

**INVESTIGACIÓN DEL EFECTO DE LOS PRINCIPALES PARÁMETROS DEL
PROCESO DE GRANULACIÓN VÍA HÚMEDA USANDO LA TECNOLOGÍA DE
ALTO CORTE EN UNA FORMULACIÓN DE METRONIDAZOL TABLETAS 500
mg**



JUAN SEBASTIAN CASTRO RESTREPO

UNIVERSIDAD ICESI

FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES

**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS, PROGRAMA DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA**

SANTIAGO DE CALI, VALLE DEL CAUCA

2019

**INVESTIGACIÓN DEL EFECTO DE LOS PRINCIPALES PARÁMETROS DEL
PROCESO DE GRANULACIÓN VÍA HÚMEDA USANDO LA TECNOLOGÍA DE
ALTO CORTE EN UNA FORMULACIÓN DE METRONIDAZOL TABLETAS 500
mg**

JUAN SEBASTIAN CASTRO RESTREPO

**TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE PREGRADO EN
QUÍMICA FARMACÉUTICA**

DIRECTOR: OSCAR EDUARDO BARBOSA TORRES, M. Sc.

CODIRECTOR: CONSTAIN HUGO SALAMANCA MEJÍA, Ph. D

UNIVERSIDAD ICESI

FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES

**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS, PROGRAMA DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA**

SANTIAGO DE CALI, VALLE DEL CAUCA

2019



APROBADO POR:

Oscar Eduardo Barbosa Torres
Director del Proyecto

Constain Hugo Salamanca Mejía
Co-asesor académico

Carlos Alberto Ramírez Giraldo
Evaluador

RESUMEN

Las compañías farmacéuticas y manufactureras tienen formulaciones definidas con características particulares respecto a otras formulaciones con el mismo principio activo que se encuentran en el mercado. Esto hace que cada una de ellas tenga un comportamiento diferente al momento de establecer unas variables de proceso. Por tanto, el presente proyecto evalúa el efecto de los principales parámetros del proceso de granulación vía húmeda, usando la tecnología de alto corte sobre una formulación de metronidazol tabletas 500 mg. Los parámetros seleccionados para la investigación son el tiempo de aglutinación y mezclado en seco, velocidades del quebrantador y las cuchillas y tiempo de adición del líquido aglutinante. Para esto, se realizó el proceso de granulación vía húmeda empleando el equipo High Shear variando las velocidades descritas anteriormente. Los granulados obtenidos de estas variaciones fueron sometidos al análisis granulométrico y farmacotécnico respectivo que consideró las mediciones de distribución del tamaño de partícula, ángulo de reposo y velocidad de flujo, índice de Carr e índice de Hausner y humedad residual. El diseño experimental implementado fue un diseño factorial completo donde los factores evaluados son las velocidades de cuchillas y quebrantador, mientras que las variables de respuesta la distribución de tamaño de partícula y las densidades aparente y compactada. Una vez procesados los datos por medio del tratamiento estadístico y aplicando el análisis de varianza como criterio de decisión en el software Unscrambler, se obtuvo que no hubo diferencia significativa entre los granulados. Por lo tanto, se concluyó que los granulados fueron reproducibles entre sí.

Palabras clave: Granulación vía Húmeda, high shear, metronidazol, análisis granulométrico.

1. INTRODUCCIÓN

La eficacia y seguridad de un medicamento en comercialización se garantiza a través del cumplimiento de las especificaciones estrictas, fundamentadas en propiedades medidas y observadas del producto a granel durante las etapas de su proceso de fabricación. Estas especificaciones se valoran no solo porque están relacionadas con la calidad del producto,

sino también porque son capaces de detectar diferencias entre lotes que podrían conllevar a consecuencias terapéuticas significativas en una población ¹². En este sentido, el presente trabajo comprende el estudio del efecto de ciertas especificaciones o parámetros requeridos en la etapa de granulación vía húmeda, usando la tecnología de alto corte en una formulación de metronidazol tabletas 500 mg.

En la actualidad se dispone de una gran cantidad de información acerca de cómo encontrar los parámetros, que pueden ser considerados críticos o no, descritos anteriormente para cada operación unitaria en un proceso de fabricación; tanto en los equipos como para un producto en específico. Sin embargo, es importante aclarar que cada compañía farmacéutica y manufacturera tiene una formulación definida y particular diferente a otras formulaciones que se encuentran en el mercado. Esto hace que cada una de ellas tenga un comportamiento diferente al momento de establecer unas variables de proceso.

Por tanto, al definir las variables del proceso de granulación vía húmeda se pretende optimizar el proceso de producción del granulado de metronidazol, usando la tecnología de alto corte en la compañía farmacéutica Tecnoquímicas S.A. Además, se encontrará por medio de un diseño experimental las mejores condiciones de proceso. Esto con el fin de obtener un granulado que permita la obtención de una tableta con un desempeño biofarmacéutico y farmacotécnico superior al de la tableta que se prepara con el granulado actual.

El proceso de granulación es una operación unitaria que consiste en la adhesión forzada entre partículas de menor tamaño (polvos finos) para formar partículas de un tamaño mucho mayor (gránulos o aglomerados). Estos procesos son comúnmente empleados en las industrias alimenticias, agroquímicas, farmacéuticas y mineras, en donde se puede obtener un producto intermedio o listo para su comercialización al cabo de esta etapa.

Una de las razones principales para llevar a cabo la granulación es para la prevención de la segregación de los componentes en una mezcla de polvos debido a la diferencia de tamaño, forma y densidad entre ellos. Al obtener gránulos de composición y dimensión similar se pretende evitar la ocurrencia de este fenómeno que impacta en la distribución de tamaño y la uniformidad de las partículas en la mezcla. Además, se ha demostrado que la fluidez y la

humectabilidad del polvo pueden mejorarse considerablemente ⁵. Otra de las razones para implementar la granulación son las mejoras significativas en las características de compactación y compresión de una mezcla de polvos. Este efecto está asociado, entre otros, a la homogénea distribución del componente aglutinante en el granulo y depende del método utilizado para la producción de un granulo ².

En la actualidad principalmente se usan dos métodos de granulación que son empleados regularmente por las industrias farmacéuticas de productos sólidos, estas comprenden la granulación vía húmeda y la granulación vía seca.

La granulación vía seca es un método que se desarrolla en seco donde la mezcla de partículas de polvo primarias de una formulación, se agregan por medio de un estímulo mecánico equivalente a la aplicación de altas presiones. Esto se puede dar a través de dos procesos, en el primero se formará un lingote o tableton grande, con peso mayor al usual de las tabletas, a raíz de una pre-compresión donde se favorecerá la aparición de interacciones entre partículas. El segundo es la compactación por rodillos y se da mediante el prensado de la mezcla de polvos entre dos rodillos para producir una lámina de calibre determinado. Independiente del proceso empleado se obtendrán productos intermedios los cuales les seguirán los procesos de molienda de los lingotes o laminas respectivamente, y calibración de los gránulos no uniformes para producir un material granular con una distribución de tamaño de partícula deseada. Los polvos finos no granulados se pueden separar y reutilizar para evitar desperdicios. Este método de granulación se contempla como alternativa para la producción de fármacos sensibles a la humedad o los que no compriman según lo esperado después de implementarse la granulación vía húmeda ¹⁴.

La granulación vía húmeda por su parte es la adición de un líquido aglutinante a la mezcla de polvos. El proceso puede ser simple o complejo dependiendo de las características de los componentes a granular, el objetivo final del comprimido deseado y la instrumentación disponible. El líquido aglutinante puede estar compuesto de agua, por solventes orgánicos, una mezcla entre ellos y el uso usualmente de un polímero que se solubiliza en el líquido aglutinante; Respecto a los solventes orgánicos, se están retirando del proceso de granulación debido a su toxicidad y al riesgo de uso. En este sentido, el agua al mezclarse con los polvos

es capaz de formar puentes líquidos que estabilizan los polvos entre sí. Sin embargo, una vez el agua se evapora en el posterior proceso de secado los gránulos formados pueden desmoronarse. En estos casos se incorpora un agente aglutinante a la solución para crear y mantener este vínculo entre las partículas. Muchos tipos de aglutinantes se emplean según el método de granulación o las propiedades de los componentes. Dentro de estos se encuentran los aglutinantes húmedos que solo funcionan en solución, los aglutinantes secos que son polvos pre-procesados que ayudan a unir los ingredientes en la mezcla y los mixtos que sirven para ambos casos ¹⁸. La granulación vía húmeda convencional implica la tecnología de bajo corte, alto corte o lecho fluido ⁹.

En los mecanismos descritos que comprende la granulación vía húmeda se inicia por la humectación. En este primer paso los polvos hacen contacto con la solución aglutinante promoviendo la adhesión entre partículas primarias próximas al seno del líquido, formando así cuerpos que actúan como núcleos para el crecimiento posterior de los gránulos ². A continuación, se produce la etapa de coalescencia o crecimiento donde las partículas pulverulentas parcialmente humedecidas y los núcleos iniciales se unen para conformar gránulos compuestos de varias partículas. Posteriormente existe una consolidación de los gránulos a medida que van creciendo debido a las fuerzas de compactación que les proporciona el agitador en el lecho del recipiente. En esta etapa cabe aclarar que se controla la porosidad del granulado obtenido el cual está relacionado directamente con la dureza y tiempo de disolución de la forma farmacéutica sólida final. Finalmente, puede ocurrir una etapa de desgaste en los gránulos si estos son inherentemente débiles o si ocurre una sobreexposición al secado ⁶.

El criterio de elección para la implementación de un método de granulación varía según las propiedades intrínsecas de los principios activos y excipientes de una formulación, costos de producción y aplicación que se le quiera dar al granulado ¹⁵. Las principales ventajas que ofrece la granulación vía húmeda respecto a la seca son:

1. Se conserva la calidad de la mezcla sin crear incompatibilidades teniendo en cuenta la naturaleza fisicoquímica de los fármacos en cuestión.

2. Los bloques de aire entre partículas se reducen debido a la humectación en el proceso de granulación.
3. La solubilidad de las partículas puede mejorarse a medida que aumenta la naturaleza hidrófila de las partículas hidrófobas.

No obstante, se deben destacar ciertas consideraciones a tener en cuenta al momento de contemplar la posibilidad utilizar este método de granulación.

La vía húmeda es una técnica costosa puesto que su proceso toma una cantidad de tiempo considerable y requiere altos requisitos de mano de obra. Esto sin mencionar que durante las diferentes etapas del proceso de granulación existe una gran cantidad de desperdicio en cuanto al empleo de materia prima. Por otra parte, un fármaco/excipientes sensible a la humedad o termolábil puede presentar problemas de estabilidad durante el proceso. Además, si se desea validar esta etapa se pueden presentar dificultades debido a la multiplicidad de pasos involucrados que comprende ¹⁰.

En el proceso de obtención de gránulos se usan principalmente tres tipos de equipos granuladores para el método de granulación por vía húmeda, dentro de los cuales pueden ser de bajo corte, alto corte o lecho fluido.

La granulación de bajo corte es el método tradicional para hacer gránulos y se utilizan mezcladores de tipo planetario, tornillo, cintas y sigma blade. La mezcla de polvos se introduce en el recipiente del mezclador mientras el impulsor va ejerciendo el proceso de mezcla de los componentes. Después se añade la solución aglutinante y se espera un determinado tiempo para favorecer el desarrollo de los mecanismos de la granulación por vía húmeda. La masa húmeda se transfiere a un granulador (puede ser oscilante) donde se forman los gránulos con un tamaño específico dependiendo de la malla empleada ².

Uno de los beneficios que brinda este tipo de granulación es que el proceso no es tan sensible a los cambios en las características de los componentes de los gránulos. Adicional a esto, el punto final del amasado se puede establecer mediante inspección de la formación de una masa que opone cierta resistencia al ser separada con las manos. Sus desventajas se basan en los múltiples pasos que se requieren para llevarse a cabo todo el proceso, el alto desperdicio

de material debido a la transferencia entre etapas, la necesidad de una amplia variedad de piezas en los equipos y su amplia duración ⁹.

La granulación de alto corte emplea generalmente un recipiente de forma cilíndrica o cónica, un impulsor de tres hélices y un quebrantador auxiliar que puede estar vertical u horizontalmente. Alrededor del recipiente se puede forrar con una chaqueta térmica para elevar o disminuir la temperatura del contenido del recipiente. El impulsor normalmente gira a una velocidad entre 100 a 2000 revoluciones por minuto (rpm). Por otra parte, la función del quebrantador es producir la ruptura de la masa húmeda para favorecer el proceso de coalescencia en los gránulos. Además, también posee la capacidad de distribuir el líquido aglutinante a lo largo de la mezcla de polvos de manera uniforme. La velocidad del quebrantador varía entre 100 a 3000 rpm ⁶.

El funcionamiento del equipo consiste en que los polvos secos se introducen al recipiente para su posterior mezclado por medio del impulsor rotatorio. A continuación, se añade el líquido aglutinante a través de la tapa superior del granulador que puede ser mediante atomización. Mientras se da la formación de la masa húmeda el quebrantador ejerce su función para garantizar un tamaño de granulo homogéneo. El granulado obtenido se descarga en una compuerta de salida para llevarlo a un proceso de secado final ².

Las virtudes características de la tecnología de alto corte respecto a otras radican en el tiempo corto y la optimización del proceso, ya que permite llevar a cabo los procesos de mezcla, amasado y granulación en un solo paso ⁸. Así mismo, permite el empleo de materiales cohesivos, genera alta densificación del granulado y utiliza menos cantidad de líquido aglutinante ⁹.

Al considerar las etapas que se presentan durante el proceso de granulación vía húmeda es evidente que deben existir una serie de aspectos y parámetros a controlar. Esto con el fin de garantizar la robustez del proceso de granulación y del mismo modo, conllevar a la reproducibilidad del granulado con unas propiedades adecuadas para sus posteriores procesos de compresión ¹². Los parámetros a evaluar en este estudio de granulación vía húmeda empleando la tecnología de alto corte son el tiempo de aglutinación y tiempo de mezcla seca, velocidades de las cuchillas y quebrantador, el tiempo de adición del líquido aglutinante y

porcentaje de humedad residual, posterior a los procesos de humectación y aglutinación de la masa húmeda.

Es importante resaltar la importancia de establecer rangos en los parámetros anteriores puesto que su hallazgo proporcionará una base sólida y con fundamentos para la elaboración de un granulado con cualidades deseadas en términos de comprensibilidad, fluidez y parámetros biofarmacéuticos. A su vez, se optimizarán los procesos de producción del granulado lo que impactara directamente en los costos por tiempo de fabricación y material empleado.

2. METODOLOGÍA

2.1 Materiales y equipos

Materiales (Principio activo y excipientes de grado farmacéutico):

- Metronidazol
- Lactosa monohidrato
- Almidón de maíz
- Polivinilpirrolidona (PVP) K-30
- Agua purificada

Equipos:

- Mezclador-granulador High Shear Diosna con recipientes de capacidad de 1 Litro y 2 Litros *
- Horno de secado TKF *
- Balanza (Ohaus PA 323) *
- Bascula (Vibra HJ-K) *
- Apisonador (Tap-2S, Logan, USA)
- Granulador oscilante *
- Tamizador sónico (Advantech, Tecnoquímicas S.A., Colombia) *
- Termobalanza (MB45, Ohaus, USA) *
- Medidor de ángulos de reposo (GTB Granulate Flow Tester, Erweka, Alemania) *

(*) Equipos empleados en las instalaciones de Investigación y Desarrollo de la compañía farmacéutica Tecnoquímicas S.A.

2.2 Proceso de manufactura

Inicialmente y siguiendo el instructivo de fabricación, se pesaron las cantidades correspondientes de las materias primas necesarias para llevar a cabo la preparación de 11 granulados de una formulación de metronidazol. Una vez pesadas y dispensadas, se prosiguió a llevar a cabo la preparación del líquido aglutinante en un recipiente de capacidad adecuada. Este proceso consistió en adicionar el agua purificada al recipiente, y en constante agitación manual se adiciono una parte de la PVP K-30 en pequeñas proporciones hasta observar completa incorporación, con la formación de una solución viscosa, levemente amarilla y transparente.

Por otra parte, se agregó al recipiente (High Shear) de 2 L del mezclador High Shear los componentes descritos por la formulación: Metronidazol, Lactosa monohidrató, Almidón de maíz y la parte restante de la PVP K-30. Seguido a esto se dio inicio a la etapa de mezcla seca, en donde se empleó agitación bajo las siguientes condiciones: Tiempo = 2 minutos, Velocidad de las cuchillas = 600 rpm y Velocidad del quebrantador = 300 rpm. Después de esto, prosiguió la etapa de humectación/aglutinación donde se variaron los parámetros de velocidad de cuchillas y quebrantador según el granulado a elaborar y diseño experimental planteado. La variación de los parámetros se puede observar en la tabla 1.

Tabla 1. Condiciones de los parámetros según el granulado a elaborar.

Número de granulado	Condiciones de los parámetros
1 y 5	Velocidad de cuchillas: 800 rpm Velocidad de quebrantador: 500 rpm
2 y 6	Velocidad de cuchillas: 1200 rpm Velocidad de quebrantador: 500 rpm
3 y 7	Velocidad de cuchillas: 800 rpm Velocidad de quebrantador: 950 rpm
4 y 8	Velocidad de cuchillas: 1200 rpm Velocidad de quebrantador: 950 rpm

9, 10 y 11	Velocidad de cuchillas: 1000 rpm Velocidad de quebrantador: 725 rpm
-------------------	--

Así mismo, en una jeringa de 20 mL acoplada con una manguera corta y al atomizador, se dio inicio a la adición del líquido aglutinante sobre los polvos previamente mezclados en el equipo. Después de cada adición se dejó amasar por 1 min y se continuo con la siguiente adición del líquido aglutinante hasta encontrar experimentalmente el punto de granulación. En este punto se determinó el número total de adiciones del líquido aglutinante, cantidad total en gramos adicionados, tiempo empleado en la adición; y tiempo total de amasado, para cada uno de los granulados.

Una vez obtenida la masa húmeda para cada granulado, se siguió la etapa de calibración por malla #8 y después se llevó a cabo la etapa de secado. Esto último se realizó por medio del equipo estufa de secado T.K.F. aplicando las siguientes condiciones: Temperatura de aire de entrada = 65°C, Tiempo de secado = 40 minutos. Al final de esta etapa la humedad residual de los granulados debe estar entre 0,80% a 1,20% según lo establece el proceso de fabricación de la compañía farmacéutica Tecnoquímicas S.A. Para su determinación se empleó la balanza de humedad con lámpara de halógeno, empleando el método A60 bajo las siguientes condiciones: Peso constante 5 g de granel (previamente tamizado por malla # 20), Temperatura 80°C. Se determinó el resultado en porcentaje de humedad residual y el tiempo empleado de la prueba en minutos para cada granulado como control en proceso.

Finalmente, se realizó la operación de calibración de los granulados secos obtenidos. Para dicho fin, se empleó el granulador oscilante en donde se estableció un nivel de velocidad número 3. Además, se emplearon las mallas #16, #20 y # 24 respectivamente manteniendo el nivel de velocidad constante. Los granulados obtenidos tras esta operación unitaria fueron sometidos a la caracterización de sus parámetros granulométricos y humedad residual.

2.3 Caracterización de parámetros farmacotécnicos en los granulados

La serie de granulados de Metronidazol obtenidos mediante la variación de los parámetros de proceso descritos en el proceso de manufactura se les caracterizo las siguientes propiedades de flujo, compactación y humedad:

- Distribución de tamaño de partícula
- Ángulo de reposo y velocidad de flujo
- Índice de Carr e Índice de Hausner
- Humedad residual

2.3.1 Determinación de distribución de tamaño de partícula

Se utilizó el equipo tamizador sónico advantech de la compañía farmacéutica Tecnoquímicas S.A. para la determinación de la distribución de tamaño de partícula de cada granulado. Se inicio obteniendo el peso de cada tamiz vacío para posteriormente ordenarlos de manera descendente acorde al número de malla como se observa en la tabla 2. Luego se adiciono una muestra de 5,0 g de cada granulado por un tiempo de vibración de 5 minutos, intensidad (sift amplitude) de 4 unidades y sin pulsaciones. Una vez finalizado el tiempo límite, se pesaron nuevamente los tamices para conocer la cantidad en gramos (g) retenida en cada uno de ellos. Este procedimiento se realizó por triplicado para cada granulado.

Tabla 2. Batería de tamices empleados.

Número de malla	Abertura de malla (μm)
20	850
40	425
60	250
80	180
100	150
Base	No aplica

2.3.2 Determinación del ángulo de reposo y velocidad de flujo

En la medición del ángulo de reposo y velocidad de flujo para cada granulado se empleó el equipo determinador de ángulos de reposo GTB Granulate Flow Tester, Erweka. Para esto, se dispuso una cantidad aproximada de 100 gramos del granulado en el embudo del equipo, que posteriormente se dejó fluir a través de la boquilla (apertura de 10 mm) y sin agitación. Este procedimiento se realizó por duplicado para cada granulado. En la tabla 3 se muestran los valores de clasificación en cuanto al parámetro ángulo de reposo en relación a la propiedad de flujo.

Tabla 3. Escala de valores para el ángulo de reposo en relación al flujo.

Propiedad de flujo	Ángulo de reposo (grados)
Excelente	25 – 30
Bueno	31 – 35
Aceptable	36 – 40
Pasable	41 – 45
Escaso	46 – 55
Muy escaso	56 – 65
Muy, muy escaso	> 66

2.3.3 Determinación del índice de Carr e índice de Hausner

La determinación del índice de Carr e índice de Hausner para cada granulado se realizó por medio del equipo Apisonador Tap-2S, Logan ubicado en el laboratorio de Farmacia Industrial de la Universidad ICESI. Para esto, se implementó el método II reportado por la USP 41 – NF 36 del capítulo <616>¹⁹, en el cual se tomaron 50,0 g de cada granulado y se adicionaron en una probeta de 100 mL. Este procedimiento se realizó por duplicado para cada granulado. En la tabla 4 se muestran los valores de clasificación en cuanto a los parámetros índice de Carr e índice de Hausner en relación a la propiedad de flujo.

Tabla 4. Escala de valores para el índice de Carr e índice de Hausner en relación al flujo.

Propiedad de flujo	Índice de Carr (%)	Índice de Hausner
Excelente	≤ 10	1,00 – 1,11
Bueno	11 – 15	1,12 – 1,18
Aceptable	16 – 20	1,19 – 1,25
Pasable	21 – 25	1,26 – 1,34
Escaso	26 – 31	1,35 – 1,45
Muy escaso	32 – 37	1,46 – 1,59
Muy, muy escaso	> 38	$> 1,60$

2.3.4 Determinación de la humedad residual

Por último, se determinó el porcentaje de humedad residual para cada granulado mediante el uso de la termobalanza MB45, Ohaus, con lámpara de luz halógena. La determinación del contenido de humedad se realizó empleando el criterio de finalización A60: peso constante de aproximadamente 5,0 g por granulado previamente tamizado por malla #20 y una temperatura de 80°C. Este procedimiento se realizó por triplicado para cada granulado.

2.4 Tratamiento estadístico

Una vez establecidos los parámetros farmacotécnicos de cada granulado se implementó el tratamiento estadístico por medio del software Unscrambler X. Esto con el fin de establecer si existía diferencia estadísticamente significativa entre los granulados elaborados. Para ello, se aplicó el diseño de experimentos (DOE), específicamente un diseño factorial completo donde se tuvieron como factores las velocidades de las cuchillas y quebrantador. Por otra parte, las variables de respuesta a evaluar en el diseño experimental fueron la distribución de tamaño de partícula ajustado a los rangos más representativos de la población y de menos incertidumbre ($180\mu\text{m} < X < 425\mu\text{m}$), densidad aparente y densidad compactada. En este sentido, el nivel de significancia α fue de 0,05 para evaluar las hipótesis que se mencionan a continuación por medio del análisis de varianza. Teniendo en cuenta lo anterior, se tiene que si el valor estadístico $P \leq \alpha$ existe al menos una asociación estadísticamente significativa de los factores sobre las variables de respuesta para al menos un granulado. Por el contrario, si

el valor estadístico $P > \alpha$ no se puede concluir que exista una asociación estadísticamente significativa de los factores sobre las variables de respuesta para los granulados.

3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las operaciones unitarias implicadas en el proceso de elaboración de los granulados de metronidazol fueron: dispensación, mezclado, granulación, secado y calibración del granulado sin lubricar; cada una de ellas con un fin específico que impacto en cierta medida sobre las propiedades de las materias primas y productos intermedios.

Inicialmente, el proceso de mezcla seca se llevó a cabo en el granulador de alto corte el cual posee un mecanismo de mezclado por convección y corte. Las cuchillas se mueven y empujan el lecho de las partículas pulverulentas alrededor del recipiente a bajas y altas velocidades. Al aumentar las velocidades se produce un movimiento toroide en las partículas donde los efectos centrífugos impactan sobre el lecho ¹. En este punto se estableció experimentalmente que el tiempo de mezcla seca necesario para garantizar la distribución uniforme de los componentes de la formulación era de 2 minutos, a unas condiciones de velocidad de las cuchillas-quebrantador de 600 y 300 rpm respectivamente. Estas condiciones fueron determinadas a partir del conocimiento técnico-científico establecido para el proceso de fabricación del producto de la compañía farmacéutica Tecnoquímicas S.A. La justificación de la elección de estas condiciones puede explicarse a través del comportamiento cohesivo que presentan las materias primas entre ellas, por lo que era necesario emplear altas velocidades en un tiempo suficiente para garantizar el flujo adecuado sobre el lecho. Se ha demostrado que a bajas velocidades la superficie del polvo permanece horizontal, con poca rotación vertical lo que da como resultado un flujo pobre (Régimen “Bumpy”). Por otra parte, el flujo de la mezcla experimenta un régimen “Roping” al aumentar las velocidades del impulsor. En este régimen el polvo es forzado a ir hacia arriba y caer sobre la superficie del lecho, observando un buen flujo del polvo y una adecuada rotación vertical sobre el lecho ¹³. Adicional a esto, el quebrantador se usó con el fin de romper posibles aglomerados entre partículas disminuyendo el fenómeno de segregación en la mezcla.

Seguido a esto se realizó el proceso de granulación vía húmeda mediante la adición del líquido aglutinante sobre el lecho del polvo. En este punto se determinó principalmente el tiempo de adición del líquido aglutinante y el tiempo de aglutinación de la masa húmeda. En la tabla 5 se pueden observar los tiempos de adición del líquido aglutinante y tiempos de aglutinación obtenidos para cada granulado.

Tabla 5. Resultados del tiempo de adición del líquido aglutinante y tiempo de aglutinación de la masa húmeda para cada granulado.

Número de granulado	Tiempo de adición del líquido aglutinante (s)	Tiempo de aglutinación de la masa húmeda (min)
1	30,4	2,01
2	29,2	2,02
3	27,6	2,04
4	33,4	2,01
5	32,9	2,07
6	28,9	2,02
7	30,6	2,03
8	28,3	2,01
9	32,5	2,05
10	30,4	2,03
11	30,5	2,02
Promedio	30,4	2,03

La importancia de establecer estos tiempos durante la operación radica en que afectan de manera directa sobre los diferentes procesos que se van dando simultáneamente en la granulación vía húmeda. Estos procesos son la humectación y nucleación, consolidación y crecimiento, y la ruptura y/o atrición. Estos tiempos se pueden relacionar a su vez con las velocidades de adición del líquido aglutinante y de aglutinación. Acorde a esto, se pueden clasificar como parámetros críticos de la granulación debido a que las variaciones de los mismos pueden determinar la rapidez y predominio de los procesos ¹⁷. Lo dicho anteriormente se ha evidenciado en diferentes estudios donde se ha evaluado el efecto de

estos parámetros cualquiera que sea la naturaleza del polvo, líquido aglutinante o demás condiciones de operación. En estos, se ha demostrado que las transiciones entre los diferentes procesos dependen del líquido aglutinante utilizado y del entorno creado en el mezclador ¹⁶. Por tanto, los tiempos establecidos tienen un impacto considerable en la distribución del líquido aglutinante sobre la mezcla de polvos y la formación misma de los gránulos, incluyendo la distribución de tamaño de partícula, porosidad, redondez y resistencia ⁷.

Por otro lado, hay que tener en cuenta que las partículas en una muestra de polvos no necesariamente son iguales entre ellas, sino que por el contrario están compuestas por una variedad de formas y tamaños. Esto hace que puedan verse afectadas ciertas propiedades como lo son la fluidez, la desintegración, la compresión del granulado y velocidad de disolución en las tabletas. Por esta razón, la determinación de la distribución de tamaño de partícula (DTP) se realiza para obtener información sobre los rangos de tamaños de un conjunto de partículas ³. De esta manera, permite evaluar el comportamiento reológico del granulado.

Los resultados obtenidos para las distribuciones de tamaño de partícula se observan en la tabla 6 para cada granulado. Es importante contrastar el hecho de que para cada granulado se obtuvieron desviaciones estándar bajas. Lo anterior da a entender que el proceso por el cual se determinó la DTP es reproducible en cada granulado y también la reproducibilidad del proceso de fabricación de cada uno de los 11 granulados. Por otra parte, se evidencia el comportamiento de cada granulado en las figuras 1 a 11 donde se puede dar una idea de los anchos de distribución acorde al peso retenido por tamiz en cada granulado. Estas gráficas junto con las de porcentaje retenido y acumulado (Tabla 11) son de consideración para el análisis debido a que, gracias a su interpretación se pueden obtener valores centrales que expliquen de manera general y completa la DTP en una muestra.

Tabla 6. Resultados de la distribución de tamaño de partícula para cada granulado.

