

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN  
CRISTÓBAL DE HUAMANGA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



Granulación seca activada por humedad para la  
fabricación de tabletas de Cloroquina 150 mg Lima -  
2018.

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICA

Presentado por la:

**Bach. ANCCASI SIMBRON ANGELA**

LIMA - PERÚ

2019

A Dios; a mis padres que fueron mi motor y motivo, a mis hermanas por el apoyo incondicional. A mis docentes universitarios por todo el aprendizaje inculcado.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, por ser mi *Alma Mater*, a la Facultad de Ciencias de la Salud, en especial agradezco a la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica y a la plana de docente que la conforman; a mi asesora Mg. Q.F. Maricela López Sierralta por su gran apoyo y comprensión; a mis padres, hermanas, amigos y a todas las personas que me enseñaron con el ejemplo y ayudaron a desarrollarme de manera profesional y personal.

## ÍNDICE GENERAL

	Página
ÍNDICE DE TABLAS	ix
ÍNDICE DE FIGURAS	xi
ÍNDICE DE ANEXOS	xiii
RESUMEN	xv
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
2.1. Antecedentes	3
2.2. Marco conceptual	5
III. MATERIALES Y MÉTODOS:	15
3.1. Lugar de ejecución:	15
3.2. Muestra y sistema de muestreo:	15
3.3. Metodología y recolección de datos:	15
3.6. Tipo de investigación:	19
IV. RESULTADOS	21
V. DISCUSIÓN	27
VI. CONCLUSIONES:	35
VII. RECOMENDACIONES:	37
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
ANEXO	45

## ÍNDICE DE TABLAS

		<b>Página</b>
Tabla 1	Ventajas y desventajas de la mezcla directa.	5
Tabla 2	Ventajas y desventajas de la granulación seca activada por humedad.	8
Tabla 3	Propiedades de flujo y sus correspondientes ángulos de reposo.	9
Tabla 4	Escala de fluidez según la USP 41 NF 36.	10
Tabla 5	Controles de calidad organolépticos, físicos y químicos en las muestras elaboradas por el método de granulación seca activada por humedad - Lima 2018.	23
Tabla 6	Controles de calidad organolépticos, físicos y químicos en las muestras elaboradas por el método de granulación húmeda - Lima 2018.	24

## ÍNDICE DE FIGURAS

		<b>Página</b>
Figura 1	Promedio de pesos de las tabletas de Cloroquina 150 mg elaboradas por el método de Granulación húmeda y granulación seca activada por humedad en relación al tiempo de proceso de tableteo. Lima 2018.	25
Figura 2	Promedio de dureza de las tabletas de Cloroquina 150 mg elaboradas por el método de Granulación húmeda y granulación seca activada por humedad en relación al tiempo de proceso de tableteo. Lima 2018.	26

## ÍNDICE DE ANEXOS

		<b>Página</b>
Anexo 1	Diagrama de elaboración de tabletas de Cloroquina 150 mg por el método de Granulación seca activada por humedad. Lima 2018.	47
Anexo 2	Diagrama de elaboración de tabletas de Cloroquina 150 mg por el método de Granulación húmeda. Lima 2018	48
Anexo 3	Diagrama de control de pesos de las tabletas de Cloroquina 150 mg durante el proceso de tableteo por los métodos de granulación húmeda y granulación seca activada por humedad. Lima 2018.	49
Anexo 4	Análisis de la prueba de normalidad de los pesos registrados durante los procesos de tableteo de Cloroquina 150 mg por el método de granulación húmeda y granulación seca activada por humedad. Lima 2018.	50
Anexo 5	Análisis de varianza de los pesos registrados durante los procesos de tableteo de Cloroquina 150 mg por el método de granulación húmeda y granulación seca activada por humedad. Lima 2018.	51
Anexo 6	Diagrama de control de dureza durante el proceso de tableteo de Cloroquina 150 mg por el método de granulación húmeda y granulación seca activada por humedad. Lima 2018.	52
Anexo 7	Análisis de la prueba de normalidad de la dureza registrada durante los procesos de tableteo de Cloroquina 150 mg por el método de granulación húmeda y granulación seca activada por humedad. Lima 2018.	53
Anexo 8	Análisis de varianza de la dureza registrada durante los procesos de tableteo de Cloroquina 150 mg por el método de granulación húmeda y granulación seca activada por humedad. Lima 2018.	54

