



# UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE QUÍMICA

**“EVALUACIÓN DEL EFECTO DEL AGLUTINANTE Y LA  
VELOCIDAD DE AGITACIÓN DE UN GRANULADOR DE  
ALTO CORTE, EN LAS CARACTERÍSTICAS  
FISICOQUÍMICAS DE UN GRANULADO DE VALPROATO  
DE MAGNESIO”**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN  
CIENCIAS Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICAS**

Presenta:

Q. Diego Gorostieta Hernández

Dirigida por:

Dra. Mariana Ortiz Reynoso

Dra. Martha Díaz Flores

Dra. Liliana Schifter Aceves



Toluca de Lerdo, Estado de México, Marzo de 2019

## ÍNDICE

ABREVIATURAS	3
RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	5
JUSTIFICACIÓN	9
OBJETIVOS	9
HIPÓTESIS	10
METODOLOGÍA	10
RESULTADOS	13
CARTA RECEPCIÓN DE CAPITULO DE LIBRO	14
CAPITULO DE LIBRO	15
RESUMEN	15
INTRODUCCIÓN	16
MATERIAL Y MÉTODOS	23
HIPÓTESIS EXPERIMENTAL	25
FABRICACIÓN DEL GRANULADO	26
RESULTADOS	28
DISCUSIÓN	42
CONCLUSIONES	45
AGRADECIMIENTOS	46
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
ANEXOS	50

## ABREVIATURAS

API	Active Pharmaceutical Ingredient
°C	grados centígrados
mm	milímetros
mg	miligramos
PVP	Polivinilpirrolidona
MC	Metilcelulosa
HPC	Hidroxipropilcelulosa
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulosa
Mg	Magnesio
MSO	Medicamentos Sólidos Orales
GAC	Granulador de Alto Corte
PEG	Polietilenglicol
EC	Etilcelulosa
DTP	Distribución de Tamaño de Partícula
DE	Diseño Experimental
ANOVA	Análisis de Varianza
rpm	revoluciones por minuto
g	gramos
L	litros
min.	minutos
mL	mililitros
MGA	Método General de Análisis
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
µm	micrómetro
lb-f	libras fuerza
PFT	Powder Flow Tester
MPa	megapascales

## **RESUMEN**

El presente trabajo de tesis recopila la información y resultados obtenidos durante el trabajo de investigación realizado en el Laboratorio de Farmacia de la Facultad de Química de la Universidad Autónoma del Estado de México, durante el curso del programa de la Maestría en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas; en el cual se realizaron pruebas de granulación por vía húmeda de una mezcla de excipientes y el fármaco valproato de magnesio a escala de laboratorio en un equipo granulador de alto corte. Se combinaron seis agentes aglutinantes y tres velocidades de agitación con la finalidad de evaluar las características de los granulados obtenidos a través de las pruebas de: caracterización por microscopia automatizada (distribución de tamaño de partícula, circularidad), índice de flujo, densidad compactada, perfil de compactabilidad y desintegración de tabletas fabricadas. El planteamiento y los resultados fueron propuestos y analizados a través de un diseño experimental factorial completo  $2^k$ . Se encontraron diferencias significativas para las pruebas de circularidad, flujo y densidad. La circularidad se favorece a velocidades de agitación altas; la densidad aumenta en el mismo sentido. La caracterización de flujo de los granulados se encontró entre de libre flujo y fácil flujo.

## INTRODUCCIÓN

La mayoría de los ingredientes farmacéuticos activos e inactivos se presentan en estado sólido como polvos amorfos o como cristales de diversas estructuras morfológicas. El uso de sustancias en polvo en la preparación de formas de dosificación es extenso; los fármacos en polvo se mezclan con excipientes para fabricar formas de dosificación sólidas como tabletas y cápsulas, o pueden disolverse o suspenderse en disolventes o vehículos líquidos para preparar diversas formas de dosificación líquidas o pueden incorporarse a bases semisólidas en la preparación de ungüentos y cremas. En el caso de formas de dosificación sólidas, los gránulos, que son aglomerados preparados de materiales en polvo, pueden usarse como tal como forma farmacéutica, pero en su mayoría se utilizan como producto intermedio para la fabricación de tabletas o capsulas. (1)

La granulación húmeda de polvos es un proceso de fabricación por el que se consigue la ampliación del tamaño de las partículas a través de un proceso mediante el cual éstas se aglomeran, se compactan o se unen en estructuras más grandes y relativamente permanentes en las que aún se pueden distinguir las partículas originales. La tecnología de granulación y los procesos de ampliación de tamaño han sido utilizados por una amplia gama de industrias. El proceso consiste en una mezcla húmeda de ingredientes sólidos (formulación), que incluye un ingrediente activo, aglutinantes, diluyentes, adyuvantes de flujo, surfactantes, agentes humectantes, lubricantes, rellenos o ayudas para el uso final, colorantes, etc. (2)(3)

La granulación es un proceso por el cual las partículas primarias de un polvo se preparan para adherirse y formar estructuras mayores con múltiples partículas, que se conocen como gránulos. Los gránulos farmacéuticos tienen habitualmente un intervalo de tamaño de 0.2 a 4 mm, dependiendo de su uso final y vía de administración. Los granulados que se usan para comprimir tabletas o llenar cápsulas suelen tener un tamaño entre 0.2 y 0.5 mm.

Existen varias razones por las cuales es necesario efectuar una granulación, las más importantes son: prevenir la segregación de los componentes de la mezcla de polvos, uniformar el contenido del API en la mezcla (especialmente en dosis bajas), mejorar flujo, incrementar la compresibilidad de la mezcla, modificar la liberación.

La granulación comienza después de una mezcla inicial en seco de los componentes en estado de polvo, de forma que se consigue la distribución uniforme de cada ingrediente de la mezcla.

Existen dos grandes vías para la fabricación de granulados: la seca y la húmeda. La primera se basa en adicionar un agente aglutinante a la mezcla de principio activo y excipiente(s), mezclarla y someterla después a una fuerza de compactación, que generalmente es llevada a cabo en un equipo de compactación por rodillos. Al término de esta operación, se debe uniformar el tamaño de las partículas, para lo cual se emplea algún método de molturación (molienda o tamizado, por ejemplo).

La segunda, la granulación por vía húmeda, es uno de los métodos más utilizados en la industria farmacéutica como etapa previa a la fabricación de comprimidos y el llenado de cápsulas y es en ésta en la que centraremos este trabajo. Se basa en la humectación de la mezcla de polvos en la cual puede incluirse el agente aglutinante, pero con más frecuencia éste se disuelve o se dispersa en el líquido utilizado que puede ser agua o mezclas de ésta con algún disolvente orgánico que, por motivos de seguridad, generalmente es etanol; en seguida se humecta la mezcla de polvos por aspersión del líquido aglutinante en un mezclador con agitación. La adición del aglutinante provoca la unión de las partículas en gránulos. Los gránulos húmedos se hacen pasar con presión a través de un tamiz con una determinada apertura de malla. Este proceso de granulación requiere de un paso adicional que es el secado del producto, en el cual debe controlarse la humedad residual del granulado. Finalmente, el granulado obtenido se seca y puede volver a tamizarse para homogeneizar el tamaño de las partículas.

La etapa final suele consistir en la adición de los lubricantes (y a veces se mezcla con otros excipientes extra-granulares) para facilitar el flujo del polvo durante el proceso de compactación del comprimido o el llenado de la cápsula. (4)

El granulador de alto corte es un equipo relativamente nuevo, que es rápido y eficaz para realizar la mezcla y granulación de polvos farmacéuticos. El recipiente contiene tres paletas adosadas que se mueven sobre un eje central en el plano horizontal y una cuchilla o sistema de cuchillas que giran en el plano vertical. Los componentes del granulado se mezclan primeramente por el giro de las paletas; luego se añade el líquido de granulación que se mezcla con el polvo gracias al movimiento de las aspas. Una vez que la masa está humectada, se activa el sistema de cuchillas, cuyo objeto es romper la pasta para producir el granulado.

En comparación con un lecho de baja cizalla o fluido el proceso de granulación de alto corte requiere un aglutinante más fluido, resultando en un tiempo de secado más largo pero también en un material más cohesivo.

### Aglutinantes

Los aglutinantes son agentes utilizados para impartir cualidades cohesivas a los materiales en polvo, particularmente otorgan a las fórmulas de comprimidos una cohesividad que asegura que éstos permanecen intactos después de la compresión. También mejoran las cualidades de libre flujo para los granulados, confiriéndoles la dureza, el tamaño y la forma deseados. Los materiales más comúnmente utilizados como aglutinantes son los polímeros naturales y sintéticos. Los primeros incluyen al almidón de maíz, gelatina y azúcares (como la sacarosa, la glucosa, la dextrosa y la lactosa). Los segundos a la polivinilpirrolidona (PVP), la metil celulosa (MC) y la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Las gomas naturales y sintéticas que han sido utilizadas incluyen goma arábica, alginato de sodio, musgo de Irlanda, goma panward, goma ghatti, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, veegum. Otros agentes que pueden considerarse aglutinantes en ciertas circunstancias son el polietilenglicol, etilcelulosa, las ceras, el agua y el alcohol. La cantidad de aglutinante utilizado tiene considerable influencia sobre las características de los comprimidos compactados. Una cantidad muy grande de aglutinante produce un comprimido duro que no puede desintegrarse fácilmente y que es capaz de causar un desgaste excesivo de los punzones y las matrices. (5)

### ESTUDIOS

Son muchos y muy diversos los estudios que se encuentran publicados sobre el tema de la granulación húmeda de alto corte, sobre la cantidad de variables que pueden afectar en las características finales de un granulado; se han reportado estudios en los cuales se varían las velocidades tanto de agitación como de corte, y el flujo de la solución de aglutinante, (6)(7)(8) enfocados a estudiar cómo estos cambios impactan en las características finales del granulado.

A continuación, se mencionan algunos estudios reportados, relacionados con el proceso de granulación en un mezclador de alto corte:

Los investigadores Bernice Mei Jin Tana, Zhi Hui Loha, Josephine Lay Peng Soh, Celine Valeria Liewa, Paul Wan Sia Heng, publicaron en 2014 un estudio sobre la distribución del

agente aglutinante en la masa de polvo después del proceso de granulación de una fórmula de paracetamol en un mezclador de alto corte, probando tres diferentes maneras de adicionar la solución aglutinante: vertido directo, por bombeo y por aspersión y a dos velocidades diferentes de adición, lenta y rápida; los resultados encontrados muestran que no hay buena uniformidad del aglutinante en el granulado con la adición rápida en cualquiera de los tres métodos de adición, no así con la adición lenta, obteniendo los mejores resultados con la adición por bombeo y por aspersión. (9)

Los investigadores E. Franceschinis, A.C.Santomaso, L. Benda, B.Perissutti, D. Voinovich, N. Realdon, en 2015, realizaron un estudio para analizar la influencia de las variables de proceso sobre las propiedades de un granulado de simvastatina auto-emulsificado obtenido a través la granulación húmeda en un equipo mezclador de alto corte. Los sistemas de liberación de fármacos auto-emulsificantes se utilizan para llevar a cabo la granulación de fármacos lipofílicos y son una variante en el proceso de granulación en la que se utiliza como agente aglutinante una mezcla del fármaco, aceites, surfactantes y/o cosolventes, formando una fina emulsión.

En el estudio se comparan las características de distribución del tamaño de partícula, diámetro promedio, forma y tiempo de desintegración en el granulado al modificar las variables de tiempo, velocidad de amasado y tipo de agente aglutinante (microemulsión vs agua). (10)

Los investigadores Sherif Badawy, Mark Menning, Mary Gorko y Donna Gilbert, estudiaron en el 2000 el efecto de la modificación de los parámetros de proceso de granulación sobre la compresibilidad de un granulado formulado a base de lactosa y manufacturado en un equipo *high shear*. Se utilizó povidona al 2% y los parámetros evaluados fueron, velocidad del agitador, velocidad de adición de la solución de granulación, cantidad de agua adicionada durante la granulación, tiempo de amasado, humedad del granulado después del secado y tamaño de la malla. Se caracterizaron las variables de distribución del tamaño de partícula, densidad aparente y compactada, determinación de humedad, compresibilidad del gránulo, variación de peso, friabilidad y porosidad. Los mejores resultados del crecimiento de la granulación fueron observados con el incremento en la cantidad de agua, la alta velocidad de agitación y tiempo corto de mezclado. (11)

## **JUSTIFICACIÓN**

El valproato de magnesio es un fármaco en polvo que tiene propiedades de flujo pobre, además de ser muy cohesivo, las cuales lo hacen difícil de manejar durante el proceso de fabricación de tabletas. Una solución conocida en la industria farmacéutica es llevar a cabo la granulación del fármaco por la vía seca o húmeda, con una mezcla de excipientes y un agente aglutinante, esta operación aumenta el tamaño de partícula y mejora las propiedades de flujo. Dado lo anterior es necesario estudiar la granulación de este fármaco y conocer las condiciones que mejoran el desempeño del granulado durante el proceso de fabricación de tabletas; la información puede ser útil para las compañías farmacéuticas que lo fabrican.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Evaluar las características fisicoquímicas de granulados de valproato de magnesio obtenidos al combinar diferentes agentes aglutinantes y velocidades de proceso en un equipo granulador de alto corte y determinar las condiciones de proceso más adecuadas para su fabricación.

### **Objetivos específicos**

- Realizar la granulación de una fórmula prototipo para tabletas de valproato de magnesio variando el agente aglutinante y tres velocidades de agitación.
- Caracterizar el granulado mediante las pruebas de: distribución del tamaño de partícula, índice de flujo, perfil de compactabilidad y desintegración de tabletas obtenidas con los granulados.
- Calcular mediante análisis estadístico el efecto de los aglutinantes en cada prueba relacionado con las condiciones de proceso.

## **HIPÓTESIS**

H1 = En la granulación de las formulaciones de valproato de magnesio se encuentran diferencias en las características fisicoquímicas en la fabricación de las combinaciones de aglutinante y velocidad de agitación, que mejoren las características reológicas.

Ho = En la granulación de las formulaciones de valproato de magnesio no se encuentran diferencias en las combinaciones de aglutinante y velocidad, que mejoren las características reológicas.

## **METODOLOGÍA**

### 1. Diseño experimental (DE)

Se desarrolló un diseño experimental de tipo factorial completo:  $2^k$  (dos factores y tres niveles).

Factores: Aglutinante y velocidad de agitación

#### A. Velocidades de agitación (tres niveles: alta, media, baja)

- a. Alta = 1000 rpm aspas / 2500 chopper
- b. Media = 750 rpm aspas / 2000 chopper
- c. Baja = 500 rpm aspas / 1500 chopper

Líquido aglutinante (variable independiente)

1. Polivinilpirrolidona (PVP K30)
2. Polivinilpirrolidona (PVP K90)
3. Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC 60HD15)
4. Almidón de maíz parcialmente pregelatinizado (*starch 1500*)
5. Hidroxipropilcelulosa (HPC SL-FP)
6. Maltitol

Velocidad de agitación (variable independiente, discreta)

- a. Baja
- b. Media
- c. Alta

Combinación de niveles

# experimento	Aglutinante	Velocidad
1	HPMC 60HD15	Baja
2	PVP K90	Media
3	PVP K30	Media
4	HPMC 60HD15	Media
5	HPMC 60HD15	Alta
6	PVP K90	Baja
7	HPC SL-FP	Alta
8	Almidón de maíz pregelatinizado	Baja
9	HPC SL-FP	Baja
10	Almidón de maíz pregelatinizado	Alta
11	Maltitol	Alta
12	PVP K30	Alta
13	Maltitol	Media
14	Maltitol	Baja
15	HPC SL-FP	Media
16	PVP K90	Alta
17	PVP K30	Baja
18	Almidón de maíz pregelatinizado	Media

Diseño experimental: Diseño Factorial Completo  $2^k$

$H_0$  = no hay diferencias

$H_1$  = hay diferencias ( $\neq$ ,  $<$ ,  $>$  significativas)

- Selección de la fórmula y condiciones de proceso en el equipo granulador.

Fórmula prototipo:

Cada tableta contiene:	mg	%
Valproato de Mg	200.0	57.14
Lactosa monohidratada	69.0	19.71
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	60.5	16.85
<i>Aglutinante</i>	7.0	2.00
Croscarmelosa de sodio	10.0	2.85
Estearato de magnesio*	3.5	1.00
Agua	cs	--
Total	350 mg	100

\* Se adicionara de manera extragranular, al fabricar tabletas

	Características (12)
Valproato de Mg	Principio activo, componente principal de la formula
Lactosa monohidratada	Agente diluyente y de relleno
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	Adsorbente, diluyente y desintegrante
<i>Aglutinante</i>	Agente que da cohesividad al granulado
Croscarmelosa de sodio	Agente desintegrante
Estearato de magnesio	Agente lubricante
Agua	Medio de dilución promueve la granulación

- Realizar la granulación de cada una de las combinaciones de aglutinantes planteadas por el diseño experimental.
- Análisis fisicoquímicos de cada una de los granulados obtenidos.
- Comparación estadística de los resultados obtenidos.
- Discusión de los resultados.

## **RESULTADOS**

De acuerdo a lo establecido en los artículos 58 y 59 del “Reglamento de los Estudios Avanzados de la Universidad Autónoma del Estado de México”, a continuación se presenta en la sección de resultados el texto original del capítulo de libro elaborado presentado y recibido para su evaluación por el comité editor del libro “Retos Actuales de la Farmacia” dentro de la serie “Tópicos Selectos en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas”.



## MAESTRÍA Y DOCTORADO EN Ciencias y Tecnología Farmacéuticas



### CARTA DE RECEPCIÓN DEL CAPÍTULO

Toluca, Estado de México a 16 de octubre de 2018

QFB Diego Gorostieta Hernández

Autor de correspondencia

PRESENTE

Por medio del presente, acuso de recibo el capítulo titulado **“EVALUACIÓN DEL EFECTO DEL AGLUTINANTE Y LA VELOCIDAD DE AGITACIÓN DE UN GRANULADOR DE ALTO CORTE EN LAS CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS DE UN GRANULADO DE VALPROATO DE MAGNESIO”** para ser considerado en el libro **“Retos Actuales de la Farmacia”** dentro de la serie **“Tópicos Selectos en Ciencias y Tecnología Farmacéuticas”**. Su capítulo será turnado a evaluación por pares académicos y por correo electrónico a la dirección de correspondencia y se le enviarán las observaciones que hagan los pares a partir del 15 de noviembre del año en curso y a más tardar el 01 de diciembre tendrá que enviar la versión corregida del manuscrito al correo [libroseriecytf@gmail.com](mailto:libroseriecytf@gmail.com).

Nuevamente, agradecemos su contribución y en breve estaremos en contacto con usted para las revisiones.

ATENTAMENTE

Dr. Leobardo Manuel Gómez Oliván

Coordinador del Libro

Retos Actuales de la Farmacia

Profesor de Tiempo Completo

Facultad de Química

c.c.p. archivo

# **“EVALUACIÓN DEL EFECTO DEL AGLUTINANTE Y LA VELOCIDAD DE AGITACIÓN DE UN GRANULADOR DE ALTO CORTE EN LAS CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS DE UN GRANULADO DE VALPROATO DE MAGNESIO”**

Autores: Gorostieta-Hernández<sup>1</sup>, Diego; Ortiz-Reynoso, Mariana<sup>1</sup>; Díaz-Flores, Martha<sup>1</sup>; Schifter-Aceves, Liliana<sup>2</sup>.

Autora de correspondencia: Mariana Ortiz Reynoso mortizr@uaemex.mx

<sup>1</sup>Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México.

<sup>2</sup>Departamento de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma Metropolitana.

## **RESUMEN**

En el presente estudio se realizó la granulación por vía húmeda de una formulación para tabletas que consistió en una mezcla de excipientes y el fármaco valproato de magnesio a escala de laboratorio, utilizando un equipo granulador de alto corte. Se combinaron seis distintos agentes aglutinantes y tres velocidades de agitación. Se evaluaron las características de los granulados obtenidos a través de las pruebas de distribución del tamaño de partícula, índice de flujo y perfil de compactabilidad de los granulados, y el tiempo de desintegración de tabletas obtenidas con ellos. Los resultados se analizaron a través de un diseño experimental factorial completo 2<sup>k</sup>.

Palabras clave: Valproato de magnesio, granulación vía húmeda, *high shear wet granulation*, aglutinantes.

## Introducción

La epilepsia es un trastorno neurológico crónico que afecta a personas de todas las edades. En todo el mundo, unos 50 millones de personas padecen epilepsia, lo que la convierte en uno de los trastornos neurológicos más comunes. Cerca del 80% de los pacientes viven en países de ingresos bajos y medianos (13); de éstos, cerca de cinco millones viven en Latinoamérica y el Caribe. La prevalencia varía de un país a otro e incluso en distintas áreas de un mismo país y en la mayor parte de los casos el tratamiento es con fármacos antiepilépticos. Cuando se presentan crisis convulsivas los fármacos tradicionales en el sector público de salud incluyen fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, ácido valproico y sus sales de sodio y magnesio, que son precursores de la forma ácida (14).

Los efectos farmacológicos del valproato de magnesio son el resultado de que el ácido valproico y el magnesio actúan de manera complementaria. El ácido valproico incrementa la concentración cerebral de ácido  $\gamma$ -aminobutírico y el magnesio reduce la conductividad del ion calcio y activa la bomba de sodio / potasio. (15).

El valproato de magnesio es farmacológicamente equivalente a la sal de sodio y al ácido valproico mismo. Después de la absorción en el torrente sanguíneo, se descompone en ácido valproico y iones de magnesio, lo que tiene algunas ventajas terapéuticas. Es un fármaco altamente estable y efectivo debido a su actividad antiepiléptica añadida, proporcionada por los iones de magnesio, y a una velocidad de absorción más lenta y regular, lo que evita variaciones en los niveles séricos de ácido valproico; además de estas características, el valproato de magnesio es menos costoso que la sal de sodio. (16).

Sin embargo, en el desempeño práctico para la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, el valproato de magnesio presenta la desventaja de tener malas propiedades reológicas, lo que lo hace poco apto para la fabricación de tabletas por el método de

compresión directa. Al respecto se han realizado estudios previos en los cuales se han evaluado las propiedades de flujo, tamaño y forma de las partículas, tanto del fármaco como de mezclas de compresión directa (17). El presente estudio es una contribución más en la investigación de la mejora de las propiedades reológicas de la formulación de valproato de magnesio, con la finalidad de tener mejores procesos y por consecuencia mejores medicamentos.

La mayoría de los ingredientes farmacéuticos activos e inactivos se presentan en estado sólido como polvos amorfos o como cristales de diversas estructuras morfológicas. El uso de sustancias multiparticulares (polvos y granulados) en la preparación de medicamentos sólidos orales (MSO) como tabletas y cápsulas es muy frecuente en la industria farmacéutica. Para preparar MSO los fármacos en polvo se mezclan con excipientes y se someten a distintas operaciones unitarias.

Además de las ampliamente conocidas tabletas y cápsulas, los MSO pueden ser polvos o granulados. Estos últimos son aglomerados preparados de materiales en polvo que pueden utilizarse como forma farmacéutica. Si bien no son tan populares los granulados como forma farmacéutica, por lo general son un producto intermedio para la fabricación de tabletas o cápsulas (1) y de ahí que su uso en la industria farmacéutica es intensivo y que su estudio siga siendo pertinente y relevante.

La granulación húmeda de polvos es la ampliación del tamaño de las partículas a través de un proceso mediante el cual éstas se aglomeran, se compactan o se unen en estructuras más grandes y relativamente permanentes, pero en las que aún se pueden distinguir las partículas originales. La tecnología de granulación y los procesos de ampliación de tamaño han sido utilizados por una amplia gama de industrias. El proceso de fabricación de granulados consiste en una serie de operaciones sobre los ingredientes sólidos que componen la fórmula, entre los que se incluyen al menos un ingrediente activo y un aglutinante, y frecuentemente otros excipientes como diluentes, adyuvantes de flujo, surfactantes, agentes humectantes, lubricantes, edulcorantes o colorantes son empleados en la fórmula.

Los granulados farmacéuticos tienen habitualmente un intervalo de tamaño de 0.2 a 4 mm, dependiendo de su uso final y vía de administración. Los granulados que

se usan para comprimir tabletas o llenar cápsulas suelen tener un tamaño entre 0.2 y 0.5 mm. (2); (3).

Existen varias razones por las cuales es necesario efectuar una granulación, de las cuales las más importantes son prevenir la segregación de los componentes de la mezcla de polvos, uniformar el contenido del principio activo (PA) en la mezcla (especialmente en dosis bajas), mejorar el flujo, incrementar la compresibilidad de la mezcla, aumentar la densidad de un polvo o modificar la liberación.

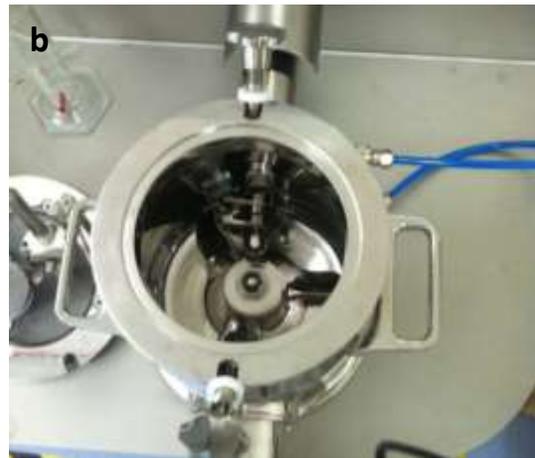
La operación de granulación comienza después de una mezcla inicial en seco de los componentes en polvo, para conseguir una distribución uniforme de cada ingrediente en la mezcla. Existen dos grandes vías para la fabricación de granulados: la seca y la húmeda. La primera se basa en adicionar un agente aglutinante a la mezcla y someterla después a una fuerza de compactación, que generalmente es llevada a cabo en un equipo de compactación por rodillos. Al término de esta operación, se debe uniformar el tamaño de las partículas, para lo cual se emplea algún método de molturación (molienda o tamizado).

La segunda, llamada granulación por vía húmeda, es uno de los métodos más utilizados en la industria farmacéutica como etapa previa a la fabricación de comprimidos y el llenado de cápsulas, y es en esta operación unitaria en la que centramos este trabajo. La operación se basa en la humectación de la mezcla de polvos, en la cual puede incluirse el agente aglutinante, pero con más frecuencia éste se disuelve o se dispersa en el líquido utilizado que puede ser agua o una mezcla de ésta con algún disolvente orgánico; en seguida se humecta la mezcla de polvos por aspersión del líquido aglutinante en un mezclador con agitación. La adición del aglutinante provoca la unión de las partículas en gránulos. Si el equipo no es de alto corte, los gránulos húmedos pueden hacerse pasar con presión a través de un tamiz con una determinada apertura de malla. Este proceso de granulación requiere de un paso adicional que es el secado del producto, en el cual debe controlarse la humedad residual del granulado. Finalmente, el granulado obtenido se seca y puede volver a tamizarse para homogeneizar el tamaño de las partículas.

La etapa final suele consistir en la adición de los lubricantes (y en ocasiones se mezcla con otros excipientes extra-granulares) para facilitar el flujo del polvo durante el proceso de compactación del comprimido o el llenado de la cápsula. (4).

El granulador de alto corte (GAC) (Figuras 1a y 1b) es un equipo relativamente nuevo que es rápido y eficaz para realizar la mezcla y granulación de polvos farmacéuticos. El recipiente contiene tres paletas adosadas que se mueven sobre un eje central en el plano horizontal y una cuchilla, sistema de cuchillas o *chopper* que giran en el plano vertical. Los componentes del granulado se mezclan primeramente por el giro de las paletas; luego se añade el líquido de granulación que se mezcla con el polvo gracias al movimiento de las paletas. Una vez que la masa está bien humectada, se activa el sistema de cuchillas, cuyo objeto es romper la pasta para producir el granulado.

Figuras 1a y 1b. Granulador de alto corte (*high shear*). Fuente: elaboración propia.



El proceso de GAC requiere un aglutinante más fluido en comparación con una granulación efectuada en equipos de baja cizalla o de lecho fluido, resultando en un tiempo de secado más largo pero también en un material más cohesivo.

Los excipientes aglutinantes son agentes utilizados para impartir cualidades cohesivas a los materiales en polvo; particularmente otorgan a las fórmulas de comprimidos una cohesividad que asegura que éstos permanezcan intactos después de la compresión. También mejoran las cualidades de libre flujo para los granulados, confiriéndoles la dureza, el tamaño y la forma deseados. Los materiales más

comúnmente utilizados como aglutinantes son los polímeros naturales y sintéticos. Los primeros incluyen al almidón de maíz, gelatina y azúcares (como la sacarosa, la glucosa, la dextrosa y la lactosa). Los segundos, incluyen a la polivinilpirrolidona (PVP), la metilcelulosa (MC), la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y la hidroxipropilcelulosa (HPC). Las gomas naturales incluyen, goma arábica, alginato de sodio, musgo de Irlanda, goma panward, goma ghatti y veegum. Otros agentes que pueden considerarse aglutinantes en ciertas circunstancias son el polietilenglicol (PEG), la etilcelulosa (EC), las ceras, el agua y el alcohol.

La cantidad de aglutinante utilizado tiene considerable influencia sobre las características de los comprimidos compactados. Una cantidad muy grande de aglutinante puede producir un comprimido duro que no puede desintegrarse fácilmente y es capaz de causar un desgaste excesivo de los punzones y las matrices. (5).

#### Caracterización de los granulados

Existen diversas herramientas para la caracterización de los granulados, un método para determinar el flujo del material en función de los efectos cohesivos y de la fricción de las partículas es mediante el uso de una celda de corte. La configuración de celda más popular es la propuesta por Jenike, en ésta se carga un polvo y luego se comprime girando la tapa de la celda. El número de giros necesarios para cargar el polvo hasta el punto en el que la resistencia al corte (medida como la tensión aplicada al anillo alrededor del lecho) es constante. Esta fase de la prueba se conoce como "consolidación por corte". Se reduce la carga y se registra la resistencia al corte. Se obtiene un "locus de rendimiento" de este esfuerzo cortante frente a la carga reducida y se utiliza para calcular varios parámetros relacionados con el flujo, como el índice de flujo, la densidad aparente y el ángulo de reposo. (2).

Una ventaja significativa de la metodología de la celda de corte es un mayor grado de control experimental y repetitividad, frente a las pruebas farmacopeicas de Índice de Compresibilidad y Velocidad de Flujo. Las numerosas configuraciones existentes de

celdas de corte y de métodos de ensayo proporcionan una gran cantidad de datos que pueden ser utilizados de manera eficaz para caracterizar el flujo de polvo. También son útiles en el diseño de equipos tales como tolvas y silos. (18).

Otras pruebas que cada vez tienen mayor impacto en la caracterización de granulados, aunque no se incluyen en las monografías farmacopeicas de las materias primas para la fabricación de medicamentos, son la distribución de tamaño de partícula (DTP) y la morfología. Para ambas pruebas es recomendable utilizar técnicas modernas, como el análisis computarizado de imagen, que incluye un software en el que se pueden obtener detalles sobre la DTP (graficándola por número y por volumen), y la morfología. En la DTP por diámetro se considera la distribución basada en el diámetro de un círculo con la misma área que la imagen proyectada por la partícula. En el rubro de morfología, pueden estudiarse características relacionadas a la forma, como es la circularidad (o medida del grado de similaridad con un círculo, siendo uno el valor correspondiente a la forma completamente circular). En otras palabras, la circularidad es una buena medida de lo que podría describirse como "desviación de un círculo perfecto". Adicionalmente, el análisis computarizado de imagen puede distinguir entre circularidad 10, circularidad 50, circularidad 90 y circularidad promedio, las cuales corresponden a la circularidad medida en cada percentil poblacional; por ejemplo, la circularidad 90 es el valor de circularidad por debajo del cual se encuentra el 90% de la muestra de partículas analizadas.

La convexidad es una medida de la rugosidad de la superficie de una partícula. Una forma suave tiene una convexidad de uno, mientras que un objeto muy "puntiagudo" o irregular tiene una convexidad más cercana a 0. (19). La figura 2 muestra un equipo Morphologi G3 de Malvern-Panalytical utilizado para estos fines.

Figura 2. Equipo Morphologi G3. Fuente: elaboración propia.



Otro de los parámetros reológicos que son de interés para caracterizar polvos y granulados farmacéuticos es la compactación, que consiste en procesos simultáneos de compresión y consolidación de un sistema de dos fases (partículas sólidas-gas) debido a la aplicación de una fuerza. Las propiedades de compactación de los polvos farmacéuticos se caracterizan a través de su compresibilidad y su compactabilidad. La compresibilidad es la capacidad de los polvos para deformarse o disminuir su volumen cuando se someten a una presión. La compactabilidad se define como la capacidad de un material para formar aglomerados coherentes o compactos mecánicamente fuertes después de su compresión. Sin embargo, para fines prácticos, se entiende como la capacidad de un polvo para ser transformado en un comprimido de una resistencia específica. La compactabilidad se expresa como la pendiente de una curva de resistencia a la tensión o de resistencia a la ruptura contra la presión de compactación (perfil de compactabilidad). (20).

## Material y métodos

El presente estudio evaluó la influencia sobre los productos intermedio y final (granulados y tabletas) al utilizar seis diferentes agentes aglutinantes y tres velocidades de agitación, en el equipo GAC. Para la realización de las pruebas se planteó un diseño experimental (DE) factorial  $2^k$ , cuyos resultados se evaluaron estadísticamente con un Análisis de Varianza (ANOVA) en un paquete *Statgraphics Centurion XIV*. El DE da como resultado un total de 18 combinaciones (pruebas), en las condiciones siguientes.

- B. Velocidades de agitación de las aspas, que son el mecanismo principal de mezclado, y del cortador o *chopper*, cuya función es eliminar los aglomerados formados. Las configuraciones del equipo fueron las siguientes (tres niveles: alta, media, baja).
  - a. Alta = 1000 rpm aspas / 2500 *cortador*
  - b. Media = 750 rpm aspas / 2000 *cortador*
  - c. Baja = 500 rpm aspas / 1500 *cortador*

Se eligieron dos tipos de aglutinantes más comunes en la industria farmacéutica: la polivinilpirrolidona (PVP) en sus grados K30 y K90, con menor y mayor poder aglutinante, respectivamente. También se eligieron la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de tipo químico 2910 y una Hidroxipropilcelulosa (HPC), ambas de baja viscosidad (15 cps y 4.5 cps, respectivamente). Los derivados de celulosa son comúnmente utilizados para granular y son una alternativa confiable de las PVP. Además se eligió un coprocesado de almidón de maíz, que es una variante del almidón nativo que tiene poco más de una década en el mercado y cuya ventaja es ser diluyente, aglutinante, desintegrante y autolubricante en un solo producto; es decir, es multifuncional. Por último, se consideró en el estudio el maltitol, un poliol utilizado como aglutinante, diluyente y edulcorante en la formulación de tabletas oro-dispersables y masticables, para explorar este tipo de materiales utilizados en esos MSO.

A continuación se enlistan los tipos de aglutinantes utilizados en este estudio.

1. PVP K30 (*Kollidon, Basf*)
2. PVP K90 (*Kollidon, Basf*)
3. Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) 60-HD-15 (*SheffCel, Kerry*)
4. Almidón de maíz parcialmente pregelatinizado (*Starch 1500, Colorcon*)
5. Hidroxipropilcelulosa (HPC) SL-FP (*Nisso*)
6. Maltitol (*SweetPearl, Roquette*)

Todas las soluciones aglutinantes se diseñaron a una concentración del 10 % en solución acuosa, y en una proporción del 2% en la mezcla para comprimir. La Tabla 1 muestra las pruebas experimentales con estos materiales y las condiciones experimentales empleadas.

Tabla 1. Combinación de niveles del diseño de experimento obtenido por *Statgraphics*

# Experimento	Aglutinante	Velocidad	Codificación
1	HPMC 60-HD-15	Baja	HPMC-B
2	PVP K90	Media	K90-M
3	PVP K30	Media	K30-M
4	HPMC 60-HD-15	Media	HPMC-M
5	HPMC 60-HD-15	Alta	HPMC-A
6	PVP K90	Baja	K90-B
7	HPC SL-FP	Alta	HPC-A
8	Starch 1500	Baja	ST-B
9	HPC SL-FP	Baja	HPC-B
10	Starch 1500	Alta	ST-A
11	Maltitol	Alta	MT-A
12	PVP K30	Alta	K30-A
13	Maltitol	Media	MT-M
14	Maltitol	Baja	MT-B
15	HPC SL-FP	Media	HPC-M
16	PVP K90	Alta	K90-A
17	PVP K30	Baja	K30-B
18	Starch 1500	Media	ST-M

## Hipótesis del diseño experimental

H1 = En la granulación de las formulaciones de valproato de magnesio se encuentran diferencias en las características fisicoquímicas en la fabricación de las combinaciones de aglutinante y velocidad de agitación, que mejoren las características reológicas.

Ho = En la granulación de las formulaciones de valproato de magnesio no se encuentran diferencias en las combinaciones de aglutinante y velocidad, que mejoren las características reológicas.

La fórmula modelo empleada se eligió tomando como base una dosis por tableta del valproato de magnesio de 200 mg y un peso final de 350 mg. Se escogieron como diluentes dos materiales de primera elección para las granulaciones por vía húmeda: la lactosa monohidratada y la celulosa microcristalina. Asimismo, se adicionó un desintegrante (dado que la tableta es de liberación inmediata) y un lubricante a la fórmula para cuidar el estado de los punzones y matrices. La Tabla 2 muestra las cantidades de materias primas empleadas en cada lote del estudio.

Tabla 2. Fórmula modelo.

<b>Fórmula por tableta:</b>	<b>mg por tableta</b>	<b>%</b>	<b>g para 1 lote de 250 g</b>
Valproato de magnesio <sup>1</sup> (Signa, S.A. de C.V.)	200	57.14	142.80
Lactosa monohidratada ( <i>Granulac 200</i> / Meggle)	69	19.71	49.30
Celulosa microcristalina ( <i>Avicel PH 101</i> , FMC)	60.5	17.28	43.20
<b>Aglutinante</b> (de acuerdo al Diseño de Experimentos tabla 1)	7	2.00	5.00
Croscarmelosa de sodio ( <i>Vivasol GF</i> / JRS Pharma)	10	2.85	7.20
Estearato de Mg*	3.5	1.00	2.50
Agua	cbp**	--	70 g
Total	350	100.00	250

\* Se adiciona de manera extragranular.

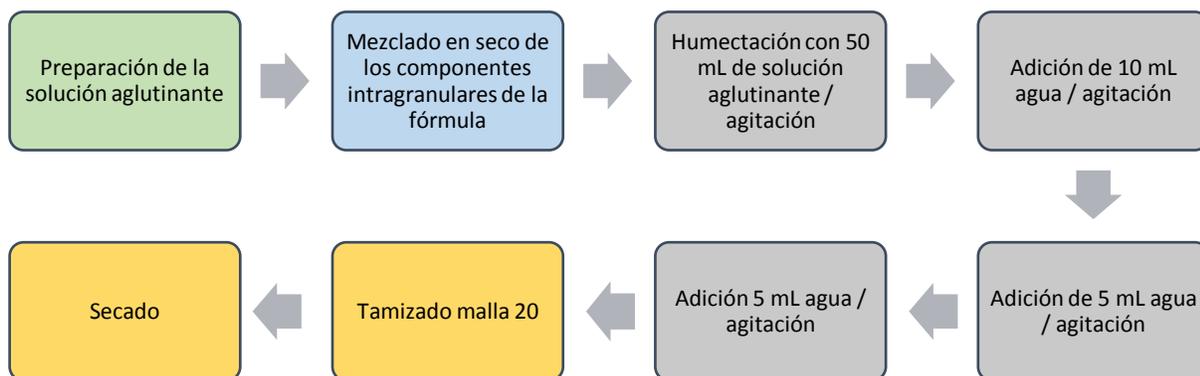
\*\*cuanto baste para (se evapora en el proceso)

<sup>1</sup> Se realizó una mezcla de 6 lotes del fabricante Signa, S.A. de C.V.

## Fabricación del granulado

Se fabricaron 18 lotes de 250 g cada uno, según el diseño experimental, granulándolos en el GAC con un mezclador de capacidad de 2 L. Previo al proceso de humectación-granulación, se realizó una mezcla en seco de los componentes a 100 rpm por 2 minutos. Las soluciones aglutinantes fueron dosificadas durante el proceso utilizando la pistola de aspersión acoplada al GAC a una presión de 2 bar y alimentada por una bomba peristáltica *Longer* modelo *Precise BT100-2J* a una velocidad de flujo de 10 mL/min. La solución aglutinante fue preparada con agua destilada en un volumen de 50 mL. Otros 20 mL de agua se adicionaron en tres partes durante el proceso de granulación, según se muestra en el Diagrama 1. Se realizó la granulación a la velocidad indicada para cada condición. Al final del proceso de granulación el producto se hizo pasar por una malla USA no. 20. El granulado obtenido se secó en dos charolas de 40 cm x 30 cm a 60°C durante 90 minutos, registrando la curva de secado, indicada más adelante.

Diagrama 1. Diagrama general del proceso de granulación del valproato de magnesio.



La determinación de humedad se realizó de acuerdo al método MGA 0671 para *Pérdida por Secado* de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM). La pérdida por secado es la cantidad de materia volátil, en este caso agua, que contiene

una muestra de polvo. (Secretaría de Salud, 2014). Se utilizaron muestras de granulado de 5 g en una termobalanza *Ohaus* MB45 en pruebas de 60 °C x 10 minutos tomadas a los 30, 60 y 90 minutos, intentando obtener un valor cercano al calculado para la mezcla seca, según las humedades reportadas para los componentes individuales.

Se realizó la determinación de densidad aparente y flujo utilizando el equipo *Powder Flow Tester* de *Brookfield* el cual tiene como principio el uso de una celda de corte, que mide las fuerzas de corte y de consolidación, con la finalidad de proporcionar información del flujo y densidad del polvo en cuestión. Esta prueba se llevó a cabo con los granulados obtenidos, así como con el principio activo y la mezcla de principio activo y excipientes sin granular.

Se evaluaron la distribución de tamaño de partícula (DTP) y la morfología de los granulados por el método de análisis computarizado de imagen en un equipo *Morphologi* G3 de Malvern, con el objeto de comparar las distribuciones y formas entre lotes de cada uno de los granulados. El análisis se realizó tomando una muestra de 60 mg para cada determinación, la cual se dispersó bajo una presión de 4 bar sobre la platina del equipo. Se realizó el escaneo sobre una superficie de 30 mm de diámetro (706 mm<sup>2</sup>) y con un objetivo de 10X (3.5 µm – 210 µm) en un tiempo aproximado por prueba de 99 minutos. Los criterios de clasificación se fijaron en 9 categorías: 1-5 micras, 5-10 micras, 10-20 micras, 20-30 micras, 30-40 micras, 40-50 micras, 50-100 micras, 100-200 micras, mayor a 200 micras. Se evaluaron los parámetros de conteo de partículas, diámetro promedio, circularidad promedio y circularidad 90.

Una vez obtenidos los granulados, se realizó la compresión de los mismos en una prensa hidráulica *Carver* con un punzón redondo de 10 mm de diámetro a una presión de 1000 lb-f para obtener las tabletas, y se determinó el perfil de compactabilidad de los granulados mediante un durómetro *Erweka* semiautomático. Es decir, se elaboraron tres tabletas con cada lote de granulado fabricado utilizando cinco fuerzas de compactación diferentes con la finalidad de elaborar el respectivo perfil de compactación de manera gráfica, de dureza vs fuerza de compresión.

Se llevaron a cabo las determinaciones de la prueba farmacopeica de *Desintegración* (MGA 0261), que se basa en el tiempo requerido por una forma

farmacéutica sólida para desintegrarse en un fluido de prueba en un tiempo determinado y bajo condiciones de operación preestablecidas. Este ensayo aplica a cápsulas y tabletas con o sin recubrimiento, así como a granulados efervescentes y tabletas efervescentes. La desintegración no implica la solubilización total de la tableta; la desintegración completa se define como la condición en la que quedan sobre la malla del aparato fragmentos insolubles de la tableta.

## Resultados

### Evaluación de la humedad del granulado

Los resultados de la prueba de humedad inicial (antes de la humectación) y la cinética de secado tras la humectación muestran que, en el tiempo igual a 30 minutos, existen diferencias en el valor de humedad de hasta 6 puntos en la escala de porcentaje, pero al tiempo final del secado (90 minutos) las diferencias son menores. La Tabla 3 muestra los resultados individuales para la prueba de humedad de los granulados. La Gráfica 1 muestra la curva de secado o comportamiento de la humedad con respecto al tiempo, para todos los granulados.

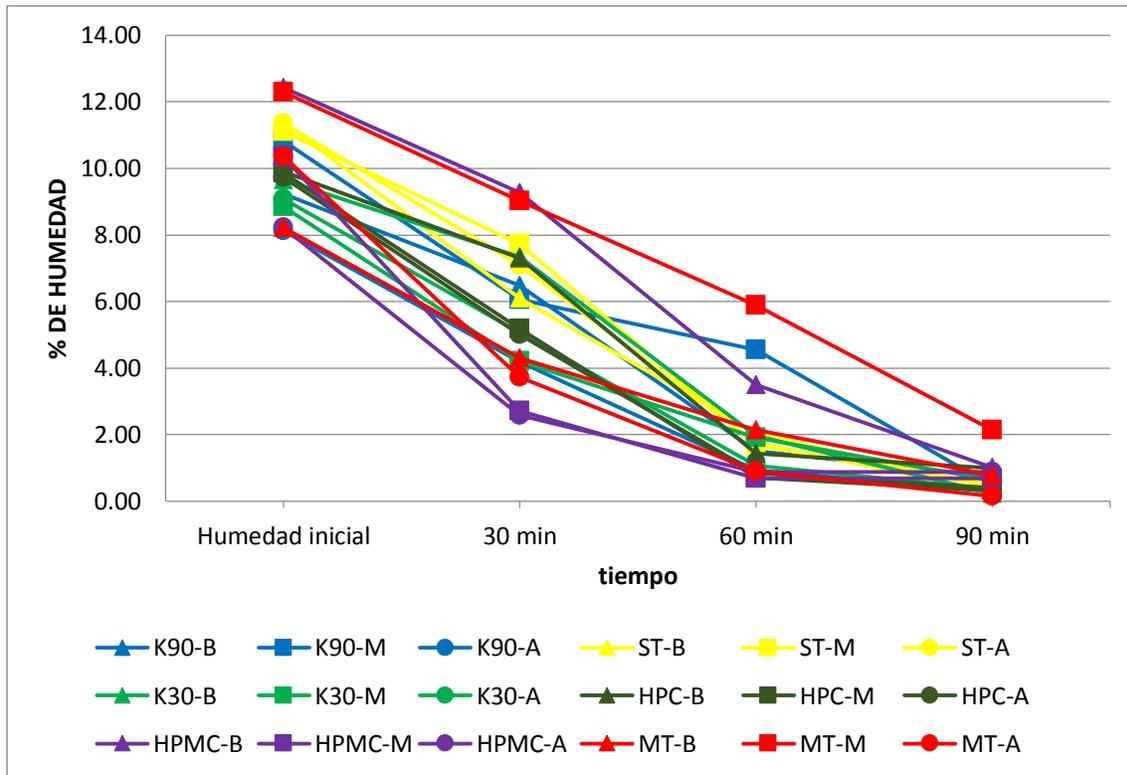
Tabla 3. Resultados de la prueba de humedad

Codificación	Humedad inicial (%)	Humedad después de la granulación (%)	Humedad (%) después de tiempo		
			30 min	60 min	90 min
HPMC-B	0.93	12.43	9.28	3.49	1.01
K90-M	0.70	10.83	6.05	4.54	0.45
K30-M	0.79	8.85	4.20	1.90	0.62
HPMC-M	0.98	10.34	2.72	0.68	NR
HPMC-A	0.88	8.22	2.58	0.87	NR
K90-B	0.86	9.24	6.48	1.50	0.75
HPC-A	1.69	9.73	5.00	0.84	0.39
ST-B	0.82	11.37	6.09	2.05	0.39
HPC-B	0.84	9.91	7.31	1.42	0.98
ST-A	0.81	11.36	7.10	1.75	0.29

MT-A	1.69	10.36	3.72	0.90	0.14
K30-A	0.87	9.09	5.06	1.07	0.36
MT-M	0.89	12.30	9.02	5.88	2.13 *
MT-B	1.45	8.23	4.30	2.13	0.78
HPC-M	0.89	9.86	5.18	0.70	0.32
K90-A	0.78	8.12	4.18	0.93	0.28
K30-B	0.75	9.65	7.35	1.96	0.22
ST-M	1.58	11.10	7.73	1.67	0.50

NR: prueba no realizada debido a que en el minuto 60 se detuvo el secado, por haber llegado la humedad al valor teórico de la mezcla seca (antes de la humectación). \*Para esta prueba el valor de la humedad inicial (humedad blanco) se alcanzó hasta los 120 minutos con 0.74 %

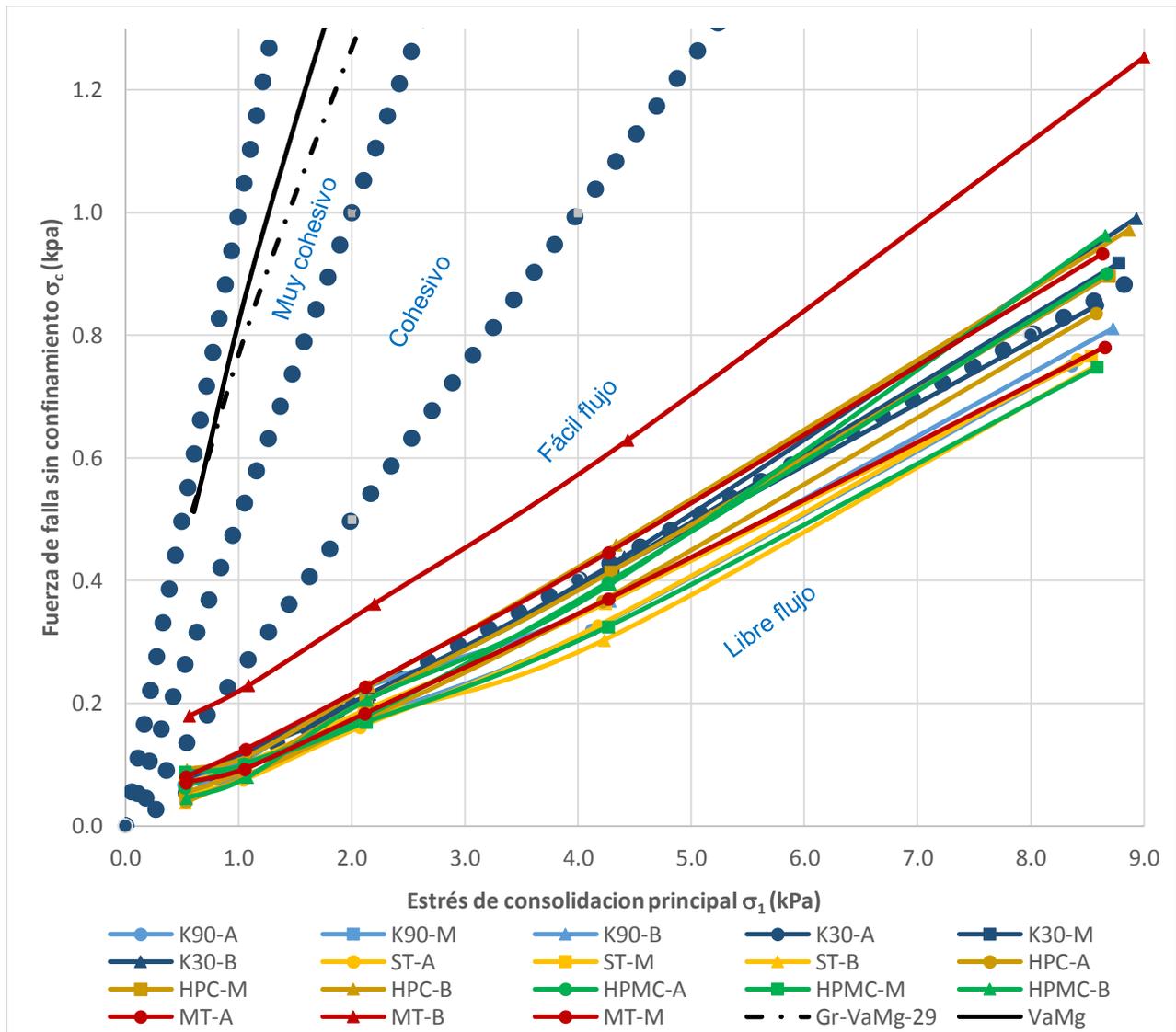
Gráfica 1. Cinética de humedad durante el proceso de secado de cada prueba de granulación.



## Evaluación de la función de flujo

El índice de flujo medido en el equipo PFT representa la pendiente de la recta entre la fuerza de falla sin confinamiento *versus* el estrés de consolidación principal. La Gráfica 2 muestra la función de flujo de los 18 lotes fabricados, en la cual puede verse que todos los granulados están ubicados en la porción baja del área del gráfico, zona que el software del equipo clasifica como de libre flujo y fácil flujo, lo que nos indica que no son materiales cohesivos y que todos, con excepción del maltitol granulado en condición de velocidad baja, tienen un flujo considerado de “libre flujo” o un valor cercano a él. En la prueba de flujo para el principio activo solo y para la mezcla seca de éste con los excipientes (es decir, sin granular), se observó que las curvas resultantes se encuentran en la zona de polvo muy cohesivo en la gráfica de función de flujo de polvos.

Gráfica 2. Gráfico de función de flujo de todos los lotes.

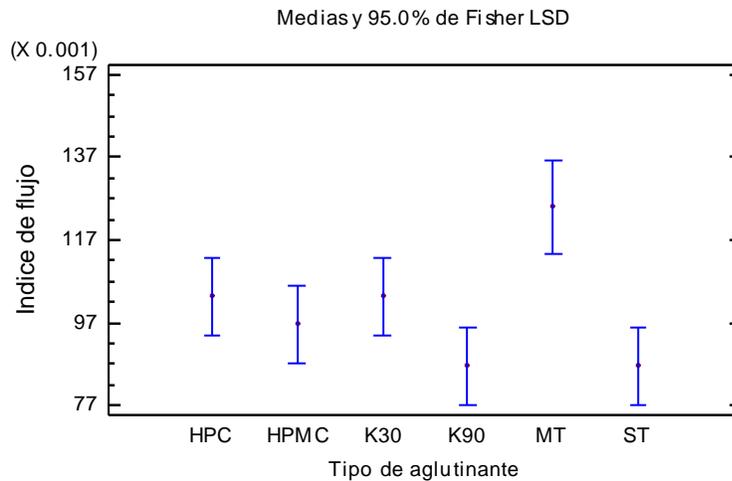


Las curvas punteadas delimitan las áreas en las que se clasifica el material como “muy cohesivo”, “cohesivo”, “fácil flujo” y de “libre flujo”. (22)

Estos hallazgos concuerdan con los resultados del ANOVA efectuado para el factor tipo de aglutinante, en el que existen diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.0184$ ) para el maltitol en la prueba de índice de flujo. Al comparar los valores medios obtenidos para los seis tipos de aglutinante, se determinó que sí hay diferencias

significativas entre las medias del maltitol con respecto a todos los demás aglutinantes, como se observa en la Gráfica 3.

Gráfica 3. Comparación de medias del índice de flujo por tipo de aglutinante.



HPC: hidroxipropilcelulosa; HPMC: hidroxipropilmetilcelulosa; K30: polivinilpirrolidona K30; K90: polivinilpirrolidona K90; MT: maltitol; ST: almidón de maíz parcialmente pregelatinizado.

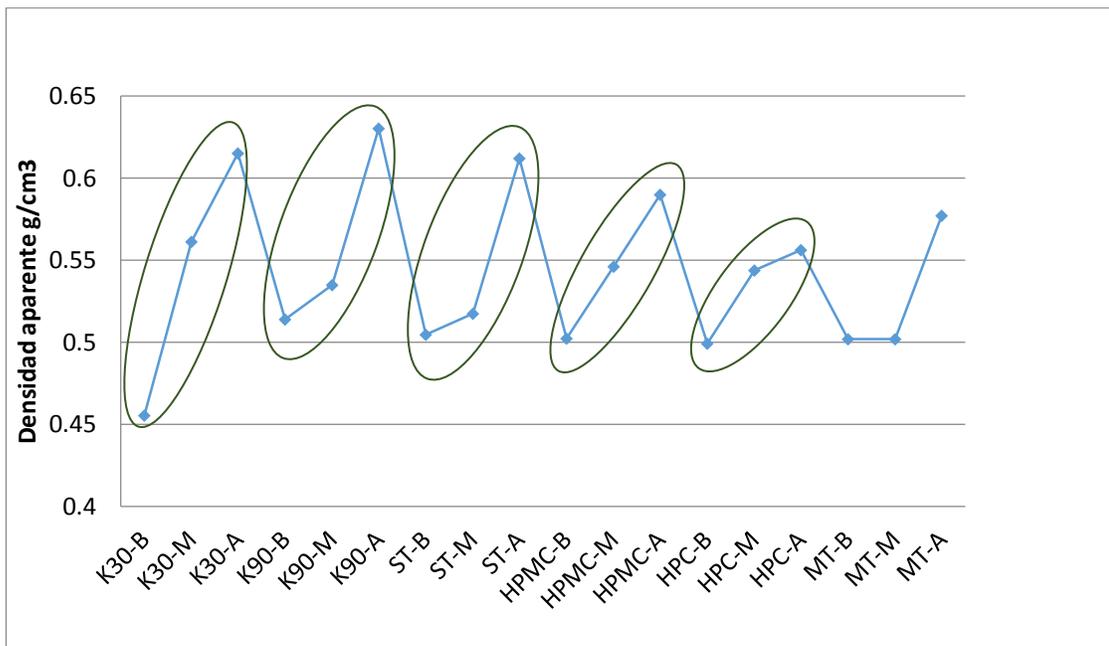
### Evaluación de la densidad aparente de los granulados

Se encontró que la velocidad de agitación es el factor que influye más en la densidad aparente. La Gráfica 4 muestra los valores de densidad aparente para cada prueba realizada, agrupados por tipo de aglutinante y por velocidad. En ella se observa una tendencia directamente proporcional al aumento de la densidad aparente conforme se incrementa la velocidad de agitación en cada uno de los aglutinantes, excepto para el de maltitol.

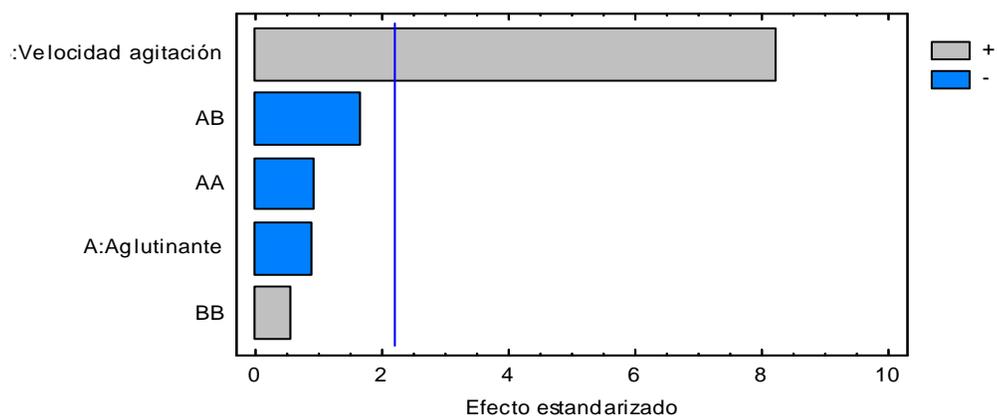
La Gráfica 5 corresponde al diagrama de Pareto estandarizado para la densidad aparente de los granulados obtenido del análisis factorial. En ésta puede verse que el

efecto de la velocidad de agitación es el único factor determinante en la densidad aparente de los granulados.

Gráfica 4. Densidad aparente de los granulados.



Gráfica 5. Diagrama de Pareto estandarizado para la densidad aparente de los granulados.



## Evaluación de la DTP y morfología de los granulados

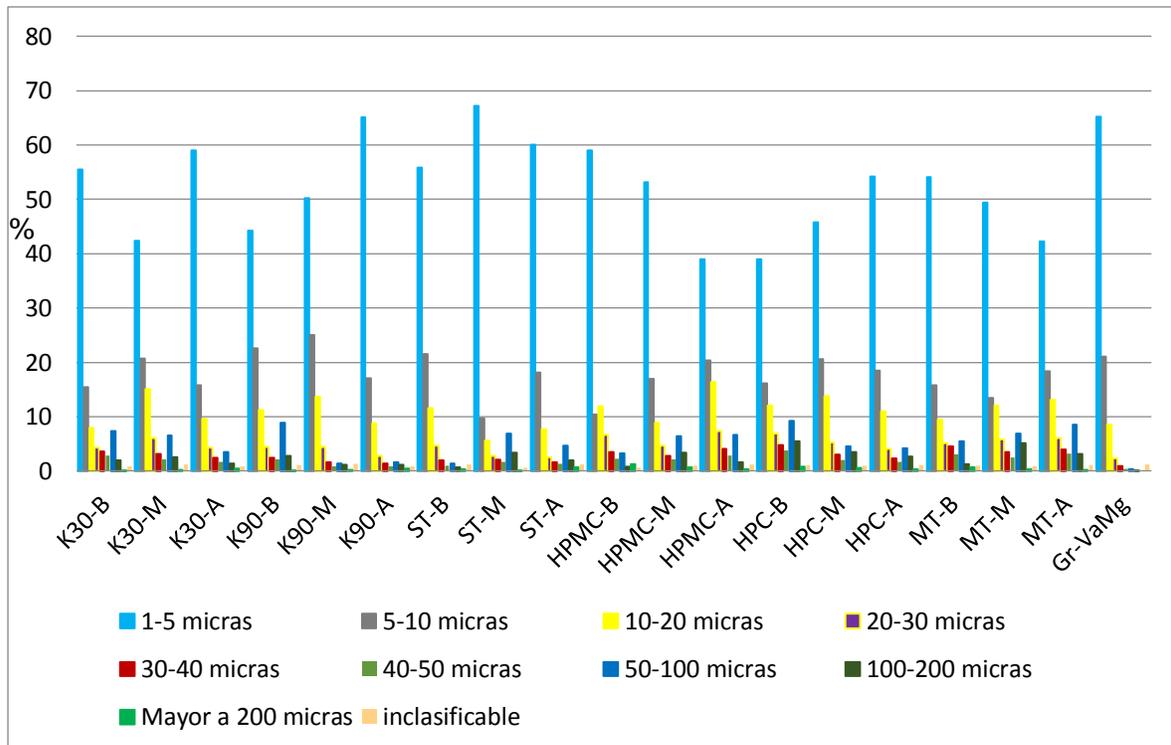
En la Tabla 4 se muestran los resultados de circularidad promedio por lote de granulado. La información se agrupa en cada tipo de aglutinante según la velocidad de granulación, de mayor a menor. Como puede verse, la mayor cantidad de partículas se encuentra en los granulados manufacturados con el aglutinante maltitol, lo cual puede deberse a que las muestras se tomaron por masa (variando el volumen) y, dado que existe variación en las densidades de cada granulado, el conteo de partículas no es similar. Aunque los valores de diámetro promedio de las partículas van desde los 9.63 hasta los 25.3 micrómetros, en esta variación no existe una diferencia estadísticamente significativa entre tipos de aglutinantes con un valor  $p=0.3071$ .

Tabla 4. Conteo de partículas escaneadas por lote y sus propiedades promedio.

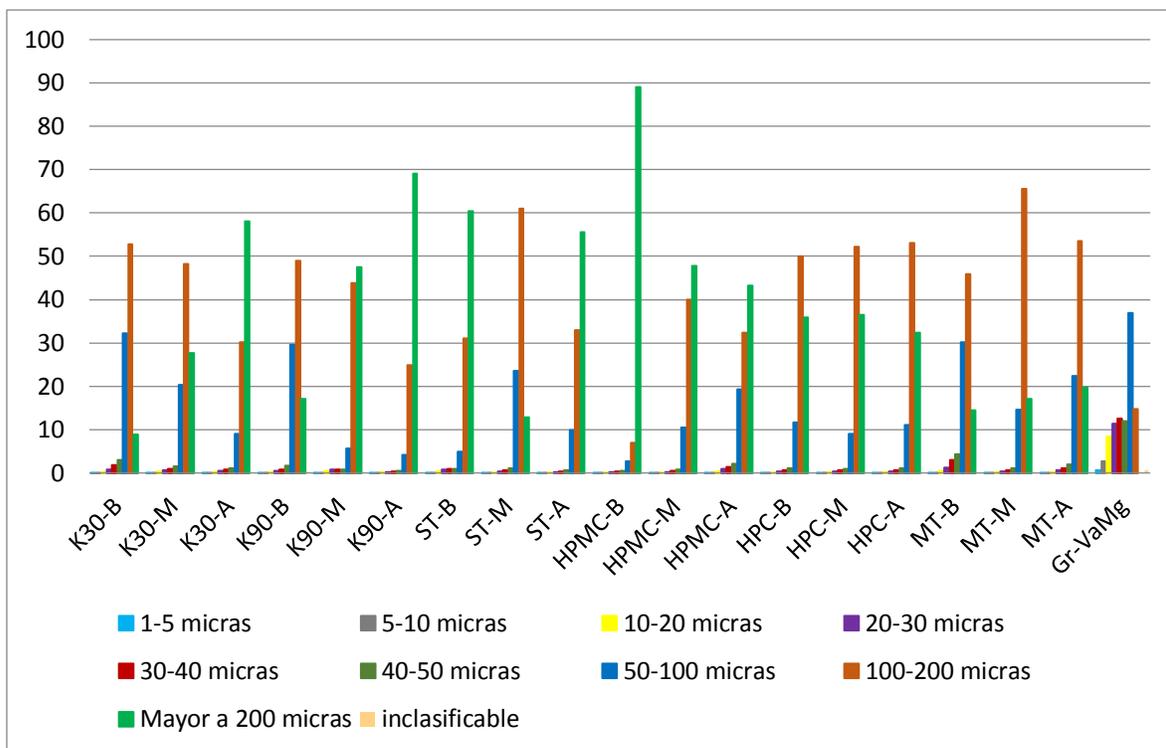
<b>Codificación</b>	<b>Número de partículas evaluadas (n)</b>	<b>Diámetro promedio (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	<b>Circularidad promedio</b>
HPMC-A	104,871	17.05	0.718
HPMC-M	47,504	17.82	0.726
HPMC-B	50,388	11.61	0.726
K90-A	49,809	9.63	0.734
K90-M	131,724	10.44	0.713
K90-B	96,155	17.62	0.721
HPC-A	71,419	14.25	0.747
HPC-M	78,768	17.26	0.737
HPC-B	45,691	25.3	0.730
ST-A	72,465	13.49	0.744
ST-M	126,483	15.04	0.683
ST-B	76,541	9.68	0.752
K30-A	80,030	12.19	0.741
K30-M	160,404	16.98	0.718
K30-B	160,304	15.11	0.688
MT-A	122,392	19.33	0.740
MT-M	76,739	20.23	0.716
MT-B	373,879	13.72	0.691

Las Gráficas 6a y 6b comparan las curvas de DTP, mostrando las distribuciones tanto por número (6a) como por volumen (6b). En ambos casos en el eje de las abscisas se indica el tamaño de partícula en micrómetros y en el eje de las ordenadas se muestra la frecuencia expresada en porcentaje para cada intervalo de tamaños de partícula.

Gráfica 6a. Distribución de tamaño de partícula por número (%) de los granulados obtenidos



Gráfica 6b. Distribución de tamaño de partícula por volumen (%) de los granulados obtenidos

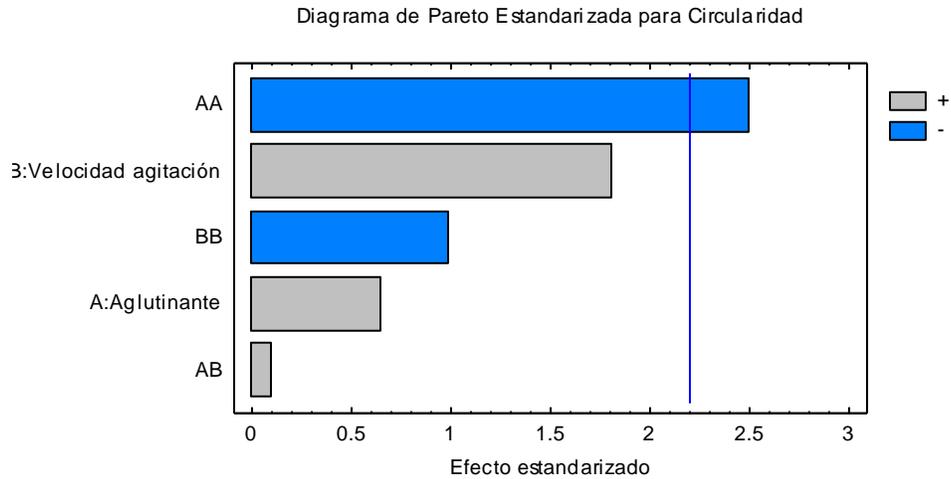


MS-VaMg = mezcla en seco de valproato de magnesio y excipientes.

Se observaron porcentajes de finos (partículas de 1 a 5 micrómetros) entre el 30% y el 70% para todos los lotes evaluados en la prueba de DTP por número; también en todos los lotes el porcentaje de partículas mayores a 200 micrómetros es menor del 2% (Gráfica 6a). Sin embargo, en la gráfica de DTP evaluada por volumen, los gránulos finos ocupan espacios muy pequeños (casi despreciables) y los gruesos ocupan volúmenes sustanciales, como se puede ver en la Gráfica 6b.

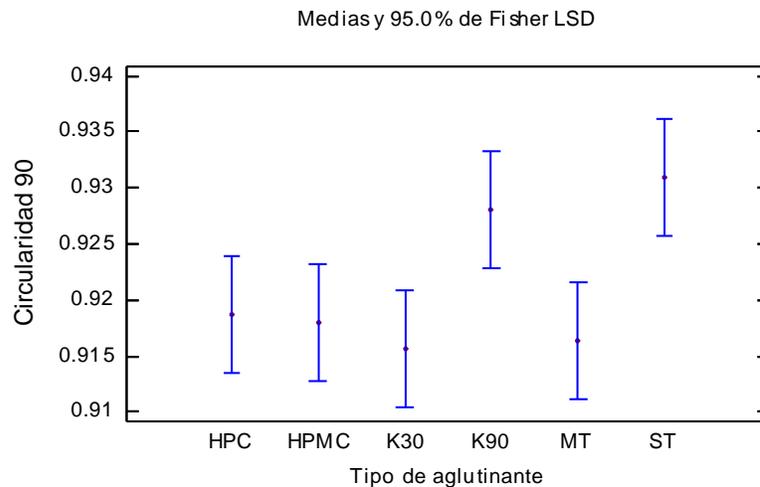
Los valores de circularidad promedio obtenidos están cerca del 0.7 para todos los lotes. El diagrama de Pareto estandarizado para la prueba de circularidad promedio, muestra que el aglutinante es el único factor que es determinante para esta variable de respuesta.

Gráfica 7. Diagrama de Pareto estandarizado para la variable de respuesta circularidad promedio de los granulados.



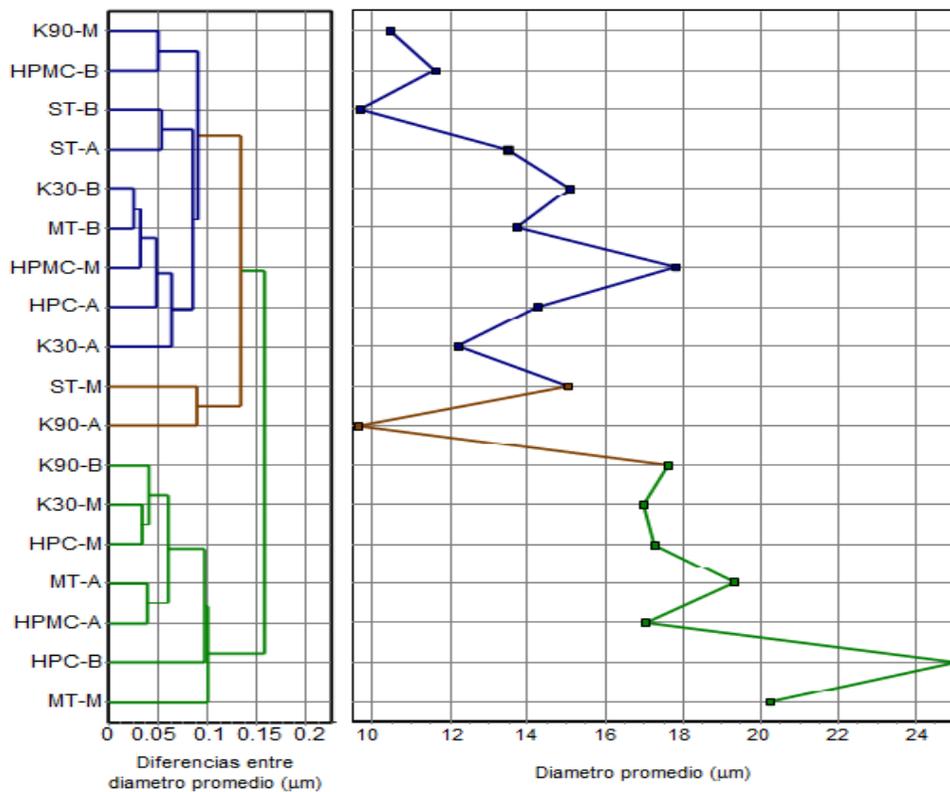
Para conocer más a fondo el efecto del aglutinante, se realizó un ANOVA de un factor para cada aglutinante, ignorando la velocidad de granulado (es decir, tomando como repeticiones las tres velocidades de agitación) para las respuestas diámetro promedio, diámetro 90, circularidad promedio, circularidad 90, tiempo de desintegración y dureza. De todos estos análisis, solamente para la respuesta de circularidad del percentil 90 se observaron diferencias significativas entre las medias, como se muestra en la Gráfica 8. Las diferencias se manifestaron para los aglutinantes PVP K90 y almidón de maíz parcialmente pregelatinizado.

Gráfica 8. Comparación de medias de circularidad 90 por tipo de aglutinante

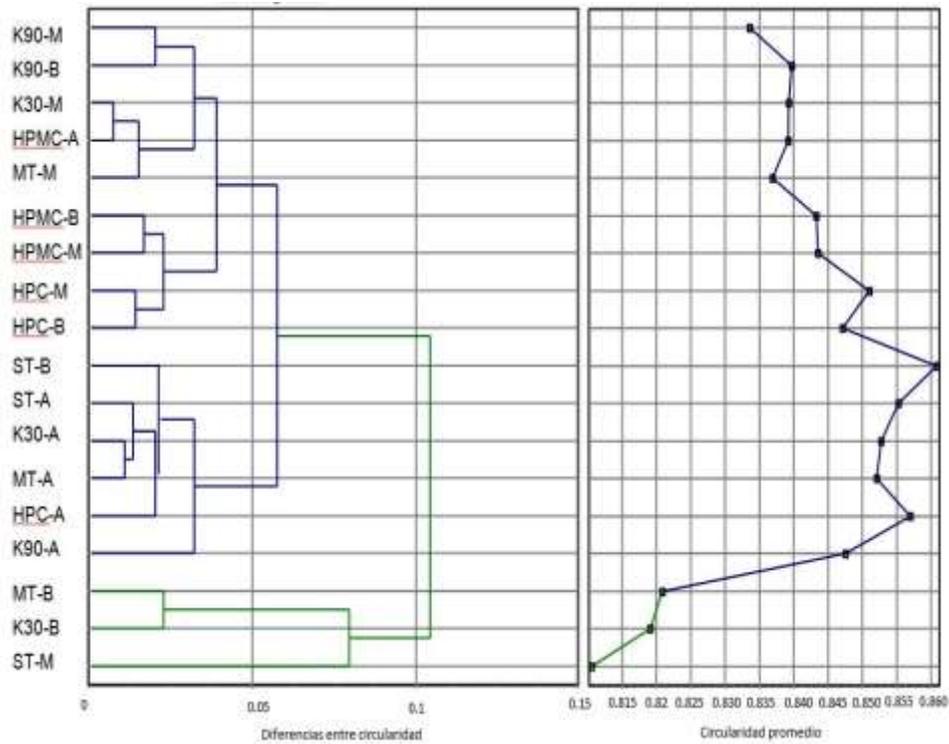


Adicionalmente para las variables de diámetro promedio y circularidad se obtuvo el gráfico de dendrograma; este diagrama de árbol muestra los grupos que se forman al crear conglomerados entre pruebas y sus niveles de similitud.

Gráfica 9. Dendrograma del diámetro promedio de los granulados.



Gráfica 10. Dendrograma de circularidad.



## Evaluación de las tabletas

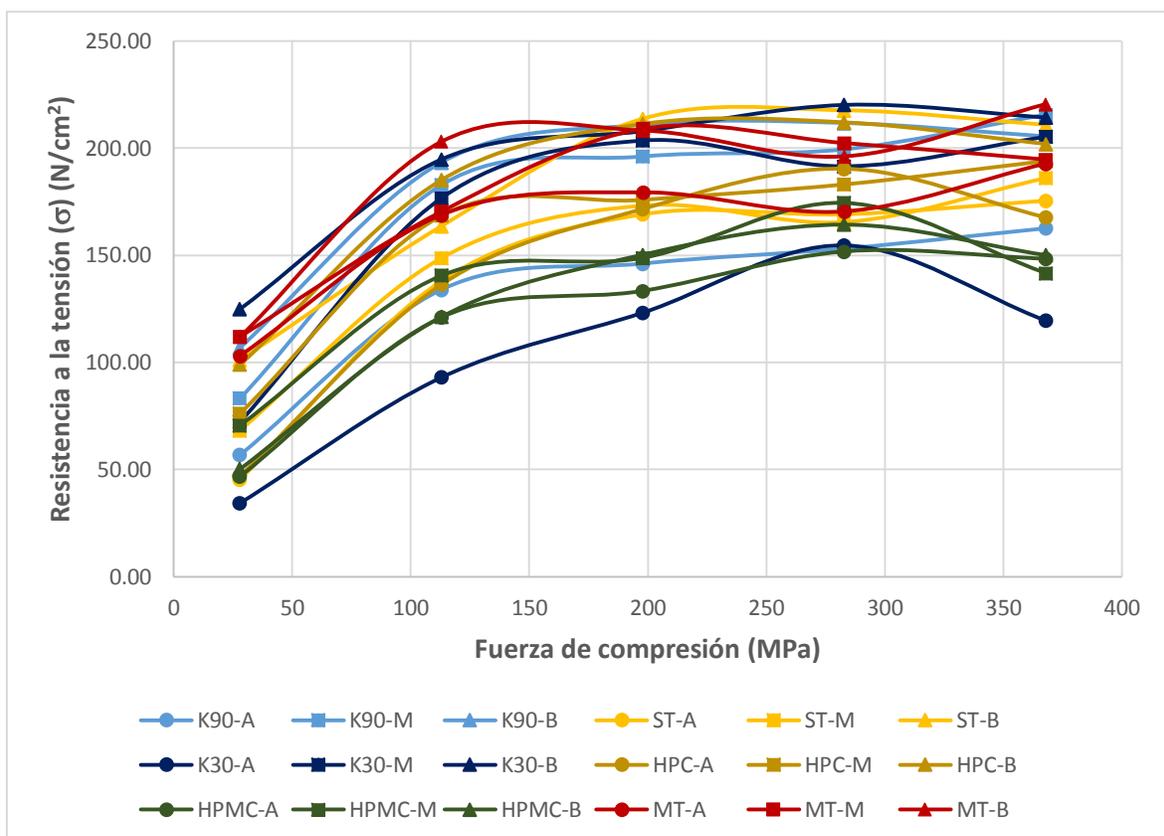
En la Tabla 5 y la Gráfica 11 se muestran, para cada lote evaluado, los resultados de la resistencia a la tensión, calculados a partir de la relación entre la dureza y el área de las tabletas obtenidas a diferentes fuerzas de compactación, con tabletas redondas, planas, de 10 mm de diámetro. La gráfica 12 muestra las curvas de compactabilidad linealizadas calculadas a partir del logaritmo de la fuerza tensil contra la densidad relativa de las tabletas, la cual se calculó a su vez a partir de la densidad de estas obtenida a cada presión de compactación dividida por la densidad de las materias primas. (20)

Tabla 5. Resultados del perfil de compactabilidad para tabletas de las 18 pruebas

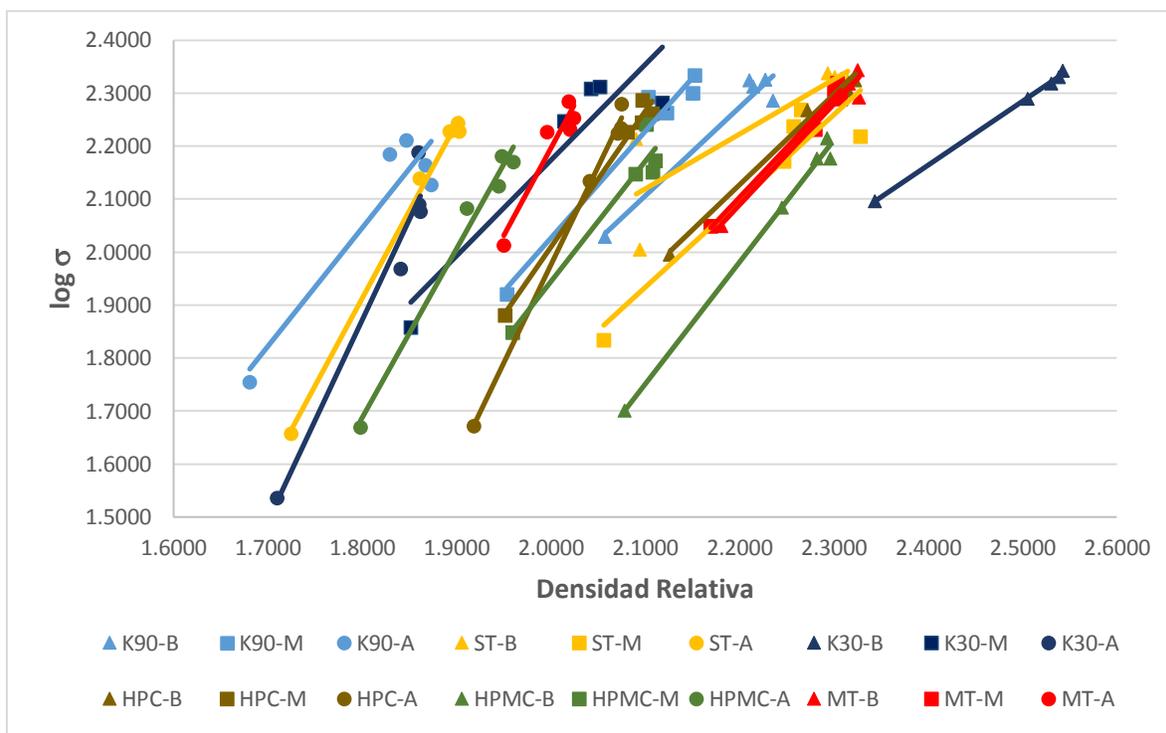
Prueba		Fuerza de compactación (MPa)				
		28	113	198	283	368
Resistencia	K90-B	106.93	193.36	210.89	211.71	205.47
	K90-M	83.28	182.82	196.08	199.43	215.60
	K90-A	56.84	133.98	146.13	153.09	162.56

ST-B	101.10	163.64	213.72	217.62	210.85
ST-M	68.36	148.71	173.15	165.46	186.01
ST-A	45.45	138.04	169.08	169.08	175.44
K30-B	124.92	194.75	207.94	220.12	214.27
K30-M	72.26	176.71	203.53	191.49	205.25
K30-A	34.36	93.02	123.22	154.58	119.47
HPC-B	98.96	185.16	211.26	212.00	201.88
HPC-M	76.16	168.50	175.84	183.03	193.98
HPC-A	47.07	136.37	171.63	190.36	167.63
HPMC-B	50.27	121.26	150.24	164.27	150.02
HPMC-M	70.64	140.53	148.80	147.42	141.69
HPMC-A	46.83	121.06	133.39	151.76	148.36
MT-B	111.97	203.02	208.19	196.14	220.52
MT-M	112.06	170.40	209.01	202.35	194.64
MT-A	103.16	168.87	179.34	170.46	192.80

Gráfica 11. Curvas de compactabilidad para tabletas de los granulados de los 18 lotes fabricados.



Gráfica 12. Curvas de compactabilidad linealizadas para tabletas de los granulados de los 18 lotes fabricados.



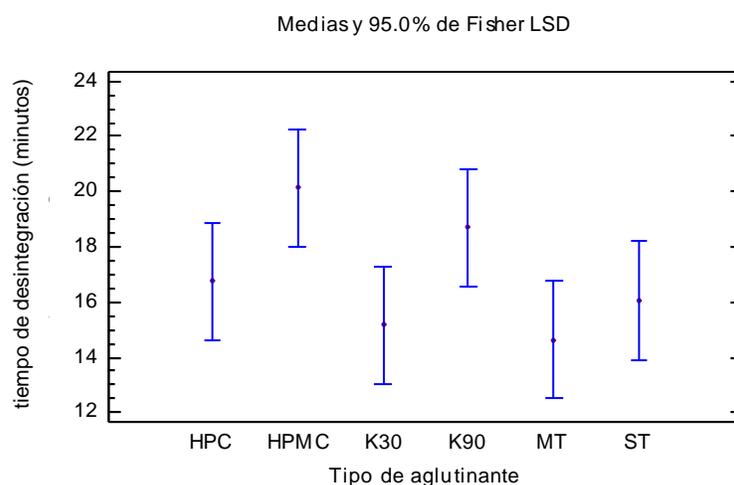
Con respecto a los resultados de la prueba de desintegración de tabletas, la Tabla 6 muestra los tiempos de desintegración de los comprimidos fabricados con cada granulado y la Gráfica 12 compara las medias por tipo de aglutinante. El ANOVA muestra que existen diferencias significativas en las medias de los tiempos para los aglutinantes HPMC y PVP K90 con respecto a los demás.

Tabla 6. Tiempos de desintegración de tabletas

Aglutinante	Tiempo de desintegración (minutos)
HPMC-B	21.4
HPMC-M	24.3
HPMC-A	14.7
K30-B	14.7
K30-M	15.8
K30-A	15.0
K90-B	16.2
K90-M	20.8

K90-A	19.1
HPC-B	18.0
HPC-M	15.6
HPC-A	16.7
ST-B	17.8
ST-M	15.1
ST-A	15.3
MT-B	14.1
MT-M	15.6
MT-A	14.2

Gráfica 12. Comparación de medias del tiempo de desintegración por tipo de aglutinante.



## Discusión

Los resultados de humedad indican que, a pesar de agregar la misma cantidad de agua a todos los lotes, la humedad inicial varía sustancialmente (del 8% a poco más del 12%), lo que podría deberse a la actividad de agua (entendida como el cociente entre la presión de vapor del material cuando se alcanza un balance con el aire circundante, y la presión de vapor del agua destilada en idénticas circunstancias) (23) de cada uno de los excipientes aglutinantes. Los valores de humedad residual muestran que en todos los casos es posible llegar a una humedad final menor al 2%, con excepción del aglutinante maltitol a velocidad media. Entre un mismo aglutinante, las dinámicas de secado que menos varían son las del *Starch 1500* en todas las

velocidades de agitación, seguidas de los lotes fabricados con HPC; las que más variaciones presentan, especialmente en el primer tercio del tiempo de secado, son el HPMC y el maltitol. Estas consideraciones pueden resultar útiles para calcular eficiencias de secado en términos del consumo de energía requerido para cumplir con una especificación de humedad.

Sobre la evaluación del flujo de los granulados, se observó que todos los lotes fabricados se encuentran entre las zonas de “fácil flujo” y “libre flujo” indicadas según el software del PFT, por lo que tienen un flujo aceptable desde el punto de vista del desempeño farmacotécnico y por lo tanto son aptos para comprimir tabletas o llenar cápsulas. Esta poca variación muestra que el GAC es un equipo robusto para la respuesta de salida de flujo, en tanto soporta cambios tanto en la formulación como en las condiciones de proceso y que en todas las condiciones se cumple el objetivo de mejorar el flujo de los sólidos multiparticulados a través de la operación de granulación a alta velocidad. El ANOVA realizado para la variable del índice de flujo revela que el flujo del granulado fabricado con el aglutinante maltitol es distinto al obtenido por todos los demás aglutinantes. Esto es un resultado comprensible, dado que el maltitol no se elige en términos de su capacidad de flujo, sino su selección como excipiente se debe a la vía de administración del medicamento, que suele ser masticable u oro-dispersable. Sin embargo, los datos ayudan a tener en cuenta que, en la fabricación de tabletas con maltitol deberá cuidarse el flujo del polvo o granulado con mayor atención. Por otro lado, se observó que las líneas de índice de flujo para el valproato de magnesio y la mezcla en seco de éste con excipientes, se comportan de manera similar, ubicándose en la zona de polvo muy cohesivo; este resultado refuerza la necesidad de granular este principio activo.

En cuanto a la determinación de densidad aparente, se encontró que la velocidad de agitación es el factor que más influye en ella. Si bien en el índice de flujo no se encontraron diferencias debidas a la velocidad de agitación, sí las hubo para la densidad aparente, como se observa en la Gráfica 4, en la que se nota una clara tendencia en el aumento de la densidad con el aumento de velocidad; siendo el maltitol el único aglutinante para el que esto no se cumple. Ello soporta la idea de que las

condiciones de proceso impactarían en operaciones unitarias clave como el llenado de cápsulas o el llenado de las matrices en la tableteadora.

El dendrograma de diámetro nos muestra que existen diferencias entre tres grupos de pruebas agrupadas por similitud, la mayor diferencia está en las pruebas realizadas con los aglutinantes almidón de maíz parcialmente pregelatinizado a velocidad media y la PVP K90 a velocidad alta. El dendrograma de circularidad nos muestra dos agrupaciones principales donde el más pequeño agrupa las pruebas hechas con maltitol a velocidad baja, la PVP K30 a velocidad baja y el almidón de maíz parcialmente pregelatinizado a velocidad media, siendo este último en coincidencia en el dendrograma de diámetro promedio.

En el análisis automatizado de la morfología de los granulados, se encontró que existe variación significativa entre el tamaño promedio de partícula, lo que sugiere que hay un impacto importante en la DTP por acción tanto del aglutinante como de las condiciones de proceso. La tendencia en el comportamiento de los aglutinantes ante las variaciones en la velocidad de agitación es distinta para cada caso. Los materiales en los que se obtiene una relación inversamente proporcional entre el tamaño de partícula y la velocidad de agitación son el HPC y ambas PVP. En cambio, esto no se encontró para el maltitol o el almidón de maíz, lo que puede explicarse por los distintos mecanismos de formación del granulado (coalescencia, rotura y adhesión o transferencia por erosión) que son favorecidos con cada polímero. (2). Asimismo, se observaron porcentajes elevados de finos (1 a 5 micrómetros) para todos los lotes evaluados en la medición de la DTP por número. El efecto contrario se vio en la DTP por volumen. Esto se explica porque en la primera se privilegia precisamente el conteo de partículas y no el volumen que éstas ocupan, mientras que en el segundo caso lo que se resalta es el espacio que ocupa cada intervalo de tamaño elegido.

Respecto a la variable de respuesta de circularidad promedio el análisis estadístico del diseño factorial muestra que el aglutinante es el único factor que es determinante para esta variable. Asimismo el ANOVA unifactorial para la variable de circularidad 90 da diferencias significativas entre las medias de la PVP K90 y el *Starch*

1500, siendo similares los efectos entre ellos y diferentes con respecto al resto de los aglutinantes. Esto indica que existen diferencias en la forma particular de los granulados, y que quizá convenga estudiar su impacto con mayor detalle en estudios ulteriores, considerando la convexidad y la disolución, por ejemplo.

Para la prueba de desintegración de las tabletas, el ANOVA muestra que existen diferencias en las medias de los tiempos registrados para el HPMC 60 HD15 y la PVP K90 con respecto a los demás, lo cual refleja un comportamiento similar entre estos dos aglutinantes.

## Conclusiones

Con los resultados obtenidos se comprueba la hipótesis alternativa ya que en la granulación de las formulaciones de valproato de magnesio existen diferencias en las características de los granulados. Los parámetros que estadísticamente se ven más afectados con las combinaciones de aglutinante y velocidad son los parámetros de densidad y de circularidad. De manera general se distingue que la densidad aparente de los granulados aumenta conforme aumenta la velocidad, independientemente del aglutinante. Y la mejor circularidad se favorece a velocidades de agitación altas.

El índice de flujo del granulado fabricado con maltitol es distinto al obtenido por todos los demás aglutinantes; lo cual demuestra que este aglutinante tiene un comportamiento diferente. El maltitol es usado en caso de fabricación de tabletas masticables y oro-dispersables, en las que se privilegian las propiedades organolépticas (como sabor, olor y sensación en la cavidad bucal) frente a las farmacotécnicas.

El método de granulación por la vía húmeda por *high shear* es apto para obtener granulados y tabletas de valproato de magnesio con una dosis del 57 %

Los equipos de PFT (celda de corte) y Morphologi son útiles para caracterizar flujo, tamaño y forma y en conjunto aportan resultados no farmacopeicos que ayudan a conocer el comportamiento del producto.

## Agradecimientos

Gracias al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, por el apoyo en la modalidad de beca nacional otorgado durante los estudios de maestría.

Gracias a la Facultad de Química y a la Universidad Autónoma del Estado de México.

Gracias a mi esposa Elo y a mis hijas María Paulina y Diana.

Gracias a mis tutores, compañeros y amigos que me apoyaron durante la realización de este trabajo de investigación; especialmente a la Dra. Mariana y a la Mtra. Edna.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ansel HC, Popovich NG, Allen L V. Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. *J Chem Inf Model*. 1989;9:160.
2. Mehta KA, Rekhi GS, Parikh DM. Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology [Internet]. Second Edi. Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology. Taylor & Francis Group; 2005. Available from: <http://books.google.com/books?id=at26LZUP9MIC>
3. Ramos M del SL, Baltazar EH. Formas Farmacéuticas Sólidas. Segunda Ed. Ciudad de México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2009.
4. Aulton ME. Farmacia: la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas [Internet]. España: Elsevier; 2004. Available from: <https://books.google.com/books?id=r5k1fvgCi7IC&pgis=1>
5. Koo OMY. Pharmaceutical Excipients: properties, functionality, and applications in research and industry. 1st ed. Wiley; 2017.
6. Knight PC, Johansen A, Kristensen HG, Schæfer T, Seville JPK. An investigation of the effects on agglomeration of changing the speed of a mechanical mixer. *Powder Technol*. 2000;110(3):204–9.
7. Knight PC, Instone T, Pearson JMK, Hounslow MJ. An investigation into the kinetics of liquid distribution and growth in high shear mixer agglomeration. *Powder Technol*. 1998;97(3):246–57.
8. Johansen A, Schafer T. Effects of interactions between powder particle size and binder viscosity on agglomerate growth mechanisms in a high shear mixer. *Eur J Pharm Sci*. 2000;12(3):297–309.
9. Tan BMJ, Loh ZH, Soh JLP, Liew CV, Heng PWS. Distribution of a viscous binder during high shear granulation - Sensitivity to the method of delivery and its impact on product properties. *Int J Pharm* [Internet]. 2014;460(1–2):255–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.11.020>
10. Franceschinis E, Santomaso AC, Benda L, Perissutti B, Voinovich D, Realdon N.

- Influence of process variables on the properties of simvastatin self-emulsifying granules obtained through high shear wet granulation. *Powder Technol* [Internet]. 2015;274:173–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.powtec.2015.01.026>
11. Badawy SI, Lee TJ, Menning MM. Effect of drug substance particle size on the characteristics of granulation manufactured in a high-shear mixer. *AAPS PharmSciTech* [Internet]. 2000;1(4):E33. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2750457&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  12. Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey MEQ. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Sixth Edit. Published by the Pharmaceutical Press; 2009. 917 p.
  13. Organización Mundial de la Salud. *Epilepsia* [Internet]. Datos y Cifras. 2018. Available from: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
  14. Acevedo C, C M, Manuel C, Roberto C. *Informe Sobre La Epilésia En Latinoamerica*. Organ Panam la Salud. 2008;
  15. Canger R, Guidolin L. Clinical efficacy and tolerability of magnesium valproate as monotherapy in patients with generalised or partial epilepsy: A nonblinded study of 320 patients. *Clin Drug Investig*. 2000;20(4):215–21.
  16. Tania Correea, Ildefonso Rodriguez SR. Population Pharmacokinetics of Valproate in Mexican Children with Epilepsy. *Biopharm Drug Dispos*. 2008;29:511–20.
  17. Ortiz Reynoso M. Trabajo Libre, Impacto de la variación del lote en la disolución intrínseca de un fármaco. *Rev Mex ciencias Farm*. 2016;47:145.
  18. Lozano M del C, Córdoba D, Córdoba M. *Manual de Tecnología Farmacéutica*. 1a ed. España: Elsevier; 2012. 456 p.
  19. Malvern. *MORPHOLOGI G3 USER MANUAL*. 2015. p. 282.
  20. Samayoa-Sandoval L, Villafuerte-Robles L. Compactabilidad como un parametro de funcionalidad del excipiente GalenIQ 720. *Rev Mex Ciencias Farm*. 2013;44(3):34–45.
  21. Secretaria de Salud. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. 11a Edició. México:

Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2014.

22. Brookfield A. Brookfield Powder Flow Tester, Operating instructions [Internet]. Vol. 8139. 1-71 p. Available from: <http://www.brookfieldengineering.com>
23. Food and Drug Administration. WATER ACTIVITY (a w) IN FOODS [Internet]. Inspection Technical Guides. 2015. Available from: <https://www.fda.gov/iceci/inspections/inspectionguides/inspectiontechnicalguides/ucm072916.htm>

## ANEXOS

Imagen 1 y 2. Equipo de laboratorio granulador de alto corte “high shear”.



Imagen 3 y 4. Granulado en el equipo *high shear* y tamizado del mismo.



**Imagen 5 y 6. Termobalanza para la determinación de humedad**



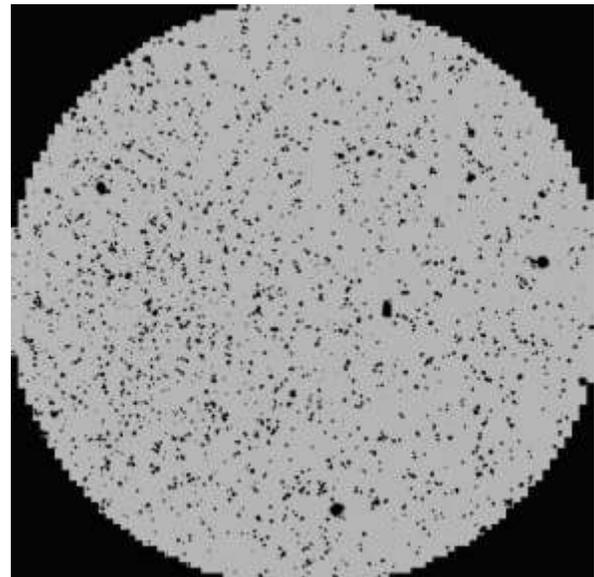
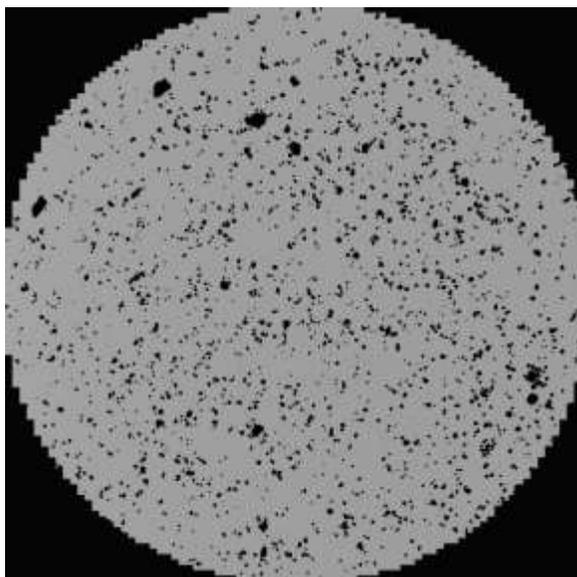
**Imagen 7 y 8. Equipo medidor de flujo de polvos “PFT, poder flow tester”**



**Imagen 9 y 10. Platina del equipo Morphologi G3 en análisis de una muestra de granulado**



**Imagen 11 y 12. Muestra de la zona analizada para las pruebas 15 (HPC-M) Y 16 (K90-A) vista 5X**



**Imagen 13 y 14. Fotografía 50X de algunos granulados obtenidos**

