

INFORME DE LAS ACTIVIDADES REALIZADAS DE LA ESTANCIA EN LA UCM

1. INTRODUCCIÓN

Las actividades de la estancia de investigación del proyecto de cooperación universitaria en formación, investigación y transferencia tecnológica para el desarrollo de fitomedicamentos a partir de vegetales autóctonos como estrategia para potenciar el desarrollo humano y el mantenimiento sostenible de la comarca peruana de Cajamarca, se desarrollaron en las instalaciones del departamento de farmacia y tecnología farmacéutica de la universidad Complutense de Madrid.

Revisión de literatura en las farmacopeas europea y de los estados unidos, sobre los ensayos necesarios en la realización del proyecto.

La familiarización con los equipos necesarios para el desarrollo del proyecto, se realizaron en las primeras semanas; estas consistieron en conocer el funcionamiento de los tales que luego se plasmaron en procedimientos normalizados de trabajo, entre los cuales se encuentra el funcionamiento del instrumento de probador de volumen y volumen aparente PHARMA TEST PT-TD, el manejo de la máquina de comprimir excéntrica modelo BONALS-B, el funcionamiento del instrumento de prueba a la resistencia de los comprimidos PHARMA TEST PTB-311E, el manejo del instrumento PHARMA TEST PTF-10E, el funcionamiento del instrumento manual de desintegración de los comprimidos PHARMA TEST PTZ-S.

Entrega y recolección de Sambucus peruviana y Sambucus nigra respectivamente, por el Dr Antonio Galán de Mera. El tratamiento respectivo al material biológico (hojas de Sambucus nigra), como selección y desecación, se realizaron en los ambientes del departamento de farmacia y tecnología.

Se procedió a calcular el porcentaje de materia seca al pulverizado de hojas de Sambucus peruviana y Sambucus nigra, mediante la termobalanza METTLER PM.

La caracterización de la droga, consistió en determinar la cantidad de compuestos polifenoles en el pulverizado de las hojas de Sambucus peruviana y Sambucus nigra. Esto se logró mediante el método de Folin – Ciocalteau, efectuadas a las extracciones del producto de tres métodos de pulverización.

El análisis granulométrico del pulverizado de hojas de Sambucus peruviana se realizó por método de tamización en cascada.

El cálculo de la densidad aparente, comprensibilidad, índice de Hausner y la fluidez respectiva, se efectuaron al pulverizado de las hojas de Sambucus peruviana.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general.

Obtener una formulación en forma de comprimido, a partir de las hojas de *Sambucus peruviana*, que reúna todos los requisitos tecnológicos para su utilización como hipolipemiente.

2.2. Objetivos específicos.

- Conocer el funcionamiento de los diferentes equipos farmacéuticos tecnológicos.
- Caracterizar los principios activos contenidos en las hojas de *Sambucus peruviana* y *Sambucus nigra*.
- Describir las características del pulverizado para efectuar los comprimidos.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. Antecedentes

Los medicamentos fitoterapéuticos están constituidos por ingredientes activos de origen vegetal formulados bajo la forma farmacéutica más adecuada para su administración. La posibilidad de utilización de la Fitoterapia en las prácticas terapéuticas, con sustento científico, exige acciones multisectoriales que involucren desde la producción primaria de plantas medicinales hasta el establecimiento de los procesos de control de calidad de las materias primas y medicamentos. La Fitoterapia podría transformarse entonces, de ser actualmente un indicador de dependencia, en un factor real de desarrollo para la agroindustria farmacéutica de Latinoamérica, si fuera encarada por las políticas de ciencia y tecnología regionales y nacionales con un criterio más moderno y ecuánime, y en consonancia con las necesidades de la población.

Las medicinas tradicionales, complementarias y alternativas siguen estando muy poco reglamentadas. Por esa razón, es necesario que los consumidores de todo el mundo dispongan de información e instrumentos que les permitan acceder a tratamientos adecuados, seguros y eficaces. En ese sentido, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha publicado hoy una nueva serie de directrices se destinadas a las autoridades sanitarias nacionales con el fin de que puedan preparar información fiable y adaptable a contextos específicos relativa al uso de las medicinas alternativas. La atención primaria de salud de hasta un 80% de la población de los países en desarrollo se basa en la medicina tradicional, por tradición cultural o porque no existen otras opciones. En los países ricos, muchas personas recurren a diversos tipos de remedios naturales porque consideran que «natural» es sinónimo de inocuo. Sin embargo, a medida que aumenta el uso de las medicinas tradicionales o alternativas, también aumenta el número de informes sobre reacciones adversas. En China, país en el que las terapias y los productos tradicionales se utilizan ampliamente en paralelo con la medicina convencional, en 2002 se tuvo conocimiento de 9854 casos de reacciones adversas a los medicamentos, cuando entre 1990 y 1999 se habían registrado 4000.

Muchos productos medicinales tradicionales o alternativos son de venta libre. En una encuesta realizada por la OMS en 142 países, 99 de ellos respondieron que la mayoría de esos productos podía adquirirse sin prescripción. En 39 países, muchos remedios tradicionales se utilizan para la automedicación y son comprados o

preparados por amigos o conocidos, o por el propio paciente. Esas tendencias plantean dudas acerca de la calidad de los productos utilizados, su idoneidad terapéutica en cada caso, y la falta de seguimiento médico. «La OMS apoya el uso de las medicinas tradicionales y alternativas cuando éstas han demostrado su utilidad para el paciente y representan un riesgo mínimo», ha declarado el Dr. LEE Jong-wook, Director General de la OMS. «Pero a medida que aumenta el número de personas que utiliza esas medicinas, los gobiernos deben contar con instrumentos para garantizar que todos los interesados dispongan de la mejor información sobre sus beneficios y riesgos.» Una información accesible y de fácil comprensión es fundamental para orientar a los consumidores en sus decisiones. Las directrices proporcionan consejos prácticos sencillos y fáciles de seguir sobre los diversos aspectos que hay que tener en cuenta, así como una breve lista de preguntas básicas para facilitar el uso adecuado de las medicinas tradicionales y alternativas. Se ofrece asesoramiento a las autoridades gubernamentales sobre la preparación de información de acceso fácil, así como sobre la labor que se puede realizar con los medios de comunicación para sensibilizar y educar a la población. Además, se hacen sugerencias acerca de diversos procesos y estructuras del sistema de salud necesarios para fomentar el uso adecuado de las medicinas tradicionales y alternativas. Aunque las directrices no pueden compensar la baja calidad de los productos o unas prácticas inadecuadas, pueden servir de ayuda a los gobiernos para indicar a los consumidores el modo de obtener el máximo beneficio y reducir al mínimo los riesgos de las medicinas tradicionales.

3.2. Planta medicinal.

Nombre común : Sauco

Género y especie : Sambucus peruviana H.B.K

Familia : Caprifoliaceae

Parte empleada : hojas.

3.2.1. Origen y distribución geográfica.

El género *Sambucus* comprende unas 20 especies originarias de climas templados. El sauco es originario de Europa Asia Occidental y África septentrional, siendo introducido posteriormente en otras regiones; como en las vertientes occidentales de los andes y valles interandinos del Perú, en las zonas de Cajamarca, Huánuco, Junín, Lima, Puno, y Cuzco. En el Perú, el

sauco tiene un amplio rango altitudinal, desde los 2800 hasta los 3900 msnm, pero el óptimo se encuentra entre los 3200 y los 3800 msnm.

3.2.2. Descripción botánica.

El Sauco es un arbusto o árbol, normalmente de 3-6 m de altura. En buenas condiciones llega a alcanzar hasta 12 m de altura. Sus tallos tiernos son poco resistentes, debido a su médula esponjosa; pero los fustes añosos se endurecen tanto que constituyen una de las maderas más fuertes y apreciadas para construcciones rurales. Tronco cilíndrico, a veces torcido, con copa irregular y de color verde claro característico. Las hojas son compuestas, de 7-9 foliolos imparipinnadas, foliolos oblongos y puntiagudos en el ápice, bordes aserrados, de 4-16 cm de largo y 3-7 cm de ancho. Las flores están dispuestas en corimbos vistosos, de color blanco, ligeramente fragantes e irritantes. Los frutos son bayas esféricas de 5-6 mm de diámetro. Inicialmente de color verde y rojinegro al madurar. Dispuestos como racimos de uva, cada uno con peso que oscila entre los 180 a 415 gramos.

3.2.3. Composición química

Las frutas son ricas en taninos. Las hojas, flores y raíces (antes de la cocción) contienen el glucósido cianogenético sambunigrina. El tamizaje fitoquímico de las hojas demuestra que contienen alcaloides, ácidos orgánicos, proteínas, azúcares, resinas, taninos, ceras, mucílago y aceite esencial. La corteza y hojas contienen una resina (sambucina); los frutos contienen ácido vibúrnico, aceite volátil, tirosina; las flores contienen 0.23% de aceite esencial y el glucósido rutina. No se conoce con exactitud su composición química, pero hay información que indica que es similar a la de la especie extranjera *Sambucus nigra*. La especie *Sambucus nigra* contiene 0.03 a 0.14% de aceite esencial de consistencia semisólida, debido al elevado porcentaje de ácidos grasos libres (66%, sobre todo ácido palmítico) y n-alcanos con cadenas de 14 a 31 átomos de carbono (7.2%); hasta el momento se ha identificado 63 componentes. Flavonoides constituidos casi exclusivamente por flavonoles y sus heterósidos, principalmente rutina que va acompañada de isoquercetina, hiperósido, astragalina y quercetina. Alrededor de un 3% de ácido clorogénico; ácido p-cumárico, ácidos cafeico y ferúlico y sus estéres con b-glucosa; trazas de sambunigrina, heterósido cianogenético consistente en el L(+)-mandelonitrilo-b-D-glucósido. Triterpenos: aproximadamente un 1% de a-

y b-amirina, 0.85% de ácidos ursólico y oleanólico, ácido hidroxirsólico; esteroides que se hallan libres, esterificados y formando heterósidos. Contiene también mucílago y taninos.

3.2.4. Propiedades farmacológicas.

El *Sambucus nigra* se emplea como diaforético en resfriados con fiebre. Se cree que la planta aumenta la sensibilidad de las glándulas sudoríparas a los estímulos térmicos. No se conocen los principios activos y, por tanto, la asignación de acciones a componentes determinados es muy discutida. La decocción de la corteza está indicada por vía oral en el tratamiento de hiperuricemia por su ligera actividad diurética, que, sin elevar la excreción de sodio ni potasio, pero sí aumenta selectiva y significativamente la excreción de ácido úrico y disminuye sus niveles sanguíneos.

3.2.4.1. *Sambucus peruviana* con efecto hipolipidémico

La medicina tradicional comúnmente emplea plantas con efecto hipolipidémico como medio para atenuar las alteraciones del metabolismo lipídico, y sus resultados son más efectivos cuando estas son más efectivas cuando estas son incorporadas en la dieta diaria, pues constituyen alimentos de fácil adquisición y consumo. Dentro de esta gama de plantas, se encuentra *Sambucus peruviana*, más conocida como “sauco”, un árbol que crece en las vertientes occidentales de los andes y valles interandinos del Perú, donde además de ser utilizada en el tratamiento de afecciones respiratorias, destaca por sus propiedades hipoglicemiantes, antiinflamatorias y antirreumáticas. Las posibles propiedades hipolipidémicas de sus hojas, se podrían atribuir a la presencia de flavonoides (aurona, flavanonas, isoflavonas y flavonas), taninos, vitaminas C y E.

3.3. Forma farmacéutica del fitomedicamento.

Alonso M. y Col (2001), manifiesta que la forma de dosificación, está implícitamente incluido en la expresión “convenientemente administrado”, ya que habitualmente es necesario dotar al principio activo de unas características que lo hagan adecuado para su administración al organismo. El concepto forma de dosificación ha evolucionado ampliamente hasta el concepto actual; durante muchos años se consideró simplemente como la forma que había que dar a un

fármaco o principio activo para su administración a un organismo, pero actualmente las exigencias son mayores, ya que la forma de dosificación debe contener el o los principios activos en las cantidades adecuadas, mantenerlos inalterados durante su conservación en las condiciones especificadas y garantizar que va a producir una respuesta terapéutica satisfactoria. Por ello la forma de dosificación se considera como el producto resultante del proceso tecnológico que confiere al medicamento características adecuadas para su administración, correcta dosificación y eficacia terapéutica. Aunque la denominación forma de dosificación recoge mejor la definición expuesta, sin embargo, es también muy frecuente el empleo de forma farmacéutica, por lo que se pueden considerar ambas denominaciones como sinónimas. Los objetivos que se persiguen con la transformación de un principio activo en una forma de dosificación son muy numerosos; cabe señalar, como más habituales, los siguientes:

- ✓ Posibilitar la administración de principios activos utilizados en dosis muy reducidas.
- ✓ Proteger el principio activo de los agentes atmosféricos.
- ✓ Proteger el principio activo de los efectos destructivos del medio gástrico.
- ✓ Mejorar las características organolépticas del principio activo.
- ✓ Proporcionar formas líquidas a partir de principios activos sólidos.
- ✓ Posibilitar la administración de principios activos a través de una determinada vía.
- ✓ Controlar la absorción, de un principio activo.
- ✓ Dirigir selectivamente el principio activo a determinados órganos o tejidos.

Las posibilidades de administrar un medicamento a un organismo son actualmente muy numerosas, dado el elevado número de vías de administración, algunas de las cuales se recogen en el siguiente cuadro:

TABLA N° 01 VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE LOS FÁRMACOS

LUGAR DE ADMINISTRACIÓN	TIPO DE ADMINISTRACIÓN
Corazón	Intracardiaca
Arterias	Intraarterial
Venas	Intravenosa
Boca	Oral
Tracto gastrointestinal	Peroral
Recto	Rectal
Uretra	Intrauretral
Vagina	Vaginal
Piel	Cutánea Transdérmica
Tejido subcutáneo	Subcutánea
Músculo	Intramuscular
Cavidad nasal	Intranasal
Conjuntiva	Conjuntival
Pulmón	Pulmonar

Si se combina el lugar de administración con el estado físico de la forma de dosificación, se puede establecer la siguiente clasificación de las formas de dosificación:

TABLA N° 02 FORMAS DE DOSIFICACIÓN

LUGAR DE ADMINISTRACIÓN	ESTADO FÍSICO	FORMA DE DOSIFICACIÓN
Oral	Sólido	Cápsulas, comprimidos, grageas, granulados
	Líquido	Soluciones orales, jarabes, elixires, suspensiones y emulsiones orales
Rectal	Sólido	Supositorios
	Líquido	Enemas
Parenteral	Sólido	Comprimidos de implantación
	Líquido	Soluciones inyectables, suspensiones y emulsiones inyectables
Piel y mucosas	Semisólido	Pomadas
	Líquido	Colirios, gotas nasales y gotas óticas
	Gas	Aerosoles

La administración de un principio activo a través de una vía alternativa, controlar su absorción y fundamentalmente dirigirlo selectivamente, no es posible con las clásicas formas de dosificación que se acaban de exponer. Sin embargo, el desarrollo del concepto “sistema terapéutico” y su aplicación a la práctica clínica ha supuesto un importante avance en el campo de la tecnología farmacéutica de tal forma que hoy día se habla de formas de dosificación convencionales y de nuevas formas de dosificación. El término de sistema terapéutico no ha tenido mucho éxito; es más frecuente hablar de sistemas de liberación controlada o bien de sistemas vectorizados en el caso en el que el medicamento sea dirigido hacia un determinado órgano o tejido.

Alonso M. y Col (2001), Una vez que se conoce una molécula que tiene unas buenas propiedades farmacológicas que la hacen interesante para su utilización terapéutica (con más ventajas terapéuticas que efectos secundarios tóxicos), es necesario poner a punto la forma farmacéutica que se quiere utilizar con ese fármaco.

Los aspectos terapéuticos se deben tener siempre presentes en el desarrollo de una formulación. Así, si el objetivo es el tratamiento de un proceso patológico agudo, la formulación a desarrollar debe tener una acción lo más rápida posible, mientras que si es un tratamiento preventivo de una alteración crónica hay que tener presentes la duración del efecto del medicamento y puede ser interesante utilizar formulaciones de larga duración. Por ejemplo, en el caso del tratamiento de un infarto con nitroglicerina la formulación varía si es para el tratamiento agudo de infarto (formulaciones sublinguales) o si es como preventivo de infarto (parches transdérmicos).

En el desarrollo y puesta a punto de la forma farmacéutica más adecuada para un medicamento es necesario tener siempre presente al enfermo al cual va destinado. Por lo que siempre que sea posible se debe intentar desarrollar formulaciones cómodas de administrar y que produzcan el efecto terapéutico buscado. Si el medicamento se toma por vía oral y tiene un sabor desagradable puede no ser bien aceptado por el paciente y lo lógico es intentar enmascarar el sabor desagradable mediante formulaciones en las que se recubra el principio activo y/o incluir edulcorantes y aromas que mejoren su tolerancia por parte del enfermo. También es importante tener presente la frecuencia de aplicación en el desarrollo de las formulaciones. Desde el punto de vista de la comodidad para el paciente, se considera que la administración de 1 o 2 veces al día por vía oral es la situación ideal. Medicamentos que se deben tomar más frecuentemente (por ejemplo 4 veces

al día) pueden generar problemas de adecuado seguimiento de las pautas posológicas y son más incómodos de utilizar.

Desde el punto de vista de la comodidad para el enfermo lo ideal es utilizar la vía de administración oral, ya que ésta es la forma de entrada fisiológica de sustancias en el organismo. Por esta razón, la mayor parte de las nuevas formulaciones que aparecen en el mercado lo hacen en formas de dosis orales, generalmente comprimidos o cápsulas. Solamente cuando por requerimientos patológicos (por ejemplo enfermedades de la piel), problemas de biodisponibilidad oral (caso de la insulina), casos de urgencia (tratamiento de choque anafiláctico), pérdida de conciencia o alteraciones digestivas (tratamiento postquirúrgico) así lo requieran se necesitará utilizar otras vías alternativas a la oral. En estudios de distribución de formas farmacéuticas comercializadas en los últimos años en la Unión Europea los comprimidos y cápsulas representan aproximadamente el 60%, líquidos orales el 16% e inyectables 15%. El resto de formas farmacéuticas (supositorios, preparados tópicos, colirios, aerosoles...) en total no llegan al 11%. Como se puede apreciar, las formas orales (comprimidos, soluciones y cápsulas) representan prácticamente el 75% de las formulaciones comercializadas.

Las características farmacocinéticas se deben tener muy en cuenta en el desarrollo de nuevas formulaciones, ya que las peculiaridades de absorción y eliminación pueden influir en el tipo de formulación a emplear. Así, en los medicamentos con rápida eliminación del organismo puede ser interesante el desarrollo de formulaciones de cesión prolongada para intentar alargar su acción y distanciar las tomas, facilitando la administración al enfermo, como se ha comentado anteriormente. Por otro lado, las características de absorción varían según la vía utilizada y dependiendo de cómo se aplique el medicamento se pueden obtener distintas características de biodisponibilidad.

3.3.1. Comprimidos.

Alonso M. y Col (2001), Los comprimidos son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria obtenidas por compresión mecánica de granulados o mezclas pulverulentas de uno o varios principios activos con adición, en la mayoría de las ocasiones, de diversos excipientes. Los comprimidos constituyen actualmente la forma farmacéutica más utilizada (se calcula que representan entre el 40% y el 70% de todas las formas de dosificación). La mayoría de los comprimidos están destinados a la administración de fármacos por vía oral, aunque también pueden ser administrados por otras vías alternativas como la vaginal o la subcutánea. Asimismo, pueden emplearse para la preparación extemporánea de soluciones. Los

comprimidos orales suelen ser deglutidos con el fin de ejercer, previa absorción en el tracto gastrointestinal, efectos sistémicos. No obstante, algunos deben disolverse previamente en agua (por ejemplo, los comprimidos efervescentes) o permanecer en la cavidad bucal para ejercer una acción local, como es el caso de ciertos antisépticos, antifúngicos, corticoides, etc., o permitir la absorción del fármaco en la misma (como es el caso de los comprimidos sublinguales).

Los comprimidos pueden variar en lo relativo a su forma, tamaño y peso, A las formas cilíndricas tradicionales se han incorporado comprimidos con sección cuadrada, ovoide, rómbica, etc. El tamaño suele oscilar entre 5 y 17 mm y el peso entre 0,1 y 1,0 g, dependiendo de la dosis de principio activo, de sus características y del uso a que esté destinado el comprimido. Los comprimidos pueden llevar grabados en su superficie su designación, la dosis, una marca apropiada para su identificación y un surco o cruz para que puedan dividirse fácilmente.

3.3.1.1. Evolución histórica.

Se atribuye al científico inglés Willian Brockedon la preparación, en 1843, de los primeros comprimidos de bicarbonato potásico como consecuencia del impulso que experimentó la mecánica de la compresión con la introducción del prensado de grafito en la fabricación de minas de lápices. El procedimiento de compresión de polvos en la tecnología farmacéutica fue introducido, el mismo año, como patente de Brockedon para la producción de “píldoras, pastillas y minas de lápices por presión en matrices”. Las primeras patentes para máquinas de comprimir datan de los años 1874-1876 y fueron introducidas por los técnicos norteamericanos McFé-rran, Remington y Dunron. El término “comprimido” (compressed tablet) se debe a los hermanos Wyeth, quienes lo registraron en 1877 para proteger y restringir su uso. Las farmacopeas no incluyen esta forma farmacéutica hasta 1916, cuando la USP IX reconoce oficialmente el primer comprimido. Desde entonces diferentes farmacopeas comienzan a introducir progresivamente diversas monografías sobre comprimidos, lo que pone de manifiesto el interés creciente de esta forma de dosificación. Así, la Farmacopea Británica incluye, en su edición de 1932, una única monografía de comprimidos (trinitrato de glicerilo), mientras que en la edición de 1988 figuran 276 monografías de esta forma farmacéutica. En 1930, la VIII edición de la Farmacopea Española incluye por primera vez un capítulo monográfico sobre comprimidos, presentando una lista de diez principios activos incorporados a esta forma de dosificación.

3.3.1.2. Tipos de comprimidos y aplicaciones.

Los comprimidos pueden clasificarse en función de su presentación y de su presentación y de la forma de dosificación recomendada.

TABLA N° 03 VIAS DE LOS COMPRIMIDOS

COMPRIMIDOS ORALES PARA INGESTIÓN
Convencionales Masticables Multicapa Recubiertos
COMPRIMIDOS QUE SE MANTIENEN EN LA CAVIDAD ORAL
Bucales Sublinguales
COMPRIMIDOS ADMINISTRADOS POR OTRAS VÍAS
Vaginales De implantación subcutánea
COMPRIMIDOS DESTINADOS A DISPERSARSE ANTES DE LA ADMINISTRACIÓN
Efervescentes Solubles Dispersables

Los comprimidos convencionales están destinados a ser ingeridos y liberar el principio activo en el tracto gastrointestinal para ejercer una acción local, como ocurre con los antiácidos, los antihelmínticos o los antisépticos intestinales, o una acción sistémica, previa absorción del fármaco. La introducción de nuevos materiales, especialmente polímeros, permite controlar el proceso de liberación, lo que hace posible espaciar la administración y mejorar el rendimiento terapéutico del medicamento.

Los comprimidos masticables están destinados a ser fragmentados en la boca y posteriormente deglutidos. Se caracterizan por no contener disgregantes en su formulación y estar adecuadamente aromatizados, y están pensados para pacientes que presentan dificultades de deglución. Los comprimidos multicapa y los comprimidos con núcleo permiten aislar componentes incompatibles o conseguir una liberación progresiva de un principio activo. Dentro de los comprimidos destinados a la ingestión deben incluirse los comprimidos recubiertos, diseñados con diferentes objetivos: enmascarar sabores desagradables, estabilizar el principio activo, facilitar la deglución, regular la liberación, etc.

Aunque menos frecuentes, algunos comprimidos están destinados a mantenerse en la cavidad oral en vez de ser deglutidos. Así, los

comprimidos bucales son desleídos lentamente en la boca para conseguir una acción local o ser absorbidos a través de la mucosa. Los comprimidos sublinguales, restringidos prácticamente a la administración de nitroglicerina y algunos antihipertensivos, permiten una rápida aparición de efectos.

Ciertos comprimidos son administrados por otras vías, como los vaginales, que contienen sobre todo antifúngicos, tricomonicidas y antisépticos, y los comprimidos de implantación subcutánea, limitados a la administración de hormonas en veterinaria.

Finalmente, y aunque su uso es muy restringido, deben mencionarse los comprimidos formulados para ser disueltos o dispersados en agua antes de su administración. Entre ellos cabe citar los comprimidos efervescentes, popularizados hace años para la administración de analgésicos, antiácidos y vitaminas. La baja aceptación de estos comprimidos por parte del paciente, unido a las dificultades de su fabricación y conservación, los han convertido en formulaciones que están en franca regresión.

Mención especial, por su creciente interés en terapéutica, merecen los comprimidos de liberación controlada, altamente sofisticados, de biodisponibilidad programada, que liberan gradualmente los fármacos que contienen.

3.3.1.3. Ventajas e inconvenientes.

La gran difusión alcanzada por esta forma farmacéutica ha sido consecuencia de las numerosas ventajas que presenta, entre las que pueden destacarse las siguientes:

- **Dosificación.** Constituye la forma farmacéutica para administración oral con mayor precisión en la dosificación.
- **Características organolépticas.** Se pueden enmascarar con facilidad características organolépticas desagradables, bien utilizando técnicas de recubrimiento o incorporando correctivos a la formulación.
- **Administración.** Por su forma, estructura compacta y reducido tamaño son de fácil administración. En algunos casos, es posible su desleimiento en agua u otros líquidos, lo que facilita su aceptación e ingestión.
- **Estabilidad.** Son las formas orales con mejores propiedades de estabilidad mecánica, química y microbiológica. Por ello, los

fármacos incorporados a esta forma farmacéutica presentan un prolongado período de validez. Además, si se toman las debidas precauciones en la formulación, no se plantean incompatibilidades entre sus componentes.

- Identificación. La gran variedad de formas, así como el empleo de marcas, letras, colores, etc., permiten su fácil identificación, lo que puede resultar muy útil en situaciones de intoxicación.
- Liberación controlada. Es posible modular, mediante un diseño adecuado, la velocidad y el lugar de liberación del fármaco, en función de los objetivos terapéuticos.
- Coste. Los modernos métodos de fabricación, capaces de una producción a gran escala, con elevados rendimientos, hacen de los comprimidos la forma de dosificación oral de más bajo coste.

Sin embargo, algunas limitaciones alejan a los comprimidos de la forma poso lógica ideal. Estas son debidas, en ocasiones, a las características del fármaco, como cuando se exige una dosificación elevada o se trata de sustancias difícilmente humectarles o inestables a la compresión. Otros inconvenientes están relacionados más directamente con la forma farmacéutica:

- Ingestión. Algunos pacientes, en especial los lactantes, ancianos, adultos en grave estado o pacientes con sonda nasogástrica, no pueden ingerir el comprimido. Su trituración es desaconsejable en muchos casos, por modificar características diseñadas para garantizar su estabilidad y eficacia terapéutica.
- Fabricación. A pesar de los avances tecnológicos, la fabricación de comprimidos es compleja y exige numerosos controles a fin de garantizar una óptima dosificación y absorción de los fármacos.
- Biodisponibilidad. Se pueden plantear problemas de biodisponibilidad, ya que los comprimidos deben disgregarse y dispersarse en los fluidos biológicos antes de la disolución de los principios activos. 13e hecho, al ser una forma compacta, si la disgregación no se realiza de forma rápida, puede retrasar la absorción e incluso ser perjudicial para la mucosa del tubo digestivo.

3.3.2. Separación de fracciones por tamización.

Con esta operación se persigue la determinación del porcentaje obtenido para las distintas fracciones granulométricas. Para dicho efecto el granulado se coloca en un tamiz de 1 mm de abertura de malla y se tamiza. Como consecuencia de la tamización, se obtienen dos fracciones granulométricas: 1 y 2, las cuales se pesan.

3.3.3. Determinación de la densidad aparente y densidad después del asentamiento del granulado.

Según la RFE (2.9.34), la densidad aparente (o densidad a granel) de un polvo es la relación entre la masa de una muestra del polvo no asentado y el volumen que ocupa, incluyendo la contribución del volumen vacío interparticular. La densidad aparente se expresa en g/mL porque las medidas se realizan utilizando probetas, si bien la unidad internacional es el kg/m³ (1 g/mL = 1000 kg/m³). La densidad después de asentamiento es una densidad aparente aumentada que se obtiene tras provocar, por medios mecánicos, el asentamiento de la muestra de polvo contenida en un recipiente (una probeta o un vaso de medida). Para dicho efecto se utiliza el equipo PharmaTest PT-TD.

3.3.4. Compresibilidad.

La RFE (2.9.34) recoge que las interacciones inter-particulares que afectan a las propiedades relacionadas con el volumen aparente de un polvo son también las interacciones que afectan a la fluidez del polvo, por ello, una comparación entre la densidad aparente y la densidad después del asentamiento puede dar una medida de la importancia relativa de estas interacciones en un polvo dado. Esta comparación, por ejemplo, mediante el índice de compresibilidad o la relación de Hausner, se utiliza a menudo como un índice de la capacidad del polvo para fluir.

3.3.5. Propiedades de flujo del granulado.

La obtención de un granulado con unas propiedades de flujo adecuadas resulta de gran interés en la preparación de formas farmacéuticas sólidas como es el caso de los comprimidos. Se debe tener en cuenta que el llenado de la matriz se realiza volumétricamente, pero esta dosificación es correcta, únicamente, cuando el granulado presenta unas propiedades de flujo adecuadas.

Para determinar las propiedades de flujo de un sólido dividido se recurre a los ensayos de fluidez que según la RFE (2.9.16.) tiene por objetivo determinar la capacidad de los sólidos divididos (por ejemplo, polvos y granulados) para fluir verticalmente en condiciones definidas y ángulo de reposo que se define como el ángulo que forma con la horizontal, la generatriz del cono obtenido al dejar caer libremente el granulado a través de un orificio sobre una superficie plana.

3.3.6. Aspectos y dimensiones.

El control del aspecto general del comprimido implica la medida de una serie de atributos como son el tamaño (altura, diámetro, bisel, entre otros), forma, presencia o ausencia de olor y de color, correcta distribución de éste si lo hubiera, textura superficial, entre otros. La altura de los comprimidos se determina con un calibre o pie de rey. Para ello, debe eliminarse previamente el polvo adherido, y después, repetir las mediciones hasta tener tres coincidentes.

3.3.7. Uniformidad de dosificación.

La perfecta dosificación de un comprimido está condicionada por la homogeneidad de la mezcla y por la regularidad en el peso de los comprimidos. Con el fin de asegurar que el peso de los comprimidos se mantiene dentro de los valores deseados durante todo el proceso de producción y poder corregir pequeños desajustes que se originan en las máquinas, se recurre al llamado “control estadístico de procesos” mediante gráficas que miden la variación de un parámetro como peso o resistencia a la rotura de los comprimidos a lo largo del tiempo de fabricación.

Según las especificaciones marcadas por la RFE, existen dos ensayos posibles para comprobar la uniformidad de dosificación sobre lote terminado: el ensayo de uniformidad de masa, y el de uniformidad de contenido.

3.3.8. Friabilidad (ensayo RFE – 2.9.7)

Este ensayo tiene como objetivo determinar la pérdida de masa de los comprimidos por abrasión en condiciones definidas. Esta pérdida expresada en porcentaje se denomina friabilidad. Para efectos de este ensayo se utiliza un friabilómetro PharmaTest PTF, equipado con un tambor de material

transparente que no se electrice, con un aspa arqueada en sentido radial para provocar el movimiento y las caídas de los comprimidos. El bombo descrito en la RFE gira sobre su eje a 25 rpm y presenta unas dimensiones tales que la altura de caída de los comprimidos es de 152,6 mm, el ensayo se realizó con 10 comprimidos. Los comprimidos, previamente limpios con una brocha suave o en corriente de aire sobre un tamiz, se pesan conjuntamente y se sitúan en el tambor. Se pone en marcha el equipo dejando que el tambor efectúe 100 rotaciones, se extraen los comprimidos, se vuelven a limpiar de restos de polvo y se pesa de nuevo la muestra. Las pesadas deben efectuarse con una precisión de ± 1 mg. Se acepta el lote si la friabilidad calculada es inferior a 1%.

3.3.9. Resistencia a la rotura (RFE – 2.9.8.)

El ensayo de resistencia a la rotura de los comprimidos se realiza, tanto a pie de máquina (usando cartas de control) como sobre producto terminado, debido a la importancia de este parámetro, no sólo sobre la estabilidad mecánica del comprimido, sino también sobre su disgregación y velocidad de cesión del principio activo que contiene. El ensayo se realiza con un equipo PharmaTest PTB311 que consta de unas mandíbulas entre las que se dispone el comprimido, sobre el que ejercen una fuerza diametral progresiva y creciente de modo uniforme. En el momento de la rotura del comprimido, el aparato se detiene automáticamente quedando registrada la fuerza necesaria medida en newtons. Los resultados se expresan como valores medio, mínimo y máximo de las fuerzas medidas en newtons.

3.3.10. Disgregación.

Este ensayo está destinado a determinar la capacidad de los comprimidos para disgregarse en un medio líquido en el tiempo indicado. Se utiliza el equipo PharmaTest PTZ1, la disgregación se considera terminada cuando no queda residuo sobre la rejilla o cuando sólo quedan restos de recubrimiento. El equipo consta de un ensamblaje rígido con 6 tubos de vidrio limitados en su parte inferior por una tela de hilos de acero inoxidable de 0,635 mm de diámetro y una abertura de malla de 2 mm. Todo el sistema posee un movimiento de subida y bajada a una velocidad de 30 ciclos/min, recorriendo una distancia de 50 a 60 mm. El dispositivo se coloca en un vaso de precipitados que contiene un volumen adecuado de un líquido de ataque termostaticado a $37 \pm 2^\circ\text{C}$, de forma que los cestillos

en su posición más baja quedan como mínimo a 25 mm del fondo del vaso y en su posición más alta están aún cubiertos de líquido (15 mm por debajo de la superficie). Los líquidos de ataque se marcan en la monografía individual. Suele ser agua destilada o una solución de HCl 0,1M. Para ciertos casos especiales, puede usarse una solución tamponada a un pH determinado o jugo gástrico artificial preparado con cloruro sódico, pepsina, ácido clorhídrico y agua. El ensayo es satisfactorio si todas las muestras están disgregadas. Si los comprimidos no satisfacen el ensayo debido a su adherencia a los discos, debe repetirse el ensayo sobre otros seis comprimidos, omitiendo los discos. Los comprimidos satisfacen el ensayo si los seis se han disgregado.