Anexo 9	Resultados de humedad en la etapa de fabricación por el método de granulación húmeda. Lima - 2018.	55
Anexo 10	Resultados de humedad en la etapa de fabricación por el método de granulación seca activada por humedad. Lima - 2018.	56
Anexo 11	Matriz de consistencia del desarrollo del método de granulación seca activada por humedad para la fabricación de tabletas de Cloroquina 150 mg Lima - 2018.	57



## RESUMEN

En el presente trabajo de investigación se aplicó el método de granulación seca activada por humedad para la fabricación de tabletas de Cloroquina 150 mg. Donde se fabricó un piloto de 10 000 tabletas de Cloroquina por el método de granulación seca activada por humedad, mezclando el activo inicialmente con Lactosa Monohidratada para compresión directa y polivinilpirrolidona. Para luego con un pulverizador dispersar 0,050 mL de Alcohol isopropílico que equivale al 2 % de toda la mezcla para la formación de gránulos. Finalmente se agregó Colorante laca amarillo DC N°10, Sodio almidón glicolato, Avicel PH 101, estearato de magnesio y talco. La mezcla resultante tuvo una humedad de 1,03 %. Al evaluar los parámetros de calidad de aspecto, humedad, índice de Carr (6,58 %), índice de Hausner (1,07), ángulo de reposo (29°) y velocidad de flujo (16 g/s) se evidenció buenas características reológicas. Los parámetros en la etapa de compresión evaluados fueron aspecto, friabilidad (0,095 %), desintegración (02 minutos con 50 segundos), disolución (100 %), diámetro (10 mm), dureza (7,9 kp) y peso (421,3 mg/tab); estos últimos fueron sometidos a una comparación de medias; donde se asumieron varianzas iguales, con un nivel de significancia de 0,05 %; por lo que, se concluyó que la fabricación de tabletas de Cloroquina 150 mg mediante el método de granulación seca activada por humedad cumple con las especificaciones de la Farmacopea USP 41 NF -36 y los resultados no difieren significativamente con relación a una granulación convencional.

**Palabras clave:** Granulación húmeda, Granulación activada por humedad, Cloroquina 150 mg

## I. INTRODUCCIÓN

En el 2017 se notificaron 14 casos de malaria por *plasmodium vivax* la mayor parte en las zonas del VRAEM tal como: Canayre, Llochegua, Santa Rosa, Samugari, Anchiuay y Anco ubicando a la Región Ayacucho en el séptimo lugar según el centro nacional de epidemiología, prevención y control de enfermedades–MINSA<sup>1</sup>. Las medidas preventivas y la contribución en el acceso de los medicamentos esenciales por parte del sector salud hacia la población disminuyeron los casos de malaria a diferencia de años anteriores<sup>2</sup>. El Petitorio Nacional Único de Medicamentos esenciales para el sector salud del Perú considera a la Cloroquina de 150mg en forma de fosfato, como un medicamento antimalárico. La cloroquina y sus derivados se están utilizando no sólo para el tratamiento de la malaria y amebiasis extraintestinal, sino también para artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso discoide, lupus eritematoso sistémico (LES), padecimientos dermatológicos, o como uso novedoso en diabetes mellitus, enfermedad cardiaca y adyuvante en terapia oncológica<sup>3</sup>.

Según la Dirección de Prevención y Control de Enfermedades Metaxénicas y Zoonosis de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud, en el 2013, se presentaron 40 747 casos de malaria (35 275 malaria vivax y 5 472 de malaria falciparum), mientras que el 2018 solo fueron reportados 13 349 casos (10 420 m. vivax y 2 929 m. falciparum). En algunas regiones del mundo, los zancudos que transmiten la malaria han desarrollado resistencia contra los insecticidas. Además, los parásitos han desarrollado resistencia a algunos antibióticos. Estas afecciones han llevado a la dificultad de controlar tanto la tasa de infección como la diseminación de la enfermedad.

