

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA**

**Evaluación del Tartrato Ácido de Potasio (Cremor Tártaro)  
como lubricante en granulados y comprimidos y su influencia en  
la desintegración, dureza y friabilidad.**

**Ilma Mabel Rosado Castillo**

**QUÍMICA FARMACÉUTICA**

Guatemala, Febrero de 2010

**JUNTA DIRECTIVA**

Oscar Cóbar Pinto, Ph.D.	Decano
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto, M. A.	Secretario
Licda. Lillian Raquel Irving Antillón, M. A.	Vocal I
Licda. Liliana Videz de Urizar	Vocal II
Lic. Luis Antonio Gálvez Sanchinelli	Vocal III
Br. María Estuardo Guerra Valle	Vocal IV
Br. Berta Alejandra Morales Mérida	Vocal V

## DEDICATORIA

**A Dios:** Por darme salud y vida, por iluminarme, guiarme con tu sabiduría en cada momento y sobre todo la protección que me das día a día.

**A mis Padres:** Linda Mabel Castillo Ayala y Andrés Rosado D'Arcy por su amor, por mi vida, apoyo incondicional y sobre todo por confiar en mí y así permitir que hoy culmine mi preparación profesional. Gracias por todos sus sacrificios, los amo.

**A mis Abuelos:** A mama Ilma por apoyarme durante los años más difíciles de mi carrera. A mama Mina<sup>(+)</sup>, papa Chepe<sup>(+)</sup> y papa Andres<sup>(+)</sup> por estar en mis recuerdos y siempre presentes en mi corazón, con mucho amor a todos.

**A mis Sobrinas:** D'Arcy Mabelandré y Lizzy Mabel Alejandra por darle a mi vida tantas alegrías.

**A mis Hermanos:** Andrés y Augusto, con amor.

**A mi Novio:** Luis Roberto Leiva Anderson por su amor y apoyo incondicional.

**A Toda mi familia:** Por el apoyo que he recibido de ustedes. De manera especial a tía Bubu por su apoyo incondicional en los momentos en donde más necesite de alguien en esta ciudad. Gracias.

## AGRADECIMIENTOS

- A ti Dios:** Por brindarme todo lo necesario y permitirme alcanzar esta meta.
- A mis Padres:** Por soñar cada día con este momento y sobre todo los sacrificios realizados por ver este sueño hecho realidad.
- A mis amigos y amigas:** Brenda, Manuela, Ana Lucía y Ana Lorena por brindarme su apoyo incondicional durante toda la carrera.
- A Marvin y Karen por ser como dos hermanos para mí y apoyarme siempre.
- A mi asesor y revisora:** Por el apoyo recibido en la elaboración de esta investigación.
- Al Depto. Farmacia Industrial:** Por el apoyo que me brindaron en el desarrollo de la parte experimental de esta investigación.
- Al claustro de la escuela Química Farmacéutica:** Por compartir sus conocimientos, por su apoyo, tiempo y paciencia durante mis años de estudio en esta facultad.
- A la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia:** Por ser mi casa de estudio y darme la oportunidad de ser profesional con excelencia.
- A la Universidad de San Carlos de Guatemala:** Por brindarme la oportunidad de formarme como profesional y tener un mejor futuro.

**A mi País:**

Por haberme dado el privilegio de nacer  
en este lugar, mi bella Guatemala

**INDICE**

<b>TEMA</b>	<b>Pag.</b>
1. RESUMEN.....	01
2. INTRODUCCIÓN.....	02
3. ANTECEDENTES.....	03 – 07
4. JUSTIFICACIÓN.....	08
5. OBJETIVOS.....	09
6. HIPÓTESIS.....	10
7. MATERIALES Y MÉTODOS.....	11 – 14
8. RESULTADOS.....	15 – 22
9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	23 – 25
10. CONCLUSIONES.....	26
11. RECOMENDACIONES.....	27
12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	28 – 30
13. ANEXOS.....	31 - 69

## **RESUME**

El presente trabajo de investigación se evaluó el tartrato ácido de potasio (crémor tártaro) como una nueva opción de lubricante en el proceso de granulación y compresión. Esto se logro estandarizando una formula y posteriormente se sustituyo el talco USP por el compuesto en investigación (tartrato ácido de potasio). Se analizaron tres lotes: un lote experimental y dos controles, uno de ellos negativo (sin lubricante) y el otro positivo (tartrato ácido de potasio como lubricante).

Se evaluó la fluidez del polvo a nivel del granulado utilizando tres pruebas indicadas en la farmacopea de los Estados Unidos XXX, estas pruebas fueron el ángulo de reposo, índice de hausner y el índice de comprensibilidad. Además se evaluó en la tableta comprimida la influencia del tartrato ácido de potasio a nivel de dos características mecánicas, dureza y friabilidad, y una característica de biodisponibilidad (desintegración). Para todo lo anterior se utilizaron los parámetros indicados en la farmacopea de los Estados Unidos XXX.

Al finalizar el estudio se determino que el tartrato ácido de potasio reduce la fricción granulo-granulo, siendo esta una propiedad deslizando de los lubricantes y que el lote experimental, elaborado con tartrato ácido de potasio cumple con todos los ensayos realizados en tableta (dureza, friabilidad y desintegración).

## INTRODUCCIÓN

Actualmente existen opciones de compuestos utilizados para reducir la fricción del granulado en el proceso de compresión. Dicha fricción interfiere en varios niveles, entre los cuales se mencionan los deslizantes que permiten el flujo gránulo-gránulo, antiadherentes que anulan la fricción comprimido metal y los lubricantes propiamente dichos resuelven la fricción metal-metal (punzones y matriz). Las opciones actuales de lubricantes, para estos procesos, son compuestos conocidos y ampliamente estudiados (12.1) (12.2).

El tartrato ácido de potasio, ampliamente conocido como crémor tártaro es un compuesto de origen natural, obtenido como precipitado de la fermentación de uvas para la elaboración de vinos, actualmente utilizado en repostería; cumple con las características para ser utilizado como lubricante en el proceso de compresión (12.4) (12.5).

Por lo anterior, esta investigación tiene como propósito determinar si el tartrato ácido de potasio puede ser una nueva opción de lubricante en procesos de granulación y compresión e identificar su mayor actividad antifricción a varios niveles, realizando para ello las pruebas de ángulo de reposo, índice de compresibilidad, índice de hausner. A partir de estas pruebas determinar la influencia del tartrato ácido de potasio en el comprimido a nivel de dos características mecánicas, dureza y friabilidad, y una característica de biodisponibilidad, en este caso la desintegración, todo lo anterior según lo establecido en la Farmacopea de los Estados Unidos XXX.

## 1. ANTECEDENTES

### 3.1 Definiciones:

**3.1.1 Comprimidos.** "Preparaciones de consistencia sólida, obtenidos por aglomeración bajo presión, de una o varias sustancias medicamentosas adicionadas o no de excipientes. Son de forma variable, siendo la más frecuente la cilíndrica y chata".<sup>(12.1)</sup> Para poder hacer formas farmacéuticas sólidas de sustancias medicinales, con diluyentes o sin ellos, mediante compresión con los equipos disponibles, es necesario que el material sea cristalino o el polvo posea ciertas características físicas. Estas características comprenden la aptitud para fluir libremente, cohesividad y lubricación. Como la mayoría de los materiales no tienen ninguna de estas propiedades o sólo algunas, se han desarrollado métodos para formular y preparar tabletas que imparten estas características deseables al material que se ha de comprimir para hacer tabletas <sup>(12.2)</sup>.

**3.1.2 Granulación.** Es el proceso de incremento del tamaño de partícula. En este proceso, partículas pequeñas se unen para formar una más grande (con diámetro de 0.1 a cerca de 2 mm) en el que las partículas originales pueden identificarse. El proceso puede ser seco o húmedo. En este último, se utiliza un líquido para aglomeración seguido de un proceso de secado. La granulación es uno de los procesos más importantes en la industria farmacéutica debido a que en la actualidad gran parte de los medicamentos comercializados son comprimidos. Los *Objetivos de la granulación son:* mejoramiento de las propiedades de flujo del granulado, prevención de la segregación de los ingredientes mezclados y mejoramiento de las características de los comprimidos <sup>(12.3)</sup>.

*GRANULACIÓN HÚMEDA:* Es el método más usado y más general para preparar tabletas. Su popularidad se debe a que es más probable que la granulación cumpla con todos los requerimientos físicos para la compresión de buenas tabletas. Sus desventajas principales son la cantidad de pasos individuales, así como el tiempo y el trabajo necesario para realizar el procedimiento, en particular en gran escala. Los pasos del método húmedo son: 1) pesaje, 2) mezclado (adición agente de mojado), 3) granulación, 4) tamizado de la masa húmeda, 5) secado, 6) tamizado en seco, 7) lubricación y mezclado 8) compresión <sup>(12.2)</sup>.

**3.1.3 Lubricantes.** Los lubricantes cumplen varias funciones en la elaboración de tabletas. Impiden que el material de las tabletas se adhiera a la superficie de las matrices y punzones, reducen la fricción de las partículas, facilita la eyección de las tabletas de la cavidad de la matriz y pueden mejorar la fluidez de la granulación de las tabletas. Los lubricantes de uso común comprenden talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados. La mayoría de los lubricantes, con excepción del talco, se usan en concentraciones menores del 1%. En la mayoría de los casos los lubricantes son hidrófobos. Su mala elección o las cantidades excesivas pueden hacer que las tabletas se “impermeabilicen”, de modo que se desintegran mal y el principio activo no se disuelve bien. Conviene mucho agregar el lubricante correcto si el material que se ha de elaborar tiende a adherirse a los punzones y matrices (12.2).

**3.2 Tartrato Ácido de Potasio (Crémor tártaro).** Peso molecular 188.15.

Formula



Se encuentra muy extendido en el reino vegetal, especialmente en el zumo de muchos frutos ácidos; abunda en todos los órganos de la vid, pero sobre todo en la uvas, y por fermentación lenta de los vinos viejos, se separa esta sal a causa de la evaporación del agua y de la producción de alcohol, y se deposita en el fondo y en las paredes de los toneles, juntamente con tartrato cálcico, materiales colorantes y algunos restos vegetales, formando las costras que constituyen el llamado *tártaro impuro*. Es procedente de vinos tintos tiene color rojo sucio; el del vino blanco es blanquecino o amarillento (para purificación se debe hervir en agua, clarificar con arcilla o carbón activado, y evaporar para que cristalice). Para aislarlo del tartrato cálcico se debe hervir con ácido clorhídrico, este disuelve el tartrato cálcico (transformándolo en cloruro) en cambio, el crémor sólo se disuelve en pequeña cantidad (12.4).

**3.2.1 Propiedades.** Forma cristales rómbicos, duros y traslucientes, o polvo cristalino blanco que rechina entre los dientes y que tiene reacción y sabor ácido. Es inalterable al aire, soluble en 192 partes de agua fría y en 20 partes. de agua caliente, e insoluble en alcohol y muy soluble en el agua adicionada de una lejía alcalina. Calentado, se carboniza y desprende vapores combustibles, y exhalando olor de azúcar quemado, deja de residuo una mezcla de carbonato de potásico y carbón; pero por incineración prolongada con abundante acceso de aire deja residuo de carbonato. En lo álcalis cáusticos y en los carbonatos alcalinos se disuelve fácilmente dando tartrato neutro (12.4) (12.1).

### **3.2.2 Usos a través del tiempo.**

**1950.** El bitartrato potásico se usa como diurético, purgante y catártico suave, con los efectos de las sales potásicas. Su acción es análoga a la del acetato potásico. A pequeñas dosis se usa como antiflogístico y diurético, y a dosis mayores como purgante en los procesos inflamatorios e hidrópicos y en las congestiones del pecho y del hígado (cirrosis hepática), en las hemorroides, etc. En la industria, el crémor purificado se utiliza como mordiente en tintorería; para el bruñido y el estañado de los metales; en la preparación de los fundentes blanco y negro (para trabajos de metalurgia). Se emplea además para obtener otros tartratos y sales dobles. Para polvos de panificación es inocua una pequeña cantidad de tartrato cálcico (20.2).

**1954.** Como bebida refrescante, muy diluido en agua, atemperante (0.5-1 gramos varias veces al día en solución), diurética y como laxante (5-10-15 gramos en dos veces, en mixtura) (12.5).

**1960.** Cuadyuvante de la “Kutter”, emulgente y estabilizante de productos carnívoros (12.6).

**1962.** Levadura artificial. Uso médico: se ha usado como laxante y como polvo secante. Precaución dosis altas puede dañar el riñón. Dosis 1.4 gramos, máximo en 24 horas 30 gramos (12.7).

**1965.** Ocasionalmente empleado como purgante. Esta sal es un ingrediente mencionado en el formulario N. F.. Es principalmente usado como levadura en polvo para fabricación de dulces duros. Nota: información de obtenida de farmacia práctica de Remigton 13<sup>a</sup>. Ed.; en la 19<sup>a</sup>. Edición (1998) solo aparase como referencia a la edición anterior (12.8)(12.9).

**1968.** En medicina, como diurético suave y como ligero purgante, y para confeccionar polvos dentífricos; en los laboratorios farmacéuticos , para obtener los tartratos officinales dobles. El crémor no depurado se usa en tintorería y en la estampación, en el estañado, para obtener ácido tartárico y con otros fines (12.4).

**1971.** Es normalmente estable al ataque microbiano, pero *Lactobacillus plantarum* utiliza este ácido para producir ácido láctico mas dióxido de carbono (12.10).

**1975.** Aditivo e ingrediente estabilizador (12.11).

**1978.** En bebidas carbonatadas como suplemento de ácido adicional (de preferencia se utiliza el ácido tartárico). Para la elaboración del azúcar invertido utilizado en repostería (12.12).

**1996.** Ácido orgánico presente en los alimentos ácidos, en la mayor parte de las frutas y zumos de frutas (12.13).

**1998-2008.** Elaboración de azúcar invertido, polvo de hornear de acción rápida; aumentado el volumen de masas y preparaciones haciéndolo reaccionar con bicarbonato para obtener un producto de fermentación, elaboración de pasteles base de claras batidas como estabilizantes (pastel ángel y pastel esponja en cantidad máxima de 1 ¼ cucharadita) (12.14).

**1999-2008.** Como polvo para hornear. En los polvos modernos de hornear el ácido requerido, es sustituido por la sal ácida, tartrato ácido de potasio, más conocida como crémor tártaro (12.15)(12.16).

### **3.3 Tecnología Farmacéutica**

**3.3.1 En proyectos de tesis:** se han realizado investigaciones desde el año de 1,997 hasta el 2006 sobre evaluaciones de calidad fisico-química de comprimidos con determinados principios activos en donde se verifica el cumplimiento en ensayos mecánicos (dureza y friabilidad) y de biodisponibilidad (desintegración) (12.22) (12.23).

**3.3.2 En la revista “Journal of Pharmaceutical”:** se hacen constantemente publicaciones sobre investigaciones en tecnología farmacéutica para reducir los problemas en la compresión de granulados y en el producto terminado (tableta), pero no se reportan datos sobre pruebas para modificar los excipientes de la formulación clásica (12.24) (12.25) (12.26).

## **2. JUSTIFICACIÓN**

En la actualidad se conocen como opciones de lubricantes para la elaboración de comprimidos los siguientes compuestos: talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico y ácidos vegetales hidrogenados; siendo todos ellos compuestos conocidos y ampliamente utilizados. Se sabe que no existen nuevas opciones de lubricantes para estos procesos, esperando a nivel de la industria nacional, las investigaciones internacionales, aún contando con profesionales capaces de desarrollar nuevas tendencias a nivel de tecnología farmacéutica (12.1).