3.4. Formulación y fabricación.

4.4.1. Pulverización:

Alonso M. y Col (2001), en el volumen I, define a la pulverización como el proceso de reducción, por medios mecánicos, del tamaño de partícula de los sólidos pulverulentos. Es una operación básica aplicada con frecuencia en Tecnología Farmacéutica, ya que son bastante escasos los productos que se suministran con una granulometría adecuada para el fin al que van a ser destinados. Además, con la pulverización, habitualmente se persiguen importantes objetivos. A continuación, se describen algunos de ellos.

- Toda reducción en el tamaño de las partículas de un sólido pulverulento implica un incremento en el valor de su superficie específica. Este efecto resulta particularmente importante en el caso de principios activos de reducida hidrosolubilidad en los que la disolución constituye la etapa limitante en su proceso de absorción. En esta situación, una reducción del tamaño de partícula puede suponer notables incrementos en la biodisponibilidad del principio activo. El antibiótico antifúngico griseofulvina constituye un ejemplo característico de ello.
- Los principios activos cuya dosis terapéutica es especialmente reducida (por ejemplo, digoxina) plantean serias dificultades a la hora de conseguir su distribución homogénea en las mezclas utilizadas para la preparación de formas de dosificación sólidas (comprimidos, cápsulas, etc.). Este problema resulta tanto más

importante cuanto mayor es el tamaño de partícula del principio activo, ya que el número de partículas que constituyen la dosis será menor. Por lo tanto, la pulverización del producto facilitará la obtención de formas de dosificación con una adecuada uniformidad de contenido en principio activo.

- El manejo y el procesado de los sólidos pulverulentos cuyas partículas se alejan marcadamente de la forma esférica (por ejemplo, las de tipo acicular) resultan muy problemáticos. La aplicación de determinadas técnicas de pulverización, puede dotar de una mayor esfericidad a las partículas, facilitando su manipulación.
- Las mezclas de sólidos poco cohesivos en las que existen diferencias muy acusadas en el tamaño de partícula de sus componentes presentan una fuerte tendencia a la segregación. La pulverización, previa o simultánea al proceso de mezcla, para dotar a los componentes de la mezcla de una granulometría similar, palia en buena medida el problema indicado.
- También es necesario destacar que la pulverización encierra algunos riesgos para los materiales que se someten a esta operación y que puede producir efectos indeseables sobre algunas de sus propiedades. Así, en numerosos equipos de pulverización, los materiales van a estar expuestos a temperaturas bastante elevadas a lo largo del proceso. Ello puede resultar incompatible con la estabilidad de productos termolábiles o provocar alteraciones de importancia en la estructura cristalina de aquellos que presentan el fenómeno de polimorfismo. Por otra parte, la reducción del tamaño de partícula de los sólidos pulverulentos suele ir acompañada de un marcado empeoramiento en sus propiedades de flujo.

4.4.2. Mezclado.

Alonso M. y Col (2001), en el volumen I “Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas”, manifiestan que el mezclado de sólidos pulverulentos es una de las operaciones básicas que se aplica con mayor frecuencia en el campo de la Tecnología Farmacéutica. Ello tiene su origen en que la práctica totalidad de las formas de

dosificación sólidas están constituidas por dos o más componentes, que deben mezclarse adecuadamente.

Por otra parte, la importancia de esta operación resulta obvia en relación con algunos aspectos. Así, la uniformidad de contenido en principio activo de numerosas formas de dosificación depende, directamente, del proceso de mezcla de sus componentes. Menos obvia, aunque no menos importante, es la trascendencia del mezclado sobre otras propiedades de algunas formas farmacéuticas. En este sentido, se puede señalar que la resistencia mecánica de los comprimidos puede verse profundamente afectada por la duración del proceso de mezcla del agente lubricante con los restantes componentes de la formulación. Asimismo, las notables diferencias observadas en la biodisponibilidad de algunos principios activos (por ejemplo, digoxina e hidrocortisona) cuando se administran en comprimidos se han atribuido al procedimiento de mezcla utilizado.

Sin embargo, los aspectos teóricos de esta operación están, hasta el momento, muy poco desarrollados. Prueba de ello es que existen ciertas dificultades, incluso, para presentar una definición apropiada. Tradicionalmente, el mezclado de sólidos se ha considerado como una aleatorización de las partículas de los componentes de la mezcla. No obstante, en los últimos años, se ha llamado la atención acerca de la necesidad de contemplar ciertos procesos de mezcla como procesos de ordenación de partículas.

La ordenación y la aleatorización de las partículas dan lugar a mezclas de características muy diferentes. La importancia práctica de estos aspectos proviene de que en Tecnología Farmacéutica es habitual llevar a cabo la subdivisión de las mezclas en pequeñas fracciones que constituirán las unidades de administración (cápsulas, comprimidos, etc.). La influencia del tipo de mezcla sobre la composición de estas unidades debe resultar obvia.

Aunque las mezclas que se utilizan normalmente no se comportan como mezclas ordenadas o aleatorias ideales, sus propiedades se aproximan a las de una u otra en función de la intensidad de las interacciones interparticulares. Así, el concepto de mezcla aleatoria resulta adecuado como base del mezclado de componentes poco cohesivos. La mezcla de productos que fluyen libremente puede incluirse en esta categoría. Por el contrario, el concepto de mezcla ordenada es apropiado para componentes cohesivos, cuyas partículas interactúan con fuerzas de notable intensidad. Este tipo de mezclas se origina, con cierta frecuencia, con productos

micronizados. Cuando éstos se mezclan con otro componente (portador) cuyo tamaño de partícula es claramente mayor, se puede producir su adsorción (ordenación) en la superficie de las partículas del portador.

La pequeña intensidad de las interacciones entre las partículas de los componentes de mezclas aleatorias determina que el principal problema que plantea este tipo de mezclas sea el de la separación (segregación) de sus componentes. Del mismo modo, la notable cohesividad de las partículas que dan lugar a mezclas ordenadas conduce a que el aspecto más problemático en este tipo de mezclas sea conseguir que se produzca la rotura de los aglomerados de partículas, de todos o de algunos de sus componentes, para que tenga lugar su ordenación.

4.4.3. Granulación.

La granulación, tiene como objetivo la transformación de partículas de polvo cristalizado o amorfo en agregados sólidos más o menos resistentes y porosos denominados granulados. Las partículas se unen mediante enlaces interatómicos e intermoleculares de diferente naturaleza; fuerzas de Van der Waals, enlaces por puentes de hidrógeno, puentes sólidos de sustancias cristalinas, etc. El granulado constituye un estado intermedio, no sólo en la fabricación de comprimidos sino también de otras formas farmacéuticas como cápsulas rígidas, sellos y sobres, aunque puede utilizarse como tal.

Las principales razones por las que se recurre a la granulación son;

- ✓ Prevenir la segregación de los componentes en el mezclado de polvos, debidas a diferencias en el tamaño y densidad de las partículas de los componentes.
- ✓ Un granulado ideal (figura 2.24) contendrá todos los componentes de la mezcla en cada gránulo, evitando de esta forma la segregación de componentes.
- ✓ Mejorar las propiedades de flujo de la mezcla. Los gránulos obtenidos a partir de un sistema cohesivo son más grandes, esféricos e isodiamétricos que los componentes iniciales, mejorándose así la capacidad de flujo. Además, estas propiedades reducen las fuerzas de fricción y son menores los efectos de carga eléctrica.
- ✓ Aumentar las características de compresión de la mezcla. Ello se consigue por la homogénea distribución del aglutinante como

película adhesiva en la superficie de las partículas dentro del granulado.

- ✓ Favorecer la expulsión del aire interpuesto. El aire se expulsa más fácilmente al comprimir un sólido constituido por gránulos que por un polvo fino.
- ✓ Reducir significativamente la cantidad de polvo generado en el proceso de fabricación. La liberación al medio de polvo que contenga un fármaco de gran actividad puede tener graves consecuencias sobre el personal que lo maneja.
- ✓ Reducir la higroscopicidad de la mezcla. Los componentes que son ligeramente higroscópicos en forma de polvo pueden adherirse y formar una pasta. La granulación puede minimizar este inconveniente, ya que los gránulos, debido a su tamaño (menor superficie específica), adsorben menor cantidad de humedad, reteniéndola, pero manteniendo una buena capacidad de fluencia.
- ✓ Mejorar la velocidad de disolución. Los aglutinantes utilizados para la granulación son sustancias hidrofílicas que, en general, facilitan la humectación del producto en el tracto gastrointestinal. En consecuencia, la velocidad de disolución del fármaco suele incrementarse.
- ✓ Incrementar la densidad del producto que se va comprimir.

La preparación del granulado puede realizarse por vía seca o húmeda, según que se emplee o no la adición de un disolvente. Un caso particular de esta última es la pelletización, que origina conglomerados de partículas de forma más o menos esférica y más densos que los formados en la granulación convencional.

4.4.3.1. Granulación por vía húmeda y secado.

Inicialmente, se llevan a cabo los procesos ya mencionados de pulverización y posterior mezclado con algunos excipientes, entre los que se incluyen diluyentes, disgregantes, aglutinantes y correctores, para obtener una dispersión homogénea entre ellos. Además, la obtención del granulado por esta técnica implica la realización de las siguientes fases:

- ✓ Humectación del polvo mezclado.
- ✓ Granulación del polvo humectado.

- ✓ Desecación del granulado.
- ✓ Doble tamización.

La humectación del polvo mezclado tiene por objetivo conferir a las partículas, mediante la adición de un disolvente, unas características de adhesividad tales que sea posible la obtención de una masa adecuada para la granulación. La cantidad de disolvente que se adiciona constituye un factor decisivo en esta etapa. Un exceso de humedad dará lugar a la adherencia de la masa a la malla empleada para formar los gránulos y prolongará el tiempo de desecación. Por el contrario, una humedad insuficiente producirá un granulado friable, con una elevada proporción de polvo. Aunque la cantidad de humectante depende de la naturaleza de los componentes y del tamaño de gránulo deseado y, por ello, no se pueden establecer normas generales, una proporción adecuada suele estar comprendida entre 1/5 y 1/10 de la cantidad de sólido que se va a granular. En función de las propiedades de cohesión de los componentes del granulado, la humectación se realizará utilizando exclusivamente un disolvente de humectación o bien una solución del aglutinante en dicho disolvente. En cualquier caso, para garantizar una humectación homogénea de la masa, la adición debe realizarse mediante atomización. Aunque el aumento de tamaño de las partículas al aglomerarse tiene lugar fundamentalmente por acción de la película de agente aglutinante formada sobre ellas, a ello también puede contribuir otro segundo mecanismo si las partículas sólidas son solubles en el solvente de granulación. En este caso se produce una disolución parcial que da lugar a una solución saturada del sólido; posteriormente, durante el proceso de desecación, se produce una recristalización que forma puentes sólidos entre las partículas, los cuales confieren consistencia al granulado.

La granulación propiamente dicha consiste en, someter la masa humectada a una presión mecánica, que fuerza su paso a través de una superficie perforada o tamiz, de una determinada abertura de malla, para obtener unos pequeños cilindros que constituyen el granulado. El tamaño del granulo y, en consecuencia, la abertura de malla que se debe seleccionar están condicionados por el tamaño final del comprimido; se dispone de rabias que permiten la elección del tamiz más apropiado.

Es aconsejable que la malla del tamiz sea de acero inoxidable para evitar la cesión de iones metálicos que podrían alterar la formulación.

Esta operación puede realizarse mediante distintos tipos de granuladores, los más utilizados de los cuales son los de tipo oscilante, que están constituidos por barras metálicas paralelas dotadas de un movimiento de vaivén que obliga a la masa humectada a pasar a través de un tamiz semicilíndrico, dando lugar a gránulos duros de pequeño tamaño, porosos y de superficie relativamente lisa. Otro tipo de granuladores son los rotatorios, en los que la masa humectada es forzada a pasar a través de un tamiz ejerciendo presión mediante un rotor de paletas. El granulado obtenido suele ser más compacto y de mayor tamaño que el elaborado con las granuladoras oscilantes. En general, la calidad del granulado varía de acuerdo con las características del equipo empleado: modelo, abertura de malla del tamiz, presión ejercida, velocidad de rotaciones u oscilaciones, etc.

Una vez obtenido el granulado, se procede a su desecación con objeto de eliminar el exceso de humedad. El grado de humedad considerado óptimo es del 2-3%, aunque dependerá, en cada caso, de las características particulares de los componentes incluidos en la fórmula. En este sentido, para determinar el punto final del proceso de secado, es importante conocer las humedades de equilibrio de los componentes mayoritarios del comprimido. En el caso de fármacos sensibles a la humedad y que, por tanto, requieren una desecación profunda, deberán emplearse excipientes con baja humedad de equilibrio.

En general, se recomienda que el proceso de secado, cuando se lleva a cabo por calor, se realice lenta y gradualmente, para evitar problemas de inestabilidad térmica y la formación de una costra exterior que impida la evaporación del disolvente situado en el interior del granulado. Además, en los granulados que contengan azúcares o colorantes, esta precaución evitará la caramelización y el moteado, respectivamente.

Existen diferentes sistemas para llevar a cabo la desecación del granulado. El secado en estufas o armarios de desecación se utiliza con frecuencia, aunque este procedimiento presenta algunas desventajas importantes, como son la larga duración, del proceso, la migración del material disuelto hacia la superficie del lecho de partículas del granulado, debido a que el solvente se elimina sólo de la parte más superficial, y la frecuencia con la que se agregan las partículas del

granulado como consecuencia de la formación de puentes sólidos entre sus puntos de contacto.

Un método alternativo para secar el granulado es la utilización de equipos de lecho fluido, los cuales son mucho más rápidos y consiguen mantener separadas las partículas del granulado durante el proceso de secado, reduciéndose los problemas de agregación y de migración intergranular del soluto. Otros sistemas de desecación utilizados son las radiaciones infrarrojas, la radiofrecuencia, el vado y las microondas.

Una vez realizada la desecación del granulado, éste se somete a una doble tamización para obtener la fracción granulométrica más adecuada, de acuerdo con el tamaño y peso final del comprimido. A veces se requiere una etapa previa de conminución para obtener un tamaño menor de la partícula del granulado o bien para conseguir la desagregación de los granulados adheridos. La operación se realiza con un sistema de tamices de abertura de malla igual o, más frecuentemente, menor al empleado en la fase de granulación y otro tamiz más fino para separar el polvo que pueda contener el granulado. El tamaño de partícula del granulado más habitual para la compresión está comprendido entre 350 y 700 μm , aunque es aconsejable la existencia de una pequeña proporción de finos, cuyo objeto es conseguir un mejor llenado de la matriz o cámara de compresión y reducir al mínimo la inclusión de aire.

El granulado obtenido se mezcla, si se requiere, con otros excipientes tales como lubricantes, reguladores de flujo, disgregantes y correctores, procediéndose, a continuación, a su compresión.

Los métodos convencionales de granulación presentan el inconveniente de ser lentos e incluir varias etapas independientes para su realización. Por ello, se han desarrollado métodos alternativos de granulación húmeda capaces de realizar el granulado en una única etapa.

Uno de los métodos desarrollados es la granulación por atomización (Spray Drier), en la que los componentes de la fórmula (diluyentes, aglutinantes, disgregantes...) se suspenden en un vehículo adecuado a su naturaleza. Los sólidos constituyen de un 50 a un 60% de la suspensión y se mantienen en constante agitación para asegurar una distribución homogénea. La suspensión se bombea mediante un sistema de atomización a una cámara donde circula una corriente de aire caliente. El calor elimina el disolvente y los sólidos caen al fondo de la

cámara en forma de un granulado seco y esférico, cuyo diámetro (10-250 μm) dependerá del flujo y de la velocidad de atomización. La principal ventaja del proceso es la corta duración del secado y, en consecuencia, la mínima exposición del producto a la acción del calor, lo que hace el método adecuado para productos sensibles a este factor. Con este sistema se obtienen granulados porosos de forma esférica que tienen muy buenas propiedades de flujo. Una de sus principales aplicaciones es la elaboración de los denominados “excipientes universales”, útiles tras la incorporación del principio activo, y los lubricantes para la compresión directa. No obstante, si el fármaco es estable a la temperatura y en los solventes utilizados, puede obtenerse un granulado incorporando directamente en estos excipientes el principio activo.