La presente investigación se refiere al tema de fabricación de tabletas mediante el método de granulación seca activada por humedad que se define como un proceso simple e innovador donde los gránulos son creados con agua o solvente

y un aglutinante de granulación agregados en una mínima cantidad. La industria farmacéutica es un importante elemento de los sistemas de asistencia sanitaria de todo el mundo que está dedicada al descubrimiento, desarrollo, fabricación y comercialización de medicamentos para la salud humana y animal. A su vez la elaboración de medicamentos es cada vez más compleja, caracterizándose por el empleo de procesos de varias etapas, partiendo de la manipulación de la materia prima hasta obtener un producto terminado con actividad terapéutica. Hoy en día estos procesos pueden ser modificados, optimizados y adaptados en nuevos procesos de fabricación que generen menores tiempos y costos.

El interés por el desarrollo y la implementación de nuevos métodos que mejoren la fabricación y disminuyan el costo de producción de tabletas y en consecuencia mejorar la accesibilidad de los medicamentos a los pacientes nos conlleva a plantear los siguientes objetivos:

#### **Objetivo general**

Aplicar el método de Granulación seca activada por humedad para fabricar tabletas de Cloroquina 150 mg, que cumpla con especificaciones de acuerdo a USP 41.

#### **Objetivo específico**

- Elaborar el granulado y tabletas de Cloroquina 150 mg por el método de granulación seca activada por humedad.
- Evaluar los controles de calidad organolépticos, físicos y químicos del producto a granel y producto terminado, bajo metodologías y especificaciones de la Farmacopea vigente USP41 NF- 36.
- Analizar las diferencias significativas de los parámetros obtenidos en la granulación seca activada por humedad con los parámetros de una granulación húmeda.

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Antecedentes

Kailas<sup>4</sup>, usó el método de granulación seca activada por humedad (MADG) para desarrollar tabletas IR (liberación inmediata) con fármacos cohesivos, esponjosos y de dosis alta. Para evaluar este enfoque, se seleccionaron tres fármacos: hidrocloreto de metformina, acetaminofeno y ascorbato ferroso como compuesto modelo junto con tres aglutinantes: maltodextrina DE16, PVP K 12 y HPC. Todos los resultados se encontraron dentro de los límites aceptables. Se determinó que el desarrollo de todos los comprimidos de formulación era el más adecuado para la liberación inmediata de hidrocloreto de metformina, acetaminofeno y ascorbato ferroso. MADG entregó un proceso de fabricación robusto para la generación de gránulos con excelente fluidez. Se encontró que las tabletas preparadas usando este método muestran una mejor uniformidad de contenido, buena compactabilidad y baja friabilidad. El uso de este enfoque ayuda a reducir la cantidad de excipientes utilizados para superar la limitación fisicoquímica de las sustancias farmacológicas y sus efectos secundarios. Tanto los pasos de secado como los de molienda en granulación húmeda no fueron necesarios para el proceso MADG. MADG se convirtió en un proceso rentable que podría reducir el tamaño total de la tableta y también ahorrar tiempo.

Gonzalez<sup>5</sup>, elaboró comprimidos de clorhidrato de difenhidramina 25 mg empleando el proceso de granulación activada por humedad donde evaluó la idoneidad de los excipientes alternativos como absorbentes de humedad con respecto al mecanismo de desintegración que resultan de las formulaciones placebo a base de lactosa. Además, se evaluaron excipientes como celulosa microcristalina con grados de alta y baja humedad, adiciones de magnesio aluminosilicatado, almidón pregelatinizado, crospovidona y carmelosa cálcica. Pereyra<sup>6</sup>, desarrolló una formulación de Claritromicina 500 mg Tablet

Recubiertas, en la que se evaluaron las propiedades farmacotécnicas de los componentes de la formulación. Los comprimidos fueron elaborados mediante el método de Granulación Seca Activada por Humedad – MADG, evidenciando durante el proceso un buen desempeño (rendimiento y fluidez en máquina) y conformidad de resultados tanto físicos como físico-químicos. Finalmente, con los resultados obtenidos, tanto en el perfil de disolución como en los estudios de estabilidad, se determinó que la formulación desarrollada para Claritromicina 500 mg Tabletas Recubiertas cumple con las especificaciones establecidas de la farmacopea USP vigente.