En la Universidad de San Carlos de Guatemala no existen investigaciones a nivel de tecnología farmacéutica relacionados con procesos de granulación y compresión, aún contando con todos los recursos necesarios para realizarlos y conociendo la creciente tendencia de la utilización de compuestos de origen natural, esto lleva a recalcar la importancia de investigaciones como estas para el desarrollo de formulaciones que cumplan con esta preferencia.

El tartrato ácido de potasio (crémor tártaro), es un ácido obtenido como precipitado en la fermentación de uvas para la elaboración de vino, utilizado en la actualidad para diversos fines alimenticios puede ser una nueva opción de lubricante para procesos de compresión debido a su origen natural, sus características fisicoquímicas y su costo relativamente similar a la de los lubricantes utilizados actualmente. El cual se espera proporcione: reducción de problemas en el proceso de compresión y características favorables a nivel de desintegración, dureza y friabilidad del comprimido. Todo esto con el fin de satisfacer la tendencia del uso de productos naturales a nivel de formulaciones farmacéuticas.

### **3. OBJETIVOS**

#### **5.1 Objetivo General**

- 5.1.1 Analizar el tartrato ácido de potasio como una nueva opción de lubricante en el proceso de granulación y compresión.

#### **5.2 Objetivos Específicos**

- 5.2.1 Estandarizar una fórmula sustituyendo el talco USP por el tartrato ácido de potasio.
- 5.2.2 Evaluar la fluidez de polvo a nivel del granulado utilizando tres pruebas indicadas en la farmacopea de los Estados Unidos XXX.
- 5.2.3 Evaluar en la tableta comprimida la influencia del tartrato ácido de potasio a nivel de desintegración, basado en parámetros establecidos en la farmacopea de los Estados Unidos XXX.
- 5.2.4 Evaluar en la tableta comprimida la influencia del tartrato ácido de potasio sobre las características mecánicas, empleando dos pruebas establecidas en la farmacopea de los Estados Unidos XXX.
- 5.2.5 Contribuir en la investigación a nivel de industria local en la tecnología farmacéutica, como un inicio en la actualización de procesos de compresión, utilizando materia prima de origen natural.

## **HIPÓTESIS**

- 6.1 El Tartrato Ácido de Potasio (crémor tártaro) puede ser utilizado como lubricante en procesos de granulación y compresión.

## **4. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **7.1 UNIVERSO:**

7.1.1 Comprimidos fabricados con tartrato ácido de potasio (crémor tártaro).

### **7.2 MUESTRA**

7.2.1 Mil comprimidos fabricados con tartrato ácido de potasio (crémor tártaro) como excipiente lubricante.

### **7.3 MATERIALES**

#### **7.3.1 Recursos Humanos**

7.3.1.1 Investigador: Ilma Mabel Rosado Castillo

7.3.1.2 Asesor: Licenciado Julio Gerardo Chinchilla Vettorazzi

#### **7.3.2 Recursos Institucionales**

7.3.2.1 Departamento de Farmacia Industrial. Escuela Química Farmacéutica. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala.

#### **7.3.3 Recursos Materiales**

##### **7.3.3.1 Excipientes**

7.3.3.1.1 PVP

7.3.3.1.2 Fosfato dibásico de calcio

7.3.3.1.3 Tartrato ácido de potasio (crémor tártaro)

7.3.3.1.4 Talco USP

7.3.3.1.5 Dextrosa

7.3.3.1.6 Agua destilada

7.3.3.1.7 Alcohol etílico 95%

##### **7.3.3.2 Materiales y Cristalería**

7.3.3.2.1 Tamiz # 10

7.3.3.2.2 Tamiz # 12

7.3.3.2.3 Mortero con pistilo grande

- 7.3.3.2.4 Embudo de vidrio
- 7.3.3.2.5 Pinza
- 7.3.3.2.6 Soporte universal
- 7.3.3.2.7 Probeta volumétrica 250 mL

#### 7.3.3.3 **Equipo:**

- 7.3.3.3.1 Friabilizador ERWEKA TA 3R
- 7.3.3.3.2 Durometro ERWEKA BAU
- 7.3.3.3.3 Desintegrante con canastilla-gradilla y vaso de precipitado bajo de 1000 ml.
- 7.3.3.3.4 TABLETEADORA BEAR, SCH ULtZ & Co.
- 7.3.3.3.5 Horno de secado KÖTTERMANN
- 7.3.3.3.6 Balanza de humedad OHAUS

## 7.4 MÉTODOS

- 7.4.1 Se realizaron pruebas piloto para determinar la fórmula de fabricación del granulado por vía húmeda (ver anexo 13.1).
- 7.4.2 Se elaboraron tres granulados por vía húmeda en base a la fórmula establecida en el paso anterior (ver anexo 13.2). El primer granulado se fabricó utilizando talco como lubricante, el segundo con tartrato ácido de potasio (crémor tártaro) y al tercero no se le agregara lubricante.
- 7.4.3 Evaluación de la fluidez del granulado. Para esto se realizaron tres pruebas:
  - 7.4.3.1 Ángulo de reposo (ver anexo 13.5.1)

Formación del ángulo de reposo es una base fija con un borde que contenga una capa de polvo en la base. La base no debe estar sometida a ninguna vibración. Regular la altura del embudo para tomar cuidadosamente un cono de polvo simétrico. Tomar las precauciones necesarias para evitar vibraciones al mover el embudo. Para reducir al mínimo el impacto del polvo que cae sobre la punta del cono, a medida que se forma el cono, mantener el embudo a una altura de 2 y 4 cm del extremo superior del cono. El método no es apropiado si el cono de polvo obtenido es

asimétrico o si no es posible reproducir el cono obtenido. Medir la altura del cono y calcular el ángulo de reposo,  $\alpha$ , con la siguiente ecuación:

$$\text{tg}(\alpha) = \frac{\text{altura}}{0.5 \text{ base}}$$

(9.27)

#### 7.4.3.2 Índice de compresibilidad e índice de Hauner (ver anexo 13.5.2)

El procedimiento consiste en medir el volumen aparente sin asentar,  $V_o$ , y el volumen final asentado,  $V_f$ , del polvo del polvo que se obtiene luego de golpear suavemente el material hasta que no se observa más cambios en el volumen. Usar una probeta volumétrica de 250 mL y una muestra de prueba de 100 gramos. Utilizar el promedio de tres determinaciones. Los índices de compresibilidad y de Hausner se calculan de la siguiente manera:

$$\text{Índice de compresibilidad} = 100 \times \left[ \frac{V_o - V_f}{V_o} \right]$$

$$\text{Relación de Hausner} = \frac{V_o}{V_f}$$

(9.27)

#### 7.4.4 Compresión del granulado

Se fabricaron tabletas con un peso de 650 gramos. Se establecerá si durante este proceso se detectan problemas relacionados con la lubricación.

#### 7.4.5 Evaluación de dos características mecánicas de los comprimidos

##### 7.4.5.1 Friabilidad (ver anexo 13.6)

Se retiró el polvo a 10 tabletas cuidadosamente, y se pesó con exactitud la muestra, se colocó en el tambor. Se hizo girar el tambor 100 veces y se retiró las tabletas. Se quitó el polvo suelto de las tabletas como se hizo anteriormente y pesó con exactitud.

Generalmente, la prueba se realiza una vez. Si se encuentran tabletas claramente agrietadas, laminadas, segmentadas o rotas en la muestra de tabletas, la muestra no ha pasado la prueba. Si los resultados son

dificiles de interpretar o si la pérdida de peso es mayor que el valor esperado, debe repetirse la prueba dos veces y determinar la medida de las tres pruebas. Para la mayoría de los productos se considera aceptable una pérdida media máxima de peso de las tres muestras de no más de 1.0 % (12.27).

#### 7.4.5.2 Dureza

Se colocó la tableta en el durómetro, encender el aparato para que aplique la fuerza y luego la lectura, registrar los datos. No más de 7 Kg/fuerza (12.22) (12.23).

#### 7.4.6 Evaluación de una características biofarmacéutica

##### 7.4.6.1 Tiempo de desintegración (ver anexo 13.5)

Se colocó 1 unidad de dosificación en cada uno de los seis tubos de la canastilla. Hacer funcionar el aparato, usando agua desmineralizada; mantener a 37° +/- 2°. Al final de 30 minutos, levantar la canastilla del líquido y observar las tabletas: todas las tabletas se han desintegrado completamente. Si 1 ó 2 tabletas no se desintegran completamente, repetir la prueba con 12 tabletas adicionales. El requisito se cumple si se desintegran no menos de 16 tabletas del total de 18 tabletas analizadas (12.27).

### **7.5 DISEÑO ESTADISTICO**

- 7.5.1 Ensayo y error. Se realizaron pruebas piloto para determinar la formula de fabricación.
- 7.5.2 Estadística descriptiva. Se realizaron para cada tratamiento 2 lotes y cada uno se analizo 10 veces para cada variable.
- 7.5.3 Para variable cuantitativas se realizo un ANOVA, empleando el programa estadístico JMP 5.1, comparando cada tratamiento.
- 7.5.4 Se realizo un grafico de componentes principales para evaluar el comportamiento de las variables en los tratamientos, utilizando el programa estadístico JMP 5.1.
- 7.5.5 Se evaluó cada variable en función si cumple o no el criterio farmacopeico (USP XXX) (12.31).

## 5. RESULTADOS

### 8.1 TABLAS EXPERIMENTALES:

A continuación se presentan las tablas con los datos promedios colectados de los dos lotes realizados para cada tratamiento. Se elaboraron tres tablas para cada tratamiento, en la primera se presentan los datos para las pruebas de fluidez de polvos, en la segunda las pruebas realizadas a los comprimidos y por último se describen los problemas observados durante la compresión.

**Tabla No. 8.1.1: Datos obtenidos de la media de dos lotes colectados al azar del tratamiento control positivo para las pruebas de fluidez de polvo.**

No. Análisis	Angulo de Reposo (grados)	Índice de Comprensibilidad (%)	Índice de Hausner	Observaciones
1	38.90	4.71	1.05	Cumple
2	37.40	5.39	1.06	Cumple
3	36.31	4.36	1.05	Cumple
4	37.40	5.08	1.05	Cumple
5	37.21	4.46	1.05	Cumple
6	36.52	5.74	1.06	Cumple
7	36.03	5.76	1.06	Cumple
8	35.06	6.06	1.06	Cumple
9	35.06	6.05	1.06	Cumple
10	35.36	4.08	1.04	Cumple
X	36.52	5.17	1.05	

**Tabla No. 8.1.2:** Datos obtenidos de la media de dos lotes colectados al azar del tratamiento control positivo para las pruebas de los comprimidos.

No. Análisis	Prueba de Dureza (newton)	Prueba de Desintegración (numero tabletas )	Prueba de Fiabilidad (% de pérdida)	Observaciones
1	53.28	6	0.37	Cumple
2	51.25	6	0.31	Cumple
3	60.00	6	0.36	Cumple
4	58.33	17	0.34	Cumple
5	52.08	6	0.33	Cumple
6	52.10	16	0.35	Cumple
7	55.83	6	0.34	Cumple
8	64.58	6	0.34	Cumple
9	58.75	6	0.34	Cumple
10	64.58	6	0.34	Cumple
X	58.08		0.34	

**Tabla No. 8.1.3:** Datos obtenidos de la media de dos lotes colectados al azar del tratamiento control positivo durante la compresión.

No. Análisis	Control de peso (mg)	% peso errático	Observaciones		
			Laminado/Decapado	Pegado	Otros/Observaciones
1	620	4.62	No presenta	No presenta	
2	660	1.54	No presenta	No presenta	
3	666	2.46	No presenta	No presenta	
4	651	0.25	No presenta	No presenta	
5	652	0.31	No presenta	No presenta	
6	653	0.46	No presenta	No presenta	
7	653	0.46	No presenta	No presenta	
8	653	0.38	No presenta	No presenta	
9	651	0.15	No presenta	No presenta	
10	653	0.46	No presenta	No presenta	
X	651	1.10			

**Tabla No. 8.1.4: Datos obtenidos de la media de dos lotes colectados al azar del tratamiento control negativo para las pruebas de fluidez de polvo.**

No. Análisis	Angulo de Reposo (grados)	Índice de Comprensibilidad (%)	Índice de Hausner	Observaciones
1	47.44	0.6849	1.01	No Cumple
2	47.76	0.6851	1.01	No Cumple
3	48.64	1.0274	1.01	No Cumple
4	47.98	0.6944	1.01	No Cumple
5	47.82	1.3938	1.01	No Cumple
6	48.49	0.7018	1.01	No Cumple
7	47.94	1.3938	1.01	No Cumple
8	48.49	1.6801	1.02	No Cumple
9	47.76	1.3914	1.01	No Cumple
10	49.16	0.6875	1.01	No Cumple
X	48.15	1.03	1.01	

**Tabla No. 8.1.5: Datos obtenidos de la media de dos lotes colectados al azar del tratamiento control negativo para las pruebas de los comprimidos.**

No. Análisis	Prueba de Dureza (newton)	Prueba de Desintegración (numero tabletas)	Prueba de Fiabilidad (% de pérdida)	Observaciones
1	18.33	6	1.41	No Cumple
2	17.08	6	3.36	No Cumple
3	21.25	6	1.87	No Cumple
4	13.75	6	2.35	No Cumple
5	17.50	6	2.61	No Cumple
6	12.08	6	2.11	No Cumple
7	22.08	6	2.48	No Cumple
8	21.67	6	2.36	No Cumple
9	15.42	6	2.29	No Cumple
10	16.25	6	2.42	No Cumple
X	16.25		2.42	

**Tabla No. 8.1.6: Datos obtenidos de la media de dos lotes colectados al azar del tratamiento control negativo durante la compresión.**

No. Análisis	Control de peso (mg)	% peso errático	Laminado/Decapado	Pegado	Otros/Observaciones
1	595	8.46	No presenta	No presenta	* Tabletas con bordes incompletos. * Tabletas con dificultad al salir de la matriz. * Ausencia de polvos en área de compresión. * Punzones con capa blanca. * Matriz y zapata con dificultad de paso.
2	582	10.46	Si presenta	Si presenta	
3	630	3.08	Si presenta	Si presenta	
4	630	3.08	Si presenta	Si presenta	
5	619	4.77	Si presenta	Si presenta	
6	611	6.00	Si presenta	Si presenta	
7	618	4.92	Si presenta	Si presenta	
8	619	4.77	Si presenta	Si presenta	
9	615	5.38	Si presenta	Si presenta	
10	619	4.77	Si presenta	Si presenta	
X	614	6.12			

**Tabla No. 8.1.7: Datos obtenidos de la media de dos lotes colectados al azar del tratamiento experimental para las pruebas de fluidez de polvo.**

No. Análisis	Angulo de Reposo (grados)	Índice de Comprensibilidad (%)	Índice de Hausner	Observaciones
1	35.80	5.14	1.05	Cumple
2	37.19	7.24	1.08	Cumple
3	37.21	6.22	1.07	Cumple
4	37.41	6.89	1.07	Cumple
5	36.22	6.87	1.07	Cumple
6	36.49	7.56	1.08	Cumple
7	36.30	7.87	1.09	Cumple
8	37.20	9.14	1.10	Cumple
9	36.51	8.57	1.09	Cumple
10	35.33	7.83	1.09	Cumple
X	36.57	7.33	1.08	

