



Universidad Austral de Chile

**Facultad de Ciencias
Escuela de Química y Farmacia.**

PROFESOR PATROCINANTE: Dalton Alarcón S.
INSTITUCIÓN: Laboratorios Bagó de Chile S.A

PROFESOR CO-PATROCINANTE: Annemarie Nielsen
INSTITUCIÓN: Universidad Austral de Chile

**CONDICIONES OPERACIONALES CRÍTICAS EN EL ESCALADO A PRODUCCIÓN EN
LA GRANULACIÓN DE ALTO CORTE, EN LA FORMULACIÓN DE PARACETAMOL**

Internado presentado como parte
de los requisitos para optar al
Título de Químico Farmacéutico.

RODRIGO SEBASTIÁN CID ALBORNOZ

VALDIVIA-CHILE

2006

INDICE

INDICE	2
Agradecimientos	6
Resumen	7
Summary	9
1. INTRODUCCIÓN	11
Métodos de fabricación de comprimidos	11
Proceso de granulación en un equipo de alto corte	13
Variables dependientes del equipo	16
Paracetamol	20
Figura N°1, estructura química del paracetamol	20
Equipamiento	21
2. OBJETIVOS	22
3. Materiales	23
4. Metodología	24
Obtención del granulado	25
Pruebas en el granulado	26
Pruebas en los comprimidos de Paracetamol	26
Escalamiento	27
Granulación	29
Pruebas en el granulado	30
Método de Control de Calidad	30
Comprimidos a granel	31
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	34
Pruebas en los pilotos	34
Distribución de tamaño	34
Pérdida por secado	36
Compresión	36
Escalamiento	37
Distribución de tamaño	37
Pérdida de peso por secado	41
Valoración	41

Comprimidos a granel _____ 42

Desintegración _____ 42

Uniformidad de dosis por peso _____ 42

Prueba de disolución _____ 43

Friabilidad _____ 43

Dureza _____ 44

6. CONCLUSIONES _____ 46

7. REFERENCIA _____ 47

INDICE DE GRÁFICOS Y TABLAS

Gráfico N°1. Piloto "A"	35
Gráfico N°2. Piloto "B"	35
Gráfico N°3. Lote L51015-9	39
Gráfico N°4. Lote L51015-10	39
Gráfico N°5. Lote L51019-11	40
Gráfico N°6. Lote L51020-12	40
Tabla N°1. Cantidad retenida para el piloto "A"	34
Tabla N°2. Cantidad retenida para el piloto "B"	34
Tabla N°3. Porcentaje pérdida por secado	36
Tabla N°4. Control de friabilidad	36
Tabla N°5. DTP, de los lotes industriales.....	37
Tabla N°6. Porcentaje pérdida por secado	41
Tabla N°7. Valoración del granulado	41
Tabla N°8. Resultados del tiempo de desintegración	42
Tabla N°9. Porcentaje de paracetamol por comprimido	42
Tabla N°10. Porcentaje de paracetamol por comprimido (Prueba de disolución).....	43
Tabla N°11. Control de friabilidad	43
Tabla N°12. Control de dureza	44

INDICE DE ABRIETURAS

- Cp: Comprimido
- MT: Muestra
- CM: Contra muestra
- DTP: Distribución de tamaño partículas
- SD: Desviación estándar
- rsd: Desviación estándar relativa o coeficiente de variación
- Kp: Kilopondio
- MT: Muestra
- P.O.S: Procedimientos estándar operativos

AGRADECIMIENTOS

A laboratorios Bagó de Chile S.A., por darme la oportunidad de llevar a cabo mi internado en sus instalaciones.

Al Departamento de Control de calidad, por haberme acogido durante mi internado.

A don Daltón Alarcón, por haberme recibido y ayudado en el desarrollo de mi trabajo.

A don Emmanuel Firmani Hispa. Por su ayuda y haberme guiado durante el desarrollo de mi trabajo

A don José Martín, por su cooperación, en el transcurso de mi trabajo

A mi Universidad Austral de Chile, por la oportunidad de desarrollar mi práctica en el Laboratorio

A mis padres por el apoyo brindado, a mis tíos y a Andrea por todo su apoyo y comprensión

RESUMEN

El intercambio de nuevos equipos granuladores de alto corte por mezcladores planetarios obedece a una serie de ventajas que otorga al proceso de granulación por vía húmeda. Laboratorios Bagó de Chile S.A. ha adquirido nuevos equipos granuladores de alto corte para el área de sólidos, lo cual supone un desafío importante para lograr el cambio tecnológico.

Sin embargo, dada la falta de experiencia para trabajar con estos equipos, se ha hecho necesario llevar a cabo un estudio de ciertas variables operacionales del equipo como la velocidad del impulsor, el tiempo de adición de la solución aglutinante y el efecto del volumen de llenado, con el objetivo de ver como afectan estas condiciones en la obtención y calidad del granulado.

La metodología consistió en la granulación del producto comprimidos paracetamol 500 mg, experimentándose las variables críticas del equipo como la velocidad y el efecto del tiempo de adición de la solución aglutinante. Se realizaron dos pilotos: el piloto "A" de (6.3 Kg) y el piloto "B" de (9.45 Kg), estos pilotos se granularon en un equipo granulador de alto corte Sejong SM-15, cuya capacidad total corresponde a 16.5 Kg para posteriormente proceder al escalamiento con tres lotes industriales de 60 Kg, los cuales se granularon en un granulador de alto corte Sejong SM-100, cuya capacidad total corresponde a 120 Kg.

Para la evaluación del granulado como metodología se procedió a la determinación de la curva distribución de tamaño y en los comprimidos a las pruebas de friabilidad y dureza.

Tras los ensayos se obtuvo como resultado comprimidos con un rango de dureza (6 - 7.5 Kp) y con una friabilidad de un 0.5 %.

Finalmente en relación a las condiciones operacionales del equipo granulador de alto corte Sejong SM-100, se encontró que la velocidad adecuada para el impulsor es de 120 rpm y para el chopper de 3004 rpm.

SUMMARY

The transfer of high-shear mixers for planetary mixers it obeys some advantage series that it grants to the granulation process for via humid. Laboratory Bagó of Chile S.A. has acquired new teams granuladores of high court for the area of solids that which supposes an it challenged important to achieve the technological change

However, given the lack of experience to work with these teams, it has become necessary to take I finish a study of certain operational variables of the team like the impeller speed, the time of addition of the agglutinative solution and the effect of the volume of having filled, with the objective of seeing like they affect these conditions in the obtaining and quality of the granulated one.

The methodology consisted on the granulation from the product compressed paracetamol to small scale, being experienced the critical variables of the team like the speed and the effect of the time of addition of the agglutinative solution. For this two pilots were carried out the pilot "A" of (6.3 kg) and pilot "B" of (9.45 Kg), these pilots were granulated in a high-shear mixer Sejong SM-15 whose total capacity corresponds to 16.5 kg it stops later on to proceed to the scaling with three industrial lots of 60 kg. Which were granulated in a high-shear mixer Sejong SM-100 whose total capacity corresponds 120 Kg.

For the evaluation of the process it was used as methodology the determination of the curve size distribution and finally in the tablets the friabilidad tests and hardness.

After the rehearsals we obtained tablets as a result with a range of hardness (6 - 7.5 Kp) and with a friabilidad of 0.5%.

Finally in relation to the operational conditions of the high-shear mixer sejong sm-100, we find that the impeller speed adapted to promote a good granulation is of 120 rpm and with a speed of the chopper of 3004 rpm.

1. INTRODUCCIÓN

Actualmente, la industria farmacéutica en su afán de entregar al mercado productos de alta calidad y seguridad para su consumo, ha iniciado una serie de cambios que han permitido mejorar la productividad, reduciendo el número de operaciones y personal involucrado.

Laboratorios Bagó de Chile S.A., se ha preocupado de adquirir y poner en funcionamiento nuevas tecnologías acordes al desarrollo moderno. La adquisición de esta nueva tecnología, viene a automatizar aun más el proceso de granulación. La llegada del nuevo equipo granulador de alto corte por el mezclador planetario, obedece a una serie de ventajas que otorga este equipo, dentro de las cuales podemos mencionar la mejor calidad de los granulados y la mejor productividad del proceso.