Calero<sup>7</sup>, formuló y elaboró comprimidos por MADG y por GH, eligiendo al Naproxeno sódico como principio activo y utilizando los mismos excipientes de la GH, solo que, modificando sus concentraciones, para determinar la influencia del tipo de granulación sobre los atributos de calidad tanto del granulado, como en producto terminado. Los resultados de la evaluación sobre los efectos de la granulación para elaborar comprimidos de Naproxeno sódico, establecieron que con MADG se obtiene un granulado con mejores atributos reológicos y comprimidos con atributos de calidad satisfactorios. Los perfiles de disolución de los comprimidos elaborados por MADG, GH y del medicamento innovador son similares, y el período de vida útil para los dos tipos de granulación es de 3 años aproximadamente, por lo cual son intercambiables y bioequivalentes entre sí.

Takasaki<sup>8</sup>, evaluó el efecto de la actividad del agua en las características de los gránulos y las propiedades de las tabletas producidas por el método de Granulación seca activada por humedad (MADG), en el estudio se realizaron ensayos a los gránulos hechos con 0,0 %; 1,0 %; 1,5 %; 2,0 %; 2,5 %; 3,0 % y 5,0 % (p / p) de agua añadida. Además, se investigó el efecto del contenido de agua libre en las características de la tableta midiendo la actividad del agua. Además, esta asociación entre el contenido de agua libre y la humectación inicial de las tabletas MADG tuvo un impacto significativo en la desintegración de las tabletas. El contenido de agua libre tuvo un impacto bajo o menor en la porosidad de la tableta y la humectación capilar.

Janeta<sup>9</sup>, diseñó y caracterizó la formulación para comprimidos de *Peumus boldus* mediante la aplicación de la técnica de granulación seca activada por humedad (MADG), donde se evidenció que los lotes que se formularon con mayor contenido de Kollidon K-30 ® 5 % presentaron un tiempo de desintegración rápida, más

dureza, un mejor contenido de dosis y características farmacéuticas y operativas eficientes. Se concluyó que el diseño de las formulaciones por el proceso de MADG con DS es una buena alternativa tecnológica para sustituir los métodos de granulación convencional, el proceso implicó un paso corto de secado, mejora de proceso, disminuye costos de producción, etapa, energía, tiempos de proceso, equipo y necesidades del espacio y es un proceso más rápido que la granulación húmeda que se utiliza comúnmente en la industria farmacéutica.

Sánchez<sup>10</sup>, evaluó el cambio de formulación y mejoramiento del proceso de fabricación de tabletas de Paracetamol 500 mg de granulación humedad a granulación seca activada por humedad, comparando las tabletas de paracetamol 500mg obtenidas por ambos métodos. Donde se determinó que el piloto B permite un mejor procedimiento de fabricación de tabletas de paracetamol 500 mg que la granulación húmeda.

## 2.2. Marco conceptual

### 2.2.1. Métodos de fabricación de tabletas

#### A. Métodos convencionales

- **Mezcla directa**

Es un método simplificado de fabricación que generalmente consiste en: tamizar, mezclar y comprimir, en el cual el principio activo y los excipientes poseen buenas propiedades de flujo y son compactadas sin mucha dificultad<sup>11</sup>.

Se fundamenta en la utilización de adyuvantes que permiten una compresión directa de una simple mezcla de polvos.

Tabla 1. Ventajas y desventajas de la mezcla directa<sup>12</sup>.

<u>Ventajas</u>	<u>Desventajas</u>
No emplea aglutinante.	Costo elevado de los excipientes <sup>12</sup> .
No es necesario la etapa de secado.	
Menor número de etapas en el proceso.	
Menor tiempo de proceso.	
Obtención de tabletas con buen aspecto.	
Buenos resultados de disolución del fármaco.	
No requiere equipos específicos.	