4.4.3.2. Control de granulados.

El granulado y los pellets, como caso particular de aquél, deben ser sometidos a una serie de ensayos cuya finalidad es comprobar que reúnen las características adecuadas para su posterior compresión. Entre las propiedades que deben controlarse, además de la uniformidad en el contenido en principio activo, cabe destacar la forma y el tamaño, la densidad, la porosidad, la dureza y friabilidad, la capacidad de flujo, el contenido en humedad y la capacidad de compresión.

El tamaño de las partículas del granulado y su distribución pueden determinarse por diferentes métodos, el más utilizado de los cuales es la tamización con equipos de tamices vibratorios o en los que el granulado es impulsado por la fuerza del aire. Debe prestarse atención a las condiciones de la tamización, ya que pueden requerirse condiciones especiales para algunos productos debido a su friabilidad, electricidad estática, etc.

El tamaño de las partículas del granulado debe ser homogéneo, de manera que su dispersión sea lo más pequeña posible y esté comprendida en unos márgenes relativamente estrechos. La proporción de finos, que generalmente están constituidos a su influencia negativa sobre las propiedades de flujo, aunque en los granulados para compresión interesa que exista una cierta proporción de finos para asegurar un llenado más homogéneo de la matriz. En cualquier caso, el

tamaño de las partículas suele presentar una distribución logaritmo-normal, aunque pueden aplicarse otro tipo de funciones de distribución. La forma es otra característica esencial de las partículas del granulado, en especial cuando van a destinarse a la compresión, debido a su influencia sobre diferentes propiedades del granulado, particularmente su capacidad de flujo. Interesa que las partículas tengan una forma regular y homogénea, habitualmente redondeada o alargada que pueden comprobarse a simple vista o bien, mediante equipos ópticos adecuados.

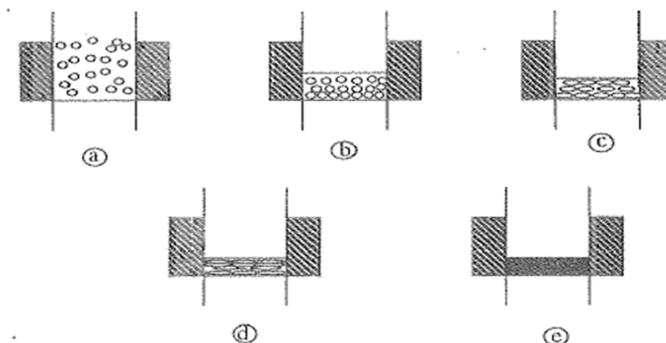
4.4.4. Compresión.

Una vez obtenido el granulado y comprobado, mediante los controles citados, que éste responde a las características deseadas, se procede a realizar, por medio de máquinas de comprimir, el proceso de compresión propiamente dicho.

4.4.4.1. Fundamento de la compresión.

Cuando la fuerza de los punzones se aplica al conjunto de las partículas alojadas en el interior de la matriz para formar el comprimido, se producirán, de; forma secuencial o solapada, los eventos recogidos en la figura N° 01.

FIGURA N° 01 ETAPAS DE LA COMPRESIÓN



- ✚ Reordenamiento o empaquetamiento de las partículas para formar una estructura menos porosa, debido al deslizamiento y acoplamiento de unas con otras.
- ✚ Aunque la fuerza requerida en esta etapa es baja, habitualmente estará asociada con una fragmentación parcial de las partículas, por efecto del desgaste de las superficies rugosas al entrar en contacto unas con otras.

- ✚ Deformación de las partículas, como consecuencia del incremento de la fuerza aplicada, que irá acompañada, en la mayoría de los casos, de fragmentación. El que predomine uno u otro efecto depende de las propiedades de las partículas, pero, en cualquier caso, el resultado será un descenso en la porosidad y un aumento en el contacto interparticular.

De esta última fase depende la consistencia final del agregado o comprimido, influenciada, en gran medida, por la superficie de contacto y la distancia interparticular conseguidas. La deformación inicial es, fundamentalmente, elástica, pero con el incremento de la fuerza se llega a sobrepasar el límite elástico, produciéndose la deformación plástica. No obstante, el que predomine un tipo de deformación u otro depende del tipo de material que se comprime. En esta etapa la energía de compresión se consume por la fricción con las paredes de la matriz y por el trabajo de deformación. Si la deformación ha sido fundamentalmente plástica, la retirada de la fuerza de compresión no producirá cambios significativos en el volumen del comprimido, ya que las uniones interparticulares no se romperán. Sin embargo, si la deformación predominante es la elástica, las partículas tienden a revertir a su forma inicial, reduciéndose el área de contacto interparticular y, en consecuencia, la consistencia del comprimido.

Lógicamente, en la elaboración de comprimidos, es preferible que predomine la deformación plástica, que puede ser inducida, en caso de ser necesario, mediante la adición de aglutinantes.

4.4.4.2. Máquinas de comprimir.

Una máquina de comprimir consta de una serie de elementos fundamentales: punzones, matriz y sistema de distribución del polvo o granulado.

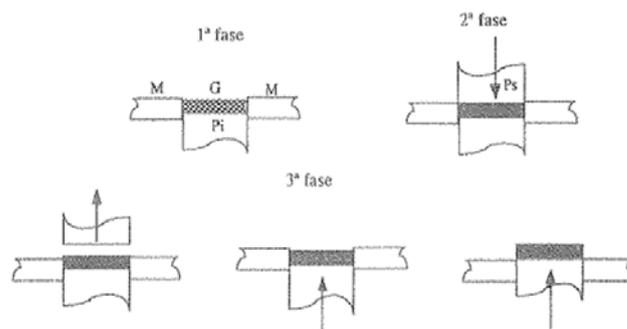
Los punzones son los elementos mediante los cuales se va a aplicar la fuerza axial sobre el granulado. Son piezas metálicas, en general de acero inoxidable y habitualmente de forma cilíndrica. Su superficie puede ser plana o, en mayor o menor grado, cóncava, lo que da lugar a diferentes formas de comprimidos. Los punzones pueden tener impresiones en sus caras para producir comprimidos que lleven marcadas ranuras o un determinado logotipo.

La matriz está constituida por una pieza metálica perforada con uno o varios orificios (según se vayan a utilizar punzones simples o múltiples), de sección, generalmente circular, aunque, al igual que los punzones, puede adoptar diversas formas geométricas para adaptarse a aquéllos.

El sistema de alimentación está constituido por una tolva en la que se introduce el granulado o polvo y, ocasionalmente, por un dispositivo para facilitar el llenado homogéneo de la matriz, lo que permite, en muchas ocasiones, recurrir a la compresión directa.

El proceso de compresión, ilustrado en la figura, puede considerarse dividido en tres etapas:

FIGURA N° 02 PROCESO DE LA COMPRESIÓN



- Primera fase. Descenso del punzón inferior dentro de la matriz, lo que da lugar a una cavidad en la que el polvo o granulado fluirá por gravedad. La profundidad a la que se sitúa el punzón inferior en la matriz determinará el volumen de la cámara de compresión y, en consecuencia, el peso del comprimido.
- Segunda fase. Aplicación de la fuerza por descenso del punzón superior únicamente o por acción simultánea de ambos

punzones, ejerciendo sobre las partículas la presión necesaria para formar un comprimido consolidado.

- Tercera fase. Ascenso del punzón superior, al tiempo que sube el punzón inferior hasta alcanzar el tope de la matriz, y eyección del comprimido.

Existen numerosos modelos de máquinas de comprimir, pero todas ellas responden a dos tipos bien definidos: excéntricas, o de tolva móvil, y rotativas, o de tolva fija.

4.5. Control del producto acabado.

4.5.1. La calidad en la industria farmacéutica.

La industria farmacéutica, al igual que otras industrias, está sometida a las reglas del mercado, que imponen unas exigencias de calidad sin las cuales un determinado producto no sería utilizado por los consumidores.

El consumidor es especialmente sensible a los productos farmacéuticos, y los laboratorios fabricantes cuidan mucho la calidad de éstos, ya que cualquier deficiencia puede originar problemas sanitarios, en ocasiones graves para la salud de los pacientes y provocar la inmediata retirada del producto e incluso el cierre del laboratorio fabricante por parte de las autoridades sanitarias.

En este capítulo se abordará la descripción de los ensayos y pruebas que hay que realizar en las distintas etapas de la producción industrial y en el producto terminado, al considerar que estos aspectos, aunque están íntimamente ligados a la calidad, se estudian en los capítulos correspondientes a las distintas formas farmacéuticas. Sí se abordarán, sin embargo, aspectos generales e importantes para garantizar la calidad de las especialidades farmacéuticas y que son independientes de los ensayos o análisis que finalmente se realizan sobre los materiales recibidos o los productos fabricados en los laboratorios farmacéuticos.

4.5.1.1. Concepto de calidad.

De acuerdo con el diccionario de la Real Academia de la Lengua Española, la calidad se puede definir como “el conjunto de atributos o cualidades que constituyen la manera de ser de una cosa”, lo cual quiere decir que la calidad está determinada por las características de

un producto con el objetivo de satisfacer una necesidad o un deseo del consumidor.

4.5.1.2. Atributos básicos para definir calidad.

Los atributos o características fundamentales de un producto farmacéutico, especialmente en el caso de una forma farmacéutica útil para su consumo por el individuo enfermo, son fundamentalmente las siguientes:

- **Identidad.** La forma farmacéutica contiene exactamente el principio activo que se desea utilizar. Se suelen emplear métodos analíticos de índole cualitativa, como por ejemplo la espectrofotometría de infrarrojos (IR), la espectrofotometría UV y visible, la resonancia magnética nuclear (RMN) y reacciones de identificación.
- **Pureza.** Lo ideal es que el principio activo no contenga contaminantes (impurezas). En la práctica, esto es muy raro y lo normal es que se señalen, límites en las monografías de las farmacopeas, o bien, para productos nuevos, en las especificaciones de los laboratorios que han descubierto el nuevo medicamento.

Las impurezas más frecuentes son las siguientes;

- Materiales de partida.
- Intermedios o subproductos de síntesis.
- Productos de degradación durante la síntesis y durante el almacenamiento.
- Metales pesados.
- Arsénico.
- Cloruros.
- Sulfatos.
- Agua.
- Solventes residuales.

Las impurezas constituidas por sustancias orgánicas se detectan normalmente mediante técnicas cromatográficas de capa fina, de gases o líquida de alta presión (HPLC).

- **Potencia o riqueza.** El contenido en principio activo de la forma farmacéutica se determina por un método analítico cuantitativo, como, por ejemplo:

- ✓ Potenciometría.
- ✓ Espectrofotometría UV-Vis con patrón de referencia.
- ✓ HPLC con patrón de referencia.

Es normal encontrar valores de entre el 95-105% del contenido teórico declarado.

Si el método es biológico (por ejemplo, microbiológico) los límites se amplían (es frecuente 90-125%).

- Eficacia. Significa que existe un principio activo con una acción farmacológica que actúa produciendo un efecto con una intensidad dentro de límites establecidos. Su estudio se efectúa durante la investigación del medicamento. Se realiza primero en animales y después mediante estudios clínicos en seres humanos, en los que también se determina la biodisponibilidad.
- Seguridad. Supone una dosificación correcta y la manifestación de un mínimo de efectos secundarios. Se establece mediante estudios de toxicidad aguda y crónica en animales y mediante estudios clínicos en seres humanos, para conocer las posibles reacciones adversas.
- Estabilidad. Indica que el producto farmacéutico mantiene en el tiempo las cualidades iniciales, es decir, los que tenía cuando estaba recién elaborado.

4.5.2. Control de calidad.

El control de calidad es una función de la empresa que tiene por objeto mantener la calidad prevista para la producción y la reducción de los costes de calidad. Es también una actividad directiva que no debe confundirse con un departamento especial que suele denominarse de la misma manera. La calidad se encuentra en el producto y es el resultado de las actividades de todos los grupos o personas que forman parte de la empresa, desde el operario de menor cualificación al directivo de mayor responsabilidad.

Actualmente, el control de calidad se considera como una rama tecnológica especializada en ciertos métodos de trabajo que han sido aplicados con éxito a las más diversas actividades industriales.

La calidad de los medicamentos se basa fundamentalmente en dos factores:
— Fabricación de acuerdo a las normas recomendadas.

— Controles realizados inicialmente sobre los materiales, durante el proceso de fabricación y en el producto terminado.

4.5.3. Normas de correcta fabricación.

Las Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos, denominadas como NCF en España y GMP internacionalmente (Good Manufacturing Practices), son una consecuencia lógica de la industrialización en la preparación de formas farmacéuticas. Una serie de acontecimientos relacionados con fenómenos de adulteraciones en alimentos e intoxicaciones y efectos secundarios con medicamentos, han hecho reaccionar a las administraciones sanitarias de los países más avanzados, exigiendo a las industrias el cumplimiento de unas normas cada vez más rigurosas.

4.5.3.1. Documentación.

Una buena documentación es una parte fundamental del sistema de garantía de calidad. La documentación escrita de forma clara evita los errores de la comunicación oral y permite un seguimiento adecuado de los lotes de producción. Existen diferentes tipos de documentación, entre los que destacan los siguientes:

- Las especificaciones son los requisitos que deben cumplir los materiales que intervienen y los productos que se obtienen en los procesos de producción.
- La fórmula patrón, el método patrón y las instrucciones de acondicionamiento determinan los materiales que se utilizan y establecen las operaciones de fabricación.
- Los procedimientos describen cómo se deben realizar ciertas operaciones (limpieza, muestreo, ensayos, etc.) y cómo han de ser las instalaciones y equipos.
- Los protocolos recogen la historia de cada lote de producto y también el resto de circunstancias que puedan afectar a la calidad del mismo.

Todos los documentos deben estar redactados con claridad, ser aprobados, firmados y fechados por personal autorizado y revisarse periódicamente.

La documentación puede manejarse con métodos electrónicos de tratamiento de datos y éstos sólo podrán introducirse en el ordenador por personal autorizado. El acceso se restringirá mediante el uso de contraseñas y otros medios. Los archivos de lotes conservados electrónicamente deben protegerse mediante copias de seguridad en cinta magnética, microfilme, papel y otros medios.

4.6. Definición de términos básicos.

- Término estándar. Ha sido establecido por la Comisión de la Farmacopea Europea para describir la forma farmacéutica de un medicamento, la vía de administración y el envase utilizado y se proporciona en una publicación separada como Término Estándar.
- Principio Activo. Cualquier componente de un medicamento destinado a proporcionar una actividad farmacológica u otro efecto directo en la diagnosis, tratamiento o prevención de enfermedades, o a actuar sobre la estructura o función de un organismo humano o animal por medios farmacológicos. Un medicamento puede contener más de un principio activo. Términos equivalentes: ingrediente activo, sustancia farmacéutica, sustancia medicinal.
- Excipiente. Cualquier componente, distinto del principio o principios activos, presente en un medicamento o utilizado en su fabricación. La función de un excipiente es servir como soporte (vehículo o base) o como componente del soporte del principio o principios activos contribuyendo así a propiedades tales como estabilidad, perfil biofarmacéutico, aspecto y aceptación por el paciente, y para facilitar su fabricación. En general, en la formulación de una especialidad farmacéutica se utiliza más de un excipiente.
- Vehículo. Soporte, compuesto por uno o más excipientes, de la sustancia o sustancias activas en una preparación líquida.
- Base. Soporte, compuesto por uno o más excipientes, de la sustancia o sustancias activas en preparaciones semi-sólidas y sólidas.
- Formas farmacéuticas de liberación convencional. Preparaciones en las que la liberación de la sustancia o sustancias activas no está deliberadamente modificada por un diseño de formulación particular ni por un método de fabricación especial. En el caso de una forma farmacéutica sólida, el perfil de disolución de la sustancia activa depende esencialmente de sus

propiedades intrínsecas. Término equivalente: forma farmacéutica de liberación inmediata.

- Formas farmacéuticas de liberación modificada. Preparaciones en las que la velocidad y el lugar de liberación de la sustancia o sustancias activas es diferente del de la forma farmacéutica de liberación convencional administrada por la misma vía. Esta modificación deliberada se consigue por una formulación particular o por un método de fabricación especial. Las formas farmacéuticas de liberación modificada incluyen formas farmacéuticas de liberación prolongada, de liberación retardada y de liberación pulsátil.
- Formas farmacéuticas de liberación prolongada. Formas farmacéuticas de liberación modificadas para garantizar una liberación más lenta de la sustancia o sustancias activas que la de una forma farmacéutica de liberación convencional administrada por la misma vía. La liberación prolongada se consigue por una formulación particular y un método de fabricación especial. Término equivalente: forma farmacéutica de liberación ampliada.
- Formas farmacéuticas de liberación retardada. Formas farmacéuticas de liberación modificadas para retrasar la liberación de la sustancia o sustancias activas. La liberación retardada se consigue por una formulación particular y por un método de fabricación especial. Las formas farmacéuticas de liberación retardada incluyen preparaciones gastroresistentes como se definen en las monografías generales de formas farmacéuticas sólidas para administración oral.
- Formas farmacéuticas de liberación pulsátil. Formas farmacéuticas de liberación modificadas para garantizar una liberación secuencial de la sustancia o sustancias activas. La liberación secuencial se consigue por una formulación particular y por un método de fabricación especial.
- Lote: cantidad definida de materia prima, material de acondicionamiento o producto, elaborado en un proceso o serie de procesos de forma que debe ser homogénea.
- Material de acondicionamiento: cualquier material empleado en el acondicionamiento de medicamentos, a excepción de los embalajes utilizados para el transporte o envío. El material de acondicionamiento se clasifica en primario o secundario, según que esté o no en contacto directo con el producto.

- **Materia prima:** toda sustancia activa o inactiva empleada en la fabricación de un medicamento, ya permanezca inalterada, se modifique o desaparezca en el transcurso del proceso.
- **Medicamento:** toda sustancia medicinal y sus asociaciones o combinaciones destinadas a su utilización en las personas o en los animales, que se presente dotada de propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades o dolencias o para afectar a funciones corporales o al estado mental. También se consideran medicamentos las sustancias medicinales o sus combinaciones que pueden ser administradas a personas o animales con cualquiera de estos fines, aunque se ofrezcan sin explícita referencia a ellos.
- **Producto a granel:** producto que ha pasado por todas las fases de producción, excepto el acondicionamiento final.
- **Producto intermedio:** material elaborado parcialmente que debe pasar aún por otras fases de la producción antes de convertirse en producto a granel.
- **Producto terminado:** medicamento que ha pasado por todas las fases de producción, incluyendo su acondicionamiento en el envase final.

5. METODOLOGÍA

5.1. DE LA RECOLECCIÓN Y DESECACIÓN DE LAS HOJAS DE *Sambucus nigra*.

5.1.1. MATERIALES

- Bolsa de polietileno.
- Árbol de *Sambucus nigra*.
- Papel desecante.
- Estufa
- Bandejas.

5.1.2. MÉTODO

Las hojas de *Sambucus peruviana* kunth, fueron recolectadas en Perú, Arequipa, Mollebaya, el 10/06/2014, 2526m, 16°29'12.65''S-71°28'15.61''O, Leg. E. Linares, USP. Introducidas por el Dra. Antonio Galán de Mera y conservadas en el herbario de la universidad CEU San Pablo (siglas USP según Index Herbariorum, New York Botanical Garden).

Galán

Las hojas de *Sambucus nigra*, fueron recogidas en España, El Escorial, carretera M 505, en un lindero junto a las huertas, 900 m, 40°34'40.30''N-4°07'57.83''O, 17/5/2017, Leg. Á. Mendoza & A. 4607, USP. Estas hojas fueron seleccionadas y desecadas en la estufa a 25 °C a solo aire, por 10 días.

5.2. PNT DE LA PULVERIZACIÓN DE LAS HOJAS DESECADAS DE *Sambucus peruviana*.

5.2.1. MATERIALES

- Hojas desecadas de *Sambucus peruviana*.
- Molino universal A10 IKA
- Molinillo de café eléctrico - Selecline SHG269
- Espátula.
- Bolsas de polietileno.

5.2.2. MÉTODO.

5.2.2.1. Obtención del pulverizado con molinillo de café a velocidad constante.

- Llenar la cámara de recepción del molinillo, con las partículas de hojas desecadas (tamaño de 10 mm a 30 mm aproximadamente).
- Una vez llena la cámara, se cubre esta con la tapa correspondiente.
- Se procede a presionar el botón start, en un tiempo de 3 minutos.
- Se procede a retirar el pulverizado del interior de la cámara del molinillo.

5.2.2.2. Obtención del pulverizado con molinillo de café a velocidad intermitente.

- Llenar la cámara de recepción del molinillo, con las partículas de hojas desecadas (tamaño de 10 mm a 30 mm aproximadamente).
- Una vez llena la cámara, se cubre esta con la tapa correspondiente.
- Se procede a presionar el botón start, en un tiempo de 2 segundos y esperara dos minutos para seguir presionando el botón por espacio de 30 minutos.
- Se procede a retirar el pulverizado del interior de la cámara del molinillo.

5.2.2.3. Obtención del pulverizado con el molino universal.

- Colocación de manguera con afluyente de agua congelada, y manguera de desagüe de la bomba.
- Llenar la cámara, de recepción del molinillo, con las partículas de hojas desecadas (tamaño de 10 mm a 30 mm aproximadamente).
- Colocación de la tapa a presión con los seguros correspondientes.
- Se procede a presionar el botón de start. En un tiempo de 2 segundos y se esperará un minuto para seguir presionando el botón por espacio de 7 minutos.
- Se procede a retirar el pulverizado del interior de la cámara del molino universal.

5.3. DEL CÁLCULO DE MATERIA SECA DEL PULVERIZADO DE LAS HOJAS DE Sambucus peruviana y Sambucus nigra.

5.3.1. MATERIALES

- Pulverizado de Sambucus peruviana.
- Espátula.
- Papel aluminio.
- Termo balanza METTLER PM Y METTLER LP 16.

5.3.2. MÉTODO

- Encender horno.
- Encender balanza.
- Colocar la bandeja de aluminio vacía y tarar la balanza.
- Añadir 1g del pulverizado de Sambucus peruviana y extenderlo de forma uniforme en la superficie de la bandeja.
- Pulsar la tecla start para empezar el análisis. Esta tecla primero está intermitente y al pulsar debe pasar a lucir de forma fija. Una vez de forma fija dejar de pulsar y esperar los resultados (tardará varios minutos en los que irá mostrando en pantalla la evolución del análisis)
- Una vez acabado el análisis la luz de start pasa de fija a intermitente y en la pantalla de la balanza aparece el resultado final.
- Limpiar la bandeja y realizar un nuevo análisis o finalizar apagando el horno y la balanza.

5.4. DE LA EXTRACCIÓN DE LOS COMPUESTOS FENÓLICOS.

5.4.1. MATERIALES:

- Agitador: Agimatic-N, Multiplaca.
- Balanza de precisión.
- Centrifugadora.
- Congelador.
- Cronometro.
- Embudos.
- Equipo de agua MilliQ.
- Espátulas.
- Gradilla para tubos.
- Guantes de látex.
- Imanes agitadores.
- Mascarillas.
- Matraces aforados de distintos volúmenes.
- Molinillo.
- Mortero de porcelana.
- Nevera.
- Papel de filtro.
- Pesa sustancias.

- pHmetro.
- Pipetas Pasteur.
- Probeta.
- Vasos de precipitados de distintos volúmenes.

5.4.2. REACTIVOS:

- Agua Milli-Q
- Cloruro Sódico (Panreac)
- Hidróxido Sódico (Scharlau)
- Fosfato monosódico di hidrogeno (Panreac)

5.4.3. PREPARACION DE DISOLUCIONES

Solución tampón (NaCl 0,28 M, fosfato monosódico 5 mM. pH=7,4). Pm

NaCl=58,44; Pm NaH₂PO₄=120,03; Volumen 500 mL

gr NaCl =8.1816 gr

gr. NaH₂PO₄=0.3 gr

Las dos sales se pesaron en la balanza Mettler AJ100, a continuación, se llevaron a un matraz aforado de 500 ml y se arrastró los restos del vaso o de la pesa sustancias con agua Milli-Q.

Por último, se ajusta el pH con hidróxido sódico 5N, en el pHmetro Crison Basic 2.0

5.4.4. METODOS

5.4.4.1. Obtención de extractos.

Partimos de 5g de planta se trituran en un molinillo en pequeñas cantidades y posteriormente se le añade 50 ml de tampón.

5.4.4.2. Primera fase:

La extracción se realiza en la nevera con agitación constante a una temperatura de 4° C durante un periodo de 30 minutos.

5.4.4.3. Segunda y tercera extracción:

El filtrado se somete a una primera centrifugación de 45 min a 3.500 rpm en centrífuga Beckman Coulter Avanti® Centrifugue J-30I a 2° C. Se recupera el sobrenadante y se somete a una segunda centrifugación durante 30 min a 3.500 rpm a 2° C.

Se recoge el sobrenadante y se filtra a través de papel de doble capa con pliegues en una probeta y se mide directamente el Volumen final.

5.4.4.4. Volúmenes de Extracción

El volumen recuperado en este proceso lo denominamos **extracto crudo**. Medimos los volúmenes recogidos de los diferentes extractos crudos y lo guardamos en alícuotas de 2 ml en ependorfs bien rotulados y con cinta adhesiva encima de la rotulación para evitar que se borre y se guardan las muestras de cada parte de la planta en bolsas de plástico a -20° C para su posterior análisis.

5.5. PARA LA DETERMINACIÓN EXPERIMENTAL DE FENOLES CON EL REACTIVO DE FOLIN-CIOCALTEAU.

5.5.1. MATERIALES

- Agitador de tubos (“vortex”) y agitador magnético.
- Balanza de precisión.
- Baño Ultra Sonido.
- Congelador.
- Cronómetro.
- Cubetas de vidrio para espectrofotometría visible.
- Equipo de agua Milli-Q
- Espectrofotómetro.
- Espátulas.
- Gradillas para tubos.
- Guantes de látex.
- Imanes agitadores y agujas imantadas.
- Material auxiliar de vidrio de laboratorio.
- Matraces aforados de distintos volúmenes.
- Papel de filtro.
- Parafilm.

- Pipetas Pasteur y pipetas automáticas de diferentes volúmenes.

5.5.2. REACTIVOS

- Ácido gálico 2,5 mM en agua.
- Agua Milli-Q
- Carbonato sódico 7,5%.
- Reactivo de Folin – Ciocalteau.

5.5.3. PREPARACIÓN DE DISOLUCIONES

- Solución patrón de ácido gálico 2,5 mM en agua (Volumen = 50 ml)

$$P_m = 170,12 \text{ g/mol}; \text{ Volumen} = 50 \text{ ml} = 0,050 \text{ L}$$

$$\text{Molaridad} = \frac{\text{n}^\circ \text{ moles soluto}}{\text{Volumen disolución}} = \frac{\text{n}^\circ \text{ gramos} / P_m}{\text{Volumen disolución}}$$

$$[\text{n}^\circ \text{ gramos} = 0,0025 \text{ M} * 170,12 \text{ g/mol} * 0,050 \text{ L} = 0,02 \text{ gramos}]$$

A continuación, introducimos el contenido de la pesa sustancias en un matraz aforado de 50 mL, y con ayuda de una pipeta Pasteur pasamos chorros de agua por la pesa sustancias para arrastrar todo el contenido asegurándonos de no tener pegado la pesa sustancias a la boca del matraz aforado para que no salte el agua.

Cuando tenemos la mitad del matraz lleno de agua lo metemos en ultrasonido durante 2 minutos para disolver bien el ácido gálico, (se disuelve mal en agua) luego enrasamos.

Con este procedimiento ya tenemos la disolución de ácido gálico 2.5 mM lista.

- Carbonato sódico 7,5% (p/v) (Volumen = 500ml= 0,5L)

$$\text{gramos de carbonato sódico} = \frac{0,5 \text{ L} * 7,5 \text{ g}}{0,1 \text{ L}} = 37,5 \text{ g}$$

5.5.4. RECTA PATRÓN DE ÁCIDO GÁLICO

5.5.4.1. Método experimental

- Se preparan los tubos de ensayo numerados.
- Se añade a cada tubo la cantidad correspondiente de agua destilada.
- Se añade a cada tubo la cantidad correspondiente de ácido gálico.
- Se añade a cada tubo la cantidad correspondiente de carbonato sódico al 7,5 % y se agita en el vortex (aproximadamente un segundo).
- Se añade a cada tubo la cantidad correspondiente de reactivo de Folin-Ciocalteu y se agita en el “vortex” (aproximadamente un segundo).
- Se coloca la gradilla con los tubos en un cajón “oscuridad” durante 60 minutos
- A continuación, se mide la absorbancia de las diluciones por triplicado (con cubeta de cuarzo) en el espectrofotómetro Beckman DU-7 A 760 nm y se representa gráficamente.

TABLA N° 04. DETERMINACIÓN DE FENOLES CON EL REACTIVO DE FOLIN-CIOCALTEAU. RECTA PATRÓN DE ÁCIDO GÁLICO 2,5 mM

Método de Folin-Ciocalteu	Blanco	P1	P2	P3	P4
Agua (µl)	2100	2040	1980	1920	1860
Ácido gálico 2,5 mM (µl)	0	60	120	180	240
Carbonato de sodio 7,5% (µl)	1800	1800	1800	1800	1800
Reactivo de Folin (µl)	600	600	600	600	600

- Comprobamos que las tres curvas tienen una correlación cercana a 1 y ecuaciones muy similares lo cual quiere decir que el procedimiento de trabajo se ha hecho correctamente.
- Calculamos las medias de las absorbancias para cada punto y las representamos, de allí sacamos la ecuación de recta que será utilizada para extrapolar los valores de concentración de nuestras muestras.
- Ojo se representa los μg de ácido gálico no los μL

Por ejemplo:

$$\mu\text{g de ácido gálico} = 0,0025\text{M} \times 20 \mu\text{L} \times 170,12 \text{ g/mol} = 8,5$$

5.5.4. DETERMINACIÓN DEL CONTENIDO DE FENOLES TOTALES DEL PULVERIZADO, CON EQUIPO DE MICRONIZADO, MOLINILLO DE CUCHILLAS A PULSACIONES Y MOLINILLO DE CUCHILLAS A VELOCIDAD CONSTANTE DE HOJAS MADURAS *S. peruviana*.

Recomendación general: los fenoles son compuestos aromáticos, es decir, contienen el núcleo del benceno, por lo que son sensibles a la luz ultravioleta. Por ello, los extractos obtenidos deben guardarse en recipientes de vidrio protegidos de la luz y a 4°C .

5.5.4.1. Método experimental

- Se numeran los tubos de ensayo y se añade el agua Milli-Q correspondiente.
- Se añade a cada tubo la cantidad correspondiente de muestra.
- Se añaden a cada tubo $1800 \mu\text{l}$ de solución de carbonato sódico al 7,5 % y se agita durante un segundo.
- Se añaden a cada tubo $600 \mu\text{l}$ de reactivo de Folin-Ciocalteu y se agita el tubo en el “vortex”.
- Se coloca la gradilla con los tubos en un cajón “oscuridad” durante 60 minutos
- Medir la absorbancia a 760 nm ; expresar los resultados en μg equivalentes de ácido gálico por gramo de peso seco.

TABLA N° 05 TABLA PARA EL ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS

Reactivo	Blanco	Hojas
Agua Milli-Q μL	2100 μL	1800 μL
Extracto "muestra"	-	300 μL
Carbonato sódico	1800 μL	1800 μL
Reactivo Folin	600 μL	600 μL

- Para todas las extracciones tuvimos que realizar diluciones, las diluciones se preparan tomando 250 μL del extracto con 25 000 μL del agua Milli-Q, Dilución 1:100.
- Se miden las absorbancias en cubeta de cuarzo a 760nm.

5.5.4.2. Cálculos y resultados

Se calcula el valor de x sustituyendo en la ecuación de la recta patrón el valor de la absorbancia (y). Teniendo en cuenta las diluciones realizadas para cada muestra, los resultados obtenidos en este caso particular son:

$$= \frac{Y(abs) - a}{b} * \frac{vol_{extracto\ crudo}}{\mu L_{de\ extracto\ utilizado} * gr_{droga\ de\ partida}} * Indice_{dilución}$$

5.6. DEL ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO POR TAMIZACIÓN

5.6.1. MATERIALES.

- Tamiz CISA de 0.840 mm.
- Tamiz CISA de 0.420 mm.
- Tamiz CISA de 0.200 mm.
- Tamiz CISA de 0.100 mm.

- Tamiz CISA de 0.044 mm.
- Espátulas.
- Balanza Mettler PM 200.
- Balanza METTLER AT 200.
- Pulverizado de hojas de Sambucus peruviana.
- Instrumento de probador de volumen y volumen aparente PHARMA TEST modelo PT – TD.

5.6.2. PROCEDIMIENTO.

- El pulverizado se coloca en un tamiz de luz de 0.84mm, 0.420mm, 0.2mm, 0.1mm y 0.44mm, respectivamente y en forma secuencial.
- Se procede a tamizar.
- Como consecuencia de la tamización, se obtienen las fracciones granulométricas: P1, P2, P3, P4, P5 y P6. Las cuales se pesan.
- Se calcula el porcentaje de la fracción P1, P2, P3, P4, P5 y P6 tomando en cuenta que la suma de estas seis partes es el 100%.

5.7. DEL CÁLCULO DEL VOLUMEN APARENTE, EL ÍNDICE DE COMPRESIBILIDAD Y LA RELACIÓN DE HAUSNER.

5.7.1. MATERIALES.

- Probeta de 100 ml.
- Espátulas.
- Balanza Mettler PM 200.
- Pulverizado de hojas de Sambucus peruviana.
- Instrumento de probador de volumen y volumen aparente PHARMA TEST modelo PT – TD.

5.7.2. PROCEDIMIENTO.

- En una probeta graduada, seca, de 100 ml (con lecturas de 2 ml), introducir suavemente, sin compactar, aproximadamente 20 g del pulverizado para comprimir. Si es necesario, nivelar cuidadosamente el pulverizado, sin compactarlo.
- Leer el volumen aparente no asentado (V_0) redondeando a la graduación más próxima.
- Efectuar 10, 500, y 1250 golpes y leer los correspondientes volúmenes V_{10} , V_{500} y V_{1250} con una aproximación de un mililitro.
- Si la diferencia entre V_{500} y V_{1250} es mayor que 2 ml, volver a efectuar 1250 golpes.
- La densidad aparente se podrá expresar como sigue:

- Densidad aparente antes de sedimentar o densidad del producto bruto: m/V_0 (gramos por mililitro), (densidad de llenado),
- Densidad aparente después de sedimentar o densidad del producto compactado: m/V_{1250} o m/V_{2500} (gramos por mililitro), (densidad golpeada).
- El índice de compresibilidad se calcula a partir de la siguiente expresión:
 $I.C. = 100 (V_0 - V_f) / V_0$ donde V_f es igual al V_{1250} .
- La relación de Hausner se calcula a partir de la siguiente expresión:
 $R.H. = V_0 / V_f$ donde V_f se considera igual al V_{1250} .

5.8. PROCEDIMIENTO NORMALIZADO PARA LA DETERMINACIÓN DE LAS PROPIEDADES DE FLUJO.

5.8.1. MATERIALES.

- Pulverizado de las hojas de Sambucus peruviana
- Embudo.
- Soporte universal.
- Reloj.

5.8.2. PROCEDIMIENTO.

5.8.2.1. FLUIDEZ

- En un embudo seco, cuyo orificio inferior ha sido bloqueado por un medio adecuado, introducir si compactar una muestra del pulverizado.
- Se recomienda que la cantidad de muestra sea equivalente al volumen del embudo.
- Desbloquear el orificio inferior del embudo y medir el tiempo necesario para que toda la muestra fluya fuera del embudo.
- Durante el ensayo, el embudo se mantiene en posición vertical mediante un dispositivo adecuado.
- La fluidez se expresa en segundos con relación a 100 g de muestra.

5.8.2.2. ÁNGULO DE REPOSO

- En el embudo empleado en el ensayo de fluidez, esta vez colocado en contacto con la mesa, se pone una muestra del pulverizado sin compactar.
- Se hace subir el embudo para que caiga el pulverizado sobre un papel milimetrado.
- Se forma un cono cuya altura va aumentando hasta que cesa de caer el pulverizado.
- Se determina el diámetro de la base del cono (d) y la altura del mismo (h).

$$\text{tg } \alpha = h / d/2$$

6. RESULTADOS.

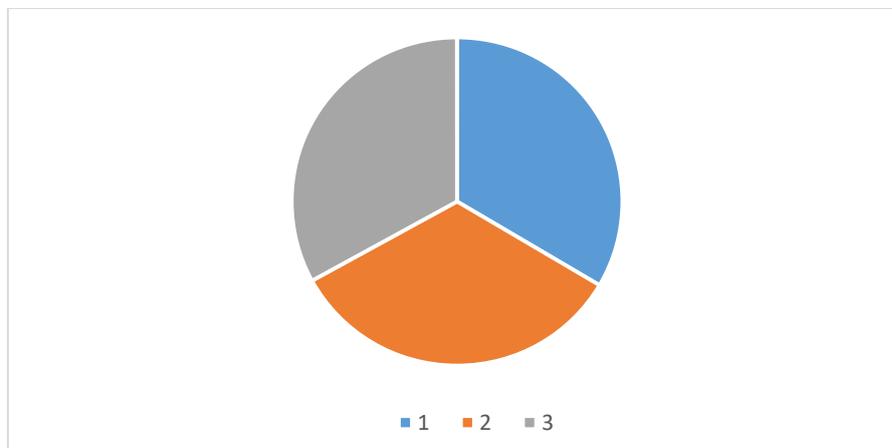
6.1. MATERIA SECA DEL PULVERIZADO DE *Sambucus peruviana*, CON LOS DIFERENTES MÉTODOS DE PULVERIZACIÓN.

TABLA N° 06 MATERIA SECA DEL PULVERIZADO DE *Sambucus peruviana*

MÉTODOS EMPLEADOS	% DE MATERIA SECA
MOLINO IKA A10 A PULSOS	94.08
MOLINILLO A PULSOS	93.99

MOLINILLO A VELOCIDAD CONSTANTE	92.61
---------------------------------	-------

FIGURA N° 03 % M.S DE TRES MÉTODOS DE PULVERIZACIÓN



- 1 molino IKA A10 a pulsos.
- 2 molinillo a pulsos.
- 3 molinillo a velocidad constante.

6.2. MATERIA SECA DE LAS HOJAS DE Sambucus nigra.

TABLA N° 07 % M.S. DEL PULVERIZADO DE S. nigra

MÉTODO EMPLEADO	% MATERIA SECA
MOLINILLO A VELOCIDAD CONSTANTE	94.93

6.3. RECTA PATRÓN DEL ÁCIDO GÁLICO.

**TABLA N° 08
ABSORVANCIAS PARA
PATRÓN**

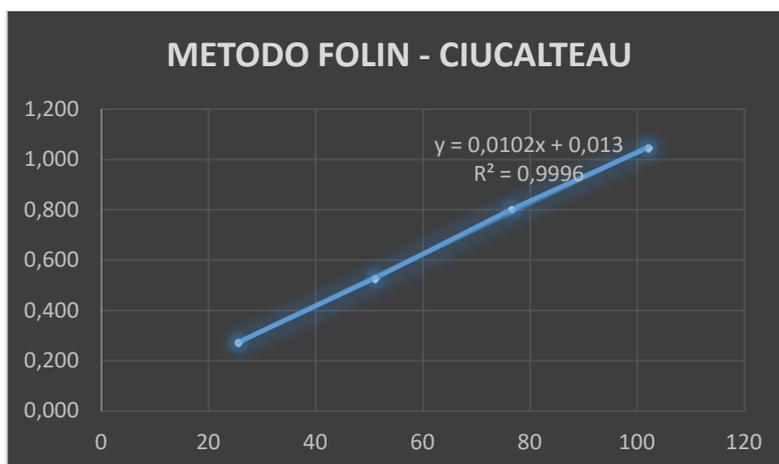
Abs Curv 1	Abs Curva 2	Abs Curva 3
0.257	0.302	0.259
0.501	0.582	0.5
0.752	0.857	0.795
0.917	1.082	1.14

LA RECTA

TABLA N° 09 ug A.G. PROMEDIO Abs.

ug A G	PROMEDIO Abs
25.52	0.273
51.04	0.528
76.56	0.801
102.01	1.046

FIGURA N° 04 REPRESENTACIÓN DE LA RECTA PATRÓN



6.4. RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE PFT EN HOJAS DE Sambucus peruviana.

TABLA N° 08 PROMEDIO DE mg EAG/g DE MUESTRA CON LOS DIFERENTES MÉTODOS DE PULVERIZACIÓN DE Sambucus peruviana.

	PFT mg EAG/g de muestra		
	M1	M2	M3

R1	74	71.1	69.3
R2	77.6	76.2	81.7
R3	78.3	79.1	80.9
PROMEDIO	76.6	75.5	77.3
DS	2.3	4.05	6.9

M1: micronizado

M2: molinillo a pulsos.

M3: molinillo a velocidad constante.

R1: primer resultado

R2: segundo resultado

R3: tercer resultado

6.5. PROMEDIO DE PFT EN LAS HOJAS DE *Sambucus nigra*.

TABLA N° 09 mg EAG/g DE MUESTRA DE *Sambucus nigra*

	PFT mg EAG/g de muestra
	M1
R1	72
R2	70.8
R3	67.3
PROMEDIO	70.0
DS	2.4

M1: molinillo a velocidad constante.

R1: primer resultado.

R2: segundo resultado.

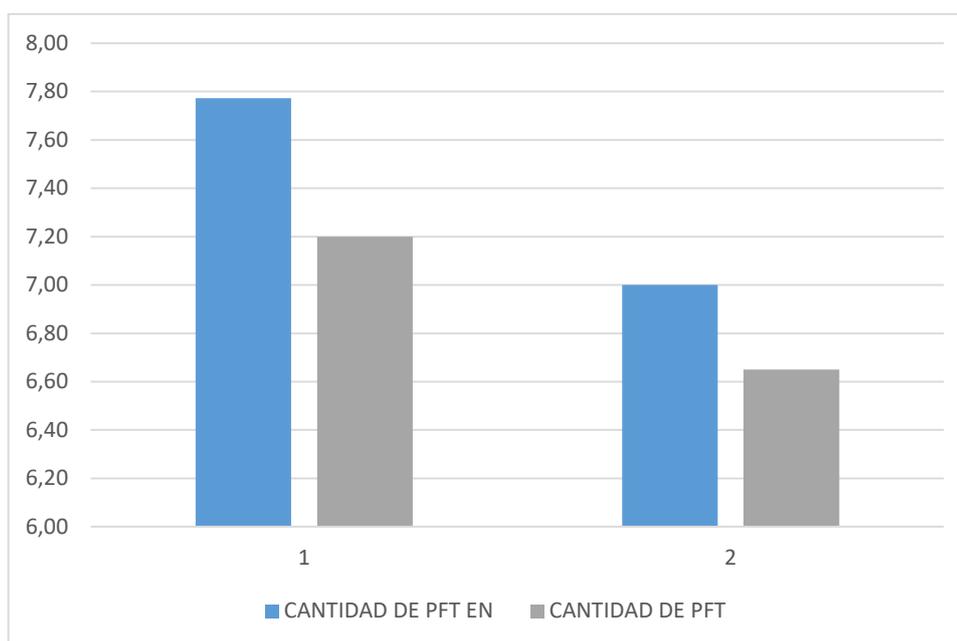
R3: tercer resultado.

6.6. RESULTADO DE PFT / g DE M.S. *Sambucus peruviana* y *Sambucus nigra*

TABLA N° 10 COMPARACIÓN DE PFT EN HOJAS DE *S. peruviana* y *S. nigra*. POR MATERIA SECA.

MÁQUINAS UTILIZADAS PARA PULVERIZAR	CANTIDAD DE PFT EN (g/100g DE MUESTRA FRESCA)	CANTIDAD DE PFT (g/100g DE MUESTRA SECA)
PULVERIZADO DE <i>S. peruviana</i>	7.77	7.20
PULVERIZADO DE <i>S. nigra</i>	7	6.65

FIGURA N° 05 REPRESENTACIÓN DE PFT DE *S. peruviana* y *S. nigra* EN MATERIA FRESCA Y MATERIA SECA.



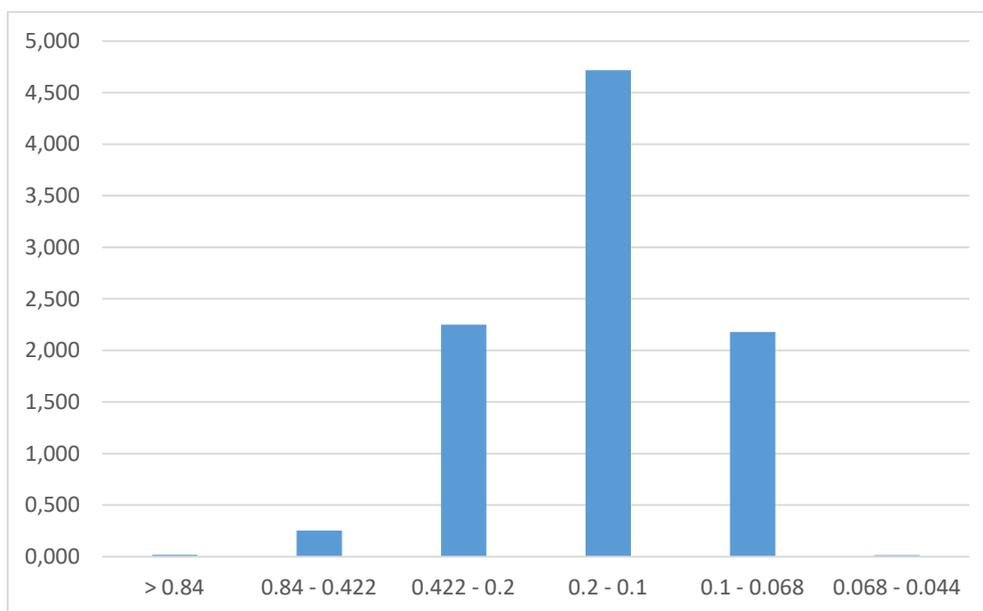
- 1 Sambucus peruviana.
- 2 Sambucus nigra.

6.7. ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO DEL PULVERIZADO DE *S. peruviana* y *S. nigra*.

TABLA N° 11 PROMEDIO DE MASAS DE LAS DIFERENTES MEDIDAS DE TAMIZ (mm).

DIÁMETRO EN mm DEL TAMIZ	PROMEDIO (g)	
	% RETENIDO	Sd
> 0.84	0.194	0.061
0.84 - 0.422	2.651	1.224
0.422 - 0.2	23.57	6.088
0.2 - 0.1	49.49	6.573
0.1 - 0.068	22.89	12.434
0.068 - 0.044	1.21	0.808

FIGURA N° 06 DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA DEL PULVERIZADO DE LAS HOJAS DE S. peruviana.



Eje x diámetro en mm de la luz del tamiz.

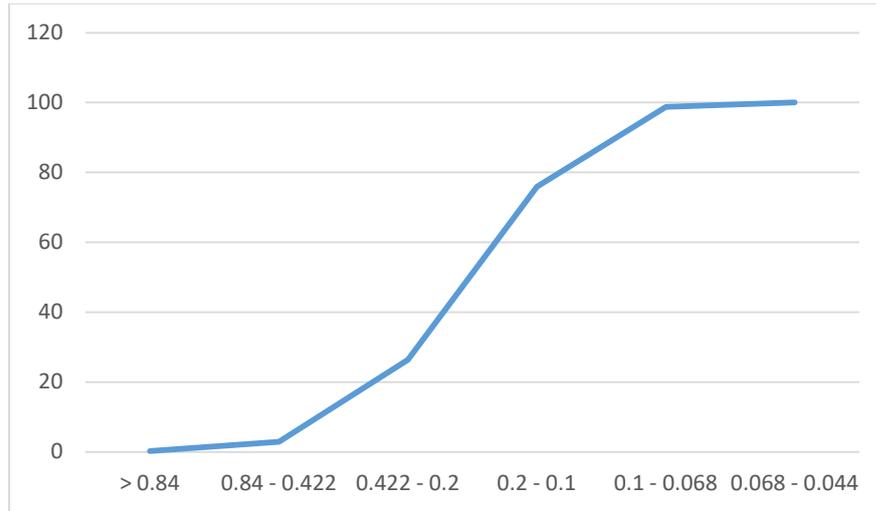
Eje y masa en gramos de la retención del tamiz.

TABLA N° 13 DE LOS PORCENTAJES RETENIDOS ACUMULADOS

INTERVALO DE LUZ (mm)	% PROMEDIOS RETENIDOS	% RETENIDOS ACUMULADOS
> 0.84	0.194	0.194

0.84 - 0.422	2.65	2.844
0.422 - 0.2	23.57	26.414
0.2 - 0.1	49.49	75.904
0.1 - 0.068	22.89	98.794
0.068 - 0.044	1.21	100.00

FIGURA N° 07 REPRESENTACIÓN DE LOS PORCENTAJES RETENIDOS ACUMULADOS.



Eje X diámetro en mm de la luz del tamiz.

Eje Y porcentaje acumulados de la retención del tamiz

6.8. RESULTADOS DE LA DENSIDAD APARENTE

TABLA N° 14 PROMEDIO DEL CALCULO DE LA DENSIDAD APARENTE.

DENSIDAD APARENTE (g/mL)	PROMEDIO	SD
ANTES DE SEDIMENTAR	0.347	0.009
DESPUÉS DE SEDIMENTAR	0.441	0.011

6.9. ÍNDICE DE COMPRESIBILIDAD.

TABLA N° 15 PROMEDIO DEL CÁLCULO DEL ÍNDICE DE COMPRESIBILIDAD.

PROMEDIO	SD

ÍNDICE DE COMPRESIBILIDAD	21.4	0.673
---------------------------	------	-------

6.10. RELACIÓN DE HAUSNER.

TABLA N° 16 PROMEDIO DEL CÁLCULO DE LA RELACIÓN DE HAUSNER.

	PROMEDIO	SD
Relación de Hausner	1.3	0.01

6.11. CÁLCULO DE LA FLUIDEZ.

La fluidez es nula (no atravesó ni una partícula del pulverizado por el embudo)

7. CONCLUSIONES

- Los conocimientos necesarios para lograr obtener los comprimidos ya están adquiridos.

- Los funcionamientos de los equipos para lograr obtener los comprimidos, se detallan en el anexo como procedimientos normalizados de trabajo de los tales.
- La caracterización de los principios activos, responsables de los efectos farmacológicos otorgados a Sambucus peruviana, se logró determinarlos; en ellos podemos contemplar una cantidad de 7.2 % en materia seca y 7.77 % en materia fresca de polifenoles totales.
- La cantidad de polifenoles totales en Sambucus nigra están en 6.65 % en materia seca y 7 % en materia fresca.
- El 49.5 % del tamaño de partícula del pulverizado se encuentra entre 0.1 – 0.2 mm, existiendo tamaños de partículas menores a 0.84 mm y mayores a 0.068 mm.
- El volumen aparente antes de sedimentar es de 0.34 g/ml y el de 0.441 g/ml después de sedimentar.
- Según la compresibilidad el pulverizado tiene una deficiente fluidez (I.C. = 21.4), según la clasificación propuesta por Carr:

COMPRESIBILIDAD (%)	PROPIEDADES DE FLUJO
5 – 15	Exelentes.
12 – 18	Buenas.
18 – 21	Aceptables.
21 – 35	Deficientes.
33 – 38	Muy deficientes.
>40	Muy, muy deficientes.

- Según la relación de Hausner el pulverizado expresa una fricción inter-particular baja. (I.H = 1.3). Valores de la relación de Hausner próximos a 1.2 expresan una fricción inter-particular baja. Por el contrario, valores superiores a 1,6 reflejan una fricción inter-particular elevada.
- La fluidez es indeterminada según los ensayos como el ángulo de reposo.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Tecnología Farmacéutica., Alonso A y Col., Volumen II., Editorial Sintesis., España 1997., Págs. 50-140.

- <http://www.isnaya.org.ni/FCNMPT/laboratorio/sauco.php>
- <http://www.minagri.gob.pe/portal/download/pdf/sectoragrario/agricola/lineasdecultivosemergentes/SAUCO.pdf>
- [http://www.epgunc.com/produccion/fiatlux/FiatluxF/Fiat%20Lux%206\(2\)_2010%20-P.pdf](http://www.epgunc.com/produccion/fiatlux/FiatluxF/Fiat%20Lux%206(2)_2010%20-P.pdf)
- <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr44/es/>
- http://www.latamjpharm.org/trabajos/22/3/LAJOP_22_3_6_1_S966JS548J.pdf
- <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=3&IdItem=49>
- http://bibdigital.rjb.csic.es/PDF/Gil-Pinilla_Etud_Etnobot_Cantalojas_1995.pdf
- <http://web.minsal.cl/sites/default/files/files/Libro%20MHT%202010.pdf>
- <http://www.ecoagricultor.com/fitoterapia-como-recolectar-secar-almacenar-y-usar-plantas-medicinales/>
- <http://www.theplantlist.org/1.1/browse/A/Adoxaceae/>
- http://www.uaq.mx/investigacion/difusion/veranos/memorias2007/56_1UAQGarciaNava.pdf
- <http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-compuestos-fenolicos-un-analisis-sus-13063508>
- http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06222000000100001
[http://www.udlap.mx/WP/tsia/files/No3-Vol-1/TSIA-3\(1\)-Porras-Loaiza-et-al-2009.pdf](http://www.udlap.mx/WP/tsia/files/No3-Vol-1/TSIA-3(1)-Porras-Loaiza-et-al-2009.pdf)
- <https://riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/52056/Garcia%20Mart%C3%ADnez%20et%20al.pdf?sequence=1>

ANEXO N° 01

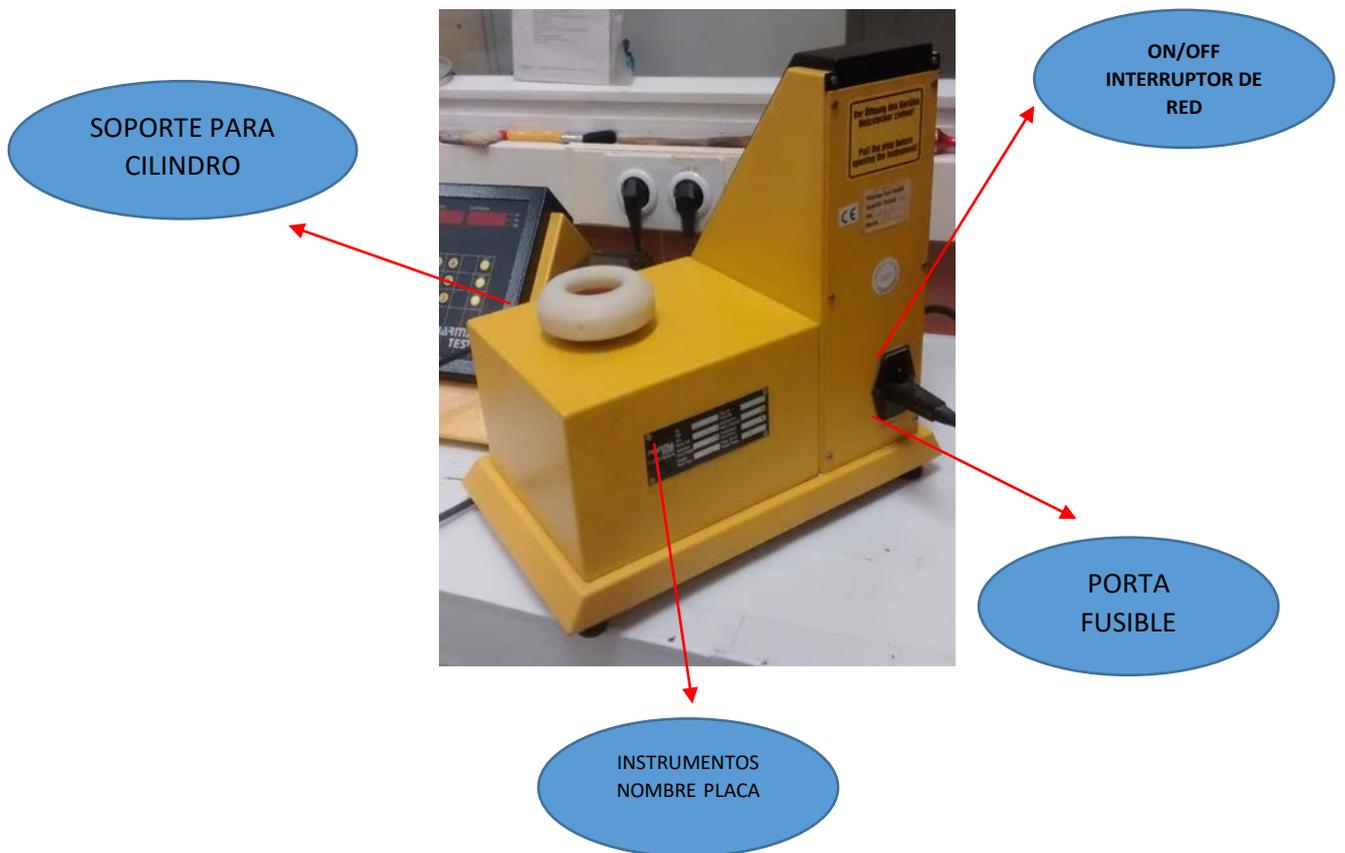
PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO DEL INSTRUMENTO DE PROBADOR DE VOLUMEN Y VOLUMEN APARENTE

Marca: PHARMA TEST

Modelo: PT - TD

Localizada en la planta industrial del Dpto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica.

INSTALACIÓN





A + B: Introduzca el número total de trazos (taps), mantenga la tecla (A) presionada para seleccionar 1000 + 100 unidades y (B) para 10 + 1 unidades.

REC: Mientras el instrumento está trabajando, pulse la tecla rec para ver su entrada.

START: Cuando el cilindro está llenado y el número de golpes está fijado, pulse la tecla para comenzar para operar la unidad. el monitor mostrará el número de golpes.

STOP: Utilice la llave de parada para interrumpir o abrir una prueba anterior a su fin, sostener la llave de parada por 2 segundos para abortar, su entrada se aparecerá en la pantalla, cuando se interrumpa solamente, pulse de nuevo para proceder.

ANEXO N° 02

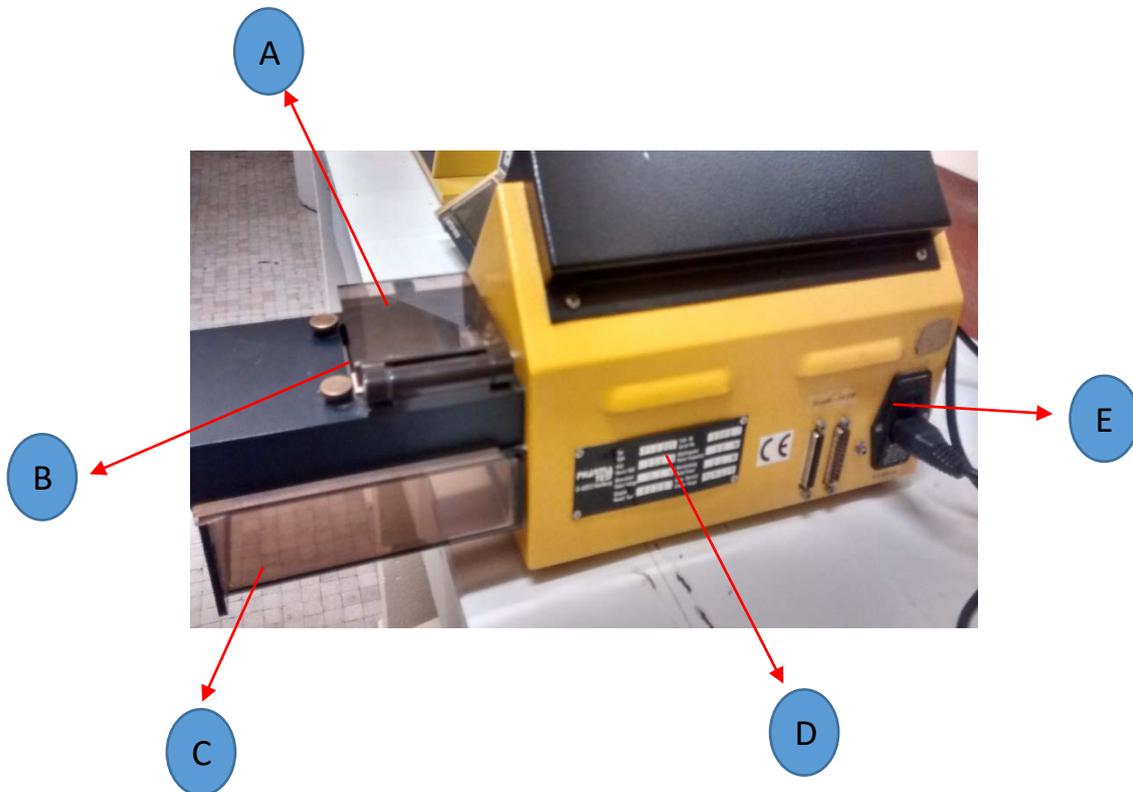
PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO DEL INSTRUMENTO DE PRUEBA A LA RESISTENCIA DE LOS COMPRIMIDOS

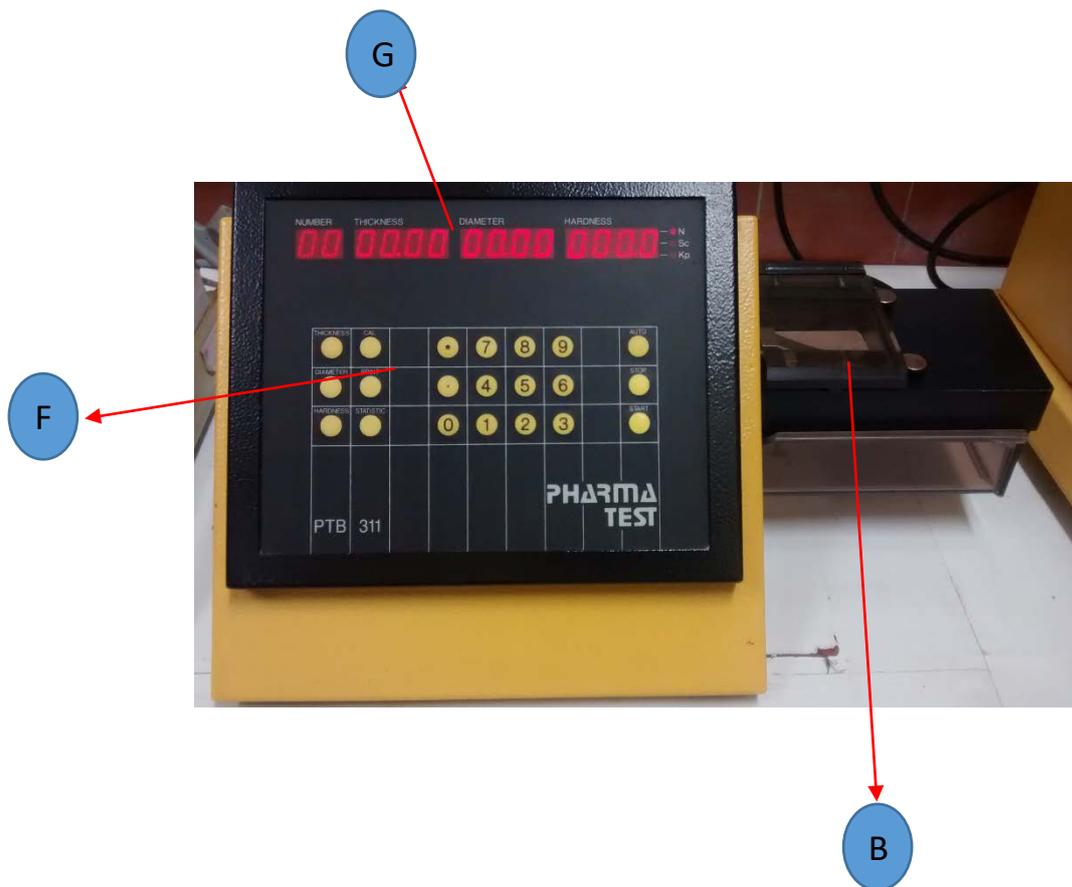
Marca: PHARMA TEST

Modelo: PTB 311E

Localizada en la planta industrial del Dpto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica.

PARTES FUNDAMENTALES





- A: TAPA.
- B: Célula de carga.
- C: Colector de residuos.
- D: Tipo de placa.
- E: Botón de encendido y apagado.
- F: Teclado conteniendo los diversos botones de ejecución como THICKNESS, DIAMETER, HARDNESS, CAL, PRINT, STATISTIC, STAR, STOP, números correspondientes junto con . y *)
- G: Monitor.

PUESTA A MARCHA

1. Compruebe primero que la tensión de red indicada en la placa de instrumentos (D) es idéntica a la de su red local.
2. Nunca abra el instrumento mientras la red esté encendida. Retire primero el cable de red de su toma.
3. Conecte el cable de alimentación suministrado entre la toma de los instrumentos y la red eléctrica. Si su unidad se suministra con una impresora, conecte el cable de la impresora con el enchufe en el comprobador y la impresora. Si los datos tienen que ser

transferidos a un sistema externo, conecte el cable RS-232 con el enchufe correspondiente de la unidad.

FUNCIONAMIENTO

Comenzar la prueba

Queremos describir una prueba de espesor, diámetro y dureza:

- El teclado del operador está equipado con teclas de función (como CAL - ESPESOR - DIÁMETRO - DUREZA - AUTO - STOP - START - * -, - PRINT - STATISTIC) y teclas numéricas.
- Las teclas de función se utilizan para introducir valores teóricos para cada estación, para calibración, pausa y aborto.
- Utilizando las teclas numéricas se introducen las dimensiones teóricas y la dureza de las muestras a ensayar.
- Todas las entradas se visualizan en las pantallas digitales de la unidad y/o se confirman con un diodo rojo que se iluminará cuando la función esté activa.

ESPESOR

- Presionar la tecla marcada "ESPESOR" la pantalla marcada "NUMBER" mostrará "th" = teórica.
- La "pantalla de espesor" mostrará el valor que se ingresó antes. Es este valor incorrecto introduzca el nuevo valor por medio de las teclas numéricas.
- La entrada tiene que ser de cuatro dígitos.
- Si no necesita probar el espesor simplemente ingrese ° 000 ° como valor teórico, esto apagará esta estación.
- Todas las entradas tienen que ser confirmadas usando la tecla marcada.
- Attention: si el diámetro introducido o el valor de grosor es menor que la muestra real, la prueba será abortada automáticamente y las pantallas se mostrarán.

Ejemplo

La muestra tiene un grosor de 4.00 mm:

1. Presione la tecla de función: THICKNESS
2. Introduce el tamaño: 0 4 0 0
3. Confirme su entrada: *

No requiere el ensayo de grosor:

1. Presione la tecla función: THICKNESS
2. Introduce: 0 0 0 0
3. Confirme su entrada: *

DIAMETRO

- Si desea probar el diámetro de las muestras necesita presionar la tecla de función marcada con "DIAMETER".
- Nuevamente la "indicación numérica" mostrará "th" y un valor que se ingresó antes. Corrija este valor si es necesario al diámetro correcto de su muestra.
- Si no desea probar el diámetro "000", esto apagará esta estación.

Ejemplo:

La muestra tiene un diámetro de 9,10 mm:

1. Presione la tecla función: DIAMETER
2. Introduce el tamaño: 0 9 1 0
3. Confirme su entrada: *

No medir el diámetro:

1. Presione la tecla función: DIAMETER
2. Introduce: 0 0 0 0
3. Confirme su entrada: *

DUREZA

- La tecla de función para la dureza ofrece dos entradas, una es introducir la dureza teórica de la muestra o apagar la estación y la otra es seleccionar las unidades posibles para la prueba de dureza (N / SC / Kp).
- Si presiona HARDNESS dos veces o más, el LED rojo se moverá de N a SC o Kp.
- Presione DUREZA sólo una vez significa ingresar la dureza o "0000" si no se debe probar la dureza.

Ejemplo:

La muestra tiene una dureza teórica de 85,0 N:

1. Presione la tecla función: HARDNESS
2. Introduce: 0 8 5 0
3. Confirme su entrada: *

Ensayo no requerido de dureza:

1. Presione la tecla función: HARDNESS
2. Introduce: 0 0 0 0
3. Confirme su entrada: *

ANEXO N° 03

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO DEL INSTRUMENTO DE PRUEBA PARA LA FRIABILIDAD DE LOS COMPRIMIDOS

Marca: PHARMA TEST

Modelo: PTF 10E

Localizada en la planta industrial del Dpto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica.

Los instrumentos de prueba de friabilidad de tabletas PTF E, de un solo tambor, de velocidad fija o variable, se fabrican de acuerdo con las USP <1216>, EP <2.9.7> y otras Farmacopeas.

FUNCIONAMIENTO



1. Limpie las muestras de cualquier polvo antes de la prueba.
2. Pesar las muestras e introducir las en el tambor del instrumento.
3. Programe la información de la prueba, dejando que el tambor efectúe 100 rotaciones, e inicie la ejecución.
4. Cuando se termina la prueba, la rotación del tambor se detiene y las muestras deben descargarse.
5. Despojar las muestras con un cepillo y volver a pesarlas.
6. La pérdida media máxima de peso de 3 ensayos consecuentes no debe exceder el 1%.

ANEXO N° 04

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO DEL INSTRUMENTO MANUAL DE DESINTEGRACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS

Marca: PHARMA TEST

Modelo: PTZ-S

Localizada en la planta industrial del Dpto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica.

El PTZ-S es un instrumento manual de desintegración de tabletas, fabricado de acuerdo con las recientes USP <701/2040>, EP <2.9.1 / 2.9.1.2>, JP y otras farmacopeas.

El equipo consta de un ensamblaje rígido con 6 tubos de vidrio limitados en su parte inferior por una tela de hilos de acero inoxidable de 0,635 mm de diámetro y una abertura de malla de 2 mm.

FUNCIONAMIENTO



1. El dispositivo se coloca en un vaso de precipitados que contiene un volumen adecuado de un líquido de ataque termostatzado a $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$, de forma que los cestillos en su posición más baja quedan como mínimo a 25 mm del fondo del vaso y en su posición más alta están aún cubiertos de líquido (15 mm por debajo de la superficie). Los líquidos de ataque se marcan en la monografía individual. Suele ser agua destilada o una solución de HCl 0,1M. Para ciertos casos especiales, puede usarse una solución tamponada a un pH determinado o jugo gástrico artificial preparado con cloruro sódico, pepsina, ácido clorhídrico y agua.
2. Todo el sistema posee un movimiento de subida y bajada a una velocidad de 30 ciclos/min, recorriendo una distancia de 50 a 60 mm
3. El ensayo es satisfactorio si todas las muestras están disgregadas.
4. Si los comprimidos no satisfacen el ensayo debido a su adherencia a los discos, debe repetirse el ensayo sobre otros seis comprimidos, omitiendo los discos. Los comprimidos satisfacen el ensayo si los seis se han disgregado.

ANEXO N° 05

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO DE LA MÁQUINA DE COMPRIMIR EXENTRICA

Máquina de comprimir excéntrica.

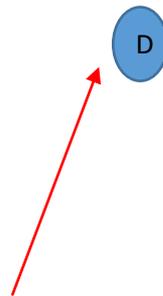
Marca Bonals

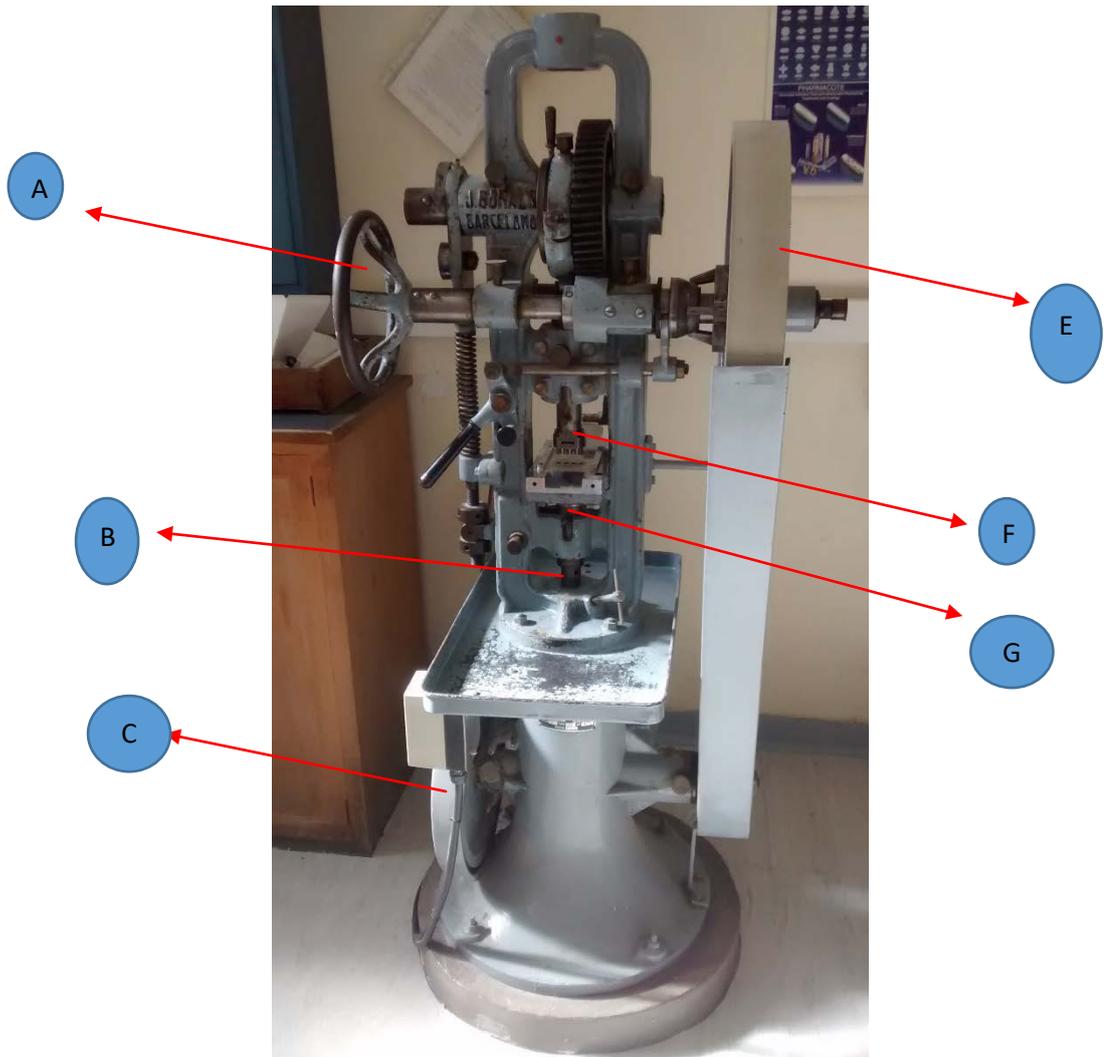
Modelo B tipo: 40

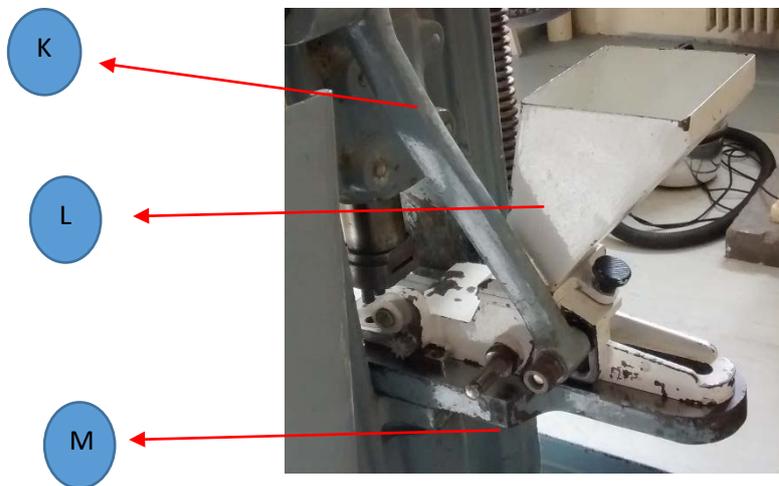
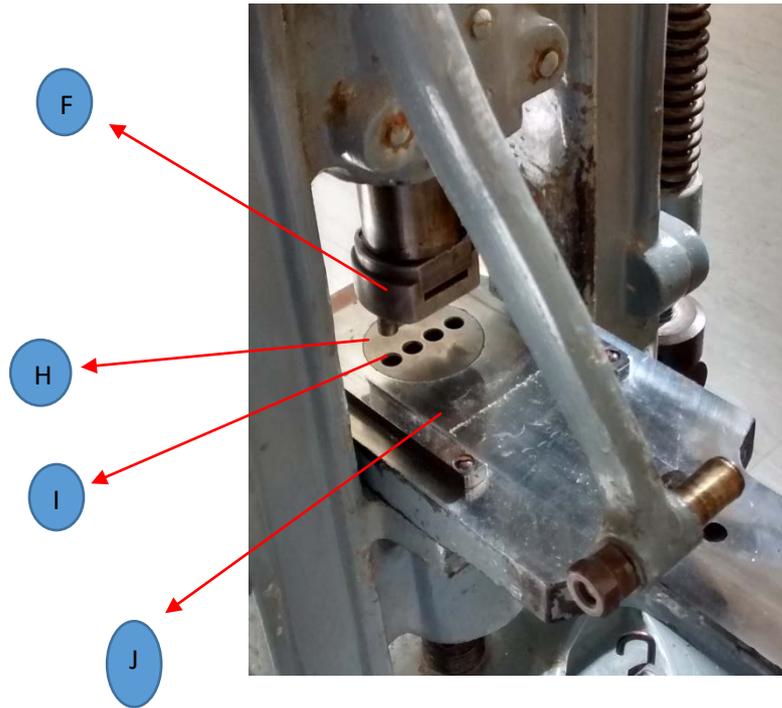
Número: 445

Localizada en la planta industrial del Dpto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica.

PARTES FUNDAMENTALES







- A: Rueda lateral izquierda (manual)
- B: Ajuste de peso del comprimido.
- C: Motor.

- D: Rueda dentada con palanca para el ajuste de resistencia a la fractura de los comprimidos.
- E: Rueda lateral derecha (transmisión del motor)
- F: Punzón superior.
- G: Punzón inferior.
- H: Matriz.
- I: Zona de llenado
- J: Platina
- K: Vástago impulsor de la tolva.
- L: Tolva.
- M: Tornillos de fijación de la platina.

MODELO DE OPERAR:

A) Montaje

1. Quitar tornillos de fijación de los punzones. Comprobar que el juego de punzones es el adecuado.
2. Girar la rueda situada en la parte superior izquierda de la máquina, en sentido contrario a las agujas del reloj, para subir la base del punzón superior hasta su posición máxima. Colocar el punzón inferior (el redondo). Ajustar su tornillo.
3. Colocar la matriz con la base más ancha hacia abajo sobre el punzón inferior.
4. Colocar sobre ella la platina desde el frente hacia atrás evitando que choque con las piezas de la máquina.
5. Colocar los cuatro tornillos de la platina desde la parte de abajo. Apuntarlos y una vez colocados ajustarlos en cruz.
6. Subir el soporte del punzón superior hasta su posición máxima (girando la rueda en sentido contrario a las agujas del reloj y colocar el punzón dentro del orificio de la matriz.
7. Bajamos con la rueda el soporte superior introduciendo el vástago del punzón superior en el soporte hasta que ambos orificios coincidan. A continuación, se atornilla el punzón superior.
8. Se comprueba que el punzón superior y la matriz no rozan. Si es así, ajustar con el tornillo que engancha con el punzón superior.

9. Comprobar que el punzón inferior no sobresale, ni tampoco queda demasiado debajo de la matriz. Si no ajusta bien, ajustar con las ruedas inferiores de la parte izquierda hasta que llegue a ras de la matriz.
10. Enganchar la tolva sobre la platina. Colocar la cremallera sobre su tornillo correspondiente con los dientes hacia abajo. Colocar el tornillo en la parte delantera derecha de la platina y engancharlo por la parte de atrás con la tolva.
11. Colocar los muelles traseros sujetándolos en vertical desde el vástago de la tolva hasta los ganchos que están en la parte inferior de la máquina.
12. Poner el recoge polvos, ajustándolo con los dos tornillos frontales a la platina.

B) DESMONTAJE

1. Soltar los muelles traseros que sujetan la tolva. Quitar el tornillo que sujeta la cremallera a la platina, y quitar la tolva, el carro y la cremallera. Desmontar el recoge polvos y limpiarlo todo con la aspiradora.
2. Se baja el punzón superior. Se afloja el tornillo que lo sujeta. Se eleva el soporte del punzón superior mientras se sujeta el punzón superior sobre la platina. Se saca el punzón superior y se limpia.
3. Se quitan los cuatro tornillos de la platina (aflojando en cruz). Se saca la platina y se limpia.
4. Se saca la matriz y se limpia.
5. Se afloja el tornillo que sujeta el punzón inferior, se saca y se limpia.
6. Se dejan los tornillos de los punzones superior e inferior puestos.
7. Se limpia toda la máquina con la aspiradora y se coloca la funda por encima.

FUNCIONAMIENTO

A) Manual

1. Se llena la tolva del producto a comprimir. Se mueve el volante en el sentido de las agujas del reloj, hasta que se sitúe encima de la matriz para que se produzca el llenado. A continuación, se sigue moviendo el volante en el mismo sentido. Se retira la tolva, se engrasa la matriz y el punzón superior comienza a descender hasta

que se produce la compresión total. A continuación, el punzón inferior se levanta y expulsa el comprimido.

2. Se determina el peso y la resistencia a la fractura del comprimido obtenido.
3. Si el peso se encuentra entre el peso teórico +/- 5% y la resistencia a la fractura está dentro de los límites deseados, se puede empezar el proceso de compresión. En caso de que el peso no se encuentre entre estos límites, se ajusta subiendo o bajando el punzón inferior.
4. Para subir el punzón inferior (disminuir el peso de comprimido) se quita el freno (palanca situada en la parte superior derecha de la máquina) y se da vueltas al volante inferior en el sentido de las agujas del reloj.
5. Para bajar el punzón inferior (aumentar el peso del comprimido) se procede igual que en el punto 4, pero se gira el volante en sentido contrario a las agujas del reloj.
6. Una vez ajustado el peso se pone el freno y se obtiene un comprimido con la nueva carga. Se repite el proceso hasta ajustar el peso al teórico +/- 5%.
7. En el caso de que la fractura no se encontrase dentro de los límites deseados, se procede a aflojar el tornillo y se mueve la palanca que está situada en la parte superior en un sentido u otro, según la dureza requerida (a mayores valores de escala, mayor resistencia a la fractura).
8. Una vez ajustado el peso y resistencia a la fractura, se procede a trabajar de forma automática (con el motor eléctrico).

B) AUTOMÁTICA

1. Se enchufa a la red a 220 V. (se comprueba que la carcasa de la rueda superior derecha está puesta).
2. Se aprieta el botón negro situado en el lateral inferior izquierdo y se tira del resorte que está situado en el centro de la máquina al lado del volante (embrague) y a la vez se mueve la palanca y se mueve hacia el lateral izquierdo.
3. Para parar se tira del resorte y a la vez se mueve la palanca hacia la posición inicial.
4. Para parar el motor, se aprieta el botón rojo y se desenchufa de la red.

ANEXO N° 06

PNT - BALANZA PÉRDIDA DE PESO POR DESECACIÓN

(METTLER PM Y METTLER LP 16)



1. Encender horno
2. Encender balanza
3. Seleccionar condiciones de pesada en cuanto a posibles vibraciones. Por ej. En lugar con bastantes vibraciones posición.
4. Seleccionar:
5. Colocar la bandeja de aluminio vacía y tarar la balanza.
6. Añadir el producto problema a analizar (entre 0.7 y 1.5 g) y extenderlo de forma uniforme en la superficie de la bandeja.
7. Pulsar la tecla start para empezar el análisis. Esta tecla primero está intermitente y al pulsar debe pasar a lucir de forma fija. Una vez de forma fija dejar de pulsar y esperar los resultados (tardará varios minutos en los que irá mostrando en pantalla la evolución del análisis)
8. Una vez acabado el análisis la luz de start pasa de fija a intermitente y en la pantalla de la balanza aparece el resultado final.
9. Limpiar la bandeja y realizar un nuevo análisis (volviendo al punto 5 y siguientes) o finalizar apagando el horno y la balanza.