Métodos de fabricación de comprimidos

En la industria farmacéutica, existen diferentes vías de elaboración de los comprimidos como:

- I. *Compresión directa (CD)*: Este método de fabricación tiene como principal ventaja el llevarse a cabo en pocos pasos, pero presenta como limitante el bajo poder de compresión y las malas características de flujo de la mayoría de las materias primas utilizadas.⁽⁶⁾
- II. *Granulación*: Proceso farmacéutico que modifica un sistema de polvos, formando agregados de forma regular llamados gránulos. Este procedimiento mejora el flujo y la plasticidad. Existen dos tipos de granulación; la granulación

por vía seca y la por vía húmeda, siendo esta última la que concentrará nuestro interés.

- III. *La granulación por vía seca* se caracteriza, porque para la obtención del gránulo primero la mezcla de polvos es compactada para la obtención de los tabletones, los cuales son molidos en un granulador oscilante. Este método es para principios activos que son sensibles a la humedad y el calor.
- IV. *La granulación por vía húmeda* es el método más ampliamente usado. Su popularidad se debe a la mayor probabilidad que la granulación pueda cumplir con todos los requerimientos físicos para la compresión de buenas tabletas. El objetivo que se consigue con la granulación es mejorar las características de flujo de los polvos por aumento del tamaño y esfericidad de las partículas, mejora la cohesión durante y después de la compactación, reduce el polvo fino y, por lo tanto, la contaminación cruzada. También el control de la forma y distribución de tamaño de partículas.

Como desventajas de este método se pueden señalar el gran número de operaciones unitarias involucradas, así como el tiempo y trabajo necesarios para llevar a cabo el procedimiento, especialmente a gran escala.

Referente a los equipos, los más utilizados en el pasado fueron los mezcladores planetarios, muy usados para la obtención del amasado húmedo de los polvos. Son equipos que se caracterizan por poseer bajas velocidades de trabajo y por su baja fuerza de corte.

Actualmente los granuladores de alto corte están siendo ampliamente utilizados en la industria farmacéutica, ya que como ventaja estos equipos permiten llevar a cabo la

mezcla de los excipientes y el principio activo, el amasado y la granulación en un solo equipo, lo que representa una virtual combinación de todas las etapas en el proceso de granulación. Todas estas operaciones se realizan en un breve periodo de tiempo. El objetivo de estos equipos es mejorar la eficiencia en el mezclado, la acción de densificación y la rapidez de la operación, consiguiendo así gránulos con una alta densidad y con una baja porosidad

Estos granuladores están equipados básicamente con un impulsor y un sistema de cuchillas que gira en plano vertical a la posición del impulsor, cada una con una función específica. El impulsor es básicamente una hélice de determinada forma y tamaño que se encuentra en la base del recipiente el cual puede alcanzar determinadas velocidades de rotación. Los recipientes o contenedores donde se realiza la mezcla pueden ser de distintas capacidades, encontrándose desde 1 Litro hasta capacidades superiores a los 600 Litros.

Proceso de granulación en un equipo de alto corte

El proceso de granulación en un equipo de alto corte, se puede dividir en dos etapas; la primera es aquella donde se lleva a cabo el mezclado del principio activo y los excipientes en seco y una segunda etapa de granulación; la solución aglutinante, entra en contacto con la mezcla, la cual es impactada por la alta velocidad del impulsor. Luego el líquido se va distribuyendo sobre los polvos, con lo cual se van humectando para formar los núcleos que se van consolidando por el impacto del impulsor y de las paredes del recipiente.

Posteriormente el sistema de cuchillas y el impulsor van cortando los largos aglomerados en pequeños gránulos continúa este proceso hasta alcanzar un equilibrio.

El crecimiento del gránulo en un granulador de alto corte es un proceso dinámico, ya que el gránulo esta continuamente formándose y quebrándose. El gránulo crece, inicialmente por un mecanismo de nucleación. Las gotas del aglutinante son fragmentadas y dispersada por las fuerzas de corte lo que trae la humectación de la superficie, donde los puentes entre el líquido y la superficie humectada se estabilizan, resultando en la formación del núcleo. La nucleación es el mecanismo predominante a baja concentración de líquido. A medida que continúa la adición del aglutinante, los gránulos comienzan a exhibir comportamiento plástico. El gránulo bajo estas condiciones comenzará a crecer por coalescencia. La coalescencia es la combinación de dos gránulos colindantes para formar un solo gran gránulo, que trae un rápido crecimiento ⁽⁷⁾.

El punto final de la granulación se define como aquel momento del proceso en el cual el granulado alcanza las características ideales para poder ser comprimido, cumpliendo así todas las especificaciones exigidas. Este momento puede representar una distribución de tamaño de partícula definida o más bien una densidad o viscosidad particular del granulado. Para la monitorización de este momento del proceso de la granulación básicamente existen:

El torquímetro; que mide la cantidad de energía necesaria para la rotación del impulsor, responde a una medida que depende de la resistencia de la masa contra la rotación del impulsor. En esta medición se describen 5 etapas:

- I- El polvo es humectado en una pequeña cantidad, sin embargo, no se observa un incremento en el torque.
- II- Un rápido aumento en el torque es observado por la formación de aglomerados.

- III- Región plato, donde se alcanza un incremento en la formación de puentes de líquidos con un cambio significativo en la fuerza de cohesión.
- IV- En esta ocurre que los espacios porosos comienzan a ser llenados completamente con el líquido,
- V- Disminución del torque.

El amperímetro; que registra el consumo de poder (Watt) del impulsor durante el tiempo de granulación. Esta medida esta representada por la intensidad de la corriente (Ampere).Esta monitorización registra las oscilaciones que sufre el consumo de poder durante el tiempo de granulación. En esta medición se distingue una Fase 1; donde se forman los núcleos de los gránulos y algunos aglomerados. Fase 2; crecimiento intra - granular, Fase 3; refinamiento granular. Fase 4; finalización del proceso, siendo esta etapa la que indica “el punto final de la granulación, donde se obtienen gránulos finos y bien compactados, es en esta fase donde se mantiene constante el valor del consumo de poder (etapa inicial de la fase 4).⁽⁷⁾

Para el escalamiento, se hace necesario entender como llevar acabo el escalamiento desde un granulador de alto corte de marca Sejong SM-15 a un granulador de alto corte SM-100. La literatura al respecto señala que se deben controlar ciertos parámetros para llevar acabo esta operación.

Para el desarrollo de nuestra investigación, son las variables dependientes del equipo y las características del granulado lo que interesa abordar en forma detallada.

Variables dependientes del equipo

Se estudiarán la influencia de la velocidad del impulsor y el chopper, el tiempo de adición de la solución aglutinante y la proporción de llenado del equipo. Se estudiara estas variables, ya que podrían ser las responsables de la obtención de un granulado inadecuado. Al momento de iniciar este estudio, eran estas variables las que se manejaban para el proceso de granulación, trabajando con una velocidad del impulsor de 100 rpm y una adición de la solución aglutinante en un breve lapso de tiempo.

Velocidad del impulsor

La velocidad del impulsor tiene una gran influencia en el proceso de granulación, porque el tamaño de partícula esta influenciado por la velocidad del impulsor. Si se incrementa la velocidad del impulsor los gránulos se hacen más gruesos y se reduce la proporción de finos ⁽¹⁾.

Estos datos parecen coincidir con los resultados obtenidos en otros estudios, donde se señala que la velocidad del impulsor tiene un efecto significativo en las propiedades de los gránulos, sugiriéndose ser un buen parámetro en el control del proceso ⁽⁵⁾.

Se ha demostrado que la velocidad del impulsor tiene una fuerte influencia en las propiedades físicas del granulado. Como en las fuerzas de adhesión de estos, en la distribución de tamaño y la compresibilidad. Todo lo anterior se relaciona con la velocidad tipp.

La velocidad tipp se relaciona con la tasa de corte que recibe el granulado y esta corresponde ⁽⁹⁾:

$$\frac{\text{Metros}}{\text{Segundos}} = \frac{3.1416 * D * rpm}{60}$$

Donde D: Diámetro del recipiente

rpm: Revoluciones por minuto

Para la empresa que provee los equipos granuladores Diosna señala, que es una variable clave a la hora de llevar acabo un escalamiento en sus equipos. Esta variable tiene un efecto muy importante durante el proceso de granulación, especialmente durante la coalescencia y consolidación del gránulo.

Como se puede apreciar, determinar la velocidad tipp en el proceso de granulación, tiene varias implicancias en el proceso. Por que la determinación experimental de esta velocidad permitirá el crecimiento adecuado del gránulo.

Finalmente la alta tasa de corte promueve una mejor dispersión del líquido aglutinante ayudando a la uniformidad y adhesión entre los gránulos ⁽⁹⁾.

Influencia de proporción de llenado

El objetivo principal, es observar cual es la óptima proporción de llenado en un equipo granulador de alto corte Sejong, para obtener un granulado de calidad óptima.

Si se utiliza una proporción de llenado de un 80 %, la adhesión de los gránulos es mayor en las paredes dificultando el proceso y también afectaría la distribución de tamaño del granulado ⁽⁹⁾.

Un incremento en la proporción de llenado produce una disminución del espacio libre, causando que el movimiento de las partículas en la parte superior del bowl sea lenta, lo cual impide que la operación de mezclado y granulación sea uniforme ⁽⁸⁾.

Determinar la proporción óptima de llenado tiene alta influencia en el proceso de granulación porque promueve una circulación uniforme de las partículas. De esta manera se asegura la circulación uniforme alrededor de toda la circunferencia del bowl y con ello permite un favorable efecto en el proceso de mezclado y granulación. Todo lo anterior tiene una consecuencia inmediata en el tamaño de partícula.

Las publicaciones estudiadas señalan que cuando se trabaja entre un 50 – 70 % de la proporción de llenado del equipo, hay una tendencia a encontrar partículas más finas. Se tiene conocimiento que cuando se optimiza la proporción de llenado que la literatura sitúa entre el 35 al 65 % se generan gránulos con diámetro promedio de 200 μm , por la favorable acción de la hoja del impulsor ya que, promueve la circulación uniforme de las partículas. Este tamaño de partículas tiene la característica de ser favorable para la compresión.

Tiempo de adición del aglutinante

El tiempo de adición del aglutinante también afecta a la distribución de tamaño del granulado obtenido, al tamaño promedio y a la forma del granulado.

Cuando la solución aglutinante se agrega de una sola vez se produce una dispersión insuficiente del líquido aglutinante en la etapa inicial del proceso, lo cual causará la formación de algunos aglomerados que son cortados y transformados en finos gránulos por el impulsor y el chopper. Esto trae como consecuencia que estos aglomerados formen

gránulos cuya características serán su gran distribución de tamaño con una gran desviación estándar y un gran diámetro promedio

Si la solución aglutinante se agrega por un tiempo de adición más largo, se consigue una distribución de tamaño más uniforme con diámetro promedio más pequeño, porque favorece la dispersión de la solución aglutinante, permitiendo así la formación gradual de los puentes de líquidos, llevando a la formación predominante de núcleos de partículas por sobre los aglomerados.

Si la adición es muy prolongada en el tiempo, causaría que se formaran gránulos muy pequeños con una gran desviación estándar, porque cuando se efectúa una adición muy prolongada en el tiempo, los núcleos de las partículas son aplastadas por las altas revoluciones del impulsor y el chopper, inhibiendo de esta manera la granulación.⁽⁸⁾

El tiempo de adición de la solución aglutinante, donde se consigue el mayor rendimiento en la obtención de granulados, fluctúa entre los 200 a 300 seg.⁽⁸⁾

Respecto a la densidad bulk y la forma del granulado cabe señalar que el tiempo de adición de la solución aglutinante no afecta significativamente estas propiedades.

Referente a la cantidad de líquido, es posible que a medida que se aumente la escala de los equipos de granulación, haya una disminución de la densificación de los aglomerados húmedos, lo cual haría disminuir el nivel máximo de saturación. Para prevenir esta baja en el nivel de saturación se puede incrementar relativamente la cantidad de líquido usado en la granulación⁽²⁾.

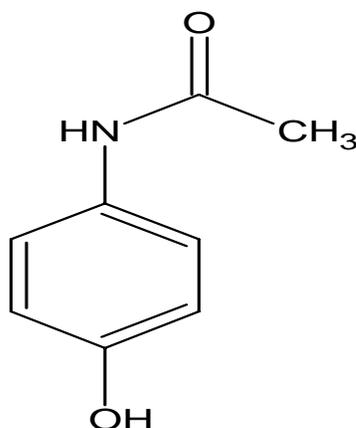
Para el estudio se escogió el producto paracetamol comprimidos por presentar una compresibilidad difícil y un comportamiento reológico medio y por participar en otras

formulaciones como Brevex, Nastizol día , Nastizol noche y finalmente en Nastizol compuesto.

Paracetamol

El paracetamol Figura 1, N-(4-hydroxyphenyl)-4-Hydroxyacetanilida, es un derivado del paraminofenol. Es el metabolito activo de la fenacetina, un analgésico derivado de la anilina. Presenta propiedades analgésicas y antipiréticas. Se administra por vía oral o rectal en el tratamiento del dolor leve o moderado y para la fiebre

Figura N°1, estructura química del paracetamol



Características Físicas – Químicas

Es un polvo cristalino, blanco, inodoro y ligeramente amargo

Formula Molecular: $C_8H_9NO_2$

Peso Molecular: 151.16 gr/mol

SOLUBILIDAD: Soluble en 70 partes de agua y en 20 de agua hirviendo, 7-10 partes de etanol, en 13 partes de acetona, soluble en metanol, dimetilformamida, dicloruro de etileno, acetato de etilo y en soluciones de hidróxidos alcalinos. Muy ligeramente

soluble en cloroformo (1 en 50) y prácticamente insoluble en éter, éter de petróleo, pentano, benceno y diclorometano. Una solución acuosa presenta un pH entre 5.1 y 6.5 a 25 °C.

Características de la compresión del paracetamol

Los cristales inmodificados de paracetamol exhiben una pobre compresibilidad resultando en comprimidos débiles con una alta incidencia a presentar capping. Durante la compresión los cristales de paracetamol el mecanismo de compactación predominante es la fragmentación. Durante esta etapa, los cristales de paracetamol predominan la deformación elástica por sobre la plástica resultando en comprimidos débiles y en capping.

Las partículas de paracetamol con un tamaño entre 105-210 μm , tienden a presentar menor recuperación elástica comparada con aquellas cuyo tamaño sea menor a 90 μm . Esto se atribuye a que en las partículas de mayor tamaño se incrementa la fragmentación permitiendo, un incremento de la unión entre las partículas.

Equipamiento

La capacidad del recipiente del equipo Sejong SM-100 es de 240 Litros. Su volumen de trabajo efectivo de 100 Litros. En la base del recipiente hay una hélice de 3 puntas denominada impulsor que puede alcanzar una velocidad entre 1- 120 rpm. Sobre ésta, en un plano perpendicular, se encuentra un sistema de cuchillas en forma de “U “, cuyas velocidades alcanzan desde 1-3400 rpm. El diámetro del recipiente o bowl es de 916 milímetros.

Para su control posee un panel, donde se programan la velocidad del impulsor, del chopper y el tiempo de operación, además posee un amperímetro para el registro del amperaje durante el proceso.

2. OBJETIVOS

Generales

- Transferencia de tecnología desde un equipo de granulación de bajo corte a uno de alto corte.

Específico

- Identificar las variables críticas dependientes del equipo, que pudieran afectar los parámetros granulométricos y reológicos del granulado.
- Estudiar las variables críticas del proceso de granulación en un equipo granulador de alto corte.
- Establecer las condiciones operacionales del equipo granulador de alto corte Sejong SM-100, para la obtención del granulado.
- Llevar a cabo un escalamiento a nivel industrial, con las variables ya determinadas.

3. MATERIALES

- · Equipo granulador de alto corte SM-15
- · Estufa Binder
- · Balanza granataria Sartorius
- · Tamizadora oscilante Manesty
- · Equipo vibrador Retsch
- · Tamices 75 μm , 106 μm , 250 μm , 425 μm y 850 μm
- · Balanza thermo control Sartorius.
- · Equipo granulador de alto corte SM-100.
- · Tamizadora oscilante; (Luz 1400 μm – hilo 710 μm)
- · Mezclador capacidad adecuada
- · Temobalanza metlles toledo
- · Secador lecho fluido
- · Agitador Neumático de velocidad variable

4. METODOLOGÍA

Para la granulación del producto, en primera instancia se desarrolló a pequeña escala. Se ensayaron las variables críticas del equipo como la velocidad y el efecto del tiempo de adición de la solución aglutinante.

El equipo utilizado, es un equipo granulador de alto corte SM-15, cuya capacidad de trabajo corresponde a 10 Kg y una capacidad total de 16.5 Kg (densidad bulk de 0.5 Kg/L promedio). Posee un impulsor de diseño simple, en forma de “Y” en la base del recipiente contenedor, cuya velocidad fluctúa entre 1-350 rpm. En un plano perpendicular al impulsor se halla un sistema de cuchillas cuyas velocidades oscilan 1-3400 rpm. El recipiente tiene una capacidad de lleno de 33 L, con un diámetro de 450 milímetros.

Se realizaron dos pilotos. El piloto “A” “38 % de la capacidad de llenado (6.3 kg). El piloto “B” correspondiente al 57 % de la capacidad de llenado (9.45 Kg). Con lo anteriormente descrito, se estudió el efecto del volumen ocupado en el equipo.

Para la evaluación del proceso se utilizó como metodología la determinación de la curva de distribución de tamaño y finalmente en los comprimidos las pruebas de friabilidad y dureza.

Obtención del granulado

Para ambos estudios se procedió de la siguiente manera. En un recipiente adecuado se procedió a mezclar hasta total disolución el agua purificada y povidona K-30 para luego realizar el siguiente esquema:

ETAPA	ESPECIFICACIONES	
MEZCLADO	Paracetamol, almidón de maíz y croscamelosa sódica	
	Tiempo	2 minutos
	Velocidad impulsor	211 rpm
	Velocidad chopper	3004 rpm
AMASADO	Humectar con la mitad de la solución	
	Tiempo	2 minutos
	Velocidad impulsor	211 rpm
	Velocidad chopper	off
AMASADO	Humectar con la solución restante	
	Tiempo	2 minutos
	Velocidad impulsor	211 rpm
	Velocidad chopper	1500 rpm
GRANULACION	Tiempo	2 minutos
	Velocidad impulsor "piloto A"	211 rpm
	Velocidad impulsor "piloto B"	270 rpm
	Velocidad chopper	3004 rpm

Para el piloto "A", utilizó una velocidad del impulsor de 211 rpm y en el piloto "B" se utilizó una velocidad de impulsor de 270 rpm

Se procede a la descarga de granulado, se rotula y se lleva a cabo un presecado en una estufa a 50 °C, para luego llevar a cabo la calibración por una tamizadora oscilante Manesty de malla N° 12. Para continuar su secado hasta alcanzar una humedad de 3.5 %.

Posteriormente se lleva a cabo la mezcla en bolsa Polietileno con la fase externa compuesta de croscamelosa y estearato de magnesio. Del granulado se obtuvieron las muestras para los estudios

Pruebas en el granulado

Distribución de tamaño de partícula (DTP)

Del granulado a analizar, se toma una muestra de (99 a 101 gr). Posteriormente se procede a pesar cada tamiz vacío por separado en una balanza Sartorius. Para este estudio se utilizaron 5 tamices de 75 μm , 106 μm , 250 μm , 425 μm y 850 μm y un equipo vibrador Retsch. Una vez pesado cada tamiz, se dejan vibrar por un lapso de 10 minutos con la muestra pesada para luego pesar el granulado retenido de cada tamiz y calcular así el porcentaje acumulados en estos ⁽¹⁾.

Pérdida por desecación

Se determina llevando una muestra de peso conocido a sequedad en una balanza thermo control. Esta balanza muestra directamente la cantidad de humedad en porcentaje del granulado, utilizando un tiempo de secado de 15 minutos a una temperatura de 105°C. El rango preestablecido de humedad es de 2.0 – 3.0 %.

Pruebas en los comprimidos de Paracetamol

Dureza

Este parámetro entrega información acerca del desgaste por roce, resistencia al quebramiento, ruptura en condiciones de almacenamiento, manipulación y transporte. Se toman 16 comprimidos y se procede a medir la dureza en un equipo integrado Erweka

Multicheck. Este equipo aplica una fuerza gradual sobre la muestra y cuantifica la tensión al corte soportada por cada comprimido (USP 27, 2004).

Friabilidad

Entrega la capacidad del comprimido de resistir al desgaste por roce, para ello se utilizó un friabilómetro Erweka TAR-10, se procedió a pesar 16 comprimidos, para luego colocar en el cilindro giratorio, el cual esta programado para dar 100 vueltas en 4 minutos (25 rpm). Al finalizar se vuelven a pesar los comprimidos

El limite de aceptación es $< 1 \%$ según la siguiente relación

$$\frac{\text{Peso inicial} - \text{Peso final} * 100}{\text{Peso inicial}}$$

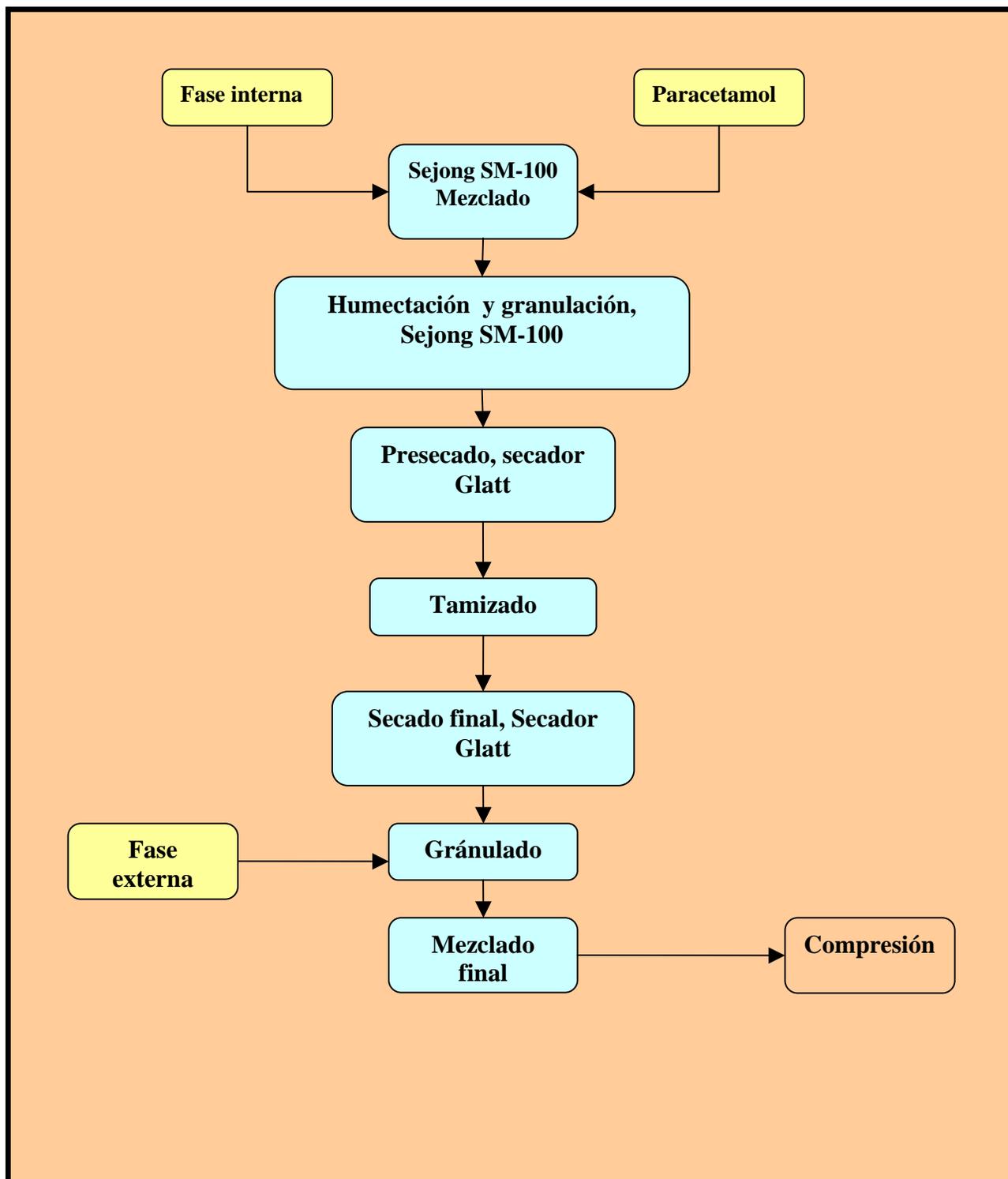
Este estudio a nivel de desarrollo se centró básicamente en las pruebas de dureza, friabilidad en los comprimidos y en el granulado las pruebas fueron: pérdida por desecación, distribución de tamaño partículas.

Escalamiento

El escalamiento se realizo con tres lotes industriales de 60 kg. Los cuales corresponden a los lotes L51013-9, L51014-10, L51015-11, todos ellos se fabricaron bajo las mismas condiciones, excepto la humedad. Estos lotes, se compararon con uno estándar de 180 Kg (Lote L51020-12). En este último lote las condiciones operacionales tales como, el tiempo de premezclado en seco, el tiempo de adición de la solución aglutinante y en el funcionamiento del chopper, variaron.

El esquema de granulación propuesto se demuestra en el Diagrama N°1

Diagrama N°1 Proceso de granulación



Granulación

En recipiente adecuado se procedió a mezclar hasta total disolución el agua purificada y povidona K-30 para luego realizar el siguiente esquema:

ETAPA	ESPECIFICACIONES	
MEZCLADO	Paracetamol, almidón de maíz y croscamelosa	
	sódica	
	Tiempo	2 minutos
	Velocidad impulsor	120 rpm
	Velocidad chopper	3400 rpm
AMASADO	Humectar con la mitad de la solución	
	Tiempo	2 minutos
	Velocidad impulsor	120 rpm
	Velocidad chopper	off
	AMASADO	Humectar con la solución restante
Tiempo		2 minutos
Velocidad impulsor		120
Velocidad chopper		1500 rpm
GRANULACION		Tiempo
	Velocidad impulsor	120 rpm
	Velocidad chopper	3400 rpm

Se procede a la descarga del granulado en un recipiente adecuado para llevarlo a un presecado en el secador de lecho fluido Glatt.

Posteriormente, se procede a la calibración del granulado por una tamizadora oscilante de malla N°12, para luego proseguir el secado en el secador lecho fluido "Glatt" hasta alcanzar una humedad de 3.5 % para el lote 11, 3.8 % para el lote 9 y 3.2 % para el lote 10. Una vez conseguido esto, se lleva a cabo el mezclado con la fase externa en un mezclador de capacidad adecuada.

Para el lote 12 en la etapa inicial el tiempo de mezcla fue de 5 minutos, el tiempo de adición de la solución aglutinante fue de 3 minutos y se trabajó durante todo el proceso con

el chopper a 3400 rpm. Se obtuvo un tiempo final de 11 minutos. A los lotes ensayados se les procedió a realizar todos los controles de calidad para su aprobación, lo cual servirá para poner a prueba las variables estudiadas.

Pruebas en el granulado

Distribución de tamaño de partícula (DTP)

Del granulado a analizar, se toma una muestra de (99 a 101 g). Posteriormente se procede a pesar cada tamiz vacío por separado en una balanza de marca Sartorius.

Para este estudio se utilizaron 5 tamices de 75 μm , 106 μm , 250 μm , 425 μm y 850 μm y un equipo vibrador Retsch . Una vez pesado cada tamiz, se dejan vibrar por un lapso de 10 minutos con la muestra pesada para luego pesar el granulado retenido de cada tamiz y calcular así el porcentaje acumulado en éstos ⁽¹⁾.

Método de Control de Calidad

Granulado

Aspecto:

Esparcir aproximadamente 3 a 5 gr de muestra en un vidrio reloj y observar color homogeneidad y presencia de partículas

Pérdida de peso por secado:

En termobalanza pesar aproximadamente 6 gr de muestra utilizar programa de temperatura adecuado y proceder con el ensayo

Identificación:

Por reacción colorimétrica específica

A 10 mL de una solución al 1 %, previamente filtrada adicionar, 1 mL de cloruro ferrico TS. Se debe formar una solución de color azul violeta.

Valoración

Límite 500 mg/ cp (95-105 %)

Determinación por Método Espectrofotométrico

Muestras: Pesar 94.5 mg del granulado. Disolver con HCl 0.025 N y llevar a 100 mL en un matraz volumétrico, homogenizar, enfriar y filtrar. Transferir alícuota de 2 mL a matraz de 200 mL, completar a volumen con el mismo solvente.

Estándar: Pesar 75 mg de paracetamol estándar Disolver con HCl 0.025 N y llevar a 100 mL en un matraz volumétrico, homogeneizar, enfriar y filtrar. Transferir alícuota de 2 mL a matraz de 200 mL, completar con el mismo solvente. Medir las absorbancias de la solución estándar y de la solución muestra respectivamente a 244 nm, usando como longitud de onda de confirmación 240 y 248 nm.

Comprimidos a granel

Aspecto: Seleccionar 20 comprimidos e inspeccionar color, forma, presencia de ranura grabados y dimensiones

Diámetro: Seleccionar 20 comprimidos, medir el diámetro e informar promedio, mínimo y máximo

Espesor: Seleccionar 20 comprimidos, medir el diámetro e informar promedio, mínimo y máximo

Variación de peso: Seleccionar 20 comprimidos, pesar e informar el promedio, mínimo y máximo

Desintegración: Seleccionar 6 comprimidos y proceder al ensayo en equipo de desintegración Erweka zt-5, empleando agua mantenida a 37 ° C

Friabilidad:

Seleccionar el equivalente a 6.5 g de comprimidos, realizar el ensayo de friabilidad e informar porcentaje de desgaste por diferencia de peso

Dureza:

Seleccionar 20 comprimidos determinar dureza e informar promedio, mínimo y máximo,

Uniformidad de dosis por peso de paracetamol

Pesar 10 comprimidos individualmente y calcular el peso promedio. Del resultado de la valoración calcular el contenido de paracetamol en cada uno de los 10 comprimidos.

Valoración

Si la prueba de valoración ha sido efectuada previamente en el granulado, se determina como el promedio de los valores obtenidos en la prueba de uniformidad de dosis

Prueba de disolución

Pesar y analizar 6 comprimidos individualmente

Medio/ Volumen: Buffer fosfato 0.05M pH 5.8 / 900 mL

Aparato/ Velocidad: 2/ 50 rpm

Tolerancia: $Q \geq 80 \%$

Tiempo: 30 min

Muestra: Un comprimido en 900 mL del medio de disolución, extraer muestras utilizando filtros Pharma Test y transferir alícuota de 2 mL a matraz volumétrico de 100 mL. Completar volumen con el mismo medio.

Estándar: pesar 278 mg de paracetamol estándar y transferir cuantitativamente a matraz volumétrico de 500 mL, llevar a volumen con medio de disolución y homogeneizar, enfriar y filtrar. Transferir alícuota de 2 mL a matraz de 100 mL, completar con el mismo disolvente.

Medir las absorbancia de la solución estándar y de la solución muestra a 244 nm, usando como longitud de onda de confirmación 240 y 248 nm.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Pruebas en los pilotos

Distribución de tamaño

Encontramos que para el piloto “A” (el cual representa el 38.18 % de la capacidad de llenado del equipo granulador de alto corte Sejong SM-15), el tamaño de partícula del gránulo oscila sobre los 425 - 850 μm .

En cambio, para el piloto “B” (que representa el 57.27 % de la capacidad de llenado del equipo granulador de alto corte Sejong SM-15), el tamaño de partícula del gránulo, está entre los 106 - 250 μm . Como se observa en la tabla N°1 y tabla N°2.

Tabla N°1. Cantidad retenida para el piloto “A”

Tamaño del tamiz (μm)	% Retenido
< 75	2.32%
75	5.90%
106	27.15%
250	20.03%
425	34.37%
850	10.23%

Tabla N°2. Cantidad retenida para el piloto “B”

Tamaño del tamiz (μm)	% Retenido
< 75	1.90%
75	5.47%
106	41.31%
250	28.51%
425	20.82%
850	1.98%

Este hecho se explica, por que ha medida que aumenta la capacidad de llenado, la distribución de tamaño de las partículas tiende a desplazarse hacia una mayor proporción de finos. Esta comparación tiene el sustento teórico de que una menor proporción de llenado mejora la eficiencia del amasado ⁽¹⁾, en este ensayo queda demostrado que en una misma formulación, aplicando igual tiempo de granulación, encontramos dos distribuciones de tamaños de partículas distintas, como se observa en el gráfico N°1 y gráfico N° 2

Gráfico N°1, Piloto “A”

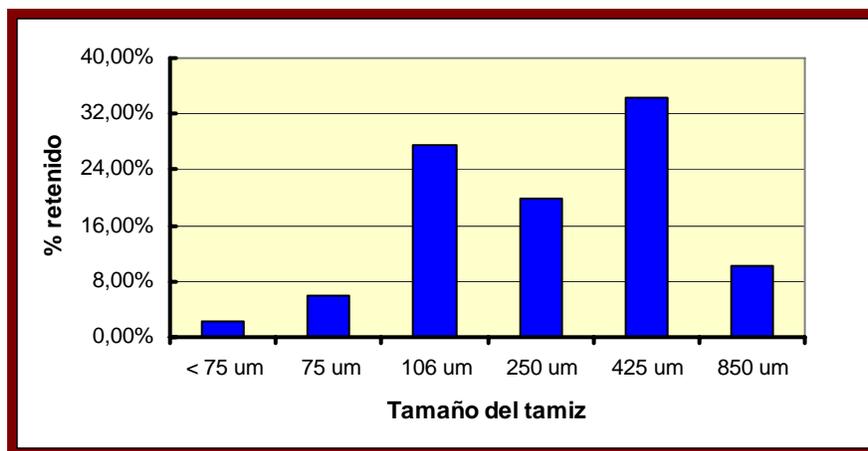
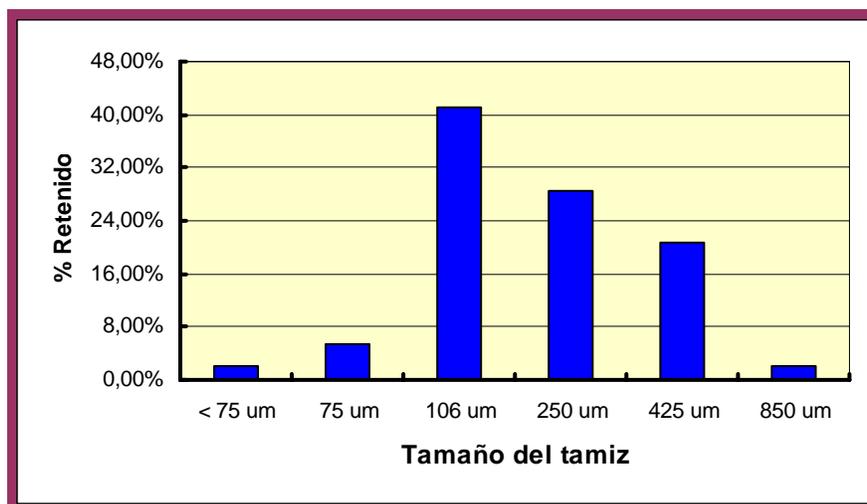


Gráfico N°2, Piloto “B”



Pérdida por secado

Los valores obtenidos se adjuntan en la siguiente tabla

Tabla N°3. Porcentaje pérdida por secado

<i>Pilotos</i>	<i>% Perdida por secado</i>
"A"	3.48
" B "	3.64

Compresión

Dureza:

Para el piloto "A", después de 16 mediciones dió una dureza promedio de 8,52 kp. Con una desviación estándar 0.81 y un coeficiente de variación de 9.55 % .Mientras que para el piloto "B", se obtuvo una dureza promedio 8.82 Kp, con una desviación estándar de 0.59 y un coeficiente de variación del 6.7 %.

Friabilidad:

Las distintas friabilidades de los pilotos en estudio, se adjuntan en la siguiente tabla:

Tabla N°4. Control de friabilidad

<i>Pilotos</i>	<i>Friabilidad</i>
"A"	0.39 %
" B "	0.36 %

Con esto observamos que en ambos casos se logra cumplir con el rango de dureza y friabilidad.

Escalamiento

Distribución de tamaño

Para los 3 lotes, bajo las mismas condiciones operacionales del equipo se han obtenidos los siguientes resultados (estos lotes corresponde al 50 % de capacidad de llenado, asumiendo una densidad bulk 0.5 kg/L), cuyos resultados son expuesto en la tabla N°5.

Tabla N°5, DTP, de los lotes industriales

Lotes	L51013-9	L51014-10	L51019-11	L51020-12
Tamaño del tamiz (μm)	% Retenido	% Retenido	% Retenido	% Retenido
< 75	6.11%	5.38%	8.34%	2.25%
75	7.92%	5.77%	7.82%	4.05%
106	39.26%	33.51%	36.29%	40.07%
250	25.03%	27.27%	24.62%	27.88%
425	14.89%	18.00%	15.32%	15.77%
850	6.78%	10.07%	7.60%	9.98%

Entre los distintos lotes, existe una distribución homogénea del gránulo, donde el rango de tamaño está entre los 106 - 250 μm . En este rango el porcentaje de retención varía desde 33 % al 40 % respectivamente. Este rango de tamaño de partícula es el esperado y que en cierta medida se pudo determinar en el ensayo a pequeña escala, bajo las mismas condiciones experimentales, lo cual nos asegura que el punto final de la granulación entre los tres lotes es reproducible a distintas humedades. Los gráficos 1,2, 3 y 4 dan muestra de la distribución de tamaño obtenido con un tiempo de operación de 8 minutos para los lotes 9,10 y 11. Mientras para el lote 12 el tiempo de operación fue de 11 minutos.

La diferencia de distribución de los distintos lotes, puede deberse a las diferencias de velocidades o al caudal de la solución aglutinante. Ya que no se dispone de un dispositivo que asegure la adición de la solución aglutinante en forma constante. Si se compara el gráfico N°4 con el gráfico N°3, se observa una clara diferencia en la cantidades retenidas, menores al rango 106 μm . Se puede explicar por el tiempo de adición de la solución aglutinante, ya que en el lote L51020-12, la adición transcurre en 3 minutos con la cual se debería esperar un tamaño de partícula mayor, hecho que se ve reflejado en las cantidades retenidas por sobre los 106 μm . Esto ratifica lo expuesto en párrafos anteriores por la publicación ⁽²⁾. En cuanto a si comparamos la distribución de los distintos gráficos, en general se aprecia una similitud, lo cual nos indica una vez más que el punto final del proceso de granulación es reproducible entre los lotes y, además, entre las pruebas de granulación a pequeña escala.

Gráfico N°3, Lote L51013-9

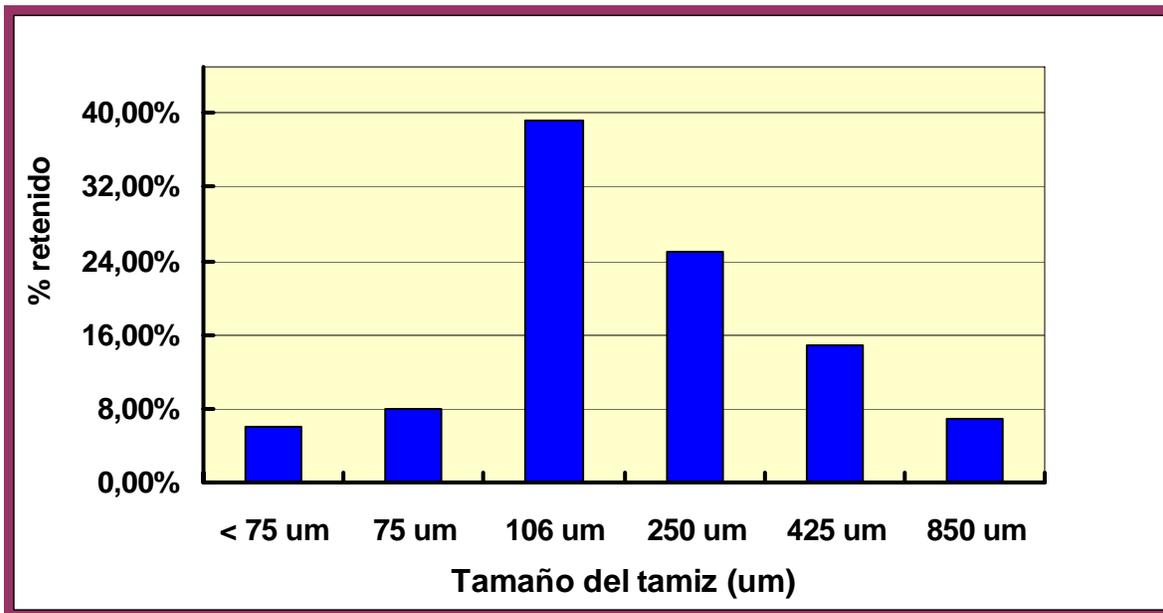


Gráfico N°4, Lote L51015-10

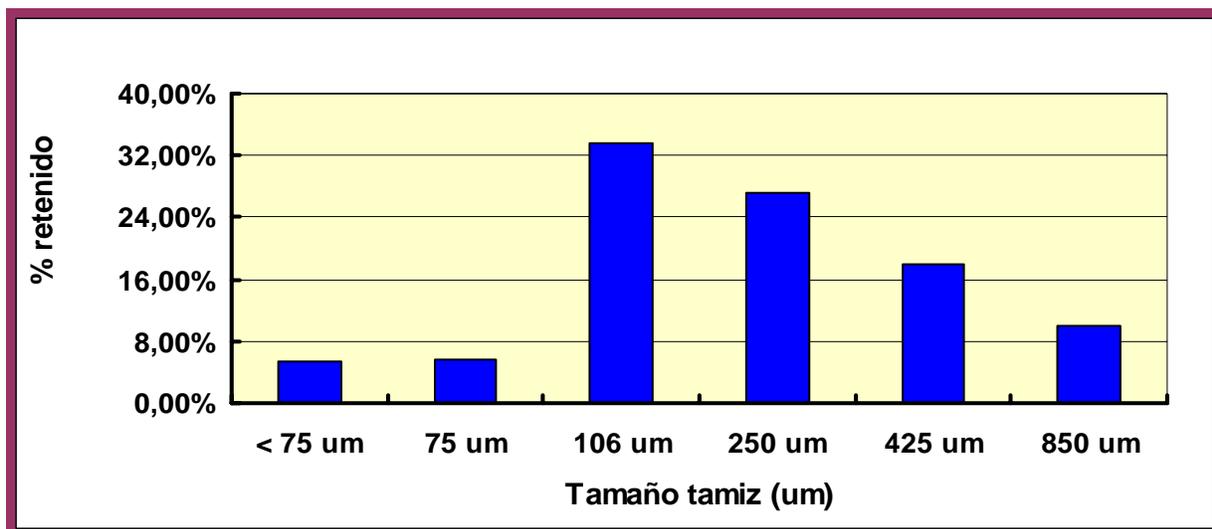
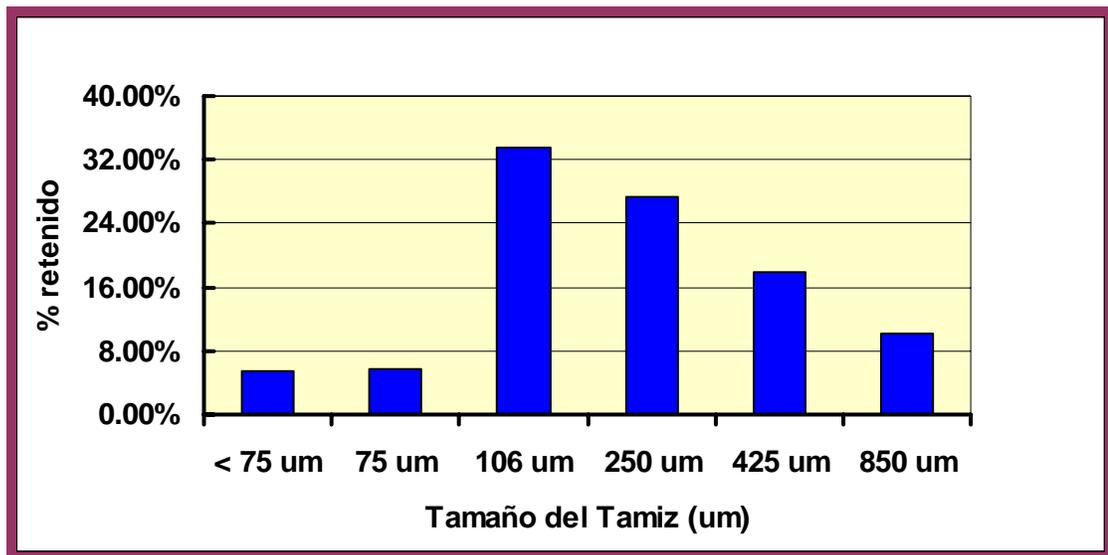
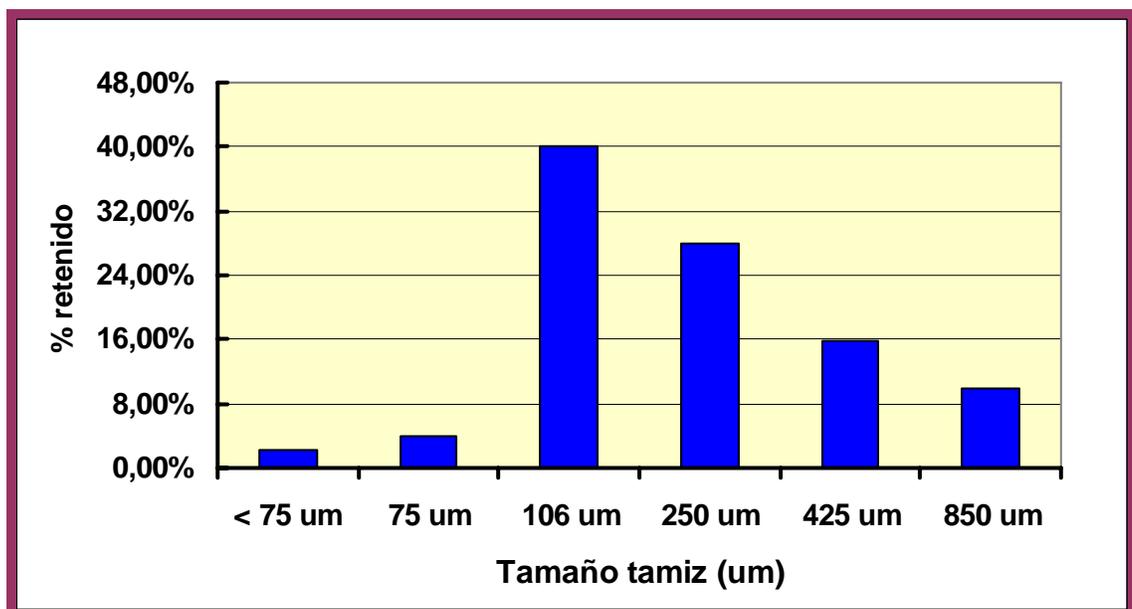


Gráfico N°5, Lote L51019-11*Gráfico N°6, Lote L51020-12*

Pérdida de peso por secado

Tabla N°6. Porcentajes de pérdida de peso por secado

<i>Lotes</i>	<i>L51014-9</i>	<i>L51015-10</i>	<i>L51019-11</i>	<i>L51020-12</i>
<i>Humedad</i>	<i>3.66 %</i>	<i>3.29 %</i>	<i>3.43 %</i>	<i>3.45 %</i>

La razón por la cual la pérdida por secado del granulado es mayor al límite establecido, es por la necesidad de mejorar los parámetros de dureza y friabilidad, también es una de las medidas conocidas para evitar o solucionar los problemas de laminación o capping.

Valoración

Tabla N°7. Valoración del granulado

<i>Lotes</i>	<i>L51013-9</i>	<i>L51014-10</i>	<i>L51019-11</i>	<i>L51020-12</i>
<i>MT₁</i>	<i>101.10</i>	<i>102.10</i>	<i>97.90</i>	<i>96.40</i>
<i>CM₁</i>	<i>95.20</i>	<i>101.40</i>	<i>96.80</i>	<i>97.10</i>
<i>MT₂</i>	<i>99.30</i>	<i>102.90</i>	<i>97.30</i>	<i>97.20</i>
<i>CM₂</i>	<i>98.50</i>	<i>98.40</i>	<i>97.70</i>	<i>96.40</i>
<i>promedio</i>	<i>98.53</i>	<i>101.20</i>	<i>97.43</i>	<i>96.78</i>

Los resultados indican que la cantidad de principio activo está muy cerca del valor teórico (95-105%), lo cual nos asegura la uniformidad de contenido ya que no se observa diferencias significativas en el tiempo empleado en el proceso de granulación entre los lote 11 y 12, porque su coeficiente de variación prácticamente se mantiene constante, (0.45 %) para el lote 11 y (0.44 %) para el lote 12. Esto se puede explicar por la cantidad de

principio activo que corresponde a más del 50 % del peso de la formulación y las revoluciones alcanzadas por el equipo.

Comprimidos a granel

Desintegración

Tabla N°8. Resultados del tiempo de desintegración

Lotes	L51013-9	L51014-10	L51019-11	L51020-12
<i>Minutos</i>	6	6	3	5
<i>Minutos</i>	6	6	3	4
<i>Minutos</i>	5	6	3	4
Promedio	5.67	6.00	3.00	4.33

Uniformidad de dosis por peso

Tabla N°9. Porcentaje de paracetamol por comprimido

Lotes	L51013-9	L51014-10	L51019-11	L51020-12
Promedio %	99.62	101.84	96.57	95.56
<i>SD</i>	0.59	0.81	0.77	0.96
<i>rsd</i>	0.60	0.80	0.80	1.01

*Prueba de disolución***Tabla N°10. Porcentaje de paracetamol por comprimido (CP)**

Lotes	L51013-9	L51014-10	L51019-11	L51020-12
<i>CP1 %</i>	82.6	93.7	98.3	99.2
<i>CP2 %</i>	83.5	96.7	101.5	98.7
<i>CP3 %</i>	94.5	96.8	94.4	97
<i>CP4 %</i>	97.1	92.4	99.7	95.1
<i>CP5 %</i>	90.4	96.9	98	98.8
<i>CP6 %</i>	84.7	96	97.9	98.7
Promedio	88.80	95.42	98.30	97.92
rsd	6.89	0.80	2.39	1.61

*Friabilidad***Tabla N°11. Control de friabilidad**

Lotes	L51013-9	L51014-10	L51019-11	L51020-12
<i>Inicio</i>	0.52 %	0.71%	0.56 %	0.86 %
<i>centro</i>	0.47 %	0.68 %	0.57 %	0.52 %
<i>Final</i>	0.52 %	0.46 %	0.56 %	0.56 %
Promedio	0.50 %	0.62 %	0.56 %	0.65 %
rsd	5.74	22.14	1.02	28.74

Todos los lotes estudiados presentaron una friabilidad del orden del 0.5 %. El lote con menor friabilidad corresponde al lote L51019-11, ya que presenta el menor RSD de los lotes presentados.

Dureza

Este es uno de los parámetros que más dificultades ha presentado en los comprimidos de paracetamol, en los lotes anteriores fabricados en el SM-100.

En los lotes de 60 kilos durante el proceso de compresión se realizaron los siguientes controles los cuales se detallan en la tabla N°12.

Tabla N°12. Control de dureza

Lote	<i>L51013-9</i>	<i>L51014-10</i>	<i>L51019-11</i>	<i>L51020-12</i>
<i>Promedio</i>	<i>6.16 kp</i>	<i>7.45 kp</i>	<i>7.18 Kp</i>	<i>7.48 Kp</i>
<i>SD</i>	<i>0.41</i>	<i>0.24</i>	<i>0.30</i>	<i>0.51</i>
<i>rsd</i>	<i>6.71</i>	<i>3.25</i>	<i>4.12</i>	<i>6.88</i>

Las diferencias de los valores en la tabla expuesta, de los tres lotes en estudio se deben principalmente al porcentaje de humedades de los distintos granulados. La dureza más baja coincide con aquel lote de mayor humedad, que es de un 3.66 %. Mientras que la dureza más alta corresponden al lote L51020-12 que presentaba una humedad de 3.45 % y al lote L51014-10, cuya humedad fue de 3.29%. Independiente de los lotes estudiados, ninguno alcanza la dureza promedio de 8 Kp del procedimiento de P.O.S de fabricación de comprimidos de paracetamol. Sin embargo, cumplen con la especificación del rango (6-10 Kp). Con estos resultados ningún lote presentó problemas de capping.

Al analizar los resultados de la tabla N°10, entre el lote 12 y lote 11, por medio de la *t* de student $T_{\text{experimental}} (1.60) < T_{\text{critico}} (2.10)$, encontramos que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre el tiempo empleado entre los lotes

analizados, con lo cual se podría reducir el tiempo del proceso de 11 min a 8 minutos sin afectar significativamente este parámetro.

Al analizar el lote 9 con el lote 11, encontramos que la humedad que contienen los diferentes lotes afecta significativamente con una probabilidad del 95 %, los valores de este parámetro en los comprimidos. $T_{\text{experimental}} (6.35) > T_{\text{critico}} (2.10)$.

Como se observa en las distintas pruebas realizadas, el tiempo de operación del equipo Sejong SM-100 no afecta significativamente estos parámetros. También podría inferir que el funcionamiento del chopper en todo el proceso no afectaría en este producto los parámetros de dureza ni de friabilidad.

Al comparar los datos de las pruebas en los lotes pilotos, sobre todo el lote que representa el piloto "B", se observa una diferencia con respecto al lote L51019-11 que en definitiva representa el lote estándar a comparar. La diferencia de los valores de la friabilidad y durezas con el lote estándar, podría deberse a que en el equipo SM-100 se logra una tasa de corte 5,76 mt/seg, mientras que en el SM-15 a 270 rpm, se logra una tasa de corte de 6,36 mt/seg, lo cual podría explicar una mejor dispersión de la solución aglutinante consiguiendo una mejor cohesión entre los gránulos. En cuanto a la DTP, se podría explicar por el volumen que ocupa la masa sólida. A pesar de esto se obtienen puntos finales reproducibles entre el lote piloto y el lote estándar, obteniendo así un tamaño de partícula entre 106 -250 μm .

Finalmente, como se pudo comprobar, todos los lotes estudiados cumplen con los controles finales. Esto comprueba que las condiciones estudiadas de velocidad y tiempo de adición de la solución aglutinante, otorgan granulados que a la hora de la compresión, entregan comprimidos de calidad, según las especificaciones establecidas.

6. CONCLUSIONES

- Para las condiciones operacionales ensayadas en el equipo granulador de alto corte Sejong SM-100, se obtuvo un granulado que permite, un comprimido con una adecuada friabilidad (valor de 0.5 %) y un rango de dureza que fluctúa entre 6 y 7.5 Kp.
- Es factible realizar lotes de 60 Kg correspondiente al 50 % de la capacidad total del equipo, cuando la velocidad aplicada es de 120 rpm, correspondiente a una tasa de corte de 5.76 mt/seg.
- El punto final del proceso de granulación en los tres lotes es reproducible, al cabo de los ocho minutos del proceso, debido a que se obtienen curvas de distribución de tamaño semejante, entre los tres lotes.
- El proceso de operación del equipo, puede reducirse de 11 minutos a 8 minutos sin afectar significativamente los controles de calidad del producto y además se puede utilizar el chopper durante todo el proceso sin afectar la dureza y la friabilidad.
- El tiempo de adición de la solución aglutinante debe ser aproximadamente de 3 a 4 minutos.
- En cuanto a las condiciones operacionales del equipo Sejong ensayadas, la velocidad del impulsor adecuada para este proceso es de 120 rpm y para el chopper es de 3004 rpm.
- La humedad final del granulado que otorga los mejores parámetros de dureza y friabilidad del producto en estudio es de 3.5 %.

7. REFERENCIA

1- Bock,T., Kraas, U., (2001). Experience with the diosna mini- granulator and assessment of process scalability. European Journal of pharmaceutics and Biopharmaceutics, 52, 297-303

2- Faure, A., York, P., Rowe, R.C., (2001).Process control and scale-up of pharmaceutical wet granulation processe: A review. European Journal of pharmaceutics and Biopharmaceutics. 52 , 269-277.

3- Garekani H, Ford J, Rubintein M. and Rajabi-Siahboomi A., (2001). Effect of compression speed, and particle size on the compression properties of paracetamol. Drug Dev. Ind. Phar.27 (9), 935-942

4- Hernández M, (2005) Formulación de comprimido recubierto de Mosaprida citrato dihidrato. Laboratorios Bagó de Chile S.A. Departamento de Investigación y Desarrollo

5- Iskandarani.B, Shiromani.P. K, and Clair. J.H.,(2001). Scale-up feasibility in high-shear mixer: Determination trough stastical procedures. Drug Dev. Ind.pharm, 27, 651-657.

6- Lòpez I, (2001) Formulaciòn de comprimidos de Ketoprofeno e Ibuprofeno, Laboratorios Bagó de Chile S.A. Departamento de Investigación y desarrollo

7- Terashita, K., Nishimura T. and Natsuyama. U., (2002). Optimazation of operating conditions in a High- Shear mixer using DEM model: Determination of optimal fill level. Chem.pharm.bull 50,1550-1557

8- Terashita K, Kato M, ohike A and Miyanami K. ,(1990). Analysis of end- point with power consumption in high speed mixer chem. Pharm bull 38 (7) 1977-1982

9- Sherif I and Munir A, (2004). Effect of starting Material Particle size on its agglomeration behavoir in high shear wet granulation. AAPS PharmSci Tech, 5 (3)

10- Watano S, Okamoto T, Sato Y and Osako Y., (2005). Scale up of high shear granulation based on the internal stress. Chem pharm bull 53 (4) 351-354.