- **Granulación seca:** Este proceso consiste en realizar la mezcla generalmente del principio activo y el 80 % de los excipientes para luego pasar por un proceso de pre compresión, molienda y tamizado. Finalmente se agrega el 20 % restante en su mayoría los lubricantes y deslizantes y pasar a la etapa de compresión. En este proceso es crítico la dureza de los pre-comprimidos para la obtención de gránulos<sup>13</sup>.

Generalmente se aplica a los principios activos de difícil compresión y especificaciones inadecuadas para la compresión directa, principalmente poca fluidez y/o baja densidad<sup>14</sup>. También con los principios activos sensibles a la humedad y/o a la temperatura de secado, por lo que no se los puede utilizar en la granulación húmeda. La principal ventaja de la doble compresión, comparada con la granulación húmeda, es la posibilidad de adición de menor cantidad de excipientes, consiguiéndose, de esta forma, comprimidos de menor peso<sup>15</sup>.

- **Granulación húmeda:** En este proceso se da la mezcla de polvos secos en presencia de un líquido aglutinante para formar el gránulo. Este proceso disminuye el riesgo de segregación y producción de polvo fino relacionados con la compresión de tabletas<sup>16</sup>. Este proceso tiene como característica de suma importancia el porcentaje de humedad de granulado ya que puede generar problemas si se encuentra demasiado húmedo o demasiado seco.

## **B. Métodos avanzados/optimizados**

- Granulación seca activada por humedad (MADG, Moisture Activated Dry Granulation).
- Granulación por fusión (MGT).
- Granulación por adherencia térmica.
- Granulación en Lecho fluido.
- Granulación de secado por pulverización (Spray-drying).
- Granulación por congelación.
- Granulación por extrusión/esferinización.
- Granulación con aglutinante con espuma.
- Granulación por vapor<sup>17</sup>.

### **2.2.2. Granulación seca activada por humedad (MADG, “Moisture activated dry granulation”):**

Fue nombrado de esta manera por sus inventores en el año 1987<sup>18</sup>. El proceso de granulación seca activada por humedad (MADG) utiliza una pequeña cantidad (1-4 %) de agua para activar la formación de gránulos sin la necesidad de aplicar calor para secar los gránulos<sup>19</sup>. Durante la aglomeración, el fármaco se mezcla con diluyente (s) y aglutinante en forma de polvo, para obtener una mezcla uniforme. Esta mezcla constituye aproximadamente el 50-80 % del peso de la fórmula. Mientras mezclando, se rocía una pequeña cantidad de agua (1-4 %) como pequeñas gotas sobre la mezcla de polvo. El aglutinante facilita la unión del fármaco y excipientes mientras se mueven en un movimiento circular forzado por las paletas del mezclador. El proceso no da lugar a la formación de grumos más grandes ya que la cantidad de agua utilizada en este proceso es muy pequeña en comparación con otras técnicas convencionales de granulación en húmeda. El tamaño de partícula de los aglomerados generalmente se encuentra en el rango de 150 a 500  $\mu\text{m}$ <sup>20</sup>.

Es un proceso simple e innovador donde los gránulos son creados con agua y un aglutinante de granulación, como en la granulación húmeda, pero no se secan ni se muelen al calor. Este proceso permite minimizar la sensibilidad del punto final. El MADG tiene dos etapas: aglomeración y distribución de humedad.

El éxito depende de la selección y el orden en que se agregan los excipientes de la formulación, así como de cómo se va llevar a cabo el proceso<sup>16</sup>.

Los excipientes más utilizados para este proceso son: Lactosa, Povidona, Aerosil, Sodio almidón glicolato y estearato de magnesio principalmente por sus propiedades absorbentes de humedad y sus propiedades reológicas.

Pero en el tiempo se ha diseñado excipientes que se ajustan mejor a la etapa de absorción tales como: Spresst<sup>®</sup> B818 Almidón de maíz pregelatinizado, Avicel HFE-102 y Avicel PH-200 LM<sup>7,21</sup>.

El objetivo del proceso MADG es aglutinar el fármaco con los excipientes para crear pequeños gránