, 1997; Aulton, 2004).

Según lo expuesto anteriormente el ensayo 1 destaca en comparación a los demás, debido a que tanto el granulado como la mezcla final presentan las mejores propiedades de flujo.

Características de los núcleos.

- *Uniformidad de peso.*

Los resultados de uniformidad de peso de los núcleos de los 9 análisis se observan en la siguiente tabla:

Tabla N° 11: *Peso promedio, rango de peso y coeficiente de variación de los núcleos, de acuerdo al orden de incorporación de materias primas.*

Ensayo	Peso promedio \pm D.S. (mg)	Rango de peso (mg)	C.V (%)
1	751,2 \pm 7,9	743 – 759	1,1
2	758,9 \pm 11,8	747 – 771	1,2
3	749,0 \pm 7,7	741 – 757	1,0
4	750,0 \pm 5,6	744 – 755	0,7
5	755,0 \pm 16,1	739 – 771	2,1
6	766,9 \pm 9,0	758 – 776	1,2
7	756,3 \pm 21,1	735 – 777	2,8
8	750,3 \pm 31,4	719 – 782	4,2
9	749,8 \pm 10,7	739 – 761	1,4

La Farmacopea Británica del año 2009 establece el coeficiente de variación peso en un 5%, en el análisis de 20 núcleos de más de 250 mg. No obstante, el límite de aceptación de este parámetro utilizado en Laboratorios Bagó de Chile S.A. es del 3% (rango de aceptación desde 728 a 773 mg), valor que fue utilizado como especificación a cumplir. Utilizando el límite de aceptación impuesto por el laboratorio, se logró que todos los comprimidos obtenidos estuvieran dentro del rango aceptado.

El coeficiente de variación obtenido está dentro de las especificaciones dispuestas por el laboratorio en todos los ensayos, a excepción de los correspondientes al ensayo 8 que se encuentra por sobre el límite de aceptación. Conjuntamente, los ensayos 5, 7 y 8, que según lo expuesto anteriormente presentaban dificultades de flujo, muestran un mayor coeficiente de variación de peso. Este hecho ocurre ya que en la etapa de compresión, las partículas en el interior de la matriz se reordenan y empaquetan para formar estructuras menos porosas, debido al deslizamiento y acoplamiento de unas con otras. Es así que mezclas de polvos con mal flujo originan núcleos de pesos dispares, debido al llenado incorrecto de las matrices de la tabletera (Vila Jato, 1997; Navascués y Hernandez, 2002).

Por otra parte, el ensayo 1 se destaca por mostrar núcleos con peso promedio dentro de las especificaciones y con un bajo coeficiente de variación, esto se relaciona directamente con el adecuado flujo del granulado y mezcla final.

- *Dureza.*

Los resultados de dureza de los núcleos de los 9 ensayos se presentan en la siguiente tabla:

Tabla N° 12: Dureza promedio, rango de dureza y coeficiente de variación de núcleos, en estudios de orden de incorporación de materias primas.

Ensayo	Dureza promedio \pm D.S. (Kp)	Rango de dureza (Kp)	C.V (%)
1	13,9 \pm 1,1	12,8 – 15,0	7,8
2	8,5 \pm 1,1	7,4 – 9,6	12,9
3	9,6 \pm 1,2	8,4 – 10,8	12,8
4	7,3 \pm 1,0	6,3 – 8,3	13,3
5	9,0 \pm 1,6	7,4 – 10,6	17,6
6	9,7 \pm 1,4	8,3 – 11,1	14,4
7	7,8 \pm 2,2	5,6 – 10,0	27,8
8	7,6 \pm 1,8	5,8 – 9,4	23,6
9	8,3 \pm 1,1	7,2 – 9,4	12,6

El rango de dureza especificado para el producto corresponde a ≥ 8 Kp. Los ensayos 1 al 3, 5, 6 y 9, presentan dureza promedio dentro de este intervalo por lo que se consideraron aceptables.

Los ensayos 4, 7 y 8, que no cumplen con la especificación de dureza, muestran similitud en los componentes del granulado, ya que éstos contienen croscarmelosa sódica y celulosa microcristalina en la fase interna y almidón pregelatinizado en la fase externa. De acuerdo a lo anterior, se infirió que existen algunos órdenes de incorporación más adecuados para la

elaboración de granulados y núcleos, dependiendo de la utilización tecnológica y las características de cada excipiente. El almidón pregelatinizado posee capacidad aglutinante en granulación por vía húmeda, lo que ayudaría a la acción ejercida por la copolividona en la formación de aglomerados de partículas, siendo recomendable mantener este excipiente como componente de la fase interna (USP 31, 2008).

El estudio 1 que muestra núcleos con mayor dureza, lo que constituye una ventaja, ya que permite obtener comprimidos con durezas dentro del rango de aceptación, utilizando la tabletera a una menor fuerza de compresión (Pérez y col, 1995; Forner y Salazar, 1999).

- *Friabilidad.*

Los resultados de friabilidad de los núcleos de los 9 ensayos se presentan en la siguiente tabla:

Tabla N° 13: Pérdida de peso y núcleos descabezados en la prueba de friabilidad, en estudios de incorporación de materias primas (n = 10).

	Ensayo								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>Pérdida de peso (%)</i>	0,4	4,0	2,5	4,8	0,3	0,6	4,1	6,6	0,5
<i>Núcleos enteros</i>	10	8	9	8	10	10	7	7	10
<i>Núcleos decapados</i>	0	2	1	2	0	0	3	3	0

El límite de aceptación de la prueba de friabilidad fue establecido en una pérdida de peso menor al 1% y sin presentar núcleos destruidos ni descabezados.

Los ensayos 1, 5, 6 y 9, arrojaron resultados dentro de las especificaciones de calidad. A su vez, los otros estudios no cumplieron con la especificación de friabilidad, ya que originaron núcleos descabezados. El procedimiento utilizado somete a los núcleos a un elevado estrés físico

por desgaste e impacto, por lo que si alguno de éstos no es capaz de resistir el proceso, se deduce que sufrirán descabezamiento y/o destrucción de núcleos durante el recubrimiento.

- *Desintegración.*

Los resultados de desintegración de los núcleos obtenidos para los 9 ensayos se presentan en la siguiente tabla:

Tabla N° 14: Tiempo de desintegración de los núcleos del estudio del orden de incorporación de materias primas.

	Ensayo								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>Tiempo desintegración (s)</i>	25	42	26	36	30	26	32	36	32

El límite de aceptación para el tiempo de desintegración de los núcleos de este producto, fue fijado en menor o igual a 10 minutos, utilizando como medio de desintegración agua destilada a 37 °C. Según esto, todos los resultados de los ensayos fueron aceptados.

Cabe considerar que el ensayo 1 genera núcleos de mayor dureza y resistencia a la friabilidad sin presentar dificultades en la desintegración, lo que convierte este orden de formulación en el ideal para la elaboración de núcleos en el roto granulador.

Selección del orden de incorporación de materias primas más adecuado para la elaboración de granulado en el roto granulador.

Para elegir del orden de incorporación más adecuado para la elaboración de granulado en el roto granulador, se clasificaron los resultados de cada estudio como aceptado o rechazado como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla N° 15: Aceptaciones de cada estudio para determinar el orden de incorporación de materias primas.

	Ensayo								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Granulado									
Ángulo de reposo	√	√	√	X	X	√	X	X	X
Flujo	√	√	√	X	√	√	√	X	√
Mezcla para compresión									
Ángulo de reposo	X	X	√	X	X	X	X	X	X
Flujo	√	X	X	X	X	X	X	X	X
Núcleos									
Uniformidad de peso	√	√	√	√	√	√	√	X	√
Dureza	√	√	√	X	√	√	X	X	√
Friabilidad	√	X	X	X	√	√	X	X	√
Núcleos descabezados	√	X	X	X	√	√	X	X	√
Desintegración	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Total aceptados:	8	5	6	2	6	7	3	1	6

√: Aceptado, X: Rechazado.

De acuerdo a la tabla anterior, el orden de incorporación más adecuado, corresponde al desarrollado en el ensayo 1. Estos núcleos muestran mejores atributos de calidad, en comparación a los núcleos de los 8 ensayos restantes, porque presentan las siguientes características:

- Uniformidad de peso aceptable, relacionado con el buen flujo de la mezcla de polvos. Esto se explica porque el granulado posee buenas características de flujo lo que es respaldada por un buen ángulo de reposo. A su vez, esto permite que la mezcla final no experimente problemas de segregación en la tolva de alimentación de la compresora debido a la adición de la fase externa.
- Mayor dureza de los comprimidos, lo que permite una mayor resistencia de éstos al estrés físico del proceso de recubrimiento.
- Friabilidad < 1% y sin presencia de núcleos descabezados.

- Tiempo de desintegración < 10 minutos.

El orden de incorporación escogido para la segunda fase del estudio, correspondiente a la elaboración en el rotogranulador, fue el desarrollado en el ensayo 1, el cual se describe nuevamente en la tabla a continuación:

Tabla N° 16: Orden de incorporación de las materias primas utilizado en los estudios de elaboración de granulado en el rotogranulador.

Materias Primas	Fase de incorporación
Paracetamol (polvo fino)	Interna
Clorzoxazona (polvo fino)	Interna
Copolividona	Solución aglutinante
Anhídrido silícico coloidal	Interna
Almidón de maíz pregelatinizado	Interna
Croscarmelosa sódica	Externa
Celulosa microcristalina	Externa
Estearato de magnesio vegetal	Externa
Agua purificada	Solución aglutinante

B. Elaboración de núcleos en rotogranulador.

1. Fabricación de granulado en rotogranulador Diosna Minilab con recipiente de 2 litros.

Los resultados de los parámetros evaluados de granulados, mezcla final y núcleos tanto de la puesta a punto como de los 3 ensayos se presentan en la siguiente tabla:

Tabla N° 17: Características de granulados, mezclas finales y núcleos, de estudios elaboración de granulados en rotogranulador.

	Ensayos			
	Puesta a punto	A	B	C
Granulado				
Humedad (%)	2,0	1,6	2,3	1,7
Ángulo de reposo (°)	32,7	33,2	36,3	33,7
Densidad (g/mL)	0,630	0,586	0,474	0,580
Flujo (s/100 g)	13,7	13,9	19,9	13,2
Mezcla para compresión				
Ángulo de reposo (°)	36,6	35,1	36,6	36,1
Densidad (g/mL)	0,617	0,600	0,603	0,590
Flujo (s/100 g)	20,7	19,9	27,2	21,2
Núcleos				
Peso (mg)	755,7	756,2	747,6	739,7
Coef. Variación peso (%)	1,8	1,1	1,7	5,4
Dureza (Kp) ± D.S.	9,6 ± 1,3	10,1 ± 1,2	8,4 ± 0,9	8,0 ± 2,7
Friabilidad (%)	0,40	0,36	0,54	0,62
Desintegración (min)	1	1	1	1

Al igual que en el estudio anterior, el contenido de humedad en base seca en granulados se fijó previamente, utilizando como rango de aceptación entre 1,5 a 3% de humedad, descartando este parámetro como posible causante de variabilidad en la calidad de granulados y núcleos.

El análisis de las muestras de granulado y mezcla final fueron realizadas con un analizador de polvos con boquilla de flujo de 10 mm de diámetro, lo que muestra la adecuada capacidad de flujo del orden de incorporación escogido.

Referido a la fluidez del granulado, los ensayos A y C cumplen con la especificación de ángulo de reposo, mientras que para flujo son aceptables los resultados de los 3 ensayos. Asimismo, ninguna mezcla final logró un ángulo de reposo dentro de especificaciones, mientras que los 3 ensayos presentaron un flujo aceptable.

En el estudio de elaboración de granulado en rotogranulador, la densidad aparente es un importante parámetro a considerar, ya que permite diferenciar las características del granulado y mezcla final según los cambios realizados en las variables del método empleado para su elaboración.

El granulado elaborado en un mezclador granulador a altas velocidades presenta mayor densidad aparente, si se compara con el fabricado en el mismo equipo pero utilizando bajas velocidades del *impeller* (Giry y col., 2006; Ochoa y col., 2006), lo que queda de manifiesto si se confronta los resultados de la puesta a punto y del ensayo A, en el que el amasado fue realizado con el *impeller* a 200 y 150 rpm de velocidad respectivamente. Esto concuerda con artículos que señalan que las fuerzas de alta cizalla del mezclador granulador conducen a una densificación del granulado, debido a una disminución de la porosidad interpartícula y de la friabilidad del mismo (Tobyn y col., 1996; Kiekens y col., 1999; Badawy y col., 2000; Oulahna y col., 2003), que se ve potenciado cuando la granulación se realiza por un periodo prolongado (Giry y col., 2006).

Asimismo, algunos estudios describen que el funcionamiento del *impeller* a altas velocidades mejora la distribución de la solución aglutinante en la mezcla de polvos, por lo que se requiere menor cantidad de solución aglutinante para lograr granulados con un rango de distribución de tamaño de partícula más estrecho (Holm y col., 1983 y 1984; Schaefer y col., 1986; Knight y col., 2000; Bardin y col., 2004; Giry y col., 2006). Sin embargo, si la velocidad del *impeller* es demasiado alta, se pueden generar partículas pequeñas debido al rompimiento de los gránulos por tensión mecánica, generando una fracción de aglomerados gruesos y otra de partículas finas (Vromans, 1994; Kokubo y Sunada, 1996; Knight y col., 2000; Oulahna y col., 2003; Giry y col., 2006). A su vez, velocidades muy bajas del *impeller* inducen una deficiente distribución de la solución aglutinante sobre la mezcla de polvos, generando partículas con un amplio rango de distribución de tamaño y la aparición de partículas sin granular (Holm y col., 1983 y 1984; Schaefer y col., 1986; Giry y col., 2006).

De manera similar, un mayor tiempo de granulación permite el aumento del tamaño de partícula promedio. No obstante, luego de cierto tiempo el amasado excesivo provoca la ruptura del

granulado, conduciendo a una distribución de tamaño de partícula más amplio (Kokubo y Sunada, 1996; Uribarri y col., 2003) y provocar desmezclado (Vromans y col, 1999). Asimismo, un corto tiempo de granulación puede ser responsable de la mala distribución de los componentes del granulado (Giry y col., 2006).

La velocidad del *impeller* y el tiempo de granulación también pueden tener relación con la forma y porosidad de los gránulos. El estudio publicado por Knight y col. (2000) muestra que los gránulos resultantes de la utilización del *impeller* a altas velocidades por un corto tiempo de granulación son menos esféricos que los producidos con una baja velocidad del *impeller* y largo tiempo de granulación, por lo que esta última condición es recomendable para la elaboración de *pellets* (pelletización).

Con respecto al funcionamiento del *chopper*, algunos autores describen que la velocidad de éste no tendría relación con las propiedades del granulado y sólo se le debe atribuir influencia a la velocidad del *impeller* y al tiempo de granulación (Kristensen y col., 1987; Kokubo y Sunada, 1996; Kiekens y col., 1999; Badawy y col., 2000; Knight y col., 2000; Biggs y col., 2003; Oulahna y col., 2003). Sin embargo, el estudio realizado por Uribarri y col. (2003) postula que en procedimientos en donde el *chopper* se utiliza durante todo el proceso de amasado, independiente de su velocidad, el granulado resultante muestra un menor tamaño de partícula y por consiguiente, mayor densidad aparente, comparado con procesos en que el amasado se realiza con el *chopper* encendido en la última fase del amasado.

Al comparar los resultados del ensayo B con la puesta a punto, se observa que el primero presenta menor densidad aparente del granulado. Esto se explica por el menor tamaño de partícula del producto de este ensayo, que se obtuvo al calibrar el granulado seco por un tamiz de apertura 850 μm (20 ASTM), a diferencia de la puesta a punto, en el que el granulado seco se calibró por un tamiz de apertura 1.180 μm (16 ASTM). El calibrado del granulado permite que se reduzca el espacio entre cada partícula, permitiendo que la distribución de tamaño sea más estrecha. No obstante, si la luz del tamiz utilizado es muy pequeña, se genera polvo fino por esta misma causa y por la excesiva fricción de las partículas sobre el tamiz. El tamaño de partícula del granulado más

habitual para la compresión está comprendido entre 350 y 700 μm , aunque es aconsejable la existencia de una pequeña proporción de finos, cuyo objeto es conseguir un mejor llenado de la matriz y además reducir al mínimo la inclusión de aire (Vila Jato, 1997; Forner y Salazar, 1999).

Al comparar los resultados de la puesta a punto y los del ensayo C, se observa que el granulado de este último presenta menor densidad aparente. En la fluidización de las partículas ocurre la migración del solvente desde el interior del gránulo por capilaridad, emergiendo a la superficie a través de los espacios interpartícula (Giry y col., 2006). Efectivamente, el secado por lecho fluido produce la mayor migración intragranular de solvente, si se compara con otros métodos de secado (aire caliente forzado, microondas y vacío, entre otras), que se explica por el importante movimiento de partículas en el flujo de aire y la mejora de la cinética de secado (Bashaiwoldu y col., 2004). Sin embargo, las colisiones entre gránulos y contra la pared del secador puede disminuir el tamaño de partícula del granulado por atrición (Paschos, 1987; Giry y col., 2006), que en el caso del estudio C se ve potenciado por el alto caudal de aire utilizado. En general, se recomienda que este proceso, cuando se lleva a cabo por calor, se realice lenta y gradualmente, para evitar problemas de inestabilidad térmica y la formación de una costra exterior que impida la salida del solvente desde el interior del gránulo para su posterior evaporación.

La incorporación de la fase externa al granulado influyó negativamente sobre el ángulo de reposo, la densidad aparente y el flujo de la mezcla final, al igual que lo ocurrido en la prueba anterior. Se observa que para todos los ensayos, el valor de ángulo de reposo aumenta o permanece constante, mientras que el flujo disminuye. Esto reafirma que el agregar componentes en forma de polvo fino al granulado afecta las características de flujo de la mezcla final, las que sólo pueden ser mejoradas si se logra obtener un granulado con buenas propiedades de flujo.

Para conocer la distribución de tamaño de partícula del granulado y el de la mezcla final de cada estudio, se debió realizar un análisis granulométrico de cada uno. Sin embargo, esto no fue posible de realizar debido al pequeño tamaño de lote de cada estudio, sólo 500 g, por lo que el hacer estas pruebas no hubiese permitido obtener la suficiente cantidad de mezcla de polvos para comprimir.

Tanto el coeficiente y el rango de variación de peso de los ensayos se encontraron dentro de las especificaciones dispuestas por el laboratorio (coeficiente de variación < 3%), a excepción del ensayo C, el cual si bien presenta un peso promedio dentro del rango de aceptación su coeficiente de variación está fuera de él, lo que muestra la alta variabilidad de peso de los núcleos obtenidos con este método. Esto se explicaría, porque el granulado de este análisis se sometió a un alto caudal de aire de secado, como se discutió anteriormente. El aumento de la fricción de las partículas que se origina en los secadores de lecho fluido favorece el rompimiento del granulado y la generación de polvo fino. Los granulados con alta proporción de polvo fino generalmente presentan propiedades de flujo deficientes, por lo que éste no alcanza a llenar correctamente las matrices de la tabletera, originando núcleos con pesos dispares.

El rango de dureza especificado para el producto corresponde a ≥ 8 Kp. Todos los ensayos presentaron núcleos con dureza promedio dentro de este intervalo por lo que se consideraron aceptables, demostrando que el orden de incorporación seleccionado puede ser reproducido en un equipo rotogranulador, sin que los núcleos presenten durezas deficientes.

Sin embargo, el ensayo C presenta un coeficiente de variación elevado, lo que muestra que al utilizar este método de elaboración es posible obtener núcleos con dureza fuera de especificación. De acuerdo a esto, el ensayo A se destaca, ya que en éste se observa la mayor dureza, haciendo posible regular este parámetro en la elaboración de los núcleos trabajando con la compresora a menores fuerzas de compresión.

Con respecto a la friabilidad de los núcleos de estos ensayos estuvieron dentro de las especificaciones de calidad, es decir, la pérdida de peso fue menor a 1% y no presentaron comprimidos descabezados. Por esta razón, se destaca el método de elaboración del ensayo A, que origina núcleos con una menor friabilidad, los que posiblemente resistan de mejor manera el procedimiento del recubrimiento.

La especificación de este producto señala que el tiempo de desintegración debe ser menor a 10 minutos, por lo que todos los estudios de incorporación de materias primas cumplen con este parámetro.

Se puede observar que los comprimidos con alta dureza no presentan problemas de desintegración, lo cual permite elaborar núcleos bajo estas condiciones, logrando así que éstos sean más resistentes al proceso de recubrimiento y por otra parte no presenten dificultades de desintegración.

Elección de la metodología de elaboración de granulado en rotogranulador

Para la selección del método de elaboración en rotogranulador más adecuado a baja escala, se clasificaron los resultados de cada estudio en la siguiente tabla.

Tabla N° 18: Cumplimiento de especificaciones de cada estudio de determinación del método de elaboración en rotogranulador.

	Ensayo			
	Puesta a punto	A	B	C
Granulado				
Ángulo de reposo	√	√	X	√
Flujo	√	√	√	√
Mezcla para compresión				
Ángulo de reposo	X	X	X	X
Flujo	√	√	√	√
Núcleos				
Peso	√	√	√	√
Coef. variación peso	√	√	√	X
Dureza	√	√	√	X
Friabilidad	√	√	√	√
Desintegración	√	√	√	√
Total aceptados	8	8	7	6

√: Aceptado, X: Rechazado.

De acuerdo a la tabla anterior, el método de elaboración en rotogranulador más adecuado, corresponde al desarrollado en el ensayo A. Los núcleos obtenidos muestran mejores atributos de calidad, en comparación a los núcleos de los 3 ensayos restantes, ya que presentan:

- Uniformidad de peso aceptable, relacionado con el buen flujo de la mezcla de polvos. Esto se debería a que el granulado posee buenas características de flujo que se relaciona con el ángulo de reposo obtenido. A su vez, esto permite que la mezcla final no experimente problemas de fluidez debido a la adición de la fase externa.
- Mayor dureza entre todos los ensayos realizados, que le permitirá resistir de mejor manera el estrés físico del proceso de recubrimiento.
- Friabilidad menor a 1% y además la menor entre todos los ensayos.
- Ausencia de núcleos descabezados luego del análisis de friabilidad.
- Tiempo de desintegración menor a 10 minutos.

La metodología seleccionada para la elaboración de núcleos, utilizando para la granulación un rotogranulador Diosna Minilab con recipiente de 2 L, se observa en la siguiente tabla:

Tabla N° 19: Metodología de elaboración de núcleos seleccionada para la elaboración de granulado en rotogranulador Diosna Minilab con recipiente de 2 L.

Variables del proceso	
<i>Velocidad impeller mezclado y amasado (rpm)</i>	150
<i>Velocidad chopper (rpm)</i>	300 durante los 20 s finales del amasado
<i>Calibrado tamaño de partícula (ASTM)</i>	Tamiz 16
<i>Flujo de aire de secado (%)</i>	40

El ajuste de éstas variables fue la base para el posterior escalamiento del proceso de granulación, esta vez realizado en un rotogranulador Diosna Minilab con recipiente de 6 L.

2. Escalamiento de elaboración de granulado en el rotogranulador Diosna Minilab con recipiente de 6 L.

Los resultados de los parámetros evaluados del granulado, la mezcla final y los núcleos obtenidos del ensayo se presentan en la siguiente tabla:

Tabla N° 20: Parámetros de granulado, mezcla final y núcleos, en estudio de elaboración de granulado en rotogranulador con recipiente de 6 L de capacidad.

Granulado	
Humedad (%)	1,99
Ángulo de reposo (°)	33,4
Densidad (g/mL)	0,545
Flujo (s/100 g)	16,7
Mezcla para compresión	
Ángulo de reposo (°)	37,7
Densidad (g/mL)	0,551
Flujo (s/100 g)	24,3
Núcleos	
Peso (mg)	750,2
Coef. Variación peso (%)	1,7
Dureza (Kp) ± D.S.	10,6 ± 1,2
Friabilidad (%)	0,38
Desintegración (min)	1

Cabe considerar que para realizar el proceso en un recipiente de mayor volumen, fue necesario ajustar la velocidad del *impeller*, hasta lograr un movimiento de la masa húmeda similar al desarrollado en el recipiente de menor tamaño. Para esto se igualó la distancia lineal recorrida por el *impeller* en el proceso, según muestra la figura 7.

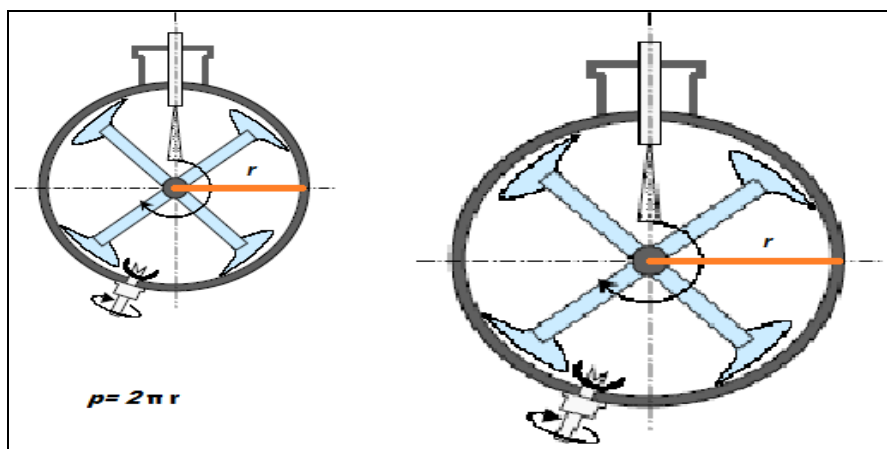


Figura N° 7: Diferencias de radio y perímetro de recipientes de rotogranulador de distintos tamaños (adaptado de Saleh y col, 2005).

Un recipiente de mayor tamaño debe recorrer mayor distancia lineal en cada vuelta, por esta razón al ser ajustado a la misma velocidad en rpm que el recipiente más pequeño, su velocidad en m/s es mayor, lo que puede llevar a problemas de sobreamasado. El cálculo de la distancia lineal se realizó obteniendo el perímetro de la circunferencia descrita en el recipiente, para luego ajustar la velocidad a la distancia final que debe recorrer el receptáculo de mayor tamaño. Se definió según esto que la disminución de velocidad en rpm correspondía al 33,33%, con respecto a la velocidad de trabajo del *impeller* en el recipiente de 2 L.

Al igual que en el estudio anterior, el contenido de humedad en base húmeda en granulados se fijó previamente, utilizando como rango de aceptación entre 1,5 a 3% de humedad, descartando este parámetro como posible causante de variabilidad en la calidad de granulados y núcleos.

Al igual que en los casos anteriores, el análisis de las muestras de granulado y mezcla final fueron realizadas con un analizador de polvos con boquilla de flujo de 10 mm de diámetro, lo que muestra la adecuada capacidad de flujo del orden de incorporación escogido.

Por otra parte, la fluidez del granulado cumple con la especificación de ángulo de reposo y flujo. Asimismo, la mezcla final logró un ángulo de reposo aceptable, mientras su flujo muestra un resultado admisible.

La incorporación de la fase externa al granulado influyó negativamente sobre el ángulo de reposo, la densidad aparente y el flujo de la mezcla final, al igual que lo ocurrido en la prueba anterior. Además, en todos los estudios, el ángulo de reposo aumenta o permanece constante, mientras que el flujo disminuye. La mala fluidez de la mezcla final se atribuye a la alta proporción de finos presentes en ésta, de acuerdo a la comparación de la distribución del tamaño de partículas del granulado y de la mezcla final, como se muestra en el siguiente gráfico:

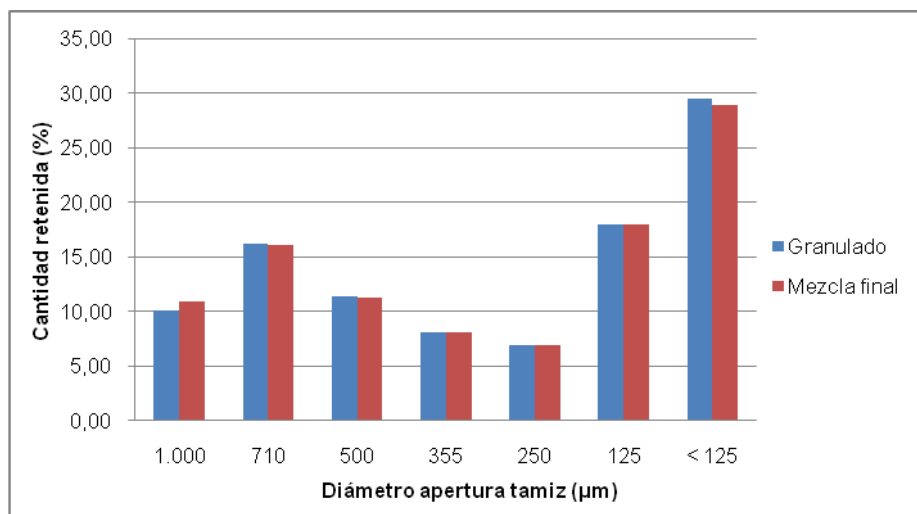


Figura N° 8: Cantidad de granulado y de mezcla final retenida en cada tamiz (%), de una muestra del escalamiento en rotogranulador Diosna con recipiente de 6 L.

Según los resultados obtenidos del análisis granulométrico se observa que no existen diferencias apreciables en la proporción de polvo en cada tamiz entre el granulado y la mezcla final, mostrando que la incorporación de la fase externa mantiene una distribución de tamaño de partícula similar.

Por otra parte, el granulado y la mezcla final presentan una importante proporción de finos, alcanzando aproximadamente el 50 % del contenido total. Sin embargo, el flujo de ambas muestras está dentro del rango de aceptación, por lo que es permisible elaborar granulados y mezclas para compresión con esta proporción de finos, sin presentar problemas en los núcleos elaborados.

Las adecuadas características de los núcleos de este ensayo, señalaron que el escalamiento se desarrolló de manera exitosa, ya que todos los parámetros cumplieron con las especificaciones. Para comprobar la resistencia de los núcleos al estrés físico, se realizó una simulación el proceso de recubrimiento en una paila, cuyos resultados se observan en la figura 9.

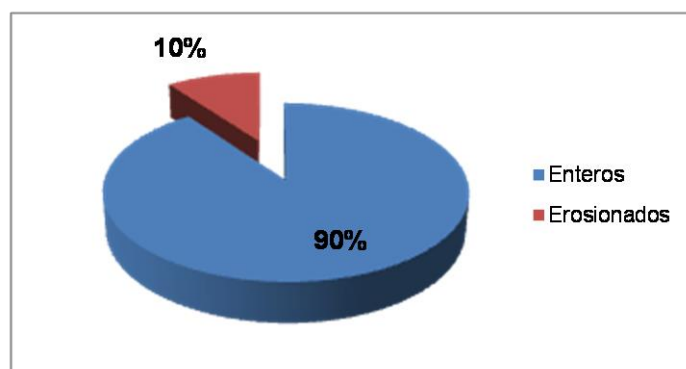


Figura N° 9: Características de los núcleos sometidos a estrés físico en una paila de recubrimiento, obtenidos en el escalamiento del rotogranulador Diosna Minilab con recipiente de 6 L .

Basados en los resultados se desprende que los núcleos son capaces de resistir el recubrimiento, ya que no presentan daños como picado o descabezamiento y sólo se encontró una pequeña proporción erosionada producto del estrés físico del proceso. Luego de esta simulación se procedió a recubrir los núcleos, cuyos resultados de control de calidad se encuentran en la siguiente tabla:

Tabla N° 21: Control de calidad de comprimidos recubiertos, obtenidos con el granulado elaborado en rotogranulador con recipiente de 6 L.

Comprimidos Recubiertos	
Peso (mg)	770,2
Coef. variación peso (%)	1,70
Dureza (Kp) \pm D.S.	16,1 \pm 1,5
Desintegración (s)	52

Los comprimidos recubiertos cumplieron con las especificaciones de calidad, ya que el aumento de peso alcanzó el 2,7%, valor aceptable considerando que el rango establece que debe ser entre 2 y 3%, descrito por Palma y Allemandi (2005 (b)). Además, los núcleos presentaron un excelente aspecto sin erosiones ni desgastes, lo que hizo posible escalar el proceso de elaboración a un lote de mayor tamaño en el rotogranulador de 15 L desarrollado en el Área de Producción de Laboratorios Bagó S.A. El aspecto físico de los núcleos y los comprimidos recubiertos elaborados en este escalamiento se puede ver en la figura 10.

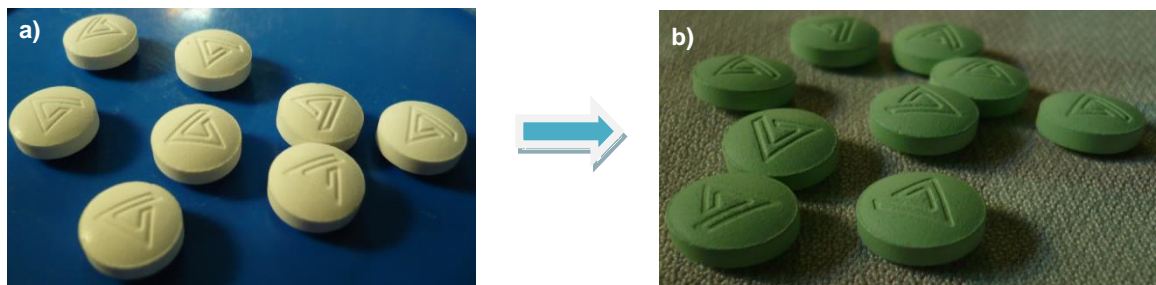


Figura N° 10: a) Núcleos y b) comprimidos recubiertos del escalamiento del proceso de granulación en rotogranulador Diosna Minilab con recipiente de 6 L.

3. Escalamiento de la elaboración de granulado en el rotogranulador Sejong SM-15.

Los resultados de los parámetros evaluados de granulado, mezcla final y núcleos de los ensayos se presentan en la siguiente tabla:

Tabla N° 22: Características de granulado, mezcla final y núcleos, en estudios elaboración de granulado en rotogranulador Sejong SM-15.

	Lote 1	Lote 2
Granulado		
Humedad (%)	1,74	1,65
Ángulo de reposo (°)	37,4	36,6
Densidad (g/mL)	0,531	0,548
Flujo (s/100 g)	21,9	17,9
Mezcla para compresión		
Ángulo de reposo (°)	38,6	38,8
Densidad (g/mL)	0,610	0,610
Flujo (s/100 g)	31,0	30,0
Núcleos		
Peso (mg)	752,4	751,7
Coef. Variación peso (%)	1,1	0,8
Dureza (Kp)	7,2	8,5
Friabilidad (%)	0,29	0,37
Desintegración (min)	1	1

Al igual que en el escalamiento anterior, para realizar el proceso en un recipiente de mayor volumen fue necesario ajustar la velocidad del *impeller*, hasta lograr un movimiento de la masa húmeda similar a la desplegada en el recipiente de menor tamaño. Para esto se igualó la velocidad lineal recorrida por el *impeller* en el proceso anterior, ajustando posteriormente su velocidad en el proceso en rpm, describiendo una reducción del 35%.

El contenido de humedad en base húmeda en granulados se fijó previamente igual que en los ensayos anteriores, utilizando como rango de aceptación entre 1,5 a 3% de humedad, descartando este parámetro como posible causante de variabilidad en la calidad de granulados y núcleos.

Como en todo este trabajo, el análisis de las muestras de granulado y mezcla final fueron realizadas con un analizador de polvos con boquilla de flujo de 10 mm de diámetro, lo que muestra la adecuada capacidad de flujo del orden de incorporación escogido.

La fluidez del granulado cumplió con la especificación en ambos lotes. Por otra parte, el ángulo de reposo no fue aceptable en ninguno de los dos lotes. Este hecho puso en evidencia la adecuada utilización de la medición de flujo de las muestras de polvos en desmedro de la medición de ángulo de reposo. El ángulo de reposo es una de las mediciones más habituales para conocer la capacidad de flujo del granulado, ya que en esta prueba es posible observar la influencia de las fuerzas derivadas de la fricción interparticular debido a la forma de partícula del granulado (Vila Jato, 1997). Sin embargo, una medición directa del flujo otorga información más fidedigna (Aulton, 2004), lo que posibilita la relación con el correcto llenado de las matrices de la tabletera, ya que según lo observado en este granulado en particular, un ángulo de reposo fuera de rango y flujo aceptable igual origina núcleos con adecuados atributos de calidad.

La incorporación de la fase externa al granulado influyó negativamente sobre el ángulo de reposo, la densidad aparente y el flujo de la mezcla final, al igual que lo ocurrido en la prueba anterior. En todos los estudios, el valor del ángulo de reposo aumenta o permanece constante, mientras que el flujo disminuye. La mala fluidez de la mezcla final se atribuye a la alta proporción de finos presentes como lo indicó el análisis granulométrico del granulado y de la mezcla final de ambos lotes, como se muestra en el siguiente gráfico.