Registro del peso neto de cada tamiz con la cantidad retenida de granulado												
Peso promedio (g) retenido por tamiz												
Número de granulado	Colector < 100		Tamiz 100/80		Tamiz 80/60		Tamiz 60/40		Tamiz 40/20		Tamiz > 20	
Rango	< 150 µm		150 – 180 µm		180 – 250 µm		250 – 425 µm		425 – 850 µm		> 850 µm	
Medida	Peso promedio (g)	Coefficiente de variación										
1	0,3433	8,91	0,0833	42,14	0,6133	1,87	2,9000	3,84	1,0900	3,17	0,0333	91,89
2	0,5700	7,02	0,1500	64,27	0,7800	5,59	2,4400	1,88	1,0433	8,59	0,0633	9,16
3	0,6667	19,80	0,1300	27,77	0,8633	3,72	2,5267	3,32	0,7200	13,68	0,0367	31,33
4	0,6800	27,47	0,0767	19,95	0,9400	7,37	2,3267	0,25	0,7500	6,11	0,0500	34,60
5	0,7533	13,10	0,1133	35,66	0,9700	1,03	2,4333	2,91	0,6933	7,11	0,0467	12,42
6	0,8133	5,11	0,0700	24,71	0,9667	2,15	2,3700	3,04	0,7200	7,35	0,0267	43,07
7	0,7900	4,38	0,1667	44,21	1,1367	2,03	2,4033	2,71	0,5367	10,27	0,0200	0,00
8	0,6867	6,73	0,1500	33,33	0,9300	3,88	2,4333	3,34	0,7833	5,16	0,0333	17,42
9	0,8133	1,88	0,1267	39,70	0,9867	1,16	2,3233	1,63	0,7067	2,16	0,0533	21,58
10	0,8000	6,96	0,1167	26,22	0,8433	2,47	2,2633	2,18	0,9333	4,06	0,0400	43,25
11	0,8100	8,90	0,1500	35,27	0,8700	1,15	2,2600	0,00	0,8900	3,89	0,0367	15,80

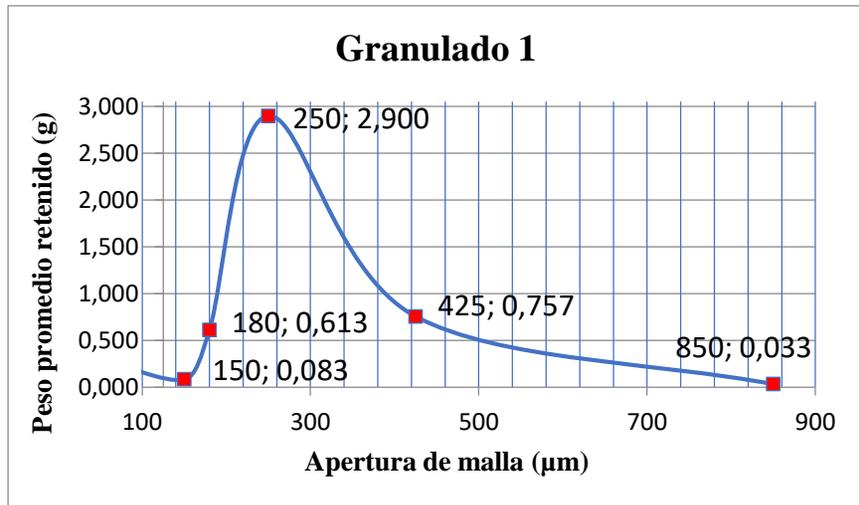


Figura 1. Distribución de tamaño de partícula del granulado 1

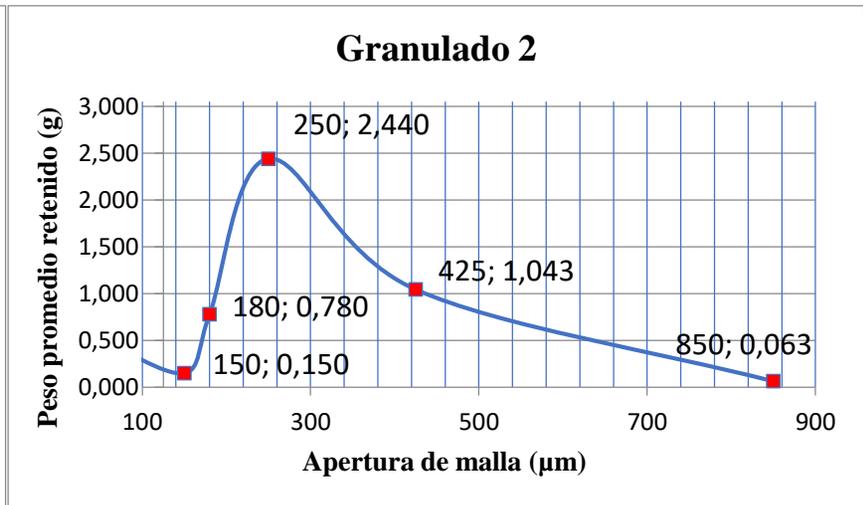


Figura 2. Distribución de tamaño de partícula del granulado 2

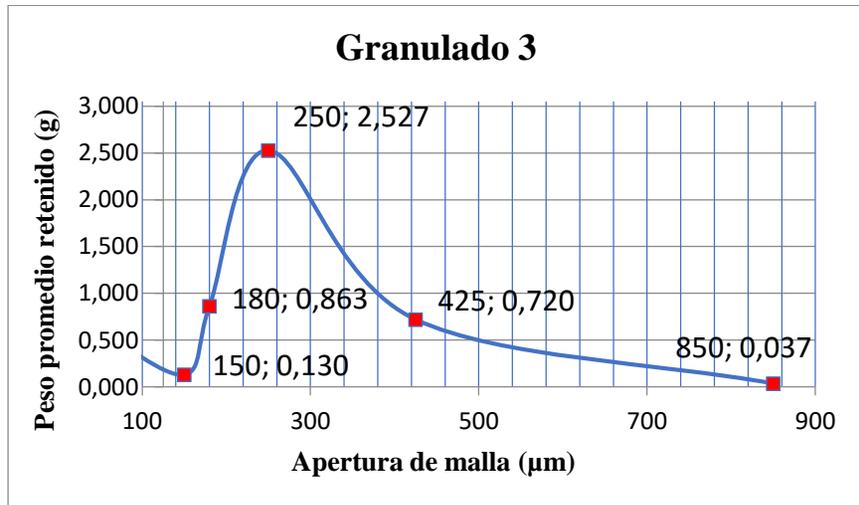


Figura 3. Distribución de tamaño de partícula del granulado 3

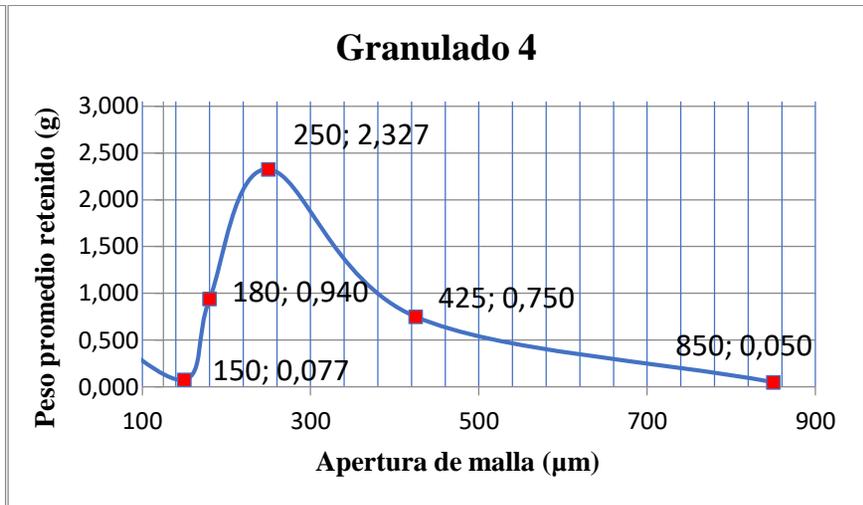


Figura 4. Distribución de tamaño de partícula del granulado 4

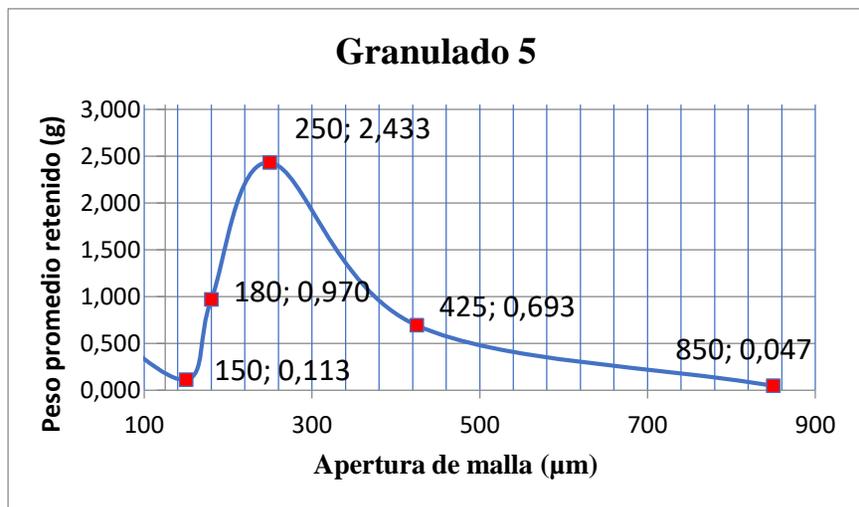


Figura 5. Distribución de tamaño de partícula del granulado 5

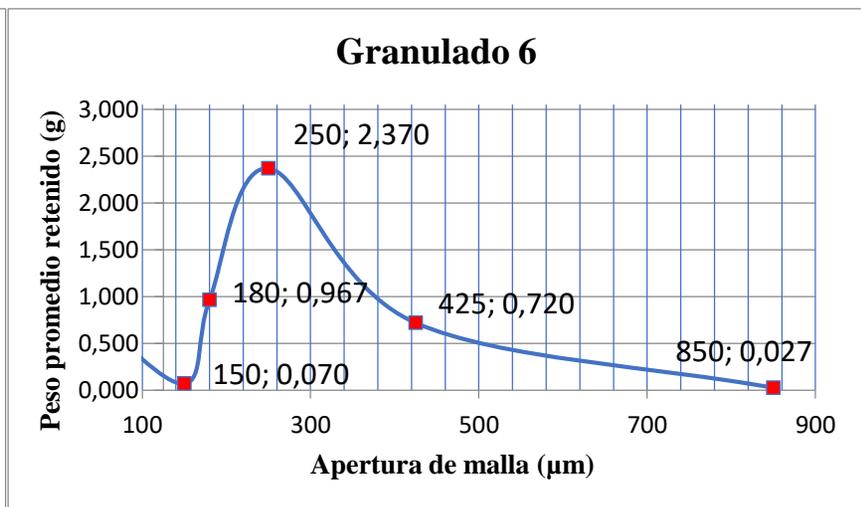


Figura 6. Distribución de tamaño de partícula del granulado 6

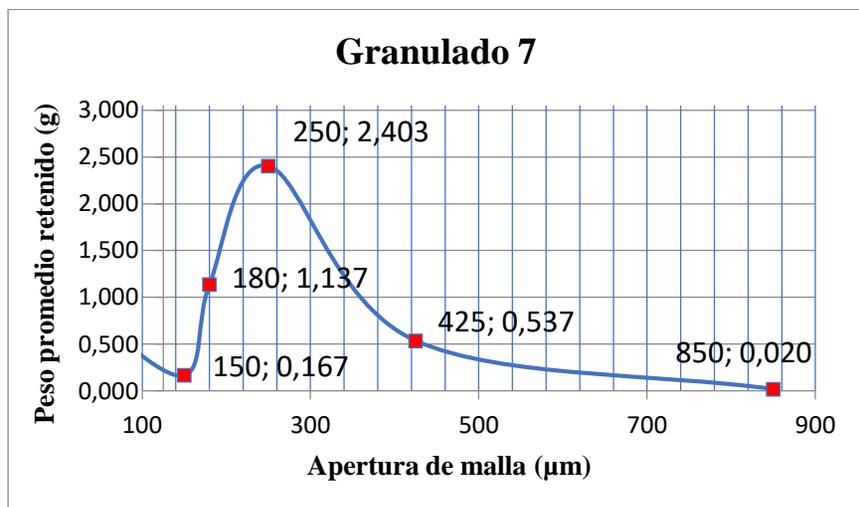


Figura 7. Distribución de tamaño de partícula del granulado 7

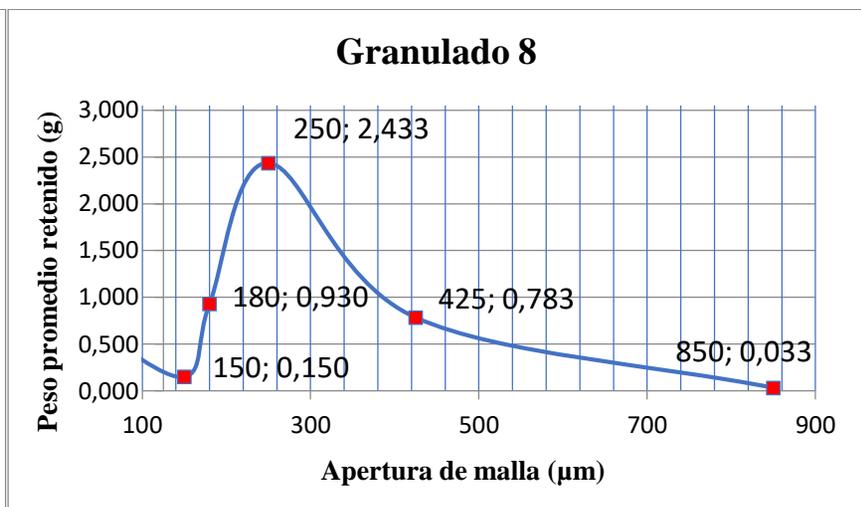


Figura 8. Distribución de tamaño de partícula del granulado 8

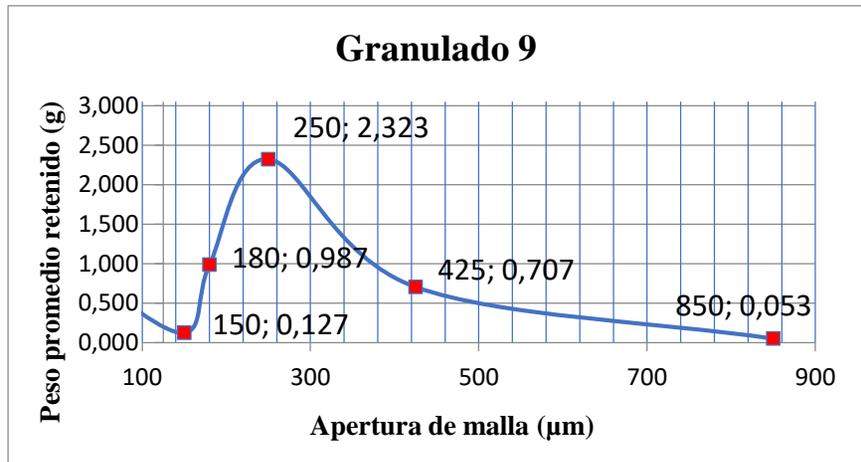


Figura 9. Distribución de tamaño de partícula del granulado 9

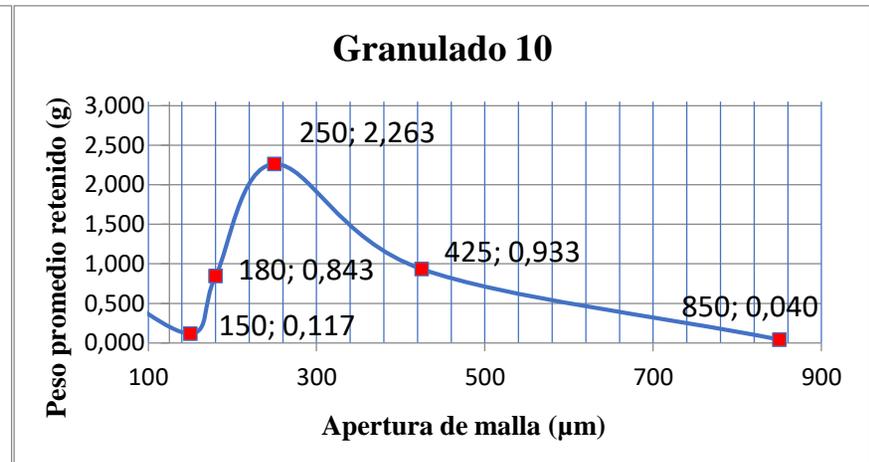


Figura 10. Distribución de tamaño de partícula del granulado 10

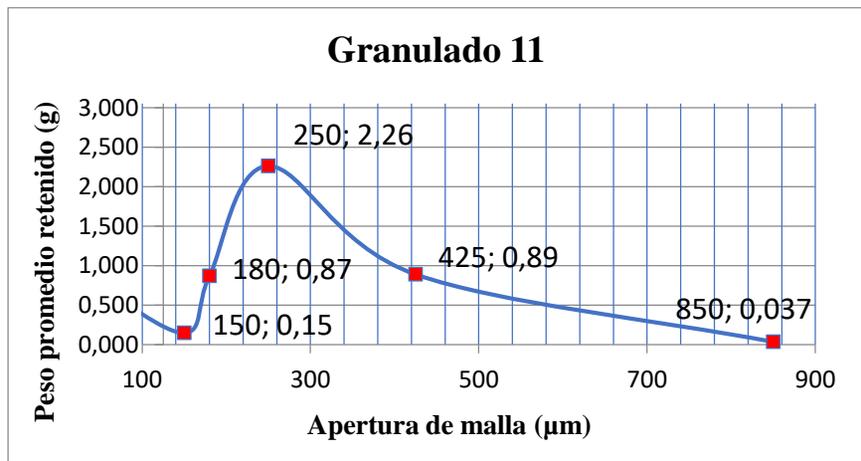


Figura 11. Distribución de tamaño de partícula del granulado 11

Tabla 7. Resultados de los valores centrales para cada granulado.

Número de granulado	Diámetro aritmético (μm)	Diámetro geométrico (μm)	Valor D10 (μm)	Valor D50 o diámetro mediano (μm)	Valor D90 (μm)
1	216	196	153	213	324
2	214	184	34	211	352
3	200	171	30	203	314
4	202	171	27	203	325
5	197	166	25	200	313
6	195	163	24	200	313
7	187	158	24	193	267
8	200	170	28	202	321
9	195	163	24	198	315
10	202	168	24	203	340
11	199	165	24	201	334

En cada una de las gráficas obtenidas se puede observar como cada granulado exhibe un comportamiento unimodal. Además, en todos los granulados se obtuvo mayor cantidad de masa en la relación de tamiz 60/40 (250–425 μm) denotando un comportamiento similar. Sin embargo, al tomar en consideración los valores centrales reportados en la tabla 7 se demuestra que el granulado con la distribución más estrecha fue el primero; de acuerdo al rango determinado por los valores D. Estos valores son de uso común para describir los anchos de distribución basándose en el rango donde se encuentran las partículas finas y gruesas de la distribución. En este sentido, el D10

representa el diámetro donde el 10% de la masa está compuesta por partículas de un diámetro menor que ese valor. El D50 es el diámetro de partícula donde el 50% de la masa es menor a este valor y el otro 50% mayor al mismo. El D90 representa el diámetro donde el 90% de la masa está compuesta por partículas de un diámetro menor que ese valor. Así mismo, el primer granulado fue el que presentó una menor cantidad de partículas finas en comparación a los demás granulados. Esto le confiere menor grado de cohesión entre sus partículas lo que conlleva a un mejor flujo, evidenciándose en los demás factores granulométricos. Así mismo, se reportaron los diámetros aritmético y geométrico respectivamente. En donde el aritmético indica la media de los diámetros de partícula presentes en la distribución y el geométrico representa el diámetro donde la muestra está representada por una distribución logarítmica ⁴. No obstante, estos dos últimos valores centrales no tienen suficiente relevancia en el análisis debido a que solo definen una posición puntual en la gráfica, mas no caracterizan adecuadamente la distribución como si lo hacen los valores D.

A continuación, se determinaron y reportaron los resultados de los índices de Carr, Hausner y voluminosidad en la tabla 8. Acorde a los conceptos establecidos, se tiene que la mayoría de los granulados presentaron propiedades de flujo aceptables a excepción de los granulados 1 y 5. Estos granulados en particular se elaboraron con base en unos niveles bajos de velocidades de cuchillas y quebrantador. Por consiguiente, se favorecieron los procesos de crecimiento y consolidación de los gránulos conllevando una baja cohesividad y un mejor flujo entre sus partículas. Esto se puede observar en la figura 12 donde los granulados 1 y 5 se encuentran por debajo de la línea que delimita las propiedades de flujo entre los conceptos bueno–aceptable. El concepto de voluminosidad por su parte nos indica el volumen que ocupa cada granulado a un peso de muestra constante. Los resultados para este concepto muestran una similitud en cuanto a la compactación de las partículas en todos los granulados.

Tabla 8. Resultados de voluminosidad, índice de Carr e índice de Hausner para cada granulado.

Resultado final de las propiedades reológicas de cada uno de los granulados											
Número de granulado	Densidad aparente (g/mL)			Densidad compactada (g/mL)			Voluminosidad (mL/g)	Índice de Hausner	IH concepto	Índice de Carr (%)	IC concepto
Medida	Densidad promedio (g/mL)	Desviación estándar	CV	Densidad promedio (g/mL)	Desviación estándar	CV					
1	0,580	0,001	0,122	0,681	0,001	0,208	1,73	1,175	Bueno	14,90	Bueno
2	0,584	0,005	0,848	0,695	0,006	0,916	1,71	1,190	Aceptable	15,98	Aceptable
3	0,583	0,005	0,850	0,697	0,006	0,914	1,72	1,196	Aceptable	16,37	Aceptable
4	0,563	0,004	0,629	0,672	0,014	2,104	1,78	1,195	Aceptable	16,29	Aceptable
5	0,568	0,005	0,872	0,672	0,012	1,790	1,76	1,183	Bueno	15,49	Bueno
6	0,581	0,006	0,974	0,695	0,006	0,916	1,72	1,195	Aceptable	16,34	Aceptable
7	0,582	0,004	0,608	0,691	0,001	0,102	1,72	1,187	Aceptable	15,79	Aceptable
8	0,576	0,006	1,106	0,692	0,002	0,307	1,74	1,202	Aceptable	16,78	Aceptable
9	0,574	0,009	1,603	0,693	0,001	0,102	1,74	1,207	Aceptable	17,18	Aceptable
10	0,579	0,000	0,000	0,701	0,000	0,000	1,73	1,211	Aceptable	17,40	Aceptable
11	0,570	0,006	0,992	0,688	0,005	0,720	1,75	1,206	Aceptable	17,09	Aceptable

Nota: El concepto emitido en esta tabla relacionado con los resultados de los índices de Hausner (IH) y de Carr (IC), se fundamentó en la clasificación reportada en el capítulo 1174 de la USP 41 NF-36 ¹⁹.

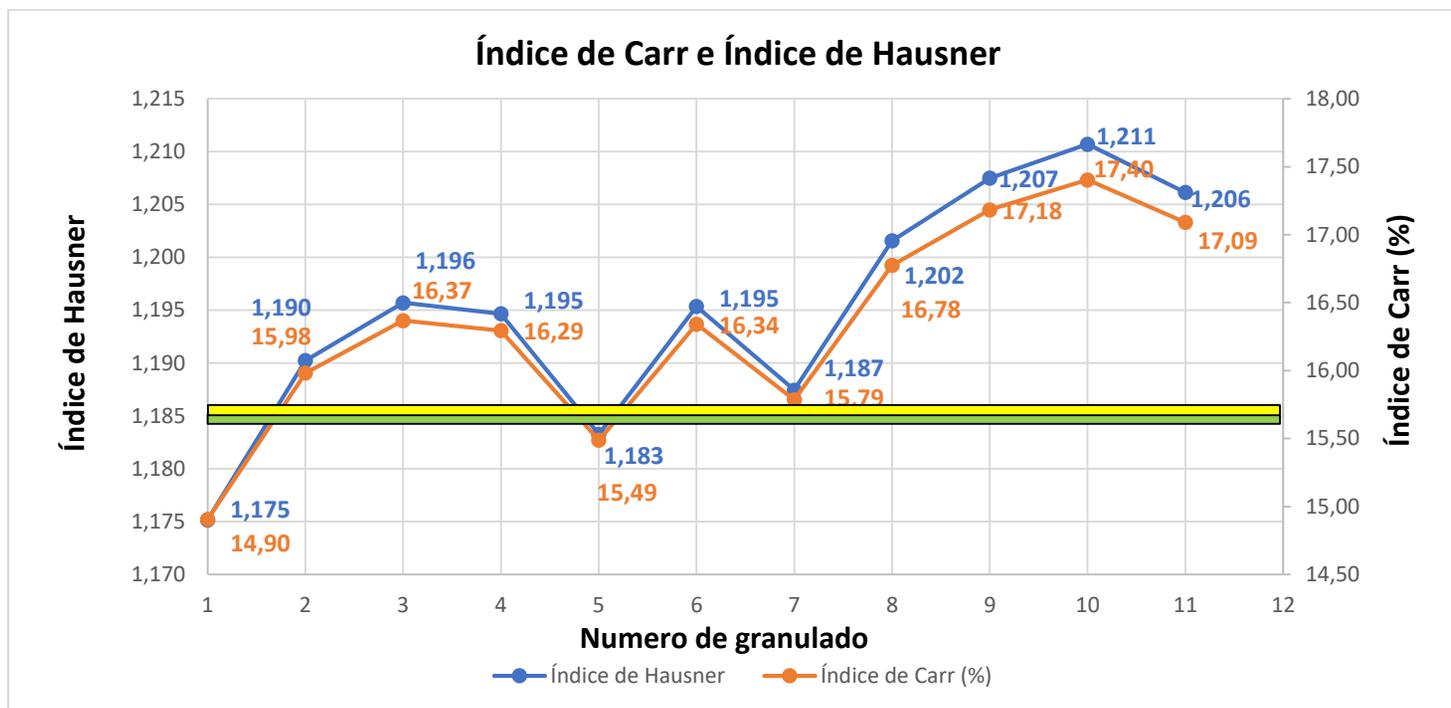


Figura 12. Índice de Carr e índice de Hausner para cada granulado

Posteriormente, se registraron los resultados del ángulo de reposo y velocidad de flujo para cada granulado en la tabla 9. Los valores del ángulo de reposo fueron relacionados acorde al concepto de la tabla 3 logrando clasificar cada granulado en cuanto a sus propiedades de fluidez. El concepto dado para los granulados es que tuvieron una propiedad de flujo aceptable. La velocidad de flujo por su parte, es el tiempo requerido para que fluya una cantidad de masa determinada. En la figura 13 se tiene la relación entre ambos factores para cada granulado. En este caso, se tiene que a mayores valores de ángulo de reposo la velocidad de flujo es menor para cada granulado, y viceversa. Esto es debido a la poli-dispersión en términos de forma y tamaño de cada uno de los gránulos formados.

Tabla 9. Resultados del ángulo de reposo y velocidad de flujo para cada granulado.

Número de granulado	Velocidad de flujo (g/s)			Ángulo de reposo (°)			Concepto Ángulo de reposo
Medida	Velocidad de flujo promedio (g/s)	Desviación estándar	CV	Ángulo de reposo promedio (°)	Desviación estándar	CV	
1	10,25	0,212	2,070	37,5	0,141	0,377	Aceptable
2	10,05	0,071	0,704	36,55	0,495	1,354	Aceptable
3	10	0,283	2,828	37,35	0,495	1,325	Aceptable
4	9,55	0,212	2,221	37,95	0,212	0,559	Aceptable
5	10	0,000	0,000	37,35	0,354	0,947	Aceptable
6	10,2	0,000	0,000	35,95	0,071	0,197	Aceptable
7	10,1	0,141	1,400	36,25	0,636	1,756	Aceptable
8	10,05	0,071	0,704	37,3	0,566	1,517	Aceptable
9	10,05	0,071	0,704	38,25	0,212	0,555	Aceptable
10	10,05	0,212	2,111	38	0,283	0,744	Aceptable
11	10,05	0,071	0,704	37,2	0,141	0,380	Aceptable

Nota: El concepto emitido en esta tabla relacionado con los resultados del Ángulo de reposo, se fundamentó en la clasificación reportada en el capítulo 1174 de la USP 41 NF-36¹⁹.

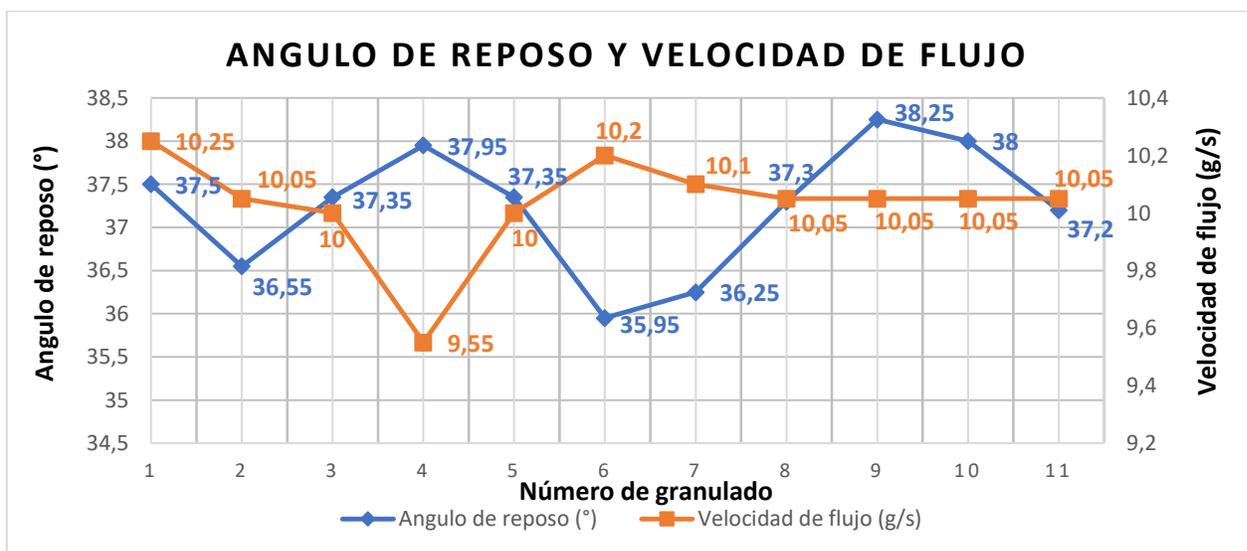


Figura 13. Relación entre el ángulo de reposo y velocidad de flujo para cada granulado

Lo anterior también se puede evidenciar al graficar los índices de Hausner y Carr junto con la velocidad de flujo para cada granulado. En las figuras 14 y 15 se tiene la relación que a menor valor para los índices de Hausner y Carr, mayor velocidad de flujo presentara el granulado. Esto es coherente debido a que a menores valores de índices las propiedades de flujo serán mejores a comparación de un granulado con problemas de empaquetamiento.

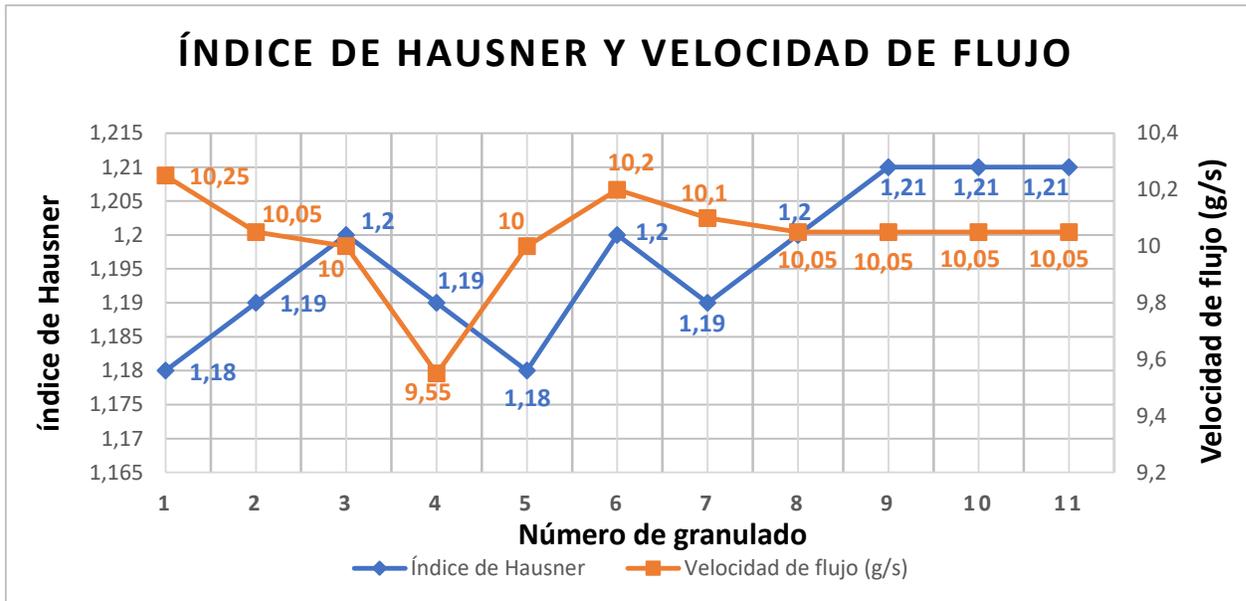


Figura 14. Relación entre el índice de Hausner y velocidad de flujo para cada granulado

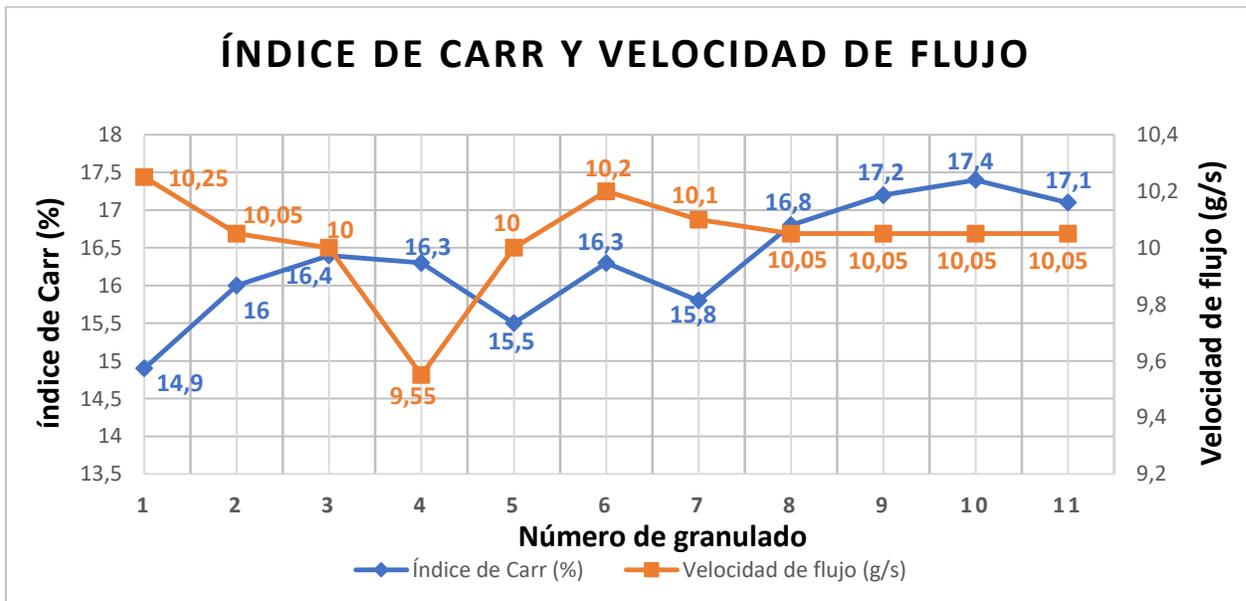


Figura 15. Relación entre el índice de Carr y velocidad de flujo para cada granulado

Las humedades residuales para cada granulado se registraron en la tabla 10, como control en proceso y posterior a la operación de calibración del granulado seco. En estos valores se obtuvieron desviaciones estándar mínimas dando a entender que el proceso de secado en la determinación de la humedad residual fue reproducible.

Tabla 10. Resultados de la humedad residual para cada granulado.

Número de granulado	Humedad residual (%)			
Medida	Humedad residual como control en proceso (%)	Humedad residual promedio (%)	Desviación estándar	CV
1	1,040	1,460	0,020	1,370
2	0,920	1,607	0,012	0,719
3	0,800	1,300	0,020	1,538
4	0,940	1,267	0,031	2,412
5	1,100	1,327	0,031	2,303
6	0,880	1,227	0,012	0,941
7	0,940	1,227	0,031	2,491
8	0,840	1,260	0,020	1,587
9	1,020	1,367	0,031	2,235
10	0,800	1,353	0,042	3,076
11	0,840	1,440	0,020	1,389

En la figura 16 están representados los valores de humedad residual con sus desviaciones estándar para cada granulado. Además, se puede observar que cada valor se encuentra cercano entre sí; a pesar de las variaciones implementadas para su elaboración. Esto es otro indicativo que muestra que los procesos de formación de los granulados y secado fueron homogéneos y los procesos de la interacción con el ambiente para llegar al contenido de humedad en equilibrio fueron similares entre granulados. Es importante la determinación de la humedad residual de un granulado debido a que es un indicativo de la capacidad de compresibilidad del mismo.

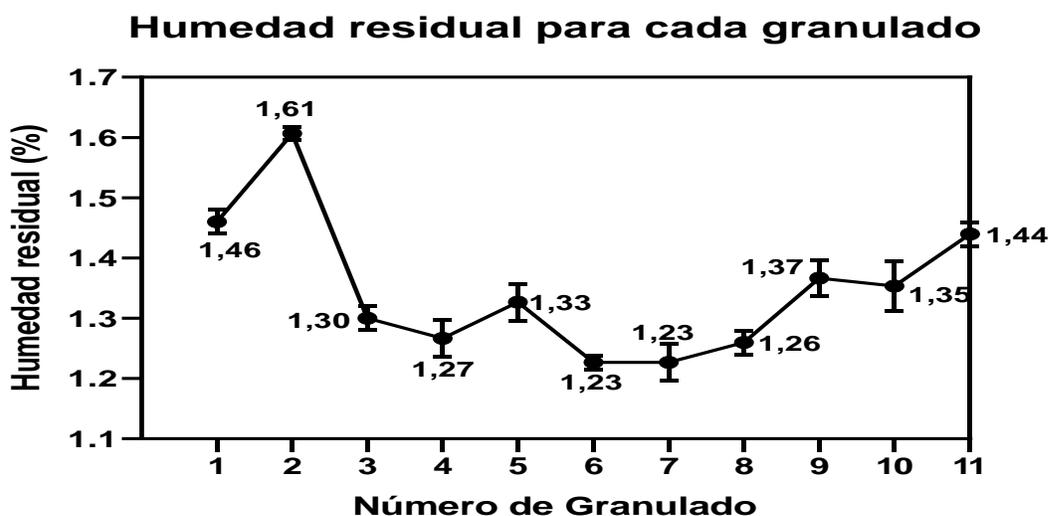


Figura 16. Humedad residual para cada granulado.

Finalmente, el análisis estadístico fue llevado a cabo a partir del software Unscrambler X donde se implementó un diseño factorial completo. Este tipo de diseño permite el estudio de los factores (velocidad de cuchillas/quebrantador) a diferentes niveles sobre las variables de respuesta. Para este estudio se definieron los efectos de cada factor como cambios observados en las variables de respuesta debido a un cambio en las velocidades de los factores. Además, para saber si los efectos eran estadísticamente significativos se realizó el análisis de varianza²⁰. Los resultados del análisis estadístico se pueden evidenciar en las figuras 41, 44 y 47. En ellas se puede observar de manera general que el cambio en los niveles de los factores no tuvo un efecto significativo sobre las variables del rango de distribución de tamaño de partícula establecido para el estudio ($180\mu\text{m} < X < 425\mu\text{m}$), densidad aparente y compactada. Lo anterior se confirma a nivel estadístico cuando consideramos los valores estadísticos P obtenidos para cada efecto evaluado. Al comparar el nivel de significancia α de 0,05 con los valores P estos últimos son superiores en cada análisis. Lo que permite concluir que no hay evidencia de que exista una asociación estadísticamente significativa de los factores sobre las variables de respuesta para los 11 granulados evaluados. Es decir, la velocidad de las cuchillas y quebrantador no influye en la distribución de tamaño de partícula, densidad aparente y compactada de los granulados obtenidos. Al menos para los niveles de velocidades planteadas en la metodología para la formulación de metronidazol tabletas 500 mg.

4. CONCLUSIONES

Se logro evaluar el efecto de los principales parámetros del proceso de granulación vía húmeda usando la tecnología de alto corte sobre la formulación de metronidazol tabletas 500 mg de la compañía farmacéutica Tecnoquímicas S.A.

Inicialmente, se determinaron experimentalmente los tiempos promedio de mezcla seca y aglutinación de la masa húmeda para la formulación de metronidazol, los cuales pueden considerarse como parámetros críticos de proceso. En el caso de la mezcla seca se alcanzó la distribución uniforme de los componentes de la formulación para el tiempo de 2 minutos. En la aglutinación se alcanzó experimentalmente el punto de granulación de la masa húmeda para un tiempo promedio de 2 minutos. En este punto, la masa al ser forzada a pasar a través de la malla #8 forma gránulos húmedos de consistencia adecuada, como se obtuvieron en el proceso.

Respecto a la adición del líquido aglutinante, se estableció experimentalmente el tiempo promedio de adición el cual fue de 30,4 segundos. La importancia de establecer este tiempo es que es considerado como un parámetro óptimo para favorecer el desarrollo de los procesos de granulación. Se recomienda emplear en futuras investigaciones el sistema de medición de torque para evaluar la influencia de este parámetro sobre los procesos en mayor detalle.

Finalmente, el efecto de los niveles implementados en las velocidades de las cuchillas y quebrantador, sobre el rango de distribución de tamaño de partícula definido ($180\mu\text{m} < X < 425\mu\text{m}$), densidad aparente y compactada no es significativo para los granulados obtenidos. Por tanto, se puede concluir que los rangos de velocidades de las cuchillas y quebrantador comprendidos en este estudio se pueden implementar en condiciones de fabricación para la formulación de metronidazol tabletas 500 mg, obteniendo un granulado reproducible a pesar de las variaciones. Además, se podrían reducir costos en cuanto al uso del equipo mezclador – granulador high shear. A pesar de esto, se determinó que los granulados 1 y 5 fueron los mejores en términos de fluidez para los rangos de velocidades de cuchillas y quebrantador de 800 rpm y 500 rpm respectivamente.

5. AGRADECIMIENTOS

Agradezco profundamente a Dios por darme la oportunidad de compartir experiencias que me han permitido crecer a nivel personal y profesional. A mis padres y Angela, por ser los artífices de los valores primordiales que me caracterizan como persona: amor, honestidad, humildad y perseverancia. Siempre estuvieron en todo momento a lo largo de mi recorrido brindándome su apoyo incondicional aún en las peores circunstancias. Por tal motivo, no existen palabras para describir tal agradecimiento.

También agradezco a la universidad Icesi por brindarme una educación de excelente calidad, y con ello permitirme reconocer mis habilidades frente a los retos que vendrán.

A su vez, quiero agradecer profundamente al tutor y colega Oscar Eduardo Barbosa Torres. El acompañamiento que me brindo a lo largo de este trayecto fue demasiado significativo para mi crecimiento personal y profesional. A Constain Salamanca por acogerme como co-asesor. A la empresa Tecnoquímicas por brindar el espacio e insumos para el cumplimiento de los objetivos. Al personal de las instalaciones por las enseñanzas adquiridas del entorno laboral.

Finalmente, a mis compañeros por el apoyo incondicional. La amistad es un valor que pocos ofrecen por lo que quiero resaltar la importancia de cada uno de ustedes en mi vida.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alkhatib, A. The Study of Mixing and Initial Granule Formation During High Shear Granulation of Pharmaceutical Powders. The University of Western Ontario. (2015). Recuperado de: <https://pdfs.semanticscholar.org/ba63/cbf7037f396bbe15c5114eb1a462ed6a63e0.pdf>
2. Aulton, M. *Farmacología: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas*. Leicester, Reino Unido. Segunda edición. Editorial Churchill Livingstone, 363-379 (2004).
3. Brittain, H. Particle-Size Distribution, Part I: Representations of Particle Shape, Size, and Distribution. *Pharmaceutical Physics*, 38-45 (2001).
4. Brittain, H. Particle-Size Distribution, Part III: Determination by Analytical Sieving. *Pharmaceutical Physics*, 56-64 (2002).
5. Cavinato, M. High shear wet granulation: process understanding and scale up.

- Universidad de Padua, Italia. (2011). Recuperado de: http://paduaresearch.cab.unipd.it/3335/1/Tesi_PHD_def.pdf.
6. Chirkot, T. *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*. London, Reino Unido. Segunda edición. Taylor & Francis Group, 7–60, 229–234 (2005).
 7. Chitu, T. Oulahna, D. Hemati, M. Wet granulation in laboratory-scale high shear mixers: Effect of chopper presence, design and impeller speed. *Powder Technology*, **206**(1-2), 34-43. (2011). Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2010.07.016>
 8. Cid Albornoz, R. S. Condiciones operacionales críticas en el escalado a producción en la granulación de alto corte, en la formulación de paracetamol. Universidad Austral, Chile. (2006). Recuperado de: <http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2006/fcc568c/doc/fcc568c.pdf>.
 9. Jannat, E., Arif, A. Al, Hasan, M., & Bin, A. Granulation techniques & its updated modules. *The Pharma Innovation Journal*, **5**(10), 134–141 (2016).
 10. Kara, D. D., Tippavajhala, V. K., & Kulyadi, G. P. A Review on Manufacturing of Tablets by Using Various Granulation Techniques. *Journal of Global Pharma Technology*, **10**(9), 5–10 (2017).
 11. Lachman, L., & Lieberman, H. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. India: CBS Publishers & Distributors (2009).
 12. Lionberger, R. A., Lee, S. L., Lee, L., Raw, A., & Yu, L. X. Review Article Quality by Design : Concepts for ANDAs. *The AAPS journal*, **10**(2), 268–276 (2008).
 13. Logan, R. Briens, L. Investigation of the effect of impeller speed on granules formed using a PMA-1 high shear granulator. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **38**, 1394 –1404 (2012).
 14. Monterroso, M. Diseño de investigación de la evaluación de los procesos de granulación y compresión en la fabricación de tabletas de carbonato de calcio 600 mg utilizando herramientas de calidad para determinar el proceso más eficiente que permita aumentar la productividad. Universidad de San Carlos, Guatemala. (2014). Recuperado de: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/08/08_1421_Q.pdf.
 15. Ochoa, L., Igartua, M., Hernández, R., Gascón, A., & Pedraz, J. Granulación por fusión en mezcladores. *VITAE*, **13**(1), 40–47 (2006).
 16. Saleh, K. Vialatte, L. Guigon, P. Wet granulation in a batch high shear mixer. *Chemical*

Engineering Science, **60**(14), 3763–3775. (2005). Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.ces.2005.02.006>

17. Sandoval, P. Preformulación de tabletas de diclofenaco sódico de liberación extendida del tipo matriz hidrofílica y estudio de la cinética de liberación en medios de disolución biorrelevantes. Universidad Nacional de Colombia. (2013). Recuperado de: <http://www.bdigital.unal.edu.co/39493/1/PlinioASandovalHernandez.2013.pdf>
18. Tousey, M. D. The Granulation Process 101 Basic Technologies for Tablet Making. *Pharmaceutical Technology*, 8–13 (2002).
19. *United States Pharmacopeia and National Formulary* (USP 41-NF 36). Vol. 4 y 5. Rockville, (MD). United States Pharmacopeial Convention; (2018).
20. (2019). *Minitab 18 Support*.

7. ANEXOS

ANEXO 1: Resultados de la distribución de tamaño de partícula expresados en % retenido y acumulado por tamiz

Tabla 11. Continuación de los resultados de distribución de tamaño de partícula expresados en la tabla 6 para cada granulado.

% Retenido						
Número de granulado	Colector < 100	Tamiz 100/80	Tamiz 80/60	Tamiz 60/40	Tamiz 40/20	Tamiz > 20
Rango	< 150 µm	150 – 180 µm	180 – 250 µm	250 – 425 µm	425 – 850 µm	> 850 µm
Medida	% Retenido	% Retenido	% Retenido	% Retenido	% Retenido	% Retenido
1	7,26	1,76	12,97	61,31	16,00	0,70
2	11,29	2,97	15,46	48,35	20,67	1,25
3	13,49	2,63	17,46	51,11	14,57	0,74
4	14,10	1,59	19,49	48,24	15,55	1,04
5	15,04	2,26	19,36	48,57	13,84	0,93

6	16,38	1,41	19,46	47,72	14,50	0,54
7	15,63	3,30	22,49	47,56	10,62	0,40
8	13,69	2,99	18,54	48,50	15,61	0,66
9	16,23	2,53	19,69	46,37	14,11	1,06
10	16,01	2,33	16,88	45,30	18,68	0,80
11	16,15	2,99	17,34	45,05	17,74	0,73
% Acumulado						
Número de granulado	Colector < 100	Tamiz 100/80	Tamiz 80/60	Tamiz 60/40	Tamiz 40/20	Tamiz > 20
Rango	< 150 µm	150 – 180 µm	180 – 250 µm	250 – 425 µm	425 – 850 µm	> 850 µm
Medida	% Acumulado	% Acumulado	% Acumulado	% Acumulado	% Acumulado	% Acumulado
1	7,26	9,02	21,99	83,30	99,30	100,00
2	11,29	14,27	29,72	78,07	98,75	100,00
3	13,49	16,12	33,58	84,69	99,26	100,00
4	14,10	15,69	35,18	83,41	98,96	100,00
5	15,04	17,30	36,66	85,23	99,07	100,00
6	16,38	17,79	37,25	84,97	99,46	100,00
7	15,63	18,93	41,42	88,98	99,60	100,00
8	13,69	16,68	35,22	83,72	99,34	100,00
9	16,23	18,76	38,46	84,83	98,94	100,00
10	16,01	18,35	35,22	80,52	99,20	100,00
11	16,15	19,14	36,48	81,53	99,27	100,00
Nota: Se acumula desde el colector hacia la malla 20.						