**Tabla No. 8.1.8: Datos obtenidos de la media de dos lotes colectados al azar del tratamiento experimental para las pruebas de los comprimidos.**

No. Análisis	Prueba de Dureza (newton)	Prueba de Desintegración (numero tabletas)	Prueba de Fiabilidad (% de pérdida)	Observaciones
1	47.92	6	0.20	Cumple
2	49.58	6	0.39	Cumple
3	50.83	6	0.34	Cumple
4	58.33	6	0.29	Cumple
5	51.67	6	0.36	Cumple
6	60.00	17	0.32	Cumple
7	48.25	6	0.33	Cumple
8	62.50	6	0.34	Cumple
9	52.92	6	0.32	Cumple
10	55.00	6	0.33	Cumple
X	53.70		0.32	

**Tabla No. 8.1.9: Datos obtenidos de la media de dos lotes colectados al azar del tratamiento experimental durante la compresión.**

No. Análisis	Control de peso (mg)	% peso errático			Otros/Observaciones
			Laminado/Decapado	Pegado	
1	625	3.85	No presenta	No presenta	* Tabletass con dificultad al salir de la matriz. * Punzones con capa blanca. * Matriz y zapata con dificultad de paso.
2	654	0.62	No presenta	No presenta	
3	648	0.31	No presenta	No presenta	
4	650	0.00	No presenta	No presenta	
5	649	0.15	No presenta	No presenta	
6	645	0.77	No presenta	Si presenta	
7	653	0.46	No presenta	Si presenta	
8	655	0.77	Si presenta	Si presenta	
9	650	0.00	Si presenta	Si presenta	
10	657	1.08	Si presenta	Si presenta	
X	649	0.80			

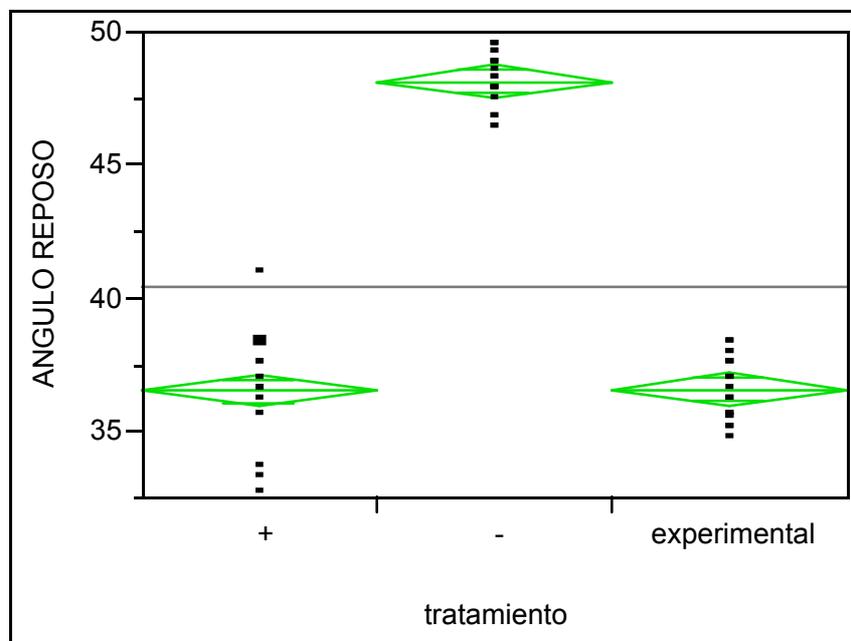
**8.2 TABLA ESTADISTICA:** A continuación se presentan los valores estadísticos obtenidos al comparar los tratamientos control negativo, control positivo y experimental, por un análisis de varianza de una vía (ANOVA) para cada una de las cinco variables que se me midieron.

VARIABLE	Estadístico F	Valor P
Ángulo de Reposo	469.05	<0.0001
Índice de Comprensibilidad	184.76	<0.0001
Índice de Hausner	163.87	<0.0001
Dureza	176.00	<0.0001
Friabilidad	94.99	<0.0001

Nota:  $\alpha$ : 0.05. Se utilizo el paquete estadístico JMP 5.1.

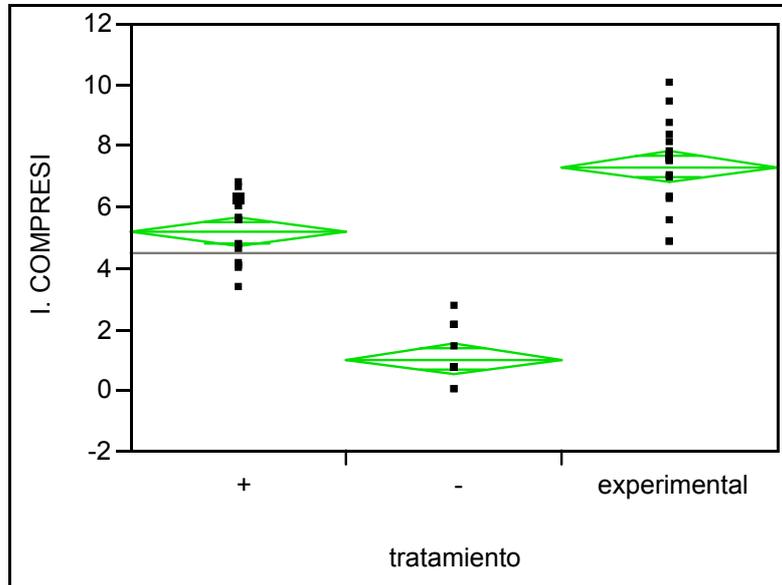
**8.3 GRAFICAS:** Graficas resultantes del análisis estadístico de los tres tratamientos (control negativo, control positivo y experimental) por un ANOVA. Los valores F y P resultantes de cada variable son las indicadas en la tabla estadística No. 8.2).

**Gráfica No. 8.3.1: Comparación de los tres tratamientos según resultados obtenidos en el ensayo del Ángulo de Reposo**



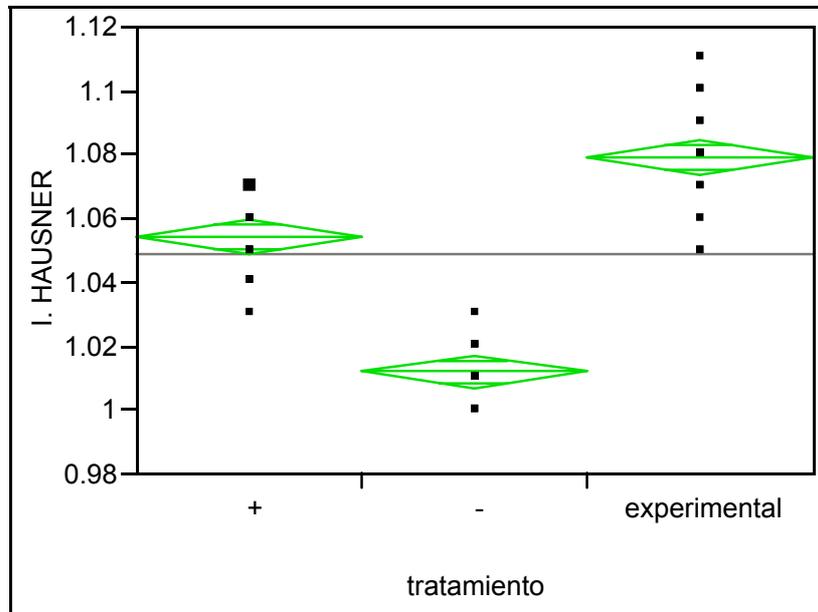
Nota:  $\alpha$ : 0.05. Se utilizo el paquete estadístico JMP 5.1.

**Gráfica No. 8.3.2: Comparación de los tres tratamientos según resultados obtenidos en el ensayo del Índice de Compresión.**



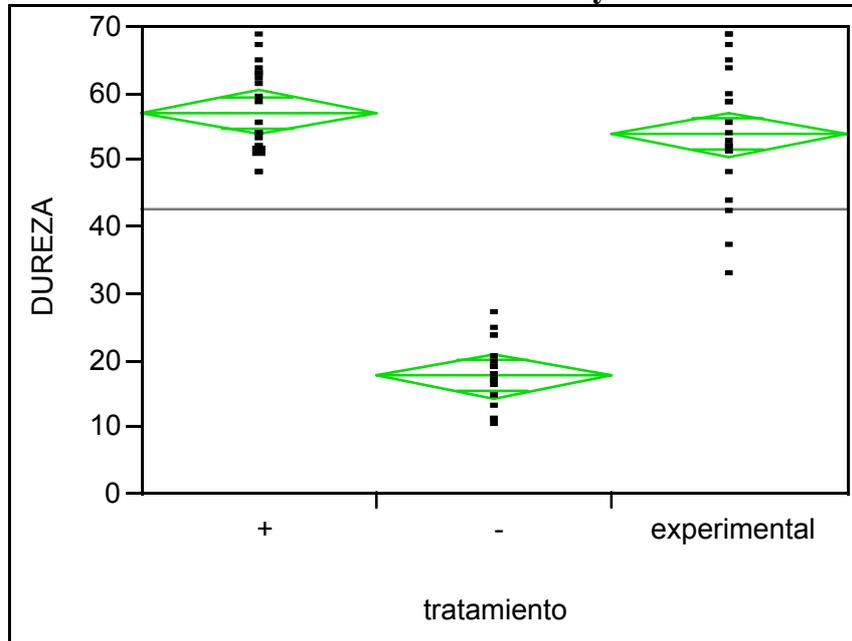
Nota:  $\alpha$ : 0.05. Se utilizo el paquete estadístico JMP 5.1.

**Gráfica No. 8.3.3: Comparación de los tres tratamientos según resultados obtenidos en el ensayo del Índice de Hausner.**



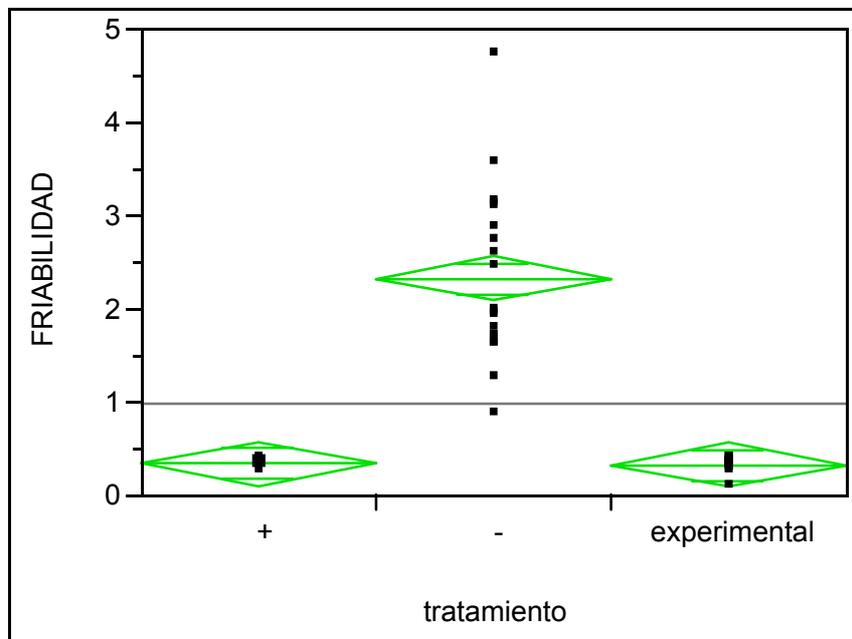
Nota:  $\alpha$ : 0.05. Se utilizo el paquete estadístico JMP 5.1.

**Gráfica No. 8.3.4: Comparación de los tres tratamientos según resultados obtenidos en el ensayo Dureza.**



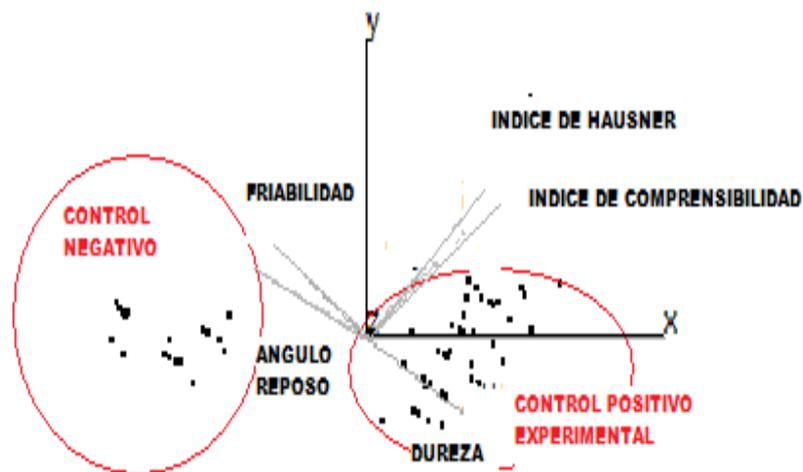
Nota:  $\alpha$ : 0.05. Se utilizo el paquete estadístico JMP 5.1.

**Gráfica No. 8.3.5: Comparación de los tres tratamientos según resultados obtenidos en el ensayo Friabilidad.**



Nota:  $\alpha$ : 0.05. Se utilizo el paquete estadístico JMP 5.1.

**Gráfica No. 8.3.6:** Grafico de dispersión a partir del análisis de componentes principales, en el cual se muestran las variables que permitieron discriminar los datos en dos grupos claramente evidenciados.



Tratamiento Control Negativo:

- Ángulo de reposo y Friabilidad con valores altos.
- Dureza, Índice de compresibilidad y Hausner con valores bajos

Tratamiento Control Positivo y Experimental:

- Dureza, Índice de compresibilidad y Hausner con valores altos.
- Ángulo de reposo y Friabilidad con valores bajos.

## **6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS**

La granulación húmeda, como proceso previo a la compresión, tiene como objetivo específico unificar el tamaño de los polvo por diferentes métodos, así se sabe que para lograr una granulación húmeda eficiente es necesario utilizar excipientes que cumplan con funciones básicas como aglutinación, relleno, desintegración y lubricación (sin tomar en cuenta otros que mejoran la aceptación del comprimido, como por ejemplo colorante, saborizante, etc.). Esta investigación evaluó el tartrato ácido de potasio como lubricante en el proceso de compresión, conociendo que este se puede ver afectado por múltiples factores, motivo por el que se realizaron pruebas piloto con la intención de obtener una fórmula funcional y fácilmente reproducible. Posterior a esto se realizaron lotes con igual formulación (lote tratamiento control positivo), con la variante del excipiente con función de lubricación (talco) por el tartrato ácido de potasio (lote tratamiento experimental), y la eliminación del mismo excipiente (lote tratamiento control negativo).

Se realizaron pruebas en dos fases, en fase de granulado y en fase de comprimido. En la primera fase (granulado), se realizaron las pruebas de fluidez de polvo, ángulo de reposo, índice de comprensibilidad e índice de Hausner. En la segunda fase se realizaron las pruebas de dureza, desintegración y friabilidad a los comprimidos. Es importante mencionar que al momento de comprimir se tomaron controles de variación de peso, porcentaje de peso errático, observación de laminación/decapado, pegado y otros problemas.