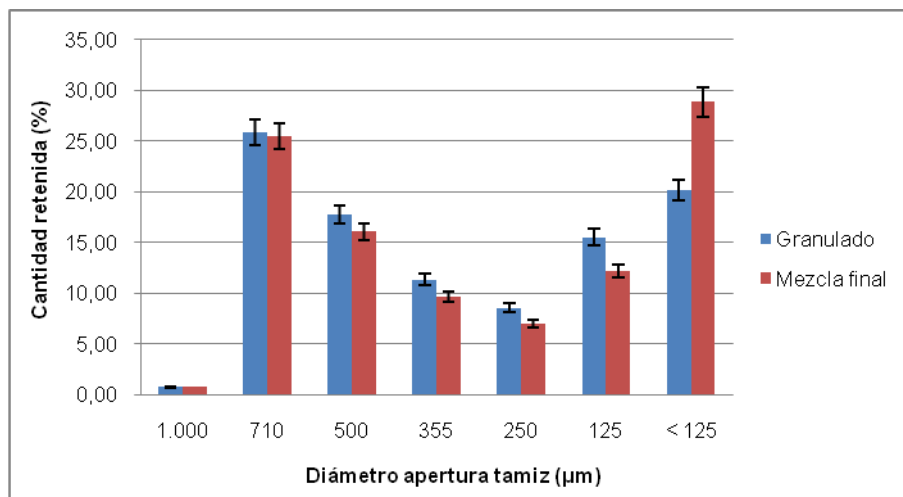


Figura N° 11: Cantidad de granulado y de mezcla final retenido en cada tamiz (%), perteneciente a una muestra del escalamiento en rotogranulador Sejong SM-15 con recipiente de 15 L de capacidad.

En los resultados del análisis granulométrico se observa que existen diferencias apreciables en la proporción de polvo en cada tamiz entre el granulado y la mezcla final, que se acentúan en las partículas con diámetro menor a 125 µm, ocasionada por el aumento de finos en la mezcla final debida a la incorporación de la fase externa.

Por otra parte, se observa que el granulado y la mezcla final presentan una importante proporción de finos, alcanzando aproximadamente el 35 y 40% del contenido total respectivamente. Estos resultados fueron contrastados con los obtenidos en el escalamiento anterior y por Stark en el 2006, en los que se obtuvo una proporción de partículas con tamaño menor o igual a 125 µm del 50 y del 62% respectivamente. El granulado del escalamiento en el rotogranulador Sejong SM-15 presentó un mayor tamaño de partícula, lo que explica sus apropiadas propiedades de flujo.

Las características de los núcleos en este ensayo, indicaron que el escalamiento se desarrolló de manera exitosa, ya que todos los parámetros cumplieron con las especificaciones, a pesar de la diferencia de peso y friabilidad de los comprimidos de ambos lotes, que se explica por la diferencia de velocidad de compresión en que se realizó la operación (55.000 y 50.000 comprimidos/hora, respectivamente). Los resultados de la simulación del proceso de recubrimiento fueron comparados con los mostrados por núcleos elaborados en el mezclador de baja cizalla, como se observa en la figura 12.

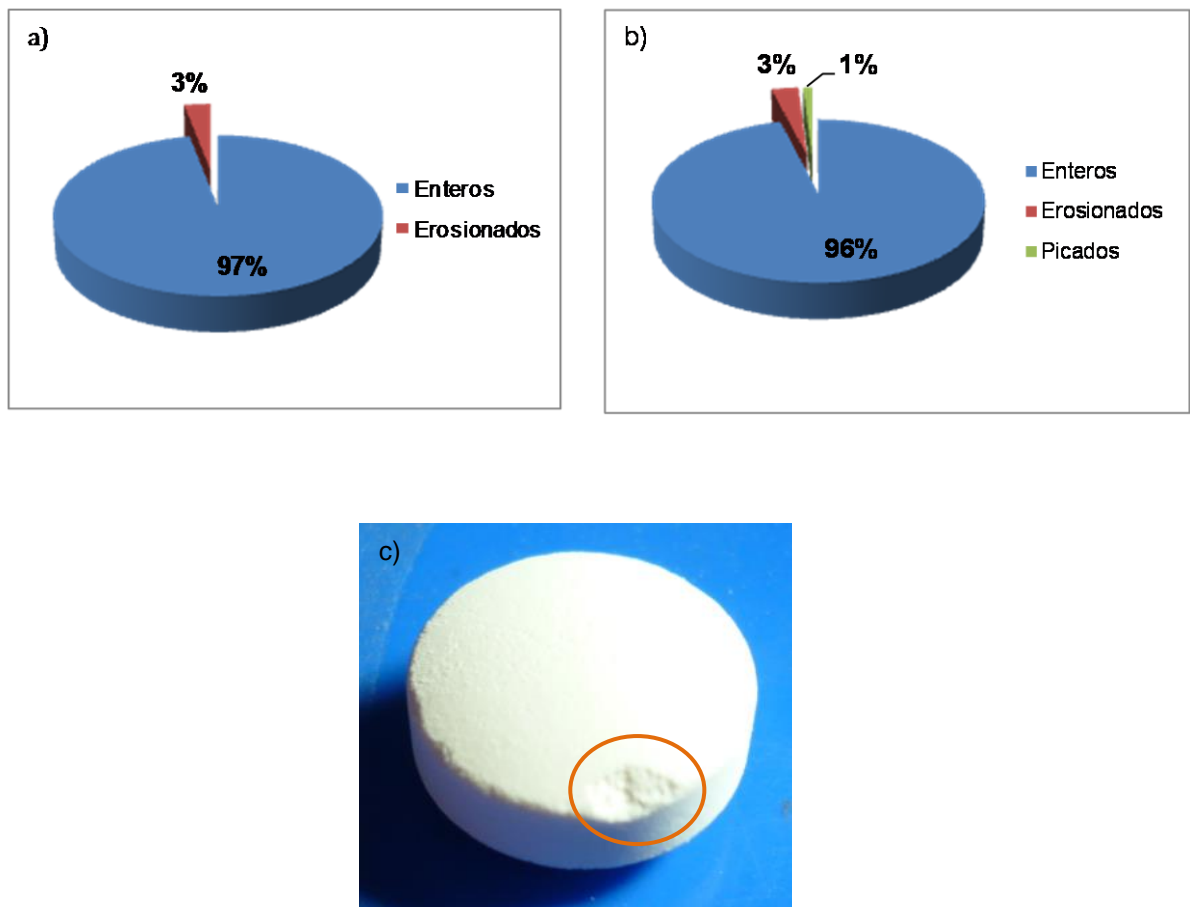


Figura N° 12: Porcentaje de núcleos enteros, erosionados y picados en la simulación de estrés físico en paila de recubrimiento, para a) granulado elaborado en rotogranulador Sejong SM-15 con recipiente de 15 L; b) mezclador planetario Glen (de baja cizalla) c) imagen de núcleo que presenta un desgaste mayor, considerado como "picado".

Basados en los resultados obtenidos, se puede señalar que los núcleos son capaces de resistir el recubrimiento, ya que no presentan daños como picado o descabezamiento y sólo se encuentra una pequeña proporción erosionada producto del desgaste y de los constantes golpes sufridos en la prueba. Además, la proporción de núcleos erosionados y picados del escalamiento en el rotogranulador de alta cizalla es inferior al obtenido en el ensayo realizado en el granulador de baja cizalla, demostrando la adecuada metodología de escalamiento. Según estos resultados es posible esperar que los comprimidos recubiertos producidos a partir de granulado obtenido en un mezclador granulador de alta cizalla de capacidad para lotes productivos cumplan con los criterios de aceptación requeridos por el laboratorio. No obstante, es necesario realizar la validación del proceso descrito para confirmar todas las condiciones establecidas en el desarrollo y optimizadas en la transferencia de tecnología.

CONCLUSIONES

- Se definieron las características fisicoquímicas que debe presentar el granulado para facilitar el tableteo de los comprimidos, que constituyen los actuales criterios de aceptación del granulado, la mezcla final y los núcleos para el producto elaborado en el mezclador granulador de alta cizalla.
- Se recomienda ajustar la velocidad del *impeller* en el rotogranulador cada vez que se realiza un escalamiento, igualando la distancia lineal recorrida por éste en ambos recipientes.
- El ensayo de simulación de estrés físico en paila de recubrimiento es una herramienta útil en la predicción de la resistencia de los núcleos al proceso de recubrimiento.
- Se realizó la transferencia tecnológica del proceso de granulación por vía húmeda en la elaboración de comprimidos, desde un mezclador planetario a un mezclador granulador de alta cizalla, sin realizar cambios en la formulación del producto.

BIBLIOGRAFIA

Aulton M. 2004. Ciencia y diseño de formas farmaceuticas. 2da Edición. Editorial Elsevier. Madrid, España, 203- 214 pp.

Badawy SIF, Lee TJ y Menning MM. 2000. Effect of drug substance particle size on the characteristics of granulation manufactured in a high-shear mixer. *AAPS Pharm Sci Tech.* 1(4), 33.

Badawy SIF y Hussain MA. 2004. Effect of starting material particle size on its agglomeration behavior in high shear wet granulation. *AAPS Pharm Sci Tech.* 5(3), 38.

Bardin M, Knight PC y Seville JPK. 2004. On control of particle size distribution in granulation high-shear mixers. *Powder Technol.*140, 169–175.

Bashaiwoldu AB, Podzeck F y Newton JM. 2004. A study on the effect of drying techniques on mechanical properties of pellets and compacted pellets. *Eur J Pharm Sci.* 21, 119–129.

Betz G, Bürgin PJ, Leuenberger H. 2004. Power consumption measurement and temperature recording during granulation. *Int J Pharm.* 272: 137-149.

Biggs CA, Sanders C, Willems AW, Hoffman AC, Instone AD y Hounslow MJ. 2003. Coupling granule properties and granulation rates in high-shear granulation. *Powder Technol.* 130, 162–168.

British Pharmacopeia 2009. Her Majesty Stationary Office. British Pharmacopeia Commission. London.

Collaso MM. 1997. El poder de mercado de la industria farmacéutica. *Rev Cubana Farm.* 31(2). <http://www.scielo.sld.cu> (página visitada el 03 de noviembre del 2010).

Flores J. Validación concurrente del proceso de fabricación de tabletas recubiertas de amoxicilina 500 mg. Tesis para optar al título de Químico Farmacéutico, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima- Perú, 2002.

Flottes P. 2010. El desafio de potenciar el desarrollo científico y tecnológico. <http://www.edicionesespeciales.elmercurio.com> (página visitada el 06 de noviembre del 2010).

Forner S y Salazar R. 1999. Estudio comparativo del diseño de maquinas de comprimir rotativas. *Ind. Farm. Equipos, Proces. Technol.*14 (6): 83-90.

Giry K, Genty M, Viana M, Wuthrich P y Chulia D. 2006. Multiphase versus single pot granulation process: influence of process and granulation parameters on granules properties. *Drug Dev Ind Pharm.* 32:509–530.

Giry K, Genty M, Viana M, Wuthrich P y Chulia D. 2009. Multiphase versus single pot granulation process: influence of process and granulation parameters on granules properties. *Drug Dev Ind Pharm.* 32:509–530.

He X, Lunday KA, Chili L, Sacchetti MJ. 2008. Formulation development and process scale up of a high shear wet granulation formulation containing a poorly wettable drug. *J Pharm Sci.* 97(12), 5274-5289.

Hernández F y Navascués I. 2001. Notas galénicas, Comprimido. *Panacea.* 2 (6): 57-59.

Holm P, Jungersen O, Schaefer T y Kristensen HG. 1983. Granulation in high speed mixers. Part 1: Effect of process variables during kneading. *Pharm Ind.* 45(8), 806–811.

Holm P, Jungersen O, Schaefer T y Kristensen HG. 1984. Granulation in high speed mixers. Part 2: Effect of process variables during kneading. *Pharm Ind.* 46(1), 97–101.

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 2005. ICH Harmonized Tripartite Guideline, Pharmaceutical Development, Q8. Current Step 4 Version.

Kiekens F, Cordoba-Diaz M y Remon JP. 1999. Influence of chopper and mixer speeds and microwave power level during the high-shear granulation process on the final granule characteristics. *Drug Dev Ind Pharm.* 25(12), 1289–1293.

Knight PC, Johansen A, Kristensen HG, Schaefer T y Seville JPK. 2000. An investigation of the effect on agglomeration of changing the speed of a mechanical mixer. *Powder Technol.* 110, 204–209.

Kokubo H y Sunada H. 1996. Effect of process variables on the properties and binder distribution of granules prepared by highspeed mixer. *Chem Pharm Bull.* 44(8), 1546–1549.

Kristensen, HG y Schaefer T. 1987. Granulation, a review on pharmaceutical wet-granulation. *Drug Dev Ind Pharm.* 13(4–5), 803–873.

Levin M. 2002. Wet granulation: end-point determination and scale up. En: Swarbrick J, editor. *Encyclopedia of Pharmaceuticla Technology.* North Carolina, USA, Tercera edición, volumen 6, pp 1-40.

Martinez E. 2010. Conferencia en V Congreso Soquifich 2010: "Transferencia de tecnología o transferencia de conocimiento". Santiago, Chile.

Miyashige T, Fujii A, Kimura K. 2007. The scale effect in blockbuster drug development. *Int Rev Business Res Papers*. 3(4): 161-172.

Moraga D. Cambio del proceso de elaboración de un comprimido de vía húmeda a compresión directa. Internado para optar al título de Químico Farmacéutico, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, 2009.

Ochoa L, Igartua M, Hernández R, Gascón A y Pedraz JL. 2006. Granulación por fusión en mezcladores granuladores de alta velocidad. *Vitae*. 13, 40-47.

Olivos O. 2010. La investigación farmacéutica permite ahorrar en salud pública. <http://www.edicionesespeciales.elmercurio.com> (página visitada el 06 de noviembre del 2010).

Oulahna D, Cordier F, Galet L y Dodds JA. 2003. Wet granulation: the effect of shear on granule properties. *Powder Technol.* 130, 238–246.

Palma S y Allemandi D. 2005(b). El proceso de granulación como método de elaboración de formas farmacéuticas sólidas. *Nuestra Farmacia*. 43: 40-45.

Palma S y Allemandi D. 2005(a). Aspectos técnicos y biofarmacéuticos relacionados con el recubrimiento de comprimidos y sistemas multiparticulados. *Nuestra Farmacia*. (39) 14-18.

Paschos S. A propos de l'optimisation de la granulation des poudres en lit fluidisé et dans un mélangeur-granulateur-séchoir rapide. Ph. D. Thesis, Université scientifique technologique et médicale de Grenoble, 1987.

Pérez I, Iraizoz A, Almirall I, Jordán G, Uribarri E. 1995. Influencia de la fuerza de compresión sobre la liberación de bisacodilo microencapsulado en tabletas. *Rev Cubana Farm*. 29(2). <http://www.scielo.sld.cu> (página visitada el 15 de octubre del 2010).

Ratti E y Trist D. 2001. Continuing evolution of the drug discovery process in the pharmaceutical industry. *Pure Appl Chem*. 73 (1), 67-75.

Saleh K, Vialatte L y Guigon P. 2005. Wet granulation in a batch high shear mixer. *Chem Eng Sci*. 60(14): 3763-3775.

Schaefer T, Bak HH, Jaegerskou A, Kristensen A, Svensson JR, Holm P y Kristensen HG. 1986. Granulation in different types of high speed mixers. Part 1: Effects of process variables and up-scaling. *Pharm Ind*. 48(9), 1083–1089.

Stark B. Transferencia tecnológica, en el proceso de granulación por vía húmeda desde un mezclador amasador del tipo planetario marca Glen, a un rotogranulador de última generación. Internado para optar al título de Químico Farmacéutico, Universidad Austral de Chile, Valdivia, 2007.

The United States Pharmacopeia USP 31. The National Formulary 26. The United States Pharmacopeia Convention, Inc. Washington D.C.

Tobyn MJ, Staniforth JN, Baichwal AR y Mac Call TW. 1996. Prediction of physical properties of a novel polysaccharide controlled release system I. *Int J Pharm.* 128, 113–122.

Uribarri E, Laguna A y Gonzalez M. 2003. Studies of wet granulation in a small scale high shear mixer of 20 mg tablets of polisanol. *Boll Chim Farm.* 142(8), 343–346.

U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 1997. Guidance for Industry, SUPAC-IR: Immediate release solid oral dosage forms manufacturing equipment addendum. Rockville, Maryland, U.S.

Vila Jato JL. 1997. Tecnología Farmacéutica, volumen II, Formas Farmacéuticas. 1era Edición. Editorial Síntesis. Madrid. Pp 87-153.

Vromans H. 1994. Microwave drying of pharmaceutical excipients; comparison with conventional conductive drying. *Eur J Pharm Biopharm.* 40(5), 333–336.

Vromans H, Poels-Janssen HGM, Egermann H. 1999. Effects of high shear granulation on granulate homogeneity. *Pharm Dev Technol.* 4(3), 297–303.

World Health Organization. 2008. WHO Guideline on transfer of technology. www.who.int/entity/medicines (página visitada el 06 de noviembre del 2010).

ANEXO 1: FORMULARIO ESTUDIO DE ORDEN DE INCORPORACIÓN DE MATERIAS PRIMAS

Estudio: _____ Ensayo: _____

- **Orden de incorporación de materias primas:**

Materias Primas	Fase de incorporación
Paracetamol (polvo fino)	
Clorzoxazona (polvo fino)	
Copolividona	
Anhídrido silícico coloidal	
Almidón de maíz pregelatinizado	
Croscarmelosa sódica	
Celulosa microcristalina	
Estearato de magnesio vegetal	
Agua purificada	

- **Granulación**

Cantidad de agua utilizada: _____

Tamiz de paso de masa húmeda: _____

- **Secado**

Caudal de secado: _____

Temperatura de secado: _____

Tiempo de secado: _____

Contenido de humedad granulado: _____

- **Calibrado de tamaño de partícula**

Tamiz de paso de granulado seco: _____

- **Compresión**

Peso promedio: _____
Dureza promedio: _____
Friabilidad: _____
Desintegración: _____

- **Observaciones**

ANEXO 2: FORMULARIO DE ESTUDIOS DE ELABORACIÓN EN ROTOGRANULADOR

Estudio: _____ Ensayo: _____

- **Orden de incorporación de materias primas**

Materias Primas	Fase de incorporación
Paracetamol (polvo fino)	
Clorzoxazona (polvo fino)	
Copolividona	
Anhídrido silícico coloidal	
Almidón de maíz pregelatinizado	
Croscarmelosa sódica	
Celulosa microcristalina	
Estearato de magnesio vegetal	
Agua purificada	

- **Granulación**

Velocidad de impeller: _____

Velocidad de chopper: _____

Tiempo de amasado: _____

Cantidad de agua utilizada: _____

Tamiz de paso de masa húmeda: _____

- **Secado:**

Caudal de secado: _____

Temperatura de secado: _____

Tiempo de secado: _____

Contenido de humedad granulado: _____

- **Calibrado de tamaño de partícula:**

Tamiz de paso de granulado seco: _____

ANEXO N° 3: RESULTADOS DE ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO.

Tabla N° 23: Análisis granulométrico del granulado, en el escalamiento en rotogranulador Diosna Minilab con recipiente de 2 L.

N° mesh	Apertura (µm)	Peso (g)	Cantidad retenida (%)	Cantidad retenida acumulada (%)	Cantidad que pasa acumulada (%)
18	1.000	10,08	10,07	10,07	89,93
25	710	16,18	16,16	26,23	73,77
35	500	11,33	11,32	37,55	62,45
45	355	8,06	8,05	45,60	54,40
60	250	6,92	6,91	52,52	47,48
120	125	18,02	18,00	70,52	29,48
Plato	-	29,51	29,48	100,00	0,00
Total		100,1	100		

Tabla N° 24: Análisis granulométrico de la mezcla final, en el escalamiento en rotogranulador Diosna Minilab con recipiente de 2 L.

N° mesh	Apertura (µm)	Peso (g)	Cantidad retenida (%)	Cantidad retenida acumulada (%)	Cantidad que pasa acumulada (%)
18	1.000	10,92	10,88	10,88	89,12
25	710	16,18	16,12	26,99	73,01
35	500	11,33	11,28	38,28	61,72
45	355	8,06	8,03	46,30	53,70
60	250	6,92	6,89	53,20	46,80
120	125	18,02	17,95	71,15	28,85
Plato	-	28,97	28,85	100,00	0,00
Total		100,4	100		

Tabla N° 25: Análisis granulométrico del granulado del lote 1, en el escalamiento en rotogranulador Sejong SM-15 con recipiente de 15 L.

N° mesh	Apertura (µm)	Peso (g)	Cantidad retenida (%)	Cantidad retenida acumulada (%)	Cantidad que pasa acumulada (%)
18	1.000	0,62	0,62	0,62	99,38
25	710	23,58	23,41	24,02	75,98
35	500	17,34	17,21	41,24	58,76
45	355	11,4	11,32	52,56	47,44
60	250	8,84	8,78	61,33	38,67
120	125	17,09	16,97	78,30	21,70
Plato	-	21,86	21,70	100,00	0,00
Total		100,73	100		

Tabla N° 26: Análisis granulométrico de la mezcla final del lote 1, en el escalamiento en rotogranulador Sejong SM-15 con recipiente de 15 L.

N° mesh	Apertura (µm)	Peso (g)	Cantidad retenida (%)	Cantidad retenida acumulada (%)	Cantidad que pasa acumulada (%)
18	1.000	0,88	0,87	0,87	99,13
25	710	28,48	28,30	29,17	70,83
35	500	18,44	18,32	47,50	52,50
45	355	11,39	11,32	58,81	41,19
60	250	8,42	8,37	67,18	32,82
120	125	14,22	14,13	81,31	18,69
Plato	-	18,81	18,69	100,00	0,00
Total		100,64	100		

Tabla N° 27: Análisis granulométrico del granulado del lote 2, en el escalamiento en rotogranulador Sejong SM-15 con recipiente de 15 L.

N° mesh	Apertura (µm)	Peso (g)	Cantidad retenida (%)	Cantidad retenida acumulada (%)	Cantidad que pasa acumulada (%)
18	1.000	0,88	0,82	0,82	0,82
25	710	28,48	26,95	26,89	27,71
35	500	18,44	16,21	16,18	43,89
45	355	11,39	9,34	9,32	53,21
60	250	8,42	6,72	6,71	59,91
120	125	14,22	12,05	12,02	71,94
Plato	-	18,81	28,12	28,06	100,00
Total		100,64	100		

Tabla N° 28: Análisis granulométrico de la mezcla final del lote 2, en el escalamiento en rotogranulador Sejong SM-15 con recipiente de 15 L.

N° mesh	Apertura (µm)	Peso (g)	Cantidad retenida (%)	Cantidad retenida acumulada (%)	Cantidad que pasa acumulada (%)
18	1.000	0,72	0,72	0,72	99,28
25	710	24,05	24,00	24,72	75,28
35	500	16,03	16,00	40,71	59,29
45	355	10,02	10,00	50,71	49,29
60	250	7,26	7,24	57,96	42,04
120	125	12,35	12,32	70,28	29,72
Plato	-	29,78	29,72	100,00	0,00
Total		100,93	100,00		