Granulado 1: % Retenido por tamiz

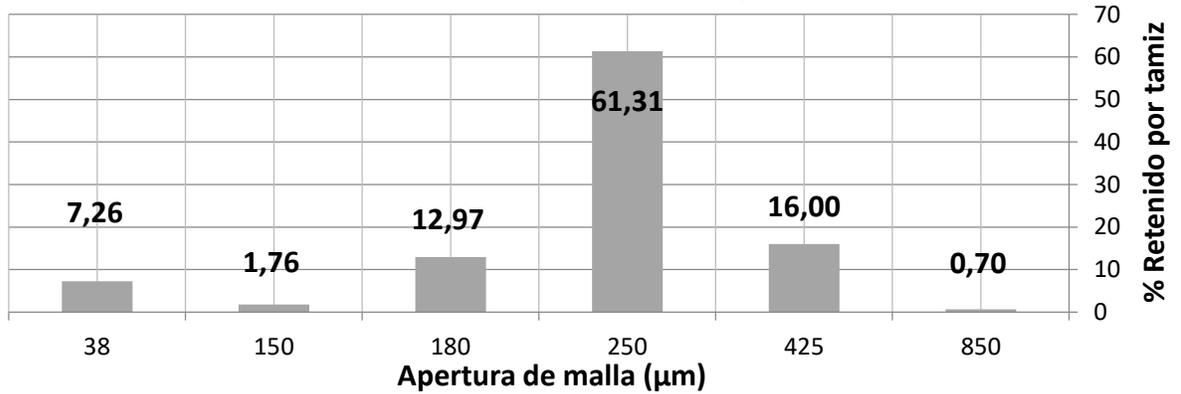


Figura 17. Porcentaje retenido por tamiz para el granulado 1

Granulado 2: % Retenido por tamiz

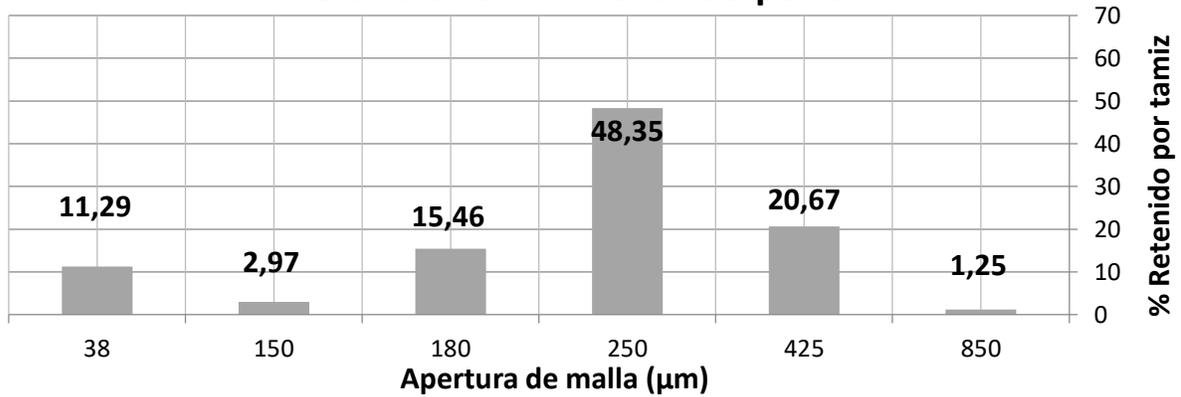


Figura 18. Porcentaje retenido por tamiz para el granulado 2

Granulado 3: % Retenido por tamiz

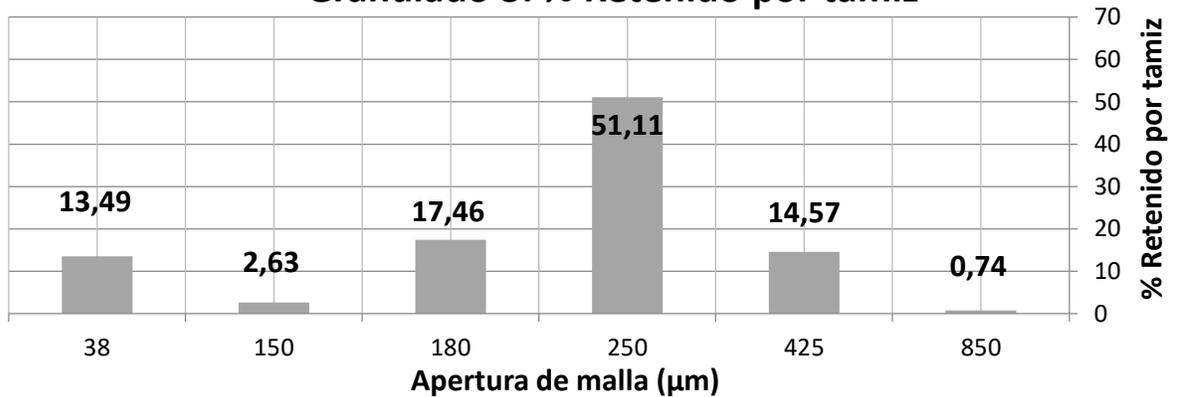


Figura 19. Porcentaje retenido por tamiz para el granulado 3

Granulado 4: % Retenido por tamiz

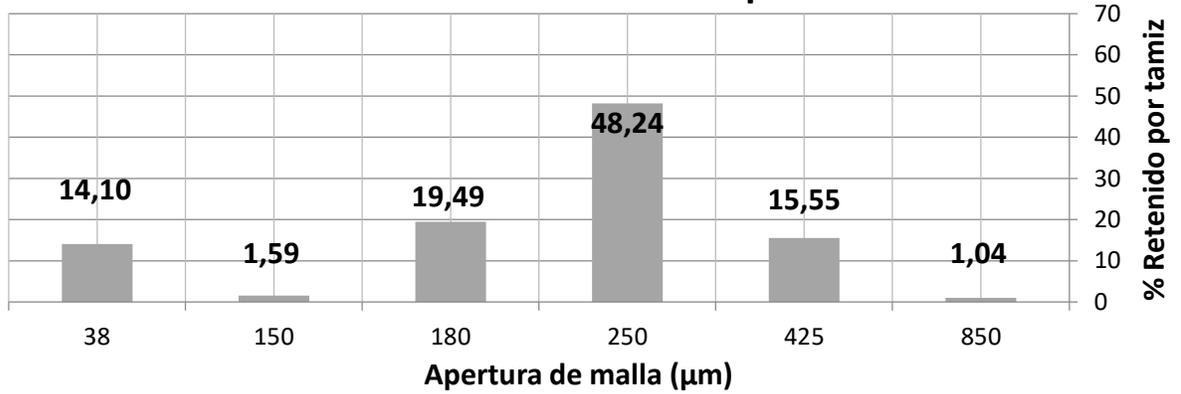


Figura 20. Porcentaje retenido por tamiz para el granulado 4

Granulado 5: % Retenido por tamiz

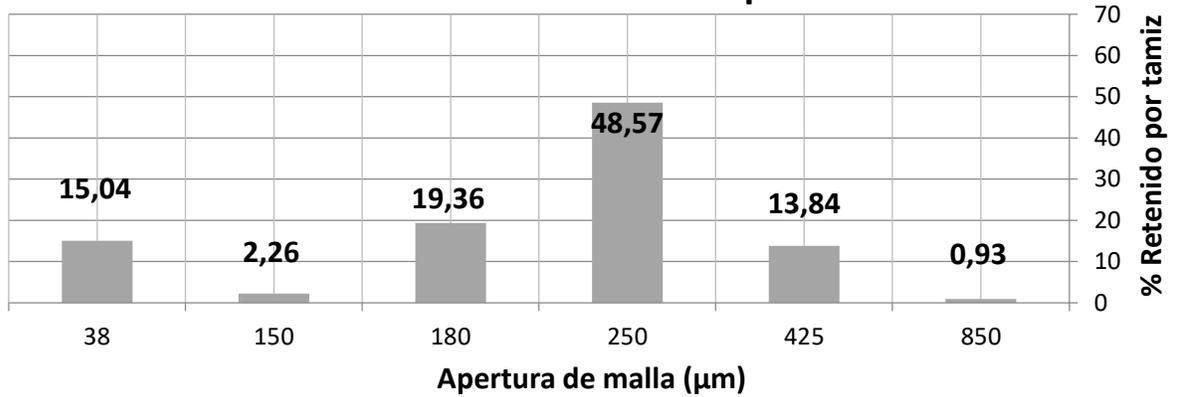


Figura 21. Porcentaje retenido por tamiz para el granulado 5

Granulado 6: % Retenido por tamiz

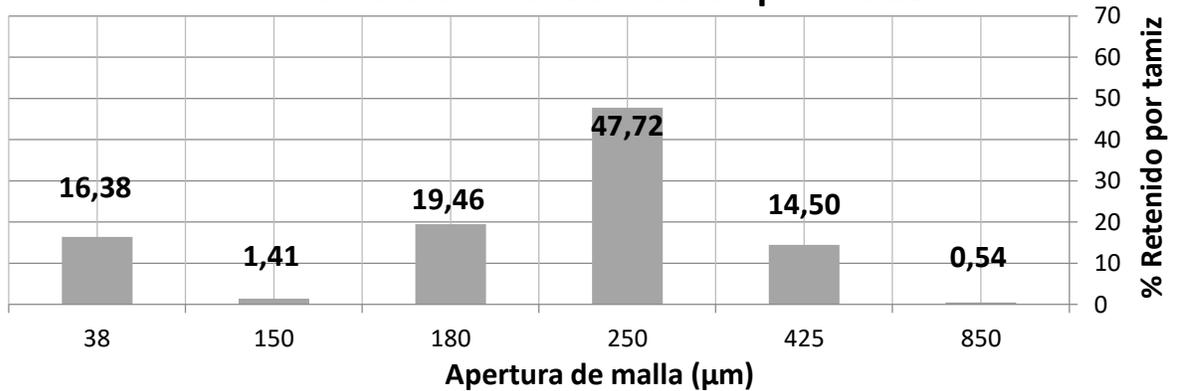


Figura 22. Porcentaje retenido por tamiz para el granulado 6

Granulado 7: % Retenido por tamiz

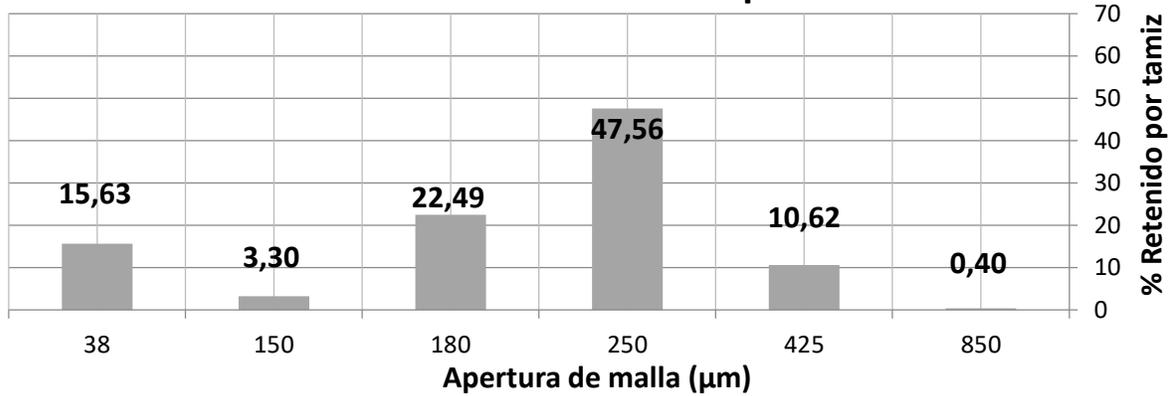


Figura 23. Porcentaje retenido por tamiz para el granulado 7

Granulado 8: % Retenido por tamiz

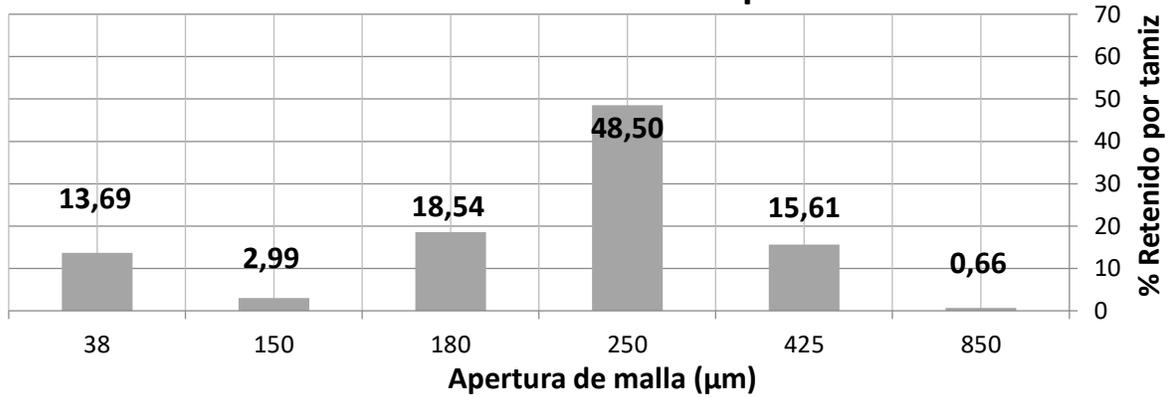


Figura 24. Porcentaje retenido por tamiz para el granulado 8

Granulado 9: % Retenido por tamiz

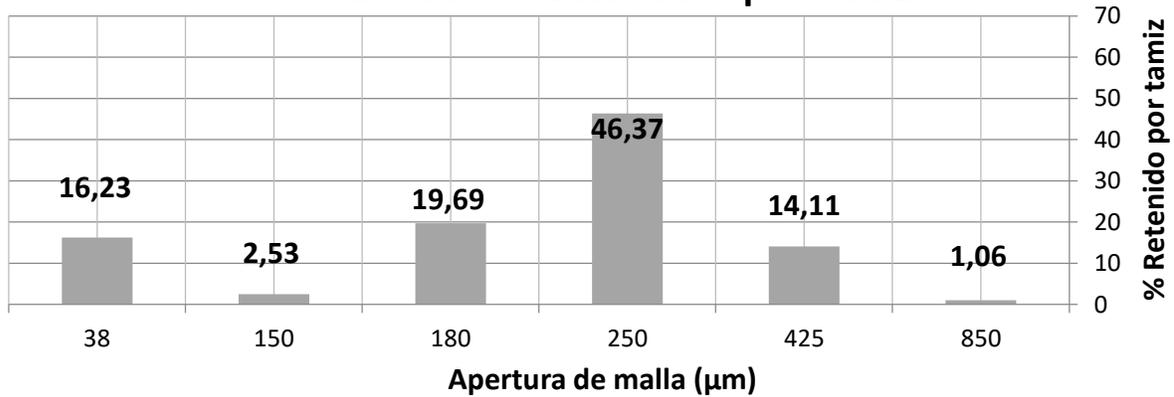


Figura 25. Porcentaje retenido por tamiz para el granulado 9

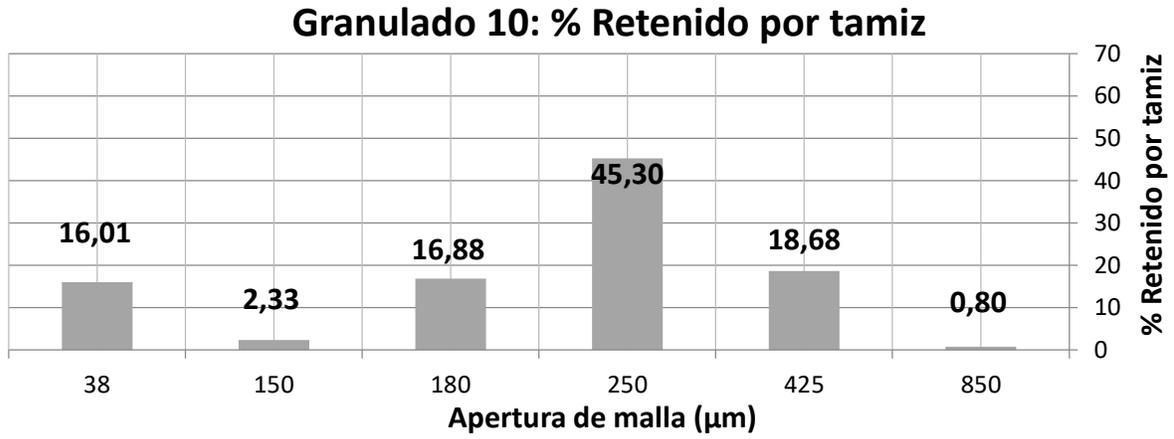


Figura 26. Porcentaje retenido por tamiz para el granulado 10

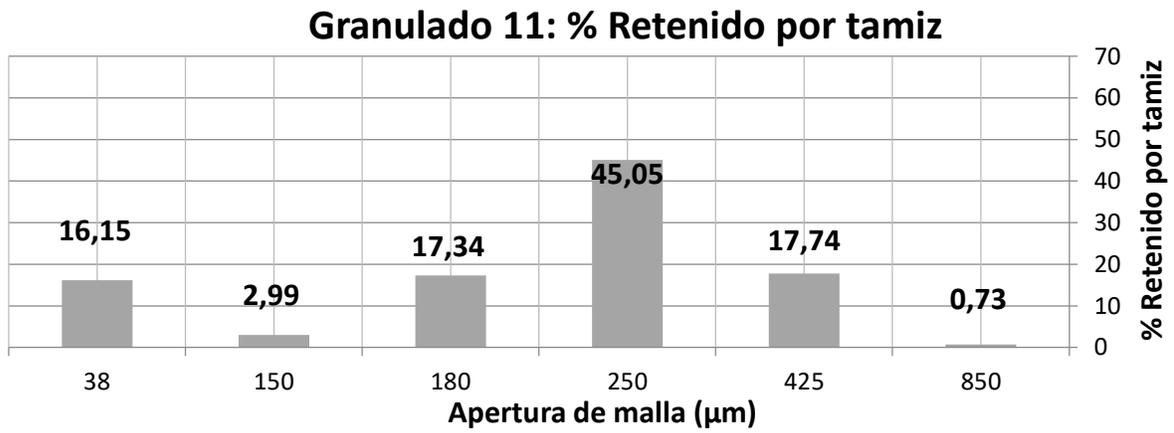


Figura 27. Porcentaje retenido por tamiz para el granulado 11

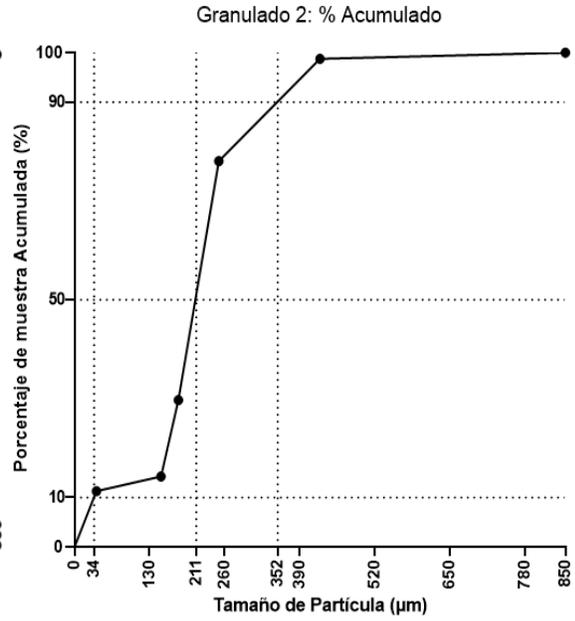
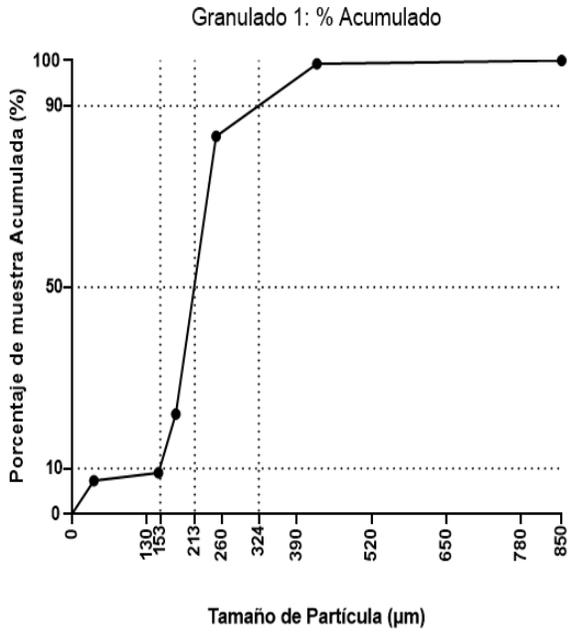


Figura 28. Porcentaje acumulado granulado1 **Figura 29.** Porcentaje acumulado granulado2

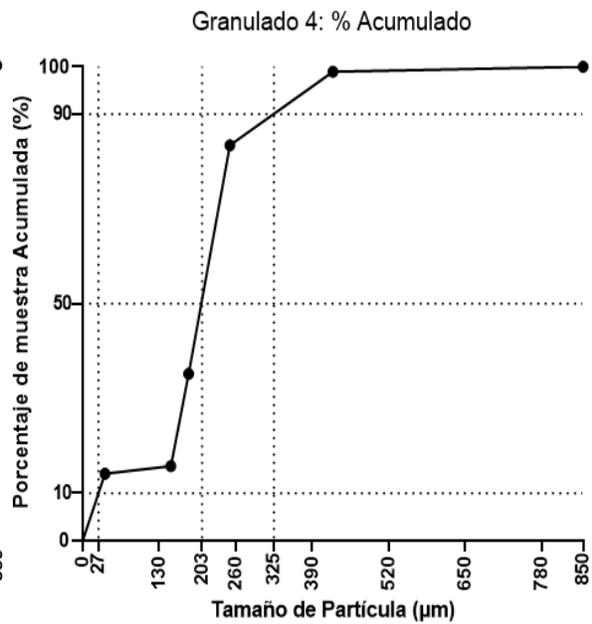
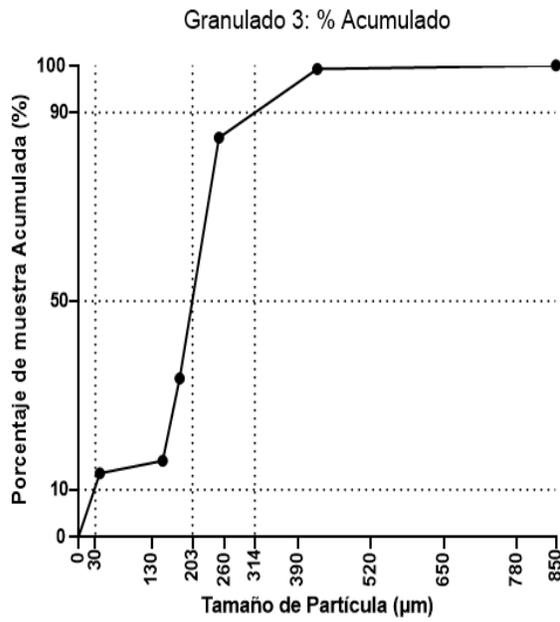


Figura 30. Porcentaje acumulado granulado3 **Figura 31.** Porcentaje acumulado granulado4

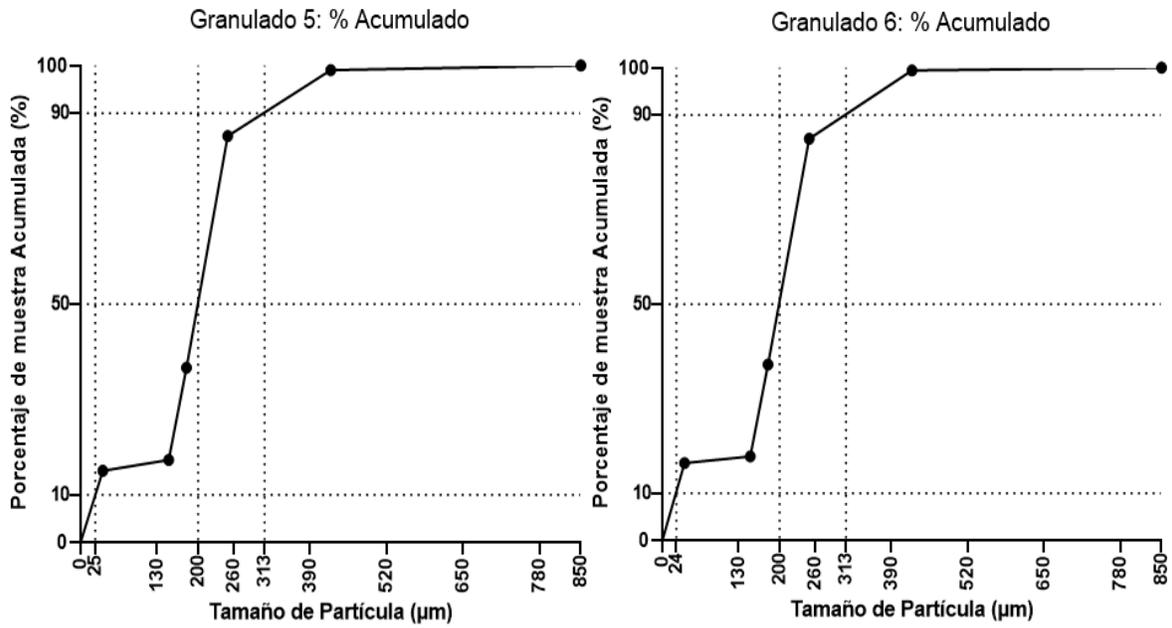


Figura 32. Porcentaje acumulado granulado5 **Figura 33.** Porcentaje acumulado granulado6

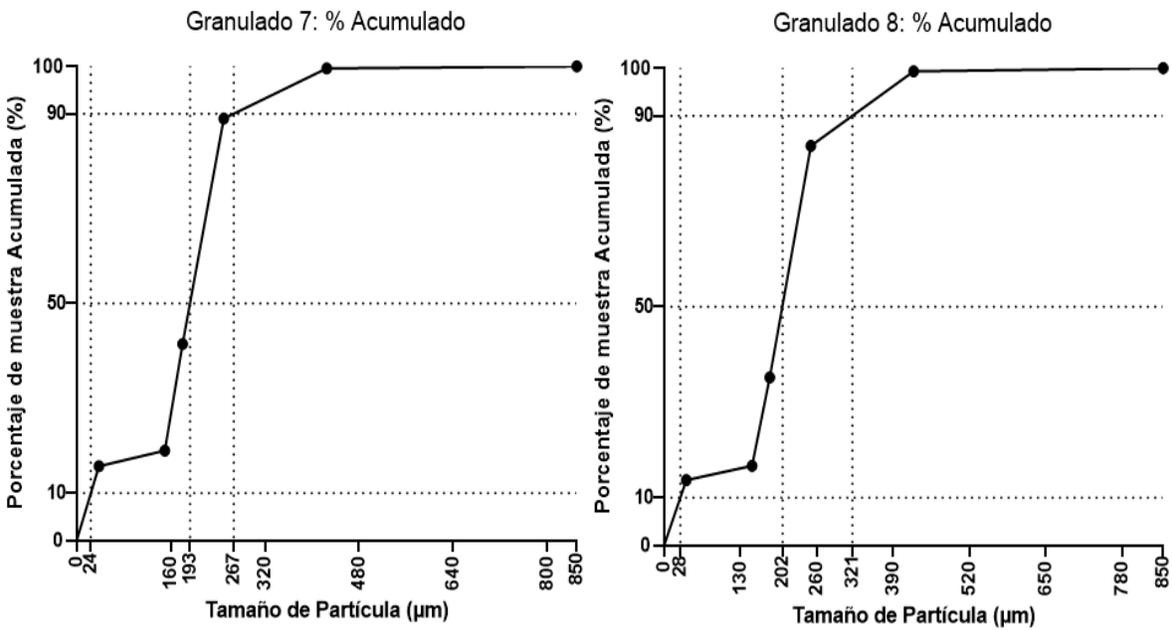


Figura 34. Porcentaje acumulado granulado7 **Figura 35.** Porcentaje acumulado granulado8

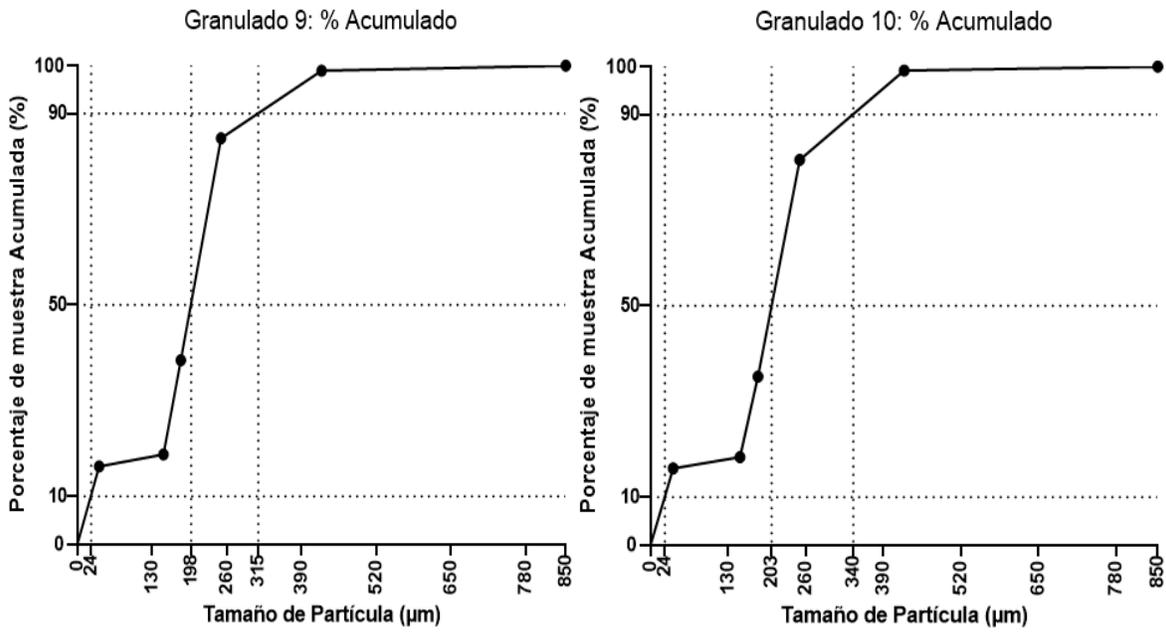


Figura 36. Porcentaje acumulado granulado9 **Figura 37.** Porcentaje acumulado granulado10