En las tablas de ensayos de fluidez de polvo (No. 8.1.1, 8.1.4 y 8.1.7), el ángulo de reposo del lote experimental ( $36.57^\circ$ ) se encuentra muy cercano al del lote control positivo ( $36.52^\circ$ ), quedando un ángulo de reposo más alto para el lote control negativo ( $48.15^\circ$ ), por lo que no cumple con este ensayo, esto se puede observar mejor en la gráfica No. 8.3.1. El ángulo de reposo está relacionada con la fricción interna o cohesión entre las partículas (propiedad deslizante), así se puede concluir que el lote experimental, que tenía como lubricante el tartrato ácido de potasio mostro resultados de un flujo adecuado comparado con el ensayo de la USP XXX (ver anexo 13.5.1) y

con el lote control positivo. En el ensayo del índice de comprensibilidad el resultado del lote experimental (7.33%) se encontró dentro del porcentaje considerado como flujo excelente ( $\leq 10\%$ ), según USP XXX, resultado que al compararlo con el lote control positivo (5.17%) son muy cercanos, ambos distantes del lote control negativo, ver grafica 8.3.2.

En las pruebas realizadas al comprimido, la dureza obtenida para el lote experimental fue de 53.7 N (5.85 Kg/fuerza), la cual se encuentra dentro del rango aceptado de dureza (30 a 70 N). Al comparar con el lote control positivo (58.08 N) observamos que ambas durezas son muy parecidas y ambas distantes a la del control negativo (16.25 N), el cual no llegó a rango aceptado (ver gráfica No. 8.3.4). En la prueba de friabilidad los resultados fueron iguales que para el ensayo de dureza, el lote experimental presentó una friabilidad menor del 1% (0.32 %) al igual que el lote control positivo (0.34%); la friabilidad del lote control negativo fue de 2.24% (ver grafica No. 8.3.5). Con esto se puede decir que el lubricante dentro de la formula es un factor que puede influenciar indirectamente en estas dos características mecánicas de los comprimidos y que el tartrato ácido de potasio como lubricante en la formulación experimental se comporto parecido al talco.

Los tres lotes cumplieron con el ensayo de desintegración (las 6 tabletas se desintegraron antes de 30 minutos, o bien en algunos casos, se desintegraron 16 de 18 tabletas; anexo No. 13.6), pero hay que mencionar que los lotes control positivo y experimental se desintegraron cercano al final de ese tiempo y que algunas pruebas utilizaron hasta 18 tabletas, el control negativo se desintegro entre 5 y 10 minutos dejando claro que si el comprimido no cumple con las dos pruebas mecánicas anteriores (dureza y friabilidad) el tiempo de desintegración es evidentemente menor.

El análisis estadístico se realizo utilizando el programa JMP 5.1, con el cual se hizo un ANOVA de cada ensayo o variable comparando cada tratamiento, con esto se obtuvo valores estadísticos F grandes y P-value de 0.0001, lo cual indica que sí existe diferencia significativa entre tratamientos según cada ensayo (ver tabla estadística No. 8.2). Utilizando el mismo programa estadístico se grafico un análisis de componentes principales, grafica No. 8.3.6, en donde se observa la distribución de los datos,

obtenidos experimentalmente, para cada tratamientos. Con estos resultados se puede concluir que todos los datos para el tratamiento control positivo y experimental coinciden con altos valores de dureza, índice de hausner e índice comprensibilidad y bajos para ángulo de reposo y friabilidad (todo dentro de rango según USP XXX), los cuales son características favorables para el proceso compresión. Por otro lado se observa que el tratamiento control negativo tiene valores altos para ángulo de reposo y friabilidad y bajos para dureza, índice de hausner y compresibilidad; los cual lo hace distante de los otros tratamientos y presentar características desfavorables para el proceso de compresión.

Además de los ensayos realizados se recolectaron datos durante la compresión, debido a que algunos problemas de este proceso están relacionados con el lubricante dentro de la formula.

El peso promedio de los comprimido para los lotes control positivo y experimental fue de 651 mg y 649 mg respectivamente, los cuales están dentro del rango permisible de peso variación de peso (peso ideal 650 mg, variación del +/- 5 %), el peso promedio para el lote control negativo fue de 614 mg con una variación de peso de 6.12% el cual se encuentra por arriba del rango permisible. La variación de peso de los comprimidos está íntimamente relacionada con la función del lubricante a nivel de la fricción granulo-granulo (deslizante), esta función ya fue discutida con las pruebas de fluidez de polvo, y se concluyo de nuevo que el tartrato ácido de potasio cumple con esta función.

Se observaron otros problemas en la compresión del lote experimental, los cuales fueron laminado/decapado y pegado del polvo en los punzones, esto está íntimamente relacionado con gránulos demasiados húmedos por lo que es necesario mencionar que durante todos lotes se controló cuidadosamente la humedad la cual comprendía entre 4.5 y 5 % de humedad relativa (este rango se debió a que la tableteadora utilizada así lo requiere) por lo que no afecta en la investigación.

El problema de laminado/decapado puede tener muchas posibles causas, entre las cuales se menciona las matrices desgastadas (12.32), problema que se resuelve con una

lubricación adecuada a nivel de granulo-metal (antiadherente), al observar que el lote experimental presentó laminado/decapado, al final del proceso de compresión, se puede decir que el tartrato ácido de potasio es deficiente por la función antiadherente.

Otro problema detectado durante la compresión para el lote experimental fue el pegado de los polvos a los punzones esto acompañado de poca fluidez del comprimido al ser expulsado de la matriz.

Además de la dificultad de paso entro punzón superior y matriz. Todos estos problemas estas ligados directamente a la reducción de la fricción granulo-metal (antiadherente) y metal-metal (lubricante). Determinando que el tartrato ácido de potasio no cumple con dichas funciones.

Analizando todos los resultados en conjunto, se puede concluir que el tartrato ácido de potasio reduce eficientemente la fricción entre gránulos, pero no reduce la fricción a nivel granulo-metal y metal-metal.

## 7. CONCLUSIONES

- 10.1 El tartrato ácido de potasio redujo la fricción interna o cohesión entre las partículas, presentando propiedad deslizante (flujo granulo-granulo).
- 10.2 El lubricante dentro del granulado puede influenciar en la dureza y friabilidad del comprimido.
- 10.3 El lote experimental, elaborado con tartrato ácido de potasio como lubricante, cumple con las dos características mecánicas evaluadas (Dureza y Friabilidad), según rangos establecidos por la farmacopea de los Estados Unidos XXX.
- 10.4 El tartrato ácido de potasio como lubricante en la formulación experimental tiene un comportamiento parecido al talco.
- 10.5 El tartrato ácido de potasio no presentó propiedad antiadherente (flujo granulo-metal) debido a que durante la compresión se presentaron problemas de laminado/decapado.
- 10.6 Existe diferencia significativa entre tratamientos (control positivo, control negativo y experimental) según las variables ángulo de reposo, índice hausner, índice de comprensibilidad, dureza y friabilidad mostrando p.value <0.0001.

## **8. RECOMENDACIONES**

- 11.1 Realizar pruebas de mezclas de tartrato ácido de potasio con estearato de magnesio como lubricante.
- 11.2 Realizar más investigaciones con productos de origen natural que se puedan aprovechar por sus propiedades en la elaboración de comprimidos.

## 9. REFERENCIAS

- 12.1 Helman, J. 1982. Farmacotecnia Teórica y Práctica. México. Editorial Continental. Vol. VI y VII.
- 12.2 Hager,. 1950. Tratado de farmacia práctica; para farmacéuticos, droguistas, médicos y funcionarios de sanidad. España. Editorial Labor, S.A. 1184 p.
- 12.3 Serrano, E. Ms.A. Granulación. 2008. Universidad de San Carlos de Guatemala. Farmacéutica. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Depto. Farmacia Industrial. Escuela Química.
- 12.4 Moeller, J. y Thoms, H. 1968. Enciclopedia completa de farmacia. Trad. Eduardo Tirado y Eduardo García. España. Editorial “Saturnino Calleja” S.A. Tomo XIII. 925 p.
- 12.5 Soler, E., et al. 1954. Medicamenta; guía teórico-práctico para farmacéuticos y médicos. España. Editorial Labor, S.A. Tomo II. 1442 p.
- 12.6 Gerhardt, U., Tard. Esaín, J. 1960. Ciencia y tecnología de la carne; Teórica y Práctica. España. Editorial Acribia. 148 p.
- 12.7 Del Pozo, A. y De Iriarte G. 1962. Drogas y productos químicos. España. Editorial Científico-médica. 1099 p.
- 12.8 Hoover, J. E. y Martin E. W. 1965. Remigton’s pharmaceutical sciences. 13<sup>a</sup>. Edición. Estados Unidos. Editorial Planning Board. 1954 p.
- 12.9 Gennaro, R., et al. 1998. Remigton Farmacia. 18<sup>a</sup> edición. España. Editorial Panamericana. 1340p.
- 12.10 Eskin, N.A.M., et al. 1971. Biochemistry of Foods. Tome 3. Editorial Academic press. 240 p.
- 12.11 Yockey, K. y Lesley S. 2002. Food science “The Biochemistry of food and Nutrition”. 4<sup>ta</sup>. Edition. New York. Editorial M.C. Graw-Hill, Glencoe McGraw-Hill. 496 p.
- 12.12 Potter, N., Ph. D. 1978. La ciencia de los alimentos. 2<sup>da</sup>. Edición. México. Editorial Harla. 749 p.

- 12.13 Coultate, T. P.. Trad. Burgos, J. y Aragón, C. 1996. Manual de Química y Bioquímica de los alimentos. 2<sup>da</sup> Edición. España. Editorial Acribia, S.A. 366 p.
- 12.14 Charley, H. 1998. Tecnología de alimentos; procesos físicos y químicos en la preparación de alimentos. México. Editorial Limusa, S.A. de CV. Grupo Noriega Editores. 767 p.
- 12.15 Fox, B.A., et. al. 1999. Ciencias de los alimentos, nutrición y salud. México Editorial Limusa S.A. de CV. Grupo Noriega editores. 457 p.
- 12.16 Fox, B.A., et. al. 2007. Ciencias de los alimentos, nutrición y salud. México Editorial Limusa S.A. de CV. Grupo Noriega editores. 456 p.
- 12.17 García, M., et. al. 1993. Biotecnología alimentaria. México. Editorial limusa S.A. de CV. Grupo Noriega editores. 634 p.
- 12.18 Wong, D. 1989. Química de los alimentos: mecánica y teórica. España. Editorial Acribia, S.A. 476 p.
- 12.19 Farrell, K.T. 1985. Spices condiments and seasomings. Publishing company, Inn. Printed in the United Stater of America.
- 12.20 Branen, L., et al. 2002. Food additives. New York. Editorial Board basel – Marcel dekker, Icn. 938 p.
- 12.21 Deatherage, F.E. 1975. Food for life. New York. Editorial plenum press. 422 p.
- 12.22 García, I. 2006. Evaluación de la Calidad Físico-Química de las Tabletas con Recubrimiento entérico de Ácido Acetilsalicílico Genérico. Tesis Licenciatura en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela Química Farmacéutica.
- 12.23 Cabrera, I. 2004. Evaluación Físico-Química de Comprimidos de Trimetoprim-Sulfametoxazol, Adquiridos por Contrato Abierto en el Hospital Roosevelt. Tesis Licenciatura en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela Química Farmacéutica.
- 12.24 Journal of Pharmaceutical Sciences. American. “Real-Time Assessment of Granule and Tablet Properties Using In-line Data From a High-shear Granulation Process”. Volume 97 No. 2. Published February 2008.

- 12.25 Journal of Pharmaceutical Sciences. American. “Reduced Tableability of Roller Compacted Granules as a Result of Granule Size Enlargement”. Volume 95 No. 1. Published January 2006.
- 12.26 Journal of Pharmaceutical Sciences. American. “Quantifying Errors in Tableting Data Analysis Using the Ryshkewitch Wquation Due to Inaccurate True Density”. Volumen 94 No. 9. Published September 2005.
- 12.27 Farmacopea de los Estados Unidos XXX. 2007. United Pharmacopial Convention. USA.
- 12.28 The Merck Index, an Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals by Merck & C.O. INC. 2001. 31a. edition. Published by Merck Research Laboratories. United States of America.
- 12.29 Serrano, E. Ms.A. Granulación. 2008. Universidad de San Carlos de Guatemala. Farmacéutica. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Depto. Farmacia Industrial. Escuela Química.
- 12.30 Serrano, E. Ms.A. Granulación. 2008. Universidad de San Carlos de Guatemala. Farmacéutica. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Depto. Farmacia Industrial. Escuela Química.
- 12.31 Entrevista personal. Licenciado Nave. Julio 2008. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Unidad de Informática del Instituto de Investigaciones Química y Biológicas.
- 12.32 Vila J. L., 200. Tecnología Farmacéutica. España. Editorial Síntesis S.A. 87-146

## 10. ANEXOS

### 13.1 TABLAS EXPERIMENTALES

**Tabla No. 13.1.1**  
**Lote No.1 Control Positivo**  
**Angulo de Reposo**

No. Análisis	Dato 1	Dato 2	Dato 3	Promedio	Altura / 0.5 base*	1/Tan (grados)**
1	2.30	2.40	2.60	2.43	0.748718	40.87
2	2.30	2.30	2.10	2.23	0.687179	38.28
3	2.10	2.20	2.00	2.10	0.646154	36.52
4	2.40	2.10	2.20	2.23	0.687179	38.28
5	1.90	2.30	2.20	2.13	0.656410	36.93
6	2.40	1.90	2.00	2.10	0.646154	36.52
7	1.90	2.20	2.00	2.03	0.625641	35.54
8	1.80	2.00	1.70	1.83	0.564103	32.64
9	1.90	1.80	2.00	1.90	0.584615	33.60
* 10	1.80	1.80	2.00	1.87	0.574359	33.24

\* base = 6.5 cm

\*\* 31° - 35° = Flujo bueno; 36° - 40° = Flujo adecuado

**Tabla No. 13.1.2**  
**Lote No.1 Control Positivo**  
**Problemas en la Compresión**

No. Análisis	Control de peso (mg)	% peso errático	Laminado/Decapado	Pegado	Otros/Observaciones
1	601	7.54	No presenta	No presenta	-----
2	640	1.54	No presenta	No presenta	-----
3	653	0.46	No presenta	No presenta	-----
4	650	0.00	No presenta	No presenta	-----
5	651	0.15	No presenta	No presenta	-----
6	652	0.31	No presenta	No presenta	-----
7	650	0.00	No presenta	No presenta	-----
8	655	0.77	No presenta	No presenta	-----
9	652	0.31	No presenta	No presenta	-----
10	653	0.46	No presenta	No presenta	-----

**Tabla No. 13.1.3**  
**Lote No.1 Control Positivo**  
**Índice de Comprensibilidad y Hausner**

No. Análisis	Volumen inicial				Volumen final				Índice Comprensibilidad (%)*	Relación de Hausner**
	Dato 1	Dato 2	Dato 3	Promedio	Dato 1	Dato 2	Dato 3	Promedio		
1	24.00	24.00	25.00	24.33	22.00	23.00	24.00	23.00	5.48	1.06
2	24.00	24.00	24.50	24.17	22.50	22.50	23.00	22.67	6.21	1.07
3	24.50	25.00	24.50	24.67	24.00	23.00	23.50	23.50	4.73	1.05
4	24.00	23.50	24.50	24.00	23.00	23.00	22.00	22.67	5.56	1.06
5	24.50	24.00	23.50	24.00	23.00	23.00	22.00	22.67	5.56	1.06
6	24.00	24.00	24.50	24.17	23.00	22.50	23.00	22.83	5.52	1.06
7	24.50	24.50	24.50	24.50	23.00	24.00	23.00	23.33	4.76	1.05
8	24.50	24.50	24.50	24.50	23.00	23.00	23.00	23.00	6.12	1.07
9	24.00	24.50	24.50	24.33	23.00	23.00	23.00	23.00	5.48	1.06
10	24.00	24.50	24.00	24.17	23.50	23.00	23.00	23.17	4.14	1.04

\* < 10% = Fluidez Excelente

\*\* 1.00 - 1.11 = Fluidez Excelente

**Tabla No. 13.1.4**  
**Lote No.1 Control Positivo**  
**Prueba de Dureza**

<b>No. Análisis</b>	<b>Dato 1</b>	<b>Dato 2</b>	<b>Dato 3</b>	<b>Promedio (Newton)*</b>	<b>Observación</b>
1	35.00	60.00	47.50	47.50	Cumple
2	52.50	65.00	35.00	50.83	Cumple
3	70.00	55.00	60.00	61.67	Cumple
4	57.50	60.00	42.50	53.33	Cumple
5	60.00	50.00	50.00	53.33	Cumple
6	62.50	52.60	42.50	52.53	Cumple
7	35.00	50.00	57.50	47.50	Cumple
8	65.00	62.50	60.00	62.50	Cumple
9	60.00	57.50	70.00	62.50	Cumple
10	62.50	70.00	50.00	60.83	Cumple

\* Rango 30 - 70 N

**Tabla No. 13.1.5**  
**Lote No.1 Control Positivo**  
**Prueba de Desintegración**

<b>No. Análisis</b>	Primera vuelta *	Segunda vuelta **		<b>Total desintegradas</b>	<b>Observación</b>
	<b>No. Tabletas desintegradas</b>	<b>No. Tabletas desintegradas</b>	<b>No. Tabletas desintegradas</b>		
1	6	-----	-----	6	Cumple
2	6	-----	-----	6	Cumple
3	6	-----	-----	6	Cumple
4	6	-----	-----	6	Cumple
5	6	-----	-----	6	Cumple
6	6	-----	-----	6	Cumple
7	5	5	6	16	Cumple
8	5	6	6	17	Cumple
9	6	-----	-----	6	Cumple
10	6	-----	-----	6	Cumple

\*Primera vuelta: las 6 tabletas se han desintegrado completamente.

\*\*Segunda vuelta: el requisito se cumple se desintegran no menos de 16 del total de 18 tabletas.

**Tabla No. 13.1.6**  
**Lote No.1 Control Positivo**  
**Prueba de Friabilidad**

<b>No. Análisis</b>	<b>Peso Inicial</b>	<b>Peso Final</b>	<b>% de Perdida*</b>	<b>Observación</b>
1	6.6430	6.6195	0.3538	Cumple
2	6.7646	6.7414	0.3430	Cumple
3	6.6653	6.6410	0.3646	Cumple
4	6.7038	6.6805	0.3483	Cumple
5	6.7150	6.6912	0.3537	Cumple
6	6.6846	6.6607	0.3564	Cumple
7	6.7094	6.6858	0.3510	Cumple
8	6.6998	6.6760	0.3551	Cumple
9	6.6970	6.6733	0.3537	Cumple
10	6.7046	6.6809	0.3530	Cumple

\* Pérdida máxima de peso no más de 1.0%

**Tabla No. 13.1.7**  
**Lote No.2 Control Positivo**  
**Angulo de Reposo**

No. Análisis	Dato 1	Dato 2	Dato 3	Promedio	Altura / 0.5 base*	1/Tan (grados)**
1	2.10	2.10	2.20	2.13	0.656410	36.93
2	2.10	2.00	2.20	2.10	0.646154	36.52
3	2.30	2.00	1.90	2.07	0.635897	36.10
4	2.10	2.00	2.20	2.10	0.646154	36.52
5	2.10	2.20	2.20	2.17	0.666667	37.48
6	2.10	2.10	2.10	2.10	0.646154	36.52
7	2.20	2.10	2.00	2.10	0.646154	36.52
8	2.20	2.10	2.20	2.17	0.666667	37.48
9	2.10	2.10	2.10	2.10	0.646154	36.52
*10	2.20	2.10	2.20	2.17	0.666667	37.48

\*base = 6.5 cm

\*\* 31° - 35° = Flujo bueno; 36° - 40° = Flujo adecuado

**Tabla No. 13.1.8**  
**Lote No.2 Control Positivo**  
**Problemas en la Compresión**

No. Análisis	Control de peso (mg)	% peso errático	Laminado/Decapado	Pegado	Otros/Observaciones
1	639	1.69	No presenta	No presenta	-----
2	680	4.62	No presenta	No presenta	-----
3	658	1.23	No presenta	No presenta	-----
4	652	0.31	No presenta	No presenta	-----
5	653	0.46	No presenta	No presenta	-----
6	654	0.62	No presenta	No presenta	-----
7	655	0.77	No presenta	No presenta	-----
8	650	0.00	No presenta	No presenta	-----
9	650	0.00	No presenta	No presenta	-----
10	653	0.46	No presenta	No presenta	-----

**Tabla No. 13.1.9**  
**Lote No.2 Control Positivo**  
**Índice de Comprensibilidad y Hausner**

No. Análisis	Volumen inicial			Promedio	Volumen final			Promedio	Índice Comprensibilidad %*	Relación de Hausner**
	Dato 1	Dato 2	Dato 3		Dato 1	Dato 2	Dato 3			
1	25.00	26.00	25.00	25.33	24.00	24.00	25.00	24.33	3.95	1.04
2	25.50	26.00	25.00	25.50	24.50	24.50	24.00	24.33	4.58	1.05
3	25.00	25.00	25.00	25.00	24.00	24.00	24.00	24.00	4.00	1.04
4	25.50	25.00	25.50	25.33	24.50	24.00	24.00	24.17	4.61	1.05
5	24.50	25.00	25.00	24.83	24.00	24.00	24.00	24.00	3.36	1.03
6	25.50	25.00	25.00	25.17	24.00	23.00	24.00	23.67	5.96	1.06
7	25.00	25.00	24.00	24.67	23.00	23.00	23.00	23.00	6.76	1.07
8	25.00	25.00	25.00	25.00	23.00	23.50	24.00	23.50	6.00	1.06
9	25.00	25.50	25.00	25.17	23.00	24.00	23.50	23.50	6.62	1.07
10	25.00	25.00	24.50	24.83	24.00	24.00	23.50	23.83	4.03	1.04

\* < 10% = Fluidez Excelente

\*\* 1.00 - 1.11 = Fluidez Excelente

**Tabla No. 13.1.10**  
**Lote No.2 Control Positivo**  
**Prueba de Dureza**

No. Análisis				Promedio (Newton)*	Observación
	Dato 1	Dato 2	Dato 3		
1	50.00	57.20	70.00	59.07	Cumple
2	35.00	50.00	70.00	51.67	Cumple
3	60.00	65.00	50.00	58.33	Cumple
4	65.00	67.50	57.50	63.33	Cumple
5	40.00	67.50	45.00	50.83	Cumple
6	35.00	50.00	70.00	51.67	Cumple
7	67.50	70.00	55.00	64.17	Cumple
8	65.00	65.00	70.00	66.67	Cumple
9	47.50	62.50	55.00	55.00	Cumple
10	65.00	70.00	70.00	68.33	Cumple

\* Rango 30 - 70 N

**Tabla No. 13.1.11**  
**Lote No.2 Control Positivo**  
**Prueba de Desintegración**

No. Análisis	Primera vuelta *	Segunda vuelta **		Total desintegradas	Observación
	No. Tabletas desintegradas	No. Tabletas desintegradas	No. Tabletas desintegradas		
1	6	-----	-----	6	Cumple
2	6	-----	-----	6	Cumple
3	6	-----	-----	6	Cumple
4	5	6	6	17	Cumple
5	6	-----	-----	6	Cumple
6	5	5	6	16	Cumple
7	6	-----	-----	6	Cumple
8	6	-----	-----	6	Cumple
9	6	-----	-----	6	Cumple
10	6	-----	-----	6	Cumple

\*Primera vuelta: las 6 tabletas se han desintegrado completamente.

\*\*Segunda vuelta: el requisito se cumple se desintegran no menos de 16 del total de 18 tabletas.

**Tabla No. 13.1.12**  
**Lote No.2 Control Positivo**  
**Prueba de Friabilidad**

<b>No. Análisis</b>	<b>Peso Inicial</b>	<b>Peso Final</b>	<b>% de Pérdida</b>	<b>Observación</b>
1	6.1968	6.1725	0.3921	Cumple
2	6.4931	6.4754	0.2726	Cumple
3	6.6241	6.6008	0.3517	Cumple
4	6.3450	6.3240	0.3310	Cumple
5	6.5586	6.5381	0.3126	Cumple
6	6.4845	6.4624	0.3416	Cumple
7	6.4518	6.4310	0.3216	Cumple
8	6.5216	6.5002	0.3270	Cumple
9	6.4682	6.4467	0.3316	Cumple
10	6.4867	6.4656	0.3243	Cumple

\* Pérdida máxima de peso no más de 1.0%

**Tabla No. 13.1.13**  
**Lote No.1 Control Negativo**  
**Angulo de Reposo**

<b>No. Análisis</b>	<b>Dato 1</b>	<b>Dato 2</b>	<b>Dato 3</b>	<b>Promedio</b>	<b>Altura / 0.5 base*</b>	<b>1/Tan (grados)**</b>
1	3.00	3.10	3.20	3.10	0.953846	48.49
2	3.00	3.30	3.10	3.13	0.964103	48.80
3	3.30	3.10	3.20	3.20	0.984615	49.50
4	3.10	3.00	3.00	3.03	0.933333	47.77
5	3.00	3.20	3.00	3.07	0.943590	48.19
6	3.10	3.30	3.10	3.17	0.974359	49.20
7	3.00	3.30	3.30	3.20	0.984615	49.50
8	3.20	3.20	3.10	3.17	0.974359	49.21
9	3.10	3.10	3.20	3.13	0.964103	48.80
10	3.30	3.10	3.20	3.20	0.984615	49.51

\*\*base = 6.5 cm

\*\* 46° - 55° = Pobre, es necesario agitar o someter a vibración; 56° - 65° = Muy pobre

**Tabla No. 13.1.14**  
**Lote No.1 Control Negativo**  
**Problemas en la Compresión**

<b>No. Análisis</b>	<b>Control de peso (mg)</b>	<b>% peso errático</b>	<b>Laminado/Decapado</b>	<b>Pegado</b>	<b>Otros/Observaciones</b>
1	595	8.46	No presenta	No presenta	* Tabletas con orillas incompletas. * Tabletas con dificultades al salir de la matriz. * Ausencia de polvos en área de compresión. * Punzones con capa blanca. * Matriz y zapata con dificultad de paso.
2	580	10.77	No presenta	No presenta	
3	627	3.54	Si presenta	Si presenta	
4	605	6.92	Si presenta	Si presenta	
5	615	5.38	Si presenta	Si presenta	
6	600	7.69	Si presenta	Si presenta	
7	625	3.85	Si presenta	Si presenta	
8	623	4.15	Si presenta	Si presenta	
9	610	6.15	Si presenta	Si presenta	
10	630	3.08	Si presenta	Si presenta	

**Tabla No. 13.1.15**  
**Lote No.1 Control Negativo**  
**Índice de Comprensibilidad y Hausner**

No. Análisis	Volumen inicial				Volumen final				Índice Comprensibilidad %*	Relación de Hausner**
	Dato 1	Dato 2	Dato 3	Promedio	Dato 1	Dato 2	Dato 3	Promedio		
1	24.00	24.00	25.00	24.33	23.50	25.00	24.00	24.17	0.68	1.01
2	25.00	25.00	24.00	24.67	24.50	24.00	25.00	24.50	0.68	1.01
3	23.00	24.00	23.00	23.33	23.00	23.00	24.00	23.33	0.00	1.00
4	24.50	23.00	23.50	23.67	23.50	24.00	23.50	23.67	0.00	1.00
5	24.00	24.00	23.00	23.67	23.00	23.50	24.00	23.50	0.70	1.01
6	24.00	23.50	23.00	23.50	24.00	23.00	23.00	23.33	0.71	1.01
7	24.00	24.00	23.00	23.67	24.00	23.50	23.00	23.50	0.70	1.01
8	24.00	25.00	25.00	24.67	24.50	24.50	24.50	24.50	0.68	1.01
9	24.00	24.00	25.00	24.33	24.00	24.00	24.50	24.17	0.68	1.01
10	25.00	25.00	24.00	24.67	25.00	24.50	24.00	24.50	0.68	1.01

\* < 10% = Fluidez Excelente

\*\* 1.00 - 1.11 = Fluidez Excelente

**Tabla No. 13.1.16**  
**Lote No.1 Control Negativo**  
**Prueba de Dureza**

No. Análisis				Promedio	Observación
	Dato 1	Dato 2	Dato 3	(Newton)*	
1	22.50	10.00	20.00	17.50	No Cumple
2	10.00	10.00	12.50	10.83	No Cumple
3	15.00	27.50	12.50	18.33	No Cumple
4	12.50	10.00	10.00	10.83	No Cumple
5	15.00	10.00	30.00	18.33	No Cumple
6	10.00	10.00	10.00	10.00	No Cumple
7	30.00	12.50	10.00	17.50	No Cumple
8	22.50	30.00	7.50	20.00	No Cumple
9	7.50	17.50	12.50	12.50	No Cumple
10	10.00	7.50	32.50	16.67	No Cumple

\* Rango 30 - 70 N

**Tabla No. 13.1.17**  
**Lote No.1 Control Negativo**  
**Prueba de Desintegración**

No. Análisis	Primera vuelta *		Segunda vuelta **		Total desintegradas	Observación
	No. Tabletas desintegradas	No. Tabletas desintegradas	No. Tabletas desintegradas	No. Tabletas desintegradas		
1	6 (10 min)	-----	-----	-----	6	Cumple
2	6 (15 min)	-----	-----	-----	6	Cumple
3	6 (10 min)	-----	-----	-----	6	Cumple
4	6 (15 min)	-----	-----	-----	6	Cumple
5	6 (15 min)	-----	-----	-----	6	Cumple
6	6 (10 min)	-----	-----	-----	6	Cumple
7	6 (15 min)	-----	-----	-----	6	Cumple
8	6 (15 min)	-----	-----	-----	6	Cumple
9	6 (10 min)	-----	-----	-----	6	Cumple
10	6 (10 min)	-----	-----	-----	6	Cumple

\*Primera vuelta: las 6 tabletas se han desintegrado completamente.

\*\*Segunda vuelta: el requisito se cumple se desintegran no menos de 16 del total de 18 tabletas.

**Tabla No. 13.1.18**  
**Lote No.1 Control Negativo**  
**Prueba de Friabilidad**

<b>No. Análisis</b>	<b>Peso Inicial</b>	<b>Peso Final</b>	<b>% de Perdida</b>	<b>Observación</b>
1	5.1066	5.0613	0.8871	Cumple
2	4.7275	4.5039	4.7298	No cumple
3	4.9215	4.7999	2.4708	No cumple
4	4.9171	4.7826	2.7344	No cumple
5	4.8245	4.6519	3.5776	No cumple
6	4.9193	4.7913	2.6025	No cumple
7	4.8708	4.7173	3.1520	No cumple
8	4.8719	4.7216	3.0853	No cumple
9	4.8950	4.7543	2.8759	No cumple
10	4.8713	4.7194	3.1186	No cumple

\* Pérdida máxima de peso no más de 1.0%

**Tabla No. 13.1.19**  
**Lote No.2 Control Negativo**  
**Angulo de Reposo**

<b>No. Análisis</b>	<b>Dato 1</b>	<b>Dato 2</b>	<b>Dato 3</b>	<b>Promedio</b>	<b>Altura / 0.5 base*</b>	<b>1/Tan (grados)**</b>
1	2.80	2.90	3.00	2.90	0.892308	46.38
2	2.70	3.10	3.00	2.93	0.902564	46.71
3	3.10	3.10	2.90	3.03	0.933333	47.77
4	3.30	2.80	3.10	3.07	0.943590	48.19
5	2.90	3.30	2.80	3.00	0.923077	47.45
6	3.10	3.00	3.00	3.03	0.933333	47.77
7	2.80	3.20	2.70	2.90	0.892308	46.38
8	3.00	3.00	3.10	3.03	0.933333	47.77
9	3.20	2.70	2.90	2.93	0.902564	46.71
10	3.30	3.10	3.00	3.13	0.964103	48.80

\*\*base = 6.5 cm

\*\* 46° - 55° = Pobre, es necesario agitar o someter a vibración; 56° - 65° = Muy pobre

**Tabla No. 13.1.20**  
**Lote No.2 Control Negativo**  
**Problemas en la Compresión**

<b>No. Análisis</b>	<b>Control de peso (mg)</b>	<b>% peso errático</b>	<b>Laminado/Decapado</b>	<b>Pegado</b>	<b>Otros/Observaciones</b>
1	594	8.62	No presenta	No presenta	* Tabletas con orillas incompletas. * Tabletas con dificultades al salir de la matriz. * Ausencia de polvos en área de compresión. * Punzones con capa blanca. * Matriz y zapata con dificultad de paso.
2	584	10.15	Si presenta	Si presenta	
3	632	2.77	Si presenta	Si presenta	
4	654	0.62	Si presenta	Si presenta	
5	623	4.15	Si presenta	Si presenta	
6	622	4.31	Si presenta	Si presenta	
7	610	6.15	Si presenta	Si presenta	
8	615	5.38	Si presenta	Si presenta	
9	620	4.62	Si presenta	Si presenta	
10	608	6.46	Si presenta	Si presenta	

**Tabla No. 13.1.21**  
**Lote No.2 Control Negativo**  
**Índice de Comprensibilidad y Hausner**

No. Análisis	Volumen inicial				Volumen final				Índice Comprensibilidad %*	Relación de Hausner**
	Dato 1	Dato 2	Dato 3	Promedio	Dato 1	Dato 2	Dato 3	Promedio		
1	24.00	24.00	25.00	24.33	25.00	23.50	24.00	24.17	0.68	1.01
2	24.00	24.00	24.00	24.00	23.50	24.00	24.00	23.83	0.69	1.01
3	24.00	25.00	24.00	24.33	23.50	24.00	24.00	23.83	2.05	1.02
4	24.00	24.00	24.00	24.00	24.50	23.00	23.50	23.67	1.39	1.01
5	24.00	23.00	25.00	24.00	24.00	22.50	24.00	23.50	2.08	1.02
6	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00	23.50	23.83	0.69	1.01
7	24.00	24.00	24.00	24.00	23.50	23.00	24.00	23.50	2.08	1.02
8	25.00	24.50	25.00	24.83	24.50	24.00	24.00	24.17	2.68	1.03
9	24.00	24.00	23.50	23.83	24.00	23.00	23.00	23.33	2.10	1.02
10	24.00	23.00	24.50	23.83	23.00	24.00	24.00	23.67	0.70	1.01

\* < 10% = Fluidez Excelente

\*\* 1.00 - 1.11 = Fluidez Excelente

**Tabla No. 13.1.22**  
**Lote No.2 Control Negativo**  
**Prueba de Dureza**

No. Análisis				Promedio (Newton)*	Observación
	Dato 1	Dato 2	Dato 3		
1	10.00	30.00	17.50	19.17	No Cumple
2	25.00	15.00	30.00	23.33	No Cumple
3	22.50	30.00	20.00	24.17	No Cumple
4	22.50	17.50	10.00	16.67	No Cumple
5	15.00	25.00	10.00	16.67	No Cumple
6	10.00	15.00	17.50	14.17	No Cumple
7	30.00	20.00	30.00	26.67	No Cumple
8	27.50	25.00	17.50	23.33	No Cumple
9	20.00	17.50	17.50	18.33	No Cumple
10	10.00	22.50	15.00	15.83	No Cumple

\* Rango 30 - 70 N

**Tabla No. 13.1.23**  
**Lote No.2 Control Negativo**  
**Prueba de Desintegración**

No. Análisis	Primera vuelta *	Segunda vuelta **		Total desintegradas	Observación
	No. Tabletas desintegradas	No. Tabletas desintegradas	No. Tabletas desintegradas		
1	6 (10 min)	-----	-----	6	Cumple
2	6 (15 min)	-----	-----	6	Cumple
3	6 (5 min)	-----	-----	6	Cumple
4	6 (15 min)	-----	-----	6	Cumple
5	6 (15 min)	-----	-----	6	Cumple
6	6 (10 min)	-----	-----	6	Cumple
7	6 (10 min)	-----	-----	6	Cumple
8	6 (10 min)	-----	-----	6	Cumple
9	6 (10 min)	-----	-----	6	Cumple
10	6 (20 min)	-----	-----	6	Cumple

\*Primera vuelta: las 6 tabletas se han desintegrado completamente.

\*\*Segunda vuelta: el requisito se cumple se desintegran no menos de 16 del total de 18 tabletas.

**Tabla No. 13.1.24**  
**Lote No.2 Control Negativo**  
**Prueba de Friabilidad**

<b>No. Análisis</b>	<b>Peso Inicial</b>	<b>Peso Final</b>	<b>% de Perdida</b>	<b>Observación</b>
1	6.4182	6.2937	1.9398	No cumple
2	6.4300	6.3015	1.9984	No cumple
3	6.3831	6.3018	1.2737	No cumple
4	6.4241	6.2976	1.9691	No cumple
5	6.4066	6.3017	1.6374	No cumple
6	6.4036	6.2997	1.6225	No cumple
7	6.4153	6.2996	1.8035	No cumple
8	6.4051	6.3007	1.6300	No cumple
9	6.4095	6.2997	1.7131	No cumple
10	6.4102	6.3002	1.7168	No cumple

\* Pérdida máxima de peso no más de 1.0%

**Tabla No. 13.1.25**  
**Lote No.1 Experimental**  
**Angulo de Reposo**

No. Análisis	Dato 1	Dato 2	Dato 3	Promedio	Altura / 0.5 base*	1/Tan (grados)**
1	2.00	2.10	2.10	2.07	0.635897	36.10
2	2.40	2.20	2.10	2.23	0.687179	38.28
3	2.10	2.20	2.10	2.13	0.656410	36.93
4	2.20	2.00	2.40	2.20	0.676923	37.88
5	2.10	2.10	2.20	2.13	0.656410	36.93
6	1.90	2.00	2.00	1.97	0.605128	34.69
7	1.90	2.30	1.80	2.00	0.615385	35.12
8	2.10	2.20	2.00	2.10	0.646154	36.52
9	2.00	2.00	2.10	2.03	0.625641	35.54
10	2.10	1.90	2.00	2.00	0.615385	35.12

\*\*base = 6.5 cm

\*\* 31° - 35° = Flujo bueno; 36° - 40° = Flujo adecuado

**Tabla No. 13.1.26**  
**Lote No.1 Experimental**  
**Problemas en la Compresión**

No. Análisis	Control de peso (mg)	% peso errático	Laminado/Decapado	Pegado	Otros/Observaciones
1	610	6.15	No presenta	No presenta	* Tabletas con dificultades al salir de la matriz. * Punzones con capa blanca. * Matriz y zapata con dificultad de paso.
2	625	3.85	No presenta	No presenta	
3	638	1.85	No presenta	No presenta	
4	640	1.54	No presenta	No presenta	
5	642	1.23	No presenta	No presenta	
6	641	1.38	Si presenta	Si presenta	
7	655	0.77	Si presenta	Si presenta	
8	660	1.54	No presenta	Si presenta	
9	658	1.23	Si presenta	Si presenta	
10	655	0.77	No presenta	Si presenta	

**Tabla No. 13.1.27**  
**Lote No.1 Experimental**  
**Índice de Comprensibilidad y Hausner**

No. Análisis	Volumen inicial				Volumen final				Índice Comprensibilidad %*	Relación de Hausner**
	Dato 1	Dato 2	Dato 3	Promedio	Dato 1	Dato 2	Dato 3	Promedio		
1	24.00	24.00	25.00	24.33	22.50	23.00	24.00	23.17	4.79	1.05
2	24.00	24.50	23.00	23.83	22.00	22.50	22.00	22.17	6.99	1.08
3	24.00	24.00	24.00	24.00	22.00	22.50	22.00	22.17	7.64	1.08
4	24.00	24.00	24.00	24.00	23.00	22.00	22.50	22.50	6.25	1.07
5	24.00	24.50	24.00	24.17	23.00	23.00	22.00	22.67	6.21	1.07
6	24.00	24.00	24.00	24.00	23.00	22.00	21.50	22.17	7.64	1.08
7	24.00	23.50	24.00	23.83	22.00	21.50	22.50	22.00	7.69	1.08
8	24.50	24.00	24.00	24.17	22.50	22.00	22.00	22.17	8.28	1.09
9	24.00	24.00	23.00	23.67	21.50	22.00	22.00	21.83	7.75	1.08
10	24.00	24.00	24.00	24.00	22.00	22.00	23.00	22.33	6.94	1.07

\* < 10% = Fluidez Excelente

\*\* 1.00 - 1.11 = Fluidez Excelente

**Tabla No. 13.1.28**  
**Lote No.1 Experimental**  
**Prueba de Dureza**

<b>No. Análisis</b>	<b>Dato 1</b>	<b>Dato 2</b>	<b>Dato 3</b>	<b>Promedio (Newton)*</b>	<b>Observación</b>
1	50.00	30.00	30.00	36.67	Si Cumple
2	42.50	40.00	60.00	47.50	Si Cumple
3	27.50	70.00	32.50	43.33	Si Cumple
4	32.50	57.50	70.00	53.33	Si Cumple
5	47.50	52.50	57.50	52.50	Si Cumple
6	65.00	70.00	70.00	68.33	Si Cumple
7	35.00	25.00	37.00	32.33	Si Cumple
8	65.00	55.00	55.00	58.33	Si Cumple
9	57.50	70.00	25.00	50.83	Si Cumple
10	42.50	30.00	52.50	41.67	Si Cumple

\* Rango 30 - 70 N

**Tabla No. 13.1.29**  
**Lote No.1 Experimental**  
**Prueba de Desintegración**

<b>No. Análisis</b>	<b>Primera vuelta *</b>	<b>Segunda vuelta **</b>		<b>Total desintegradas</b>	<b>Observación</b>
	<b>No. Tabletas desintegradas</b>	<b>No. Tabletas desintegradas</b>	<b>No. Tabletas desintegradas</b>		
1	6	-----	-----	6	Si Cumple
2	6	-----	-----	6	Si Cumple
3	6	-----	-----	6	Si Cumple
4	6	-----	-----	6	Si Cumple
5	6	-----	-----	6	Si Cumple
6	6	-----	-----	6	Si Cumple
7	6	-----	-----	6	Si Cumple
8	6	-----	-----	6	Si Cumple
9	6	-----	-----	6	Si Cumple
10	6	-----	-----	6	Si Cumple

\*\*Segunda vuelta: el requisito se cumple se desintegran no menos de 16 del total de 18 tabletas.

**Tabla No. 13.1.30**  
**Lote No.1 Experimental**  
**Prueba de Friabilidad**

<b>No. Análisis</b>	<b>Peso Inicial</b>	<b>Peso Final</b>	<b>% de Perdida</b>	<b>Observación</b>
1	6.4006	6.3814	0.3000	Cumple
2	6.1446	6.1227	0.3564	Cumple
3	6.2477	6.2278	0.3185	Cumple
4	6.2726	6.2521	0.3276	Cumple
5	6.1962	6.1753	0.3373	Cumple
6	6.2602	6.2399	0.3231	Cumple
7	6.2344	6.2137	0.3324	Cumple
8	6.2282	6.2076	0.3302	Cumple
9	6.2473	6.2268	0.3277	Cumple
10	6.2313	6.2106	0.3313	Cumple

\* Pérdida máxima de peso no más de 1.0%

**Tabla No. 13.1.31**  
**Lote No.2 Experimental**  
**Angulo de Reposo**

No. Análisis	Dato 1	Dato 2	Dato 3	Promedio	Altura / 0.5 base*	1/Tan (grados)**
1	2.00	2.00	2.10	2.03	0.625641	35.50
2	2.00	2.20	2.00	2.07	0.635897	36.10
3	2.20	2.10	2.20	2.17	0.666667	37.48
4	2.10	2.20	2.10	2.13	0.656410	36.93
5	2.10	2.00	2.00	2.03	0.625641	35.50
6	2.20	2.20	2.30	2.23	0.687179	38.28
7	2.20	2.00	2.30	2.17	0.666667	37.48
8	2.30	2.10	2.20	2.20	0.676923	37.88
9	2.20	2.20	2.10	2.17	0.666667	37.48
10	2.00	2.10	2.00	2.03	0.625641	35.54

\*\*base = 6.5 cm

\*\* 31° - 35° = Flujo bueno; 36° - 40° = Flujo adecuado

**Tabla No. 13.1.32**  
**Lote No.2 Experimental**  
**Problemas en la Compresión**

No. Análisis	Control de peso (mg)	% peso errático	Laminado/Decapado	Pegado	Otros/Observaciones
1	639	1.69	No presenta	No presenta	* Tabletas con dificultades al salir de la matriz. * Ausencia de polvos en área de compresión. * Punzones con capa blanca.
2	682	4.92	No presenta	No presenta	
3	658	1.23	No presenta	No presenta	
4	660	0.62	No presenta	No presenta	
5	655	0.77	No presenta	No presenta	
6	649	0.15	No presenta	Si presenta	
7	650	0.00	No presenta	Si presenta	
8	655	0.77	Si presenta	Si presenta	
9	663	2.00	Si presenta	Si presenta	
10	665	2.31	Si presenta	Si presenta	

**Tabla No. 13.1.33**  
**Lote No.2 Experimental**  
**Índice de Comprensibilidad y Hausner**

No. Análisis	Volumen inicial			Promedio	Volumen final			Promedio	Índice Comprensibilidad %*	Relación de Hausner**
	Dato 1	Dato 2	Dato 3		Dato 1	Dato 2	Dato 3			
1	24.00	24.00	25.00	24.33	22.00	23.00	24.00	23.00	5.48	1.06
2	24.00	25.00	24.50	24.50	22.50	22.50	23.00	22.67	7.48	1.08
3	24.50	24.00	24.50	24.33	24.00	22.00	23.50	23.17	4.79	1.05
4	25.00	23.50	24.50	24.33	22.50	23.00	22.00	22.50	7.53	1.08
5	24.50	25.00	23.50	24.33	22.50	23.00	22.00	22.50	7.53	1.08
6	25.00	24.00	24.50	24.50	22.50	22.50	23.00	22.67	7.48	1.08
7	25.00	25.00	24.50	24.83	23.00	22.50	23.00	22.83	8.05	1.09
8	25.50	24.50	25.00	25.00	22.50	22.00	23.00	22.50	10.00	1.11
9	25.50	24.50	24.50	24.83	22.50	22.00	23.00	22.50	9.40	1.10
10	25.00	24.50	25.00	24.83	23.50	22.50	22.00	22.67	8.72	1.10

\* < 10% = Fluidez Excelente

\*\* 1.00 - 1.11 = Fluidez Excelente

**Tabla No. 13.1.34**  
**Lote No.2 Experimental**  
**Prueba de Dureza**

No. Análisis				Promedio (Newton)*	Observación
	Dato 1	Dato 2	Dato 3		
1	50.00	57.50	70.00	59.17	Si Cumple
2	35.00	50.00	70.00	51.67	Si Cumple
3	60.00	65.00	50.00	58.33	Si Cumple
4	65.00	67.50	57.50	63.33	Si Cumple
5	40.00	67.50	45.00	50.83	Si Cumple
6	35.00	50.00	70.00	51.67	Si Cumple
7	67.50	70.00	55.00	64.17	Si Cumple
8	65.00	65.00	70.00	66.67	Si Cumple
9	47.50	62.50	55.00	55.00	Si Cumple
10	65.00	70.00	70.00	68.33	Si Cumple

\* Rango 30 - 70 N

**Tabla No. 13.1.35**  
**Lote No.2 Experimental**  
**Prueba de Desintegración**

No. Análisis	Primera vuelta *	Segunda vuelta **		Total desintegradas	Observación
	No. Tabletas desintegradas	No. Tabletas desintegradas	No. Tabletas desintegradas		
1	6	-----	-----	6	Si Cumple
2	6	-----	-----	6	Si Cumple
3	6	-----	-----	6	Si Cumple
4	5	6	6	17	Si Cumple
5	6	-----	-----	6	Si Cumple
6	5	5	6	16	Si Cumple
7	6	-----	-----	6	Si Cumple
8	6	-----	-----	6	Si Cumple
9	6	-----	-----	6	Si Cumple
10	6	-----	-----	6	Si Cumple

\*Primera vuelta: en 30 min las 6 tabletas se han desintegrado completamente

\*\*Segunda vuelta: el requisito se cumple se desintegran no menos de 16 del total de 18 tabletas.

**Tabla No. 13.1.36**  
**Lote No.2 Experimental**  
**Prueba de Friabilidad**

<b>No. Análisis</b>	<b>Peso Inicial</b>	<b>Peso Final</b>	<b>% de Perdida</b>	<b>Observación</b>
1	5.9514	5.9459	0.0924	Cumple
2	6.0577	6.0326	0.4143	Cumple
3	5.9037	5.8820	0.3676	Cumple
4	6.0046	5.9893	0.2548	Cumple
5	5.9807	5.9573	0.3913	Cumple
6	5.9541	5.9356	0.3107	Cumple
7	5.9926	5.9733	0.3229	Cumple
8	5.9674	5.9465	0.3511	Cumple
9	5.9734	5.9545	0.3168	Cumple
10	5.9800	5.9599	0.3370	Cumple

\* Pérdida máxima de peso no más de 1.0%

## 13.2 FORMULAS

### 13.2.1 Formula Control Positivo

<b>Excipiente</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Función</b>
Fosfato dibásico de calcio	89 %	445 g	Relleno
Dextrosa	3 %	15 g	Desintegrante
PVP	5 %	25 g	Aglutinante
Talco	3%	15 g	Lubricante
Agua : Alcohol	75% : 25%	112.5 : 37.5 ml	Humectante
Total	100%	500 g	

### 13.2.2 Formula Control Negativo

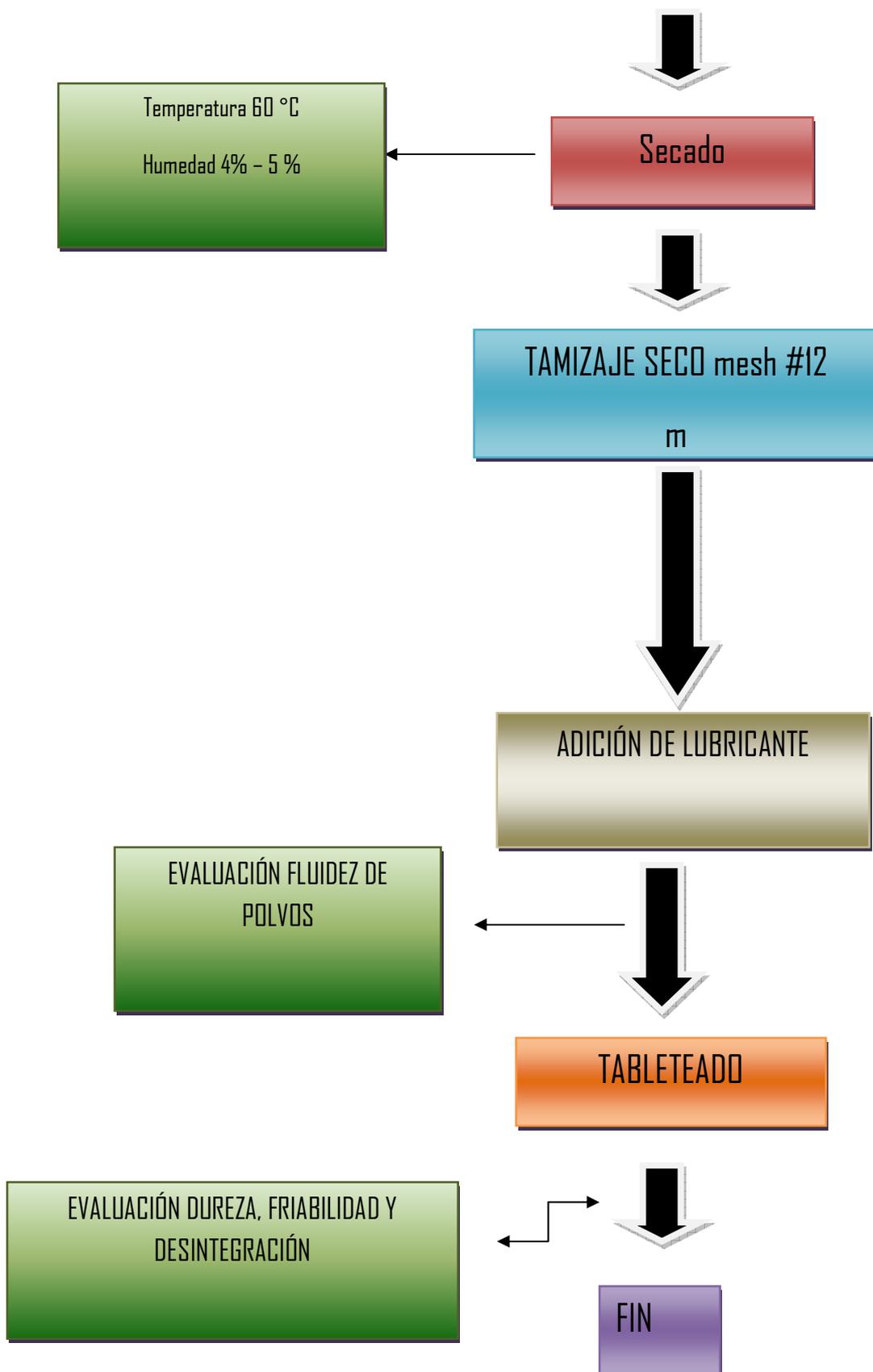
<b>Excipiente</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Función</b>
Fosfato dibásico de calcio	92 %	460 g	Relleno
Dextrosa	3 %	15 g	Desintegrante
PVP	5 %	25 g	Aglutinante
-----	-----	-----	Lubricante
Agua : Alcohol	75% : 25%	112.5 : 37.5 ml	Humectante
Total	100 %	500 g	

### 13.2.3 Formula Control Experimental

<b>Excipiente</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Función</b>
Fosfato dibásico de calcio	89 %	445 g	Relleno
Dextrosa	3 %	15 g	Desintegrante
PVP	5 %	25 g	Aglutinante
Tartrato ácido de potasio	3 %	15 g	Lubricante
Agua : Alcohol	75% : 25%	112.5 : 37.5 ml	Humectante
Total	100 %	500 g	

### 13.3 PASOS PARA ELABORACIÓN DE GRANULADO POR VÍA HÚMEDA





#### **13.4 ENSAYO FLUIDEZ DE POLVOS**

El amplio uso de polvos en la industria farmacéutica generó una amplia variedad de métodos para caracterizar su fluidez. La literatura farmacéutica cuenta con innumerables publicaciones que intentan establecer correlaciones entre las diversas medidas de fluidez del polvo y sus propiedades durante el proceso de fabricación. El comportamiento de un polvo es multifacético, lo cual dificulta la caracterización de su fluidez y hace inevitable la proliferación de métodos de ensayo. Esta sección presenta los métodos para caracterizar la fluidez de un polvo que con más comunes en la literatura farmacéutica. Por otra parte, si bien no hay un método de ensayo, único y simple, capaz de caracterizar correctamente las propiedades de fluidez de los polvos farmacéuticos, esta sección propone estandarizar los métodos de ensayo que puedan resultar útiles en el desarrollo de productos farmacéuticos.

Hay cuatro métodos comúnmente utilizados para determinar la fluidez de un polvo (1) el ángulo de reposo, (2) el índice de compresibilidad o el índice de Hausner, (3) la velocidad de flujo a través de un orificio y (4) celda de corte. Además, existen numerosas variantes de cada uno de estos métodos básicos. En vista de la amplia variedad de métodos disponibles y de sus variantes, es necesario estandarizar la metodología de ensayo en la medida de lo posible. Con el objetivo de estandarizar la metodología, a continuación se describen los métodos usados con mayor frecuencia. Se definen factores experimentales que se es necesario tener en cuenta y recomendaciones para la estandarización de estos métodos. En general, todo método para medir la fluidez de un polvo debería ser práctico, útil, reproducible, sensible y producir resultados significativos. Cabe recalcar que ningún método simple para determinar la fluidez del polvo podrá caracterizar correcta e íntegramente la amplia variedad de propiedades de fluidez que se manejan en la industria farmacéutica. Por este motivo, se recomienda que el investigador utilice una serie de métodos de ensayo estandarizados para caracterizar los distintos aspectos de la fluidez de polvo, según sea necesario. (USP 30)

### 13.4.1 ÁNGULO DE REPOSO

La determinación del ángulo de reposo es un método que se utiliza en diversas ramas de la ciencia para determinar las propiedades de fluidez de los sólidos. Esta propiedad está relacionada con la fricción entre las partículas o con la resistencia al movimiento que ofrecen las partículas entre sí. Según se ha demostrado, los resultados de las pruebas que miden el ángulo de reposo, varían según el método utilizado. Existen dificultades experimentales debido a la separación del material y a la consolidación o aireación del polvo a medida que se forma el cono. A pesar de estas dificultades, la industria farmacéutica continúa utilizando el método y en la literatura se encuentran ejemplos que demuestran el su valor para predecir posibles problemas durante la fabricación.

El ángulo de reposo se define como el ángulo tridimensional constante (con respecto a la base horizontal) que adopta un montículo de material en forma de cono, en cual se origina mediante alguno de los diversos métodos que se describen someramente a continuación.

**Método Básico para Determinar el Ángulo de Reposo.** La literatura cita varios métodos de ensayo para determinar el ángulo de reposo. Entre ellos, los métodos más comunes para determinar el ángulo de reposo estático se pueden clasificar según las dos variables experimentales que se mencionan a continuación:

- a) La altura del “embudo” a través del cual se hace pasar el polvo puede regularse con relación a la base, o incluso se puede variar su altura a medida que se forma el cono.
- b) La base sobre la cual se forma el cono puede tener un diámetro fijo o se puede dejar que el diámetro del cono de polvo varíe a medida que éste se forma.

**Variantes de los Métodos de Ángulo de Reposo.** Además de los métodos mencionados, la literatura cita las siguientes variantes:

- *Ángulo de reposo drenado:* se calcula dejando que una cantidad del material en exceso colocada sobre una base de diámetro fijo “drene”

desde el recipiente. La formación del cono de polvo en la sabe de diámetro fijo permite determinar el ángulo de reposo drenado.

- *Ángulo de reposo dinámico:* se calcula llenando un cilindro (que tenga una tapa plana y transparente en uno de sus extremos) y rotándolo a la velocidad especificada. El ángulo de reposo dinámico es el ángulo (calculado con respecto a la horizontal) formado por el polvo que fluye. El ángulo interno de fricción cinética está definido por el plano que separa las partículas que se deslizan sobre la capa superior del polvo y aquellas partículas que rotan con el tambor (de superficies rugosa).

**Escala General de Fluidéz para el Ángulo de Reposo.** Si bien la descripción cualitativa de la fluidez del polvo con el método del ángulo de reposo representa variaciones, en la mayor parte de la literatura farmacéutica concuerda con la clasificación de Carr, que figura en la tabla siguiente. La literatura cita ejemplos de formulaciones con ángulo de reposo entre 40° y 50° que se han fabricado con éxito. Si el ángulo de reposo supera los 50°, el flujo es rara vez aceptable para fines de fabricación.

**Tabla Propiedades de Flujo y sus Correspondientes  
Ángulos de Reposo\***

Propiedades el Flujo	Ángulo de Reposo (en grados)
Excelente	25 - 30
Bueno	31 - 35
Adecuado-no se necesita ayuda	36 - 40
Aceptable-puede demorarse	41 - 45
Pobre-es necesario agitar o someter a vibración	46 - 55
Muy pobre	56 - 65
Extremadamente pobre	> 66

\*Carr,R.L.Evaluating Flow Properties of Solids. Chem Eng. 1965, 72, 163-168

**Consideraciones Experimentales sobre el Ángulo de Reposo.** El ángulo de reposo es una propiedad intrínseca del polvo, es decir, varía en función del método que se usó para formar el cono de polvo. La literatura publicada cita los siguientes factores que es necesario considerar:

- El impacto del polvo que cae puede distorsionar el pico del cono de polvo. Esta distorsión se puede reducir al mínimo formando cuidadosamente el cono de polvo.
- El tipo de base sobre la que se forma el cono de polvo altera el ángulo de reposo. Se recomienda formar el cono usando una “base común”, que se obtiene formando el cono sobre una capa de polvo. Esta capa se puede formar usando una base de diámetro fijo con un reborde externo que sobresalga y retenga la capa de polvo sobre la cual se formará el cono.

**Procedimiento Recomendado para el Ángulo de Reposo.** Formar el ángulo de reposo es una base fija con un reborde que contenga una capa de polvo en la base. La base no debe estar sometida a ninguna vibración. Regular la altura del embudo para tomar cuidadosamente un cono de polvo simétrico. Tomar las precauciones necesarias para evitar vibraciones al mover el embudo. Para reducir al mínimo el impacto del polvo que cae sobre la punta del cono, a medida que se forma el cono, mantener el embudo a una altura de 2 y 4 cm del extremo superior del cono. El método no es apropiado si el cono de polvo obtenido es asimétrico o si no es posible reproducir el cono obtenido. Medir la altura del cono y calcular el ángulo de reposo,  $\alpha$ , con la siguiente ecuación:

$$\text{tg}(\alpha) = \frac{\text{altura}}{0.5 \text{ base}}$$

#### 13.4.2 ÍNDICE DE COMPRESIBILIDAD E ÍNDICE DE HAUSNER

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

indirecta de la densidad aparente, el tamaño y la forma, la superficie, el contenido de humedad y la cohesión de los materiales, dado que todos ellos pueden afectar el índice de compresibilidad observado. Los índices de compresibilidad y de Hausner se determinan midiendo el volumen aparente y el volumen por asentamiento de un polvo.

**Método Básico para Determinar el Índice de Compresibilidad y el Índice de Hausner.** Si bien el método para determinar el índice de compresibilidad y el índice de Hausner presenta algunas variantes, el procedimiento básico consiste en medir el volumen aparente sin asentar,  $V_o$ , y el volumen final asentado,  $V_f$ , del polvo que se obtiene luego de golpear suavemente el material hasta que no se observa más cambios en el volumen. Los índices de compresibilidad y de Hausner se calculan de la siguiente manera:

$$\text{Índice de compresibilidad} = 100 \times \left[ \frac{V_o - V_f}{V_o} \right]$$

$$\text{Relación de Hausner} = \frac{V_o}{V_f}$$

Otro procedimiento consiste en calcular los índices de compresibilidad y de Hausner usando valores medidos de densidad aparente ( $\rho_{aparente}$ ) y densidad por asentamiento ( $\rho_{por\ asentamiento}$ ) de la siguiente manera:

$$\text{Índice de compresibilidad} = 100 \times \left[ \frac{\rho_{por\ asentamiento} - \rho_{aparente}}{\rho_{por\ asentamiento}} \right]$$

$$\text{Relación de Hausner} = \left[ \frac{\rho_{por\ asentamiento}}{\rho_{aparente}} \right]$$

Una variante de estos métodos consiste en medir la velocidad de consolidación, en lugar de o además del cambio de volumen que resulta al compactar golpeando suavemente. La tabla siguiente presenta la escala de fluidez aceptada comúnmente para los índice de compresibilidad y de Hausner.

**Tabla Escala de Fluidéz**

<b>Índice de Compresibilidad (%)</b>	<b>Fluidéz</b>	<b>Índice de Hausner</b>
≤ 10	Excelente	1,00 - 1,11
11 – 15	Buena	1,12 - 1,18
16 - 20	Adecuada	1,19 - 1,25
21 - 25	Aceptable	1,26 - 1,34
26 - 31	Pobre	1,35 - 1,45
32 - 37	Muy pobre	1,46 - 1,59
> 38	Extremadamente pobre	> 1,60

**Consideraciones Experimentales sobre los índice de Compresibilidad y de Hausner.** Los índices de compresibilidad y de Hausner no son propiedades intrínseca de los polvos, es decir, varían en función de la metodología empleada. La literatura cita los siguientes factores experimentales que afectan la determinación de (1) el volumen aparente sin asentar,  $V_0$ , (“2) el volumen final asentado,  $V_f$ , (3) la densidad aparente,  $\rho_a$  aparente y (4) la densidad por asentamiento,  $\rho_p$  por asentamiento.

- El diámetro del cilindro usado
- El número de veces que se golpea el polvo para obtener la densidad por asentamiento
- La masa de material empleada en el ensayo
- La rotación de la muestra durante el asentamiento

**Procedimiento Recomendado para Determinar los Índices de Compresibilidad y de Hausner.** Usar una probeta volumétrica de 250 ml y una muestra de prueba de 100 gramos. Se pueden utilizar volúmenes y pesos menores pero debería incluirse una descripción de las variaciones del método con los resultados. Se recomienda emplear el promedio de tres determinaciones.

### 13.6 ENSAYO DESINTEGRACIÓN

Esta prueba sirve para determinar si las tabletas o cápsulas se desintegran dentro del tiempo establecido cuando se las coloca en un medio líquido en las condiciones experimentales que se presentan a continuación. Se requiere el cumplimiento con los límites de desintegración establecidos en las monografías individuales excepto cuando la etiqueta indica que las tabletas o cápsulas están destinadas para su uso en trociscos o para ser masticadas o están diseñadas como formas farmacéuticas de liberación prolongadas o formas farmacéuticas de liberación retardada. Determinar el tipo de unidades que se deben someter a prueba según lo que indique el etiquetado o por observación y aplicar el procedimiento correspondiente a 6 o más unidades de dosificación. A los efectos de esta prueba, la desintegración no implica la disolución completa de la unidad ni de su ingrediente activo. Se define como desintegración completa al estado en el cual los residuos de la unidad, excepto la cubierta insoluble de una cápsula o los fragmentos del recubrimiento insoluble, que permanezcan en el tamiz del aparato de prueba o se adhieran a la superficie inferior del disco, constituyen una masa blanda sin un núcleo firme y palpable.

**Aparato.** El aparato consta de un montaje de canastilla-gradilla, un vaso de precipitados bajo de 1000 mL, con una altura entre 138 mm y 160 mm y con un diámetro interno de 97 mm a 115 mm para el líquido de inmersión, una disposición termostática para calentar el líquido entre 35° y 39° y un dispositivo para evaluar y sumergir la canastilla en el líquido de inmersión a una frecuencia constante entre 29 y 32 ciclos por minutos recorriendo una distancia de no menor de 53 mm y no más de 57 mm. El volumen del líquido en el recipiente es tal que en el punto más alto del recorrido ascendente, la malla de alambre permanece al menor 15 mm por debajo de la superficie del líquido y desciende a no menos de 25 mm desde el fondo del recipiente en el recorrido descendente. En ningún momento debe quedarse sumergida la parte superior del montaje de canastilla-gradilla. El tiempo requerido para el recorrido ascendente es igual al tiempo del recorrido descendente y el cambio de sentido se produce en una

transición suave y no con un movimiento abrupto. El montaje de canastilla-gradilla se mueve verticalmente a lo largo de su eje. No hay un movimiento horizontal significativo ni un movimiento del eje que no sea vertical.

*Montaje de Canastilla-Gradilla.* El montaje de canastilla-gradilla consiste en seis tubos transparentes abiertos en sus extremos, de 77.5 +/- 2.5 mm de longitud cada uno, con un diámetro intermedio de aproximadamente 20.7 mm a 23 mm y una pared de 1.0 mm a 2.8 mm de espesor; los tubos están sostenidos en posición vertical por dos placas, de 88 mm a 92 mm de diámetro y de 5 mm a 8.5 mm de espesor cada una, con seis orificios de 22 mm a 26 mm de diámetro cada uno, equidistantes del centro de la placa y equidistantes entre sí. Debajo de la superficie de la placa inferior, se fija una tela de alambre. De acero inoxidable tramado que posee una trama cuadrada simple con aberturas de 1,8 mm a 2.2 mm y con un diámetro de alambre de 0.57 mm a 0.66 mm. Las piezas del aparato se arman y se sostienen rígidas por medio de tres pernos que pasan a través de las dos placas. Se proporciona un medio adecuado para suspender el montaje de canastilla-gradilla del dispositivo de ascenso y descenso, utilizando un punto de su eje.

El diseño del montaje de canastilla-gradilla se puede variar de alguna forma, siempre que se mantengan las especificaciones para los tubos de vidrio y el tamaño de tamiz de la malla. El montaje de canastilla-gradilla se ajusta a las dimensiones que se encuentran en la figura No. 13.7.1

**Discos.** El uso de discos está permitido exclusivamente cuando está especificado o autorizado en la monografía. Si se especifica en la monografía individual, cada tubo presenta un disco cilíndrico de 9.5 +/- 0.15 mm de espesor y 20.7 +/- 0.15 mm de diámetro. El disco está hecho de un material plástico transparente adecuado, con un peso específico entre 1.18 y 1.20. Cinco orificios paralelos de 2 +/- 0.1 mm se extienden entre los extremos del cilindro. Uno de los orificios está centrado en el eje cilíndrico. Los otros orificios están centrados a 6 +/- 0.2 mm del eje en líneas imaginarias perpendiculares a los extremos del cilindro. La forma trapezoidal es simétrica; sus lados paralelos coinciden con los extremos del cilindro y son paralelos a una línea imaginaria

que conecta los centros de dos orificios adyacentes de 6 mm desde el eje cilíndrico. El lado paralelo del trapecioide en la parte inferior del cilindro tiene un largo de 1.6 +/- 0.1 mm y sus bordes inferiores se encuentran a una profundidad de 1.6 +/- 0.1 mm de la circunferencia del cilindro. El lado paralelo del trapecioide en la parte superior del cilindro tiene un largo de 9.4 +/- 0.2 mm y su centro se encuentra a una profundidad de 2.6 +/- 0.1 mm de la circunferencia del cilindro. Todas las superficies del disco con lisas. Si se especifica el uso de discos en la monografía individual, agregar un disco a cada tubo y hacer funcionar el aparato según se indica en el procedimiento. Los discos se ajustan a las dimensiones que se encuentran en la figura No. 1.

**Procedimiento.** *Tabletas sin cubierta.* Colocar 1 unidad de dosificación en cada uno de los seis tubos de la canastilla y, si se indica, agregar un disco. Hacer funcionar el aparato, usando agua o el medio especificado como el líquido de inmersión; mantener a 37° +/- 2°. Al final del tiempo especificado en la monografía, levantar la canastilla del líquido y observar las tabletas: todas las tabletas se han desintegrado completamente. Si 1 ó 2 tabletas no se desintegran completamente, repetir la prueba con 12 tabletas adicionales. El requisito se cumple si se desintegran no menos de 16 tabletas del total de 18 tabletas analizadas.

### 13.7 ENSAYO FRIABILIDAD DE TABLETAS

La medición de la friabilidad de tabletas complementa otras mediciones de resistencia física tales como la fuerza de ruptura de las tabletas.

Usar un tambor de polímero sintético transparente, con un diámetro interno entre 283 y 291 mm y una profundidad entre 36 y 40 mm, que tenga superficies internas pulidas y que sufra acumulación de estática mínima (ver figura No. 13.7.2).

Un lado del tambor es desmontable. Las tabletas dan vuelcos en cada vuelta del tambor por medio de una proyección curvada, que tiene un radio interno entre 75.5 y 85.5 mm y que se extiende desde el medio del tambor hacia la pared exterior. El diámetro externo del anillo central es entre 24.5 y 25.5 mm. El tambor está sujeto al eje horizontal de un dispositivo que rota a 25 +/- 1 rpm. De

esta manera, en cada vuelta las tabletas ruedan o se deslizan y chocan contra la pared del tambor o entre ellas.

Para tabletas con un peso unitario igual o menos a 650 mg, tomar una muestra de tabletas enteras correspondiente lo más cercano posible a 6.5 g. para tabletas con un peso unitario mayor a 650 mg tomar una muestra de 10 tabletas enteras. Debe quitarse el polvo de las tabletas cuidadosamente antes de realizar la prueba. Pesar con exactitud la muestra y colocarla en el tambor. Hacer girar el tambor 100 veces y retirar las tabletas. Quitar el polvo suelto de las tabletas como lo hizo anteriormente y pesar con exactitud.

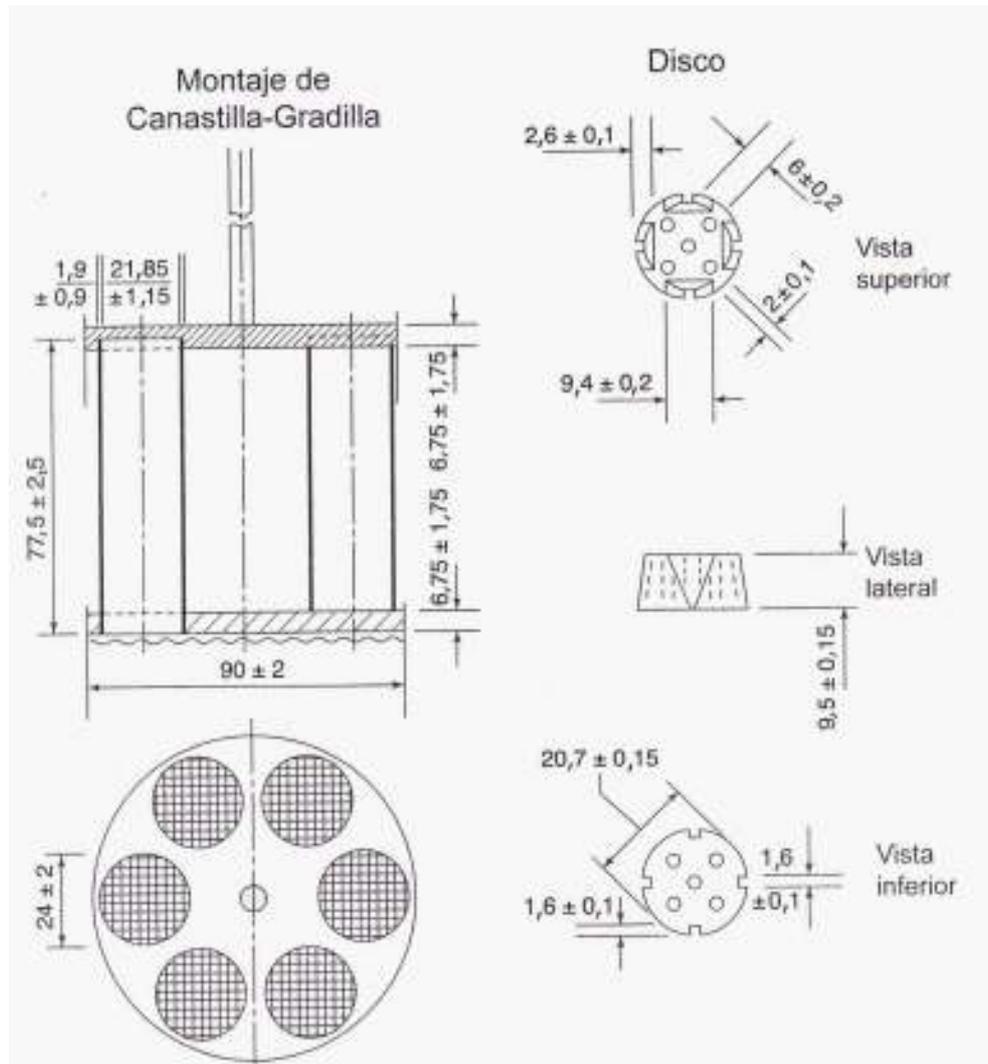
Generalmente, la prueba se realiza una vez. Si se encuentran tabletas claramente agrietadas, segmentadas o rotan en la muestra de tabletas después de la prueba, la muestra no ha pasado la prueba. Si los resultados son difíciles de interpretar o si la pérdida de peso es mayor que el valor esperado, debe repetirse la prueba dos veces y determinar la medida de las tres pruebas. Para la mayoría de los productos se considera aceptable una pérdida media máxima de peso de las tres muestras de no más de 1.0 %.

Si el tamaño o la forma de las tabletas causan una rotación irregular, ajustar la base del tambor de modo que forme un ángulo de aproximadamente  $10^\circ$  con el eje horizontal y las tabletas que no se atasquen cuando quedan una junto a otra, lo que evita que caigan libremente.

Para realizar la prueba con múltiples muestras a la vez, se permite también el uso de tambores con dos proyecciones o un aparato con más de un tambor.

## 13.8 FIGURAS

**Figura No. 13.8.1**  
**Aparato de desintegración**  
(Todas las dimensiones están expresadas en mm)



**Figura No. 13.8.2**  
**Aparato para Determinar la Friabilidad de Tabletas**