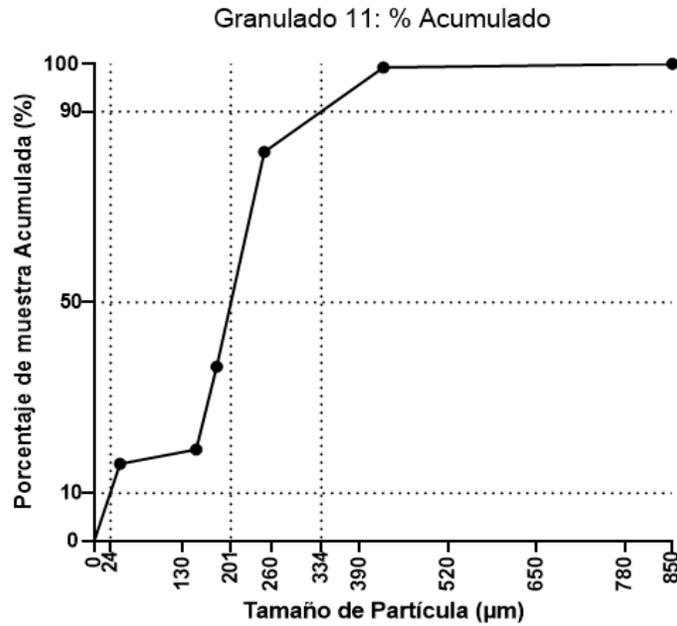


Figura 38. Porcentaje acumulado granulado11

ANEXO 2: Resultados del análisis estadístico mediante el software Unscrambler X

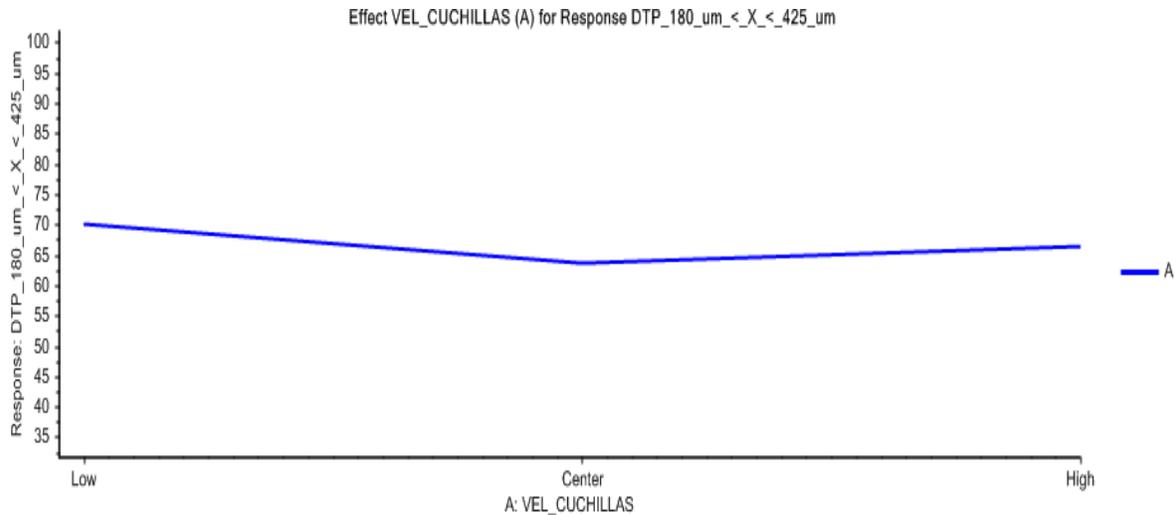


Figura 39. Representación del efecto de las velocidades de las cuchillas sobre la distribución de tamaño de partícula ($180\mu\text{m} < X < 425\mu\text{m}$)

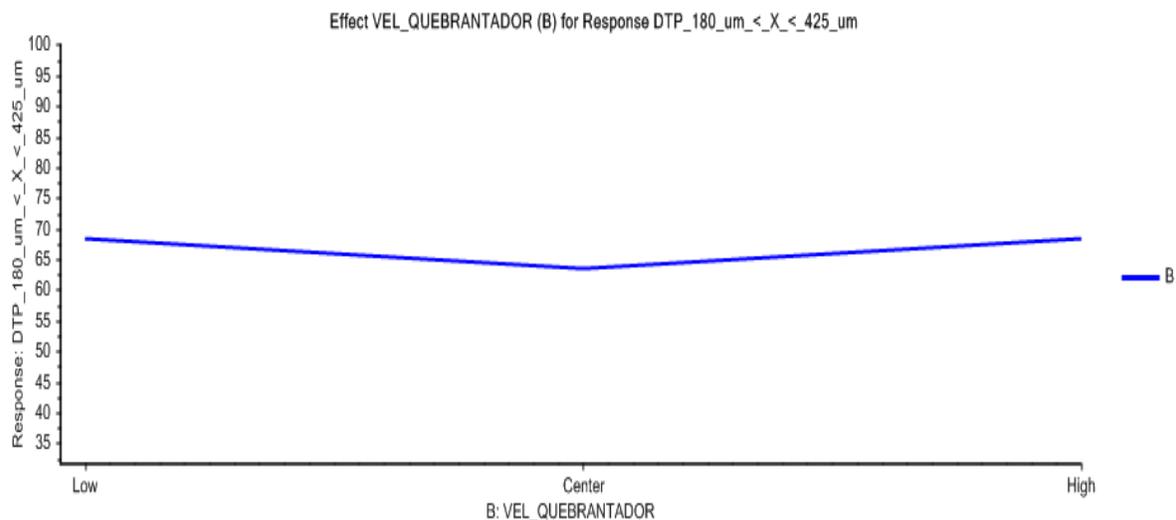


Figura 40. Representación del efecto de las velocidades del quebrantador sobre la distribución de tamaño de partícula ($180\mu\text{m} < X < 425\mu\text{m}$)

Effect Summary DTP_180_μm < X < 425_μm			
Effects summar	Significance	Effect value	p-value
VEL_CUCHILLAS	NS	-3,7675	0,1574
VEL_QUEBRANT	NS	0,0475	0,9848

Figura 41. Resultados del valor P y significancia en las velocidades de cuchillas y quebrantador sobre la distribución de tamaño de partícula ($180\mu\text{m} < X < 425\mu\text{m}$)

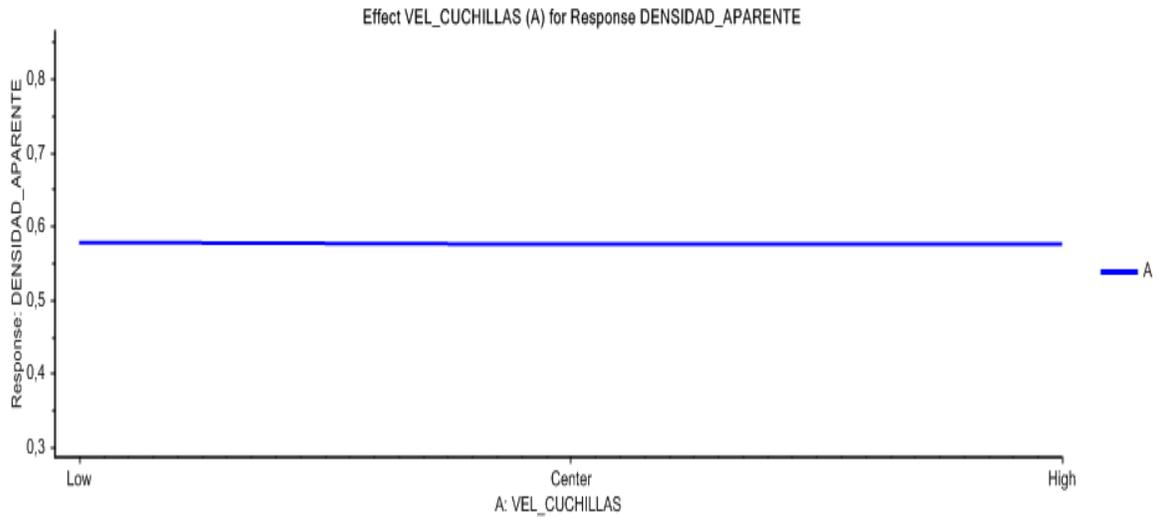


Figura 42. Representación del efecto de las velocidades de las cuchillas sobre la densidad aparente

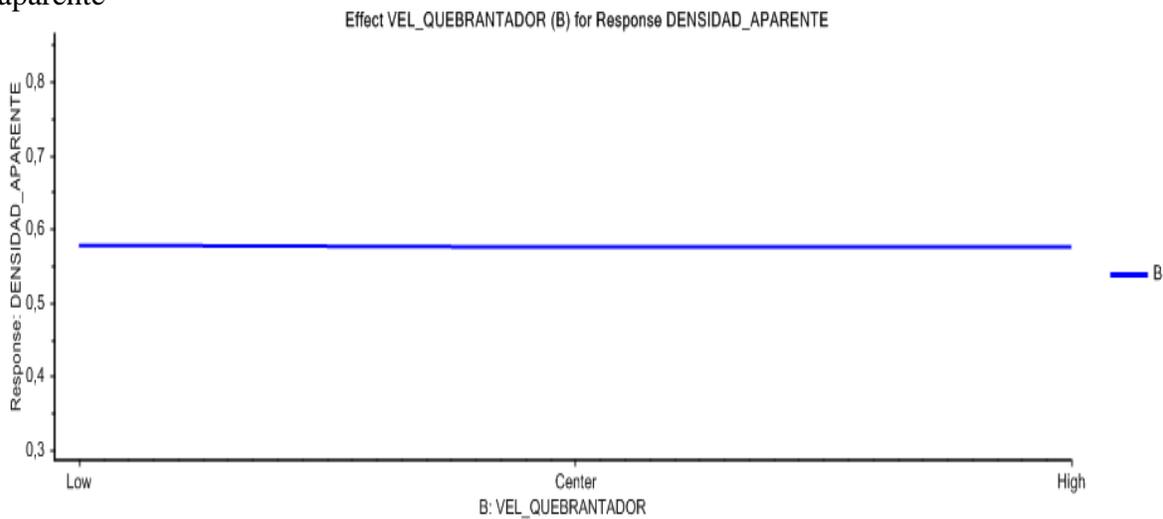


Figura 43. Representación del efecto de las velocidades del quebrantador sobre la densidad aparente

Effect Summary DENSIDAD_APARENTE			
Effects summar	Significance	Effect value	p-value
VEL_CUCHILLAS	NS	-0,0023	0,6826
VEL_QUEBRANT	NS	-0,0022	0,6827

Figura 44. Resultados del valor P y significancia en las velocidades de cuchillas y quebrantador sobre la densidad aparente

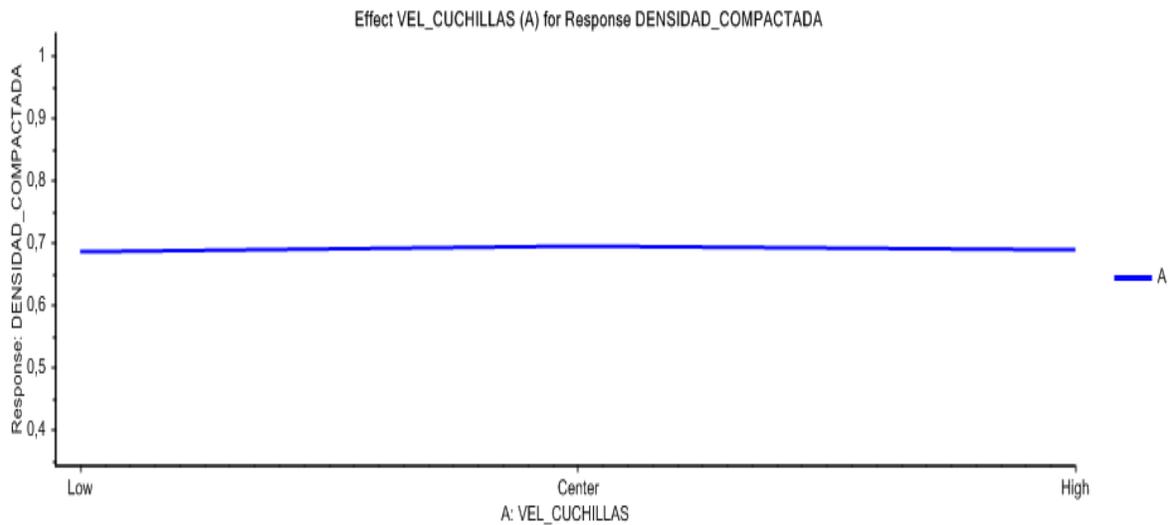


Figura 45. Representación del efecto de las velocidades de las cuchillas sobre la densidad compactada

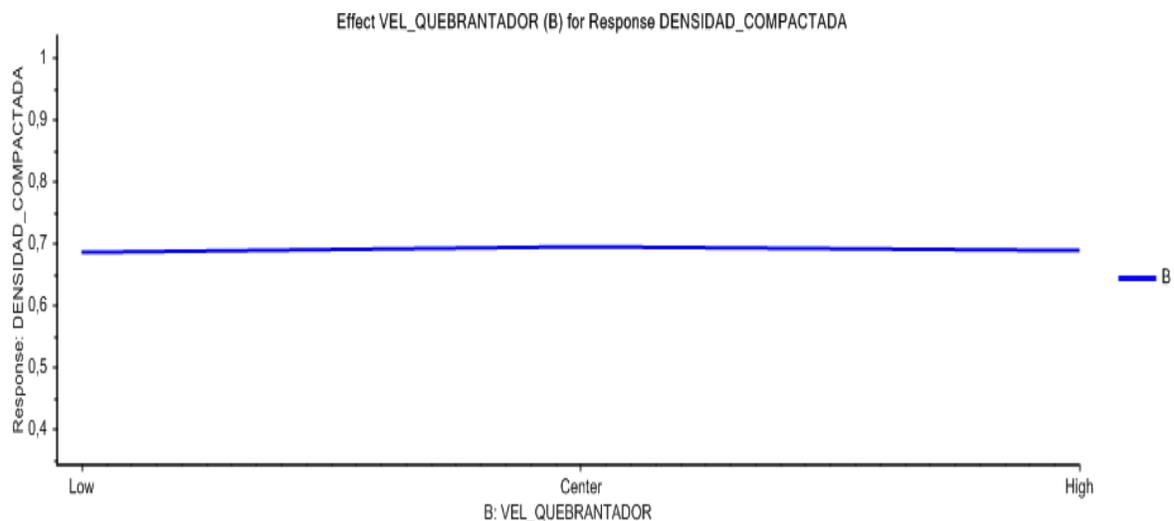


Figura 46. Representación del efecto de las velocidades del quebrantador sobre la densidad compactada

Effect Summary DENSIDAD_COMPACTADA			
Effects summar	Significance	Effect value	p-value
VEL_CUCHILLAS	NS	0,0032	0,6796
VEL_QUEBRANT	NS	0,0023	0,7743

Figura 47. Resultados del valor P y significancia en las velocidades de cuchillas y quebrantador sobre la densidad compactada

ANEXO 3: Equipos implementados en el proceso de manufactura y en la caracterización granulométrica y farmacotécnica



Figura 48. Equipo mezclador – granulador High Shear Diosna



Figura 49 y 50. Balanza analítica Ohaus PA323 y Bascula Vibra HJ-K



Figura 51. Horno de secado TKF



Figura 52. Tamizador sónico Advantech



Figura 53. Molino oscilante

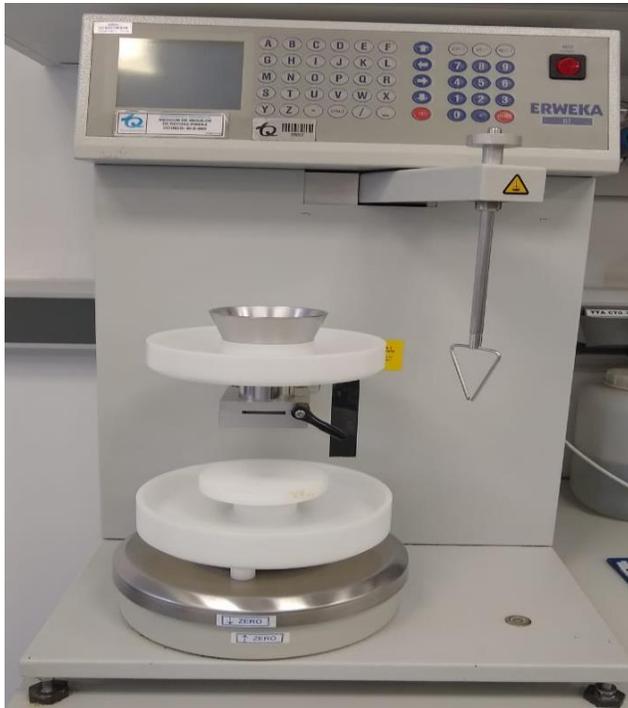


Figura 54. Medidor de ángulos de reposo (GTB)



Figura 55. Termobalanza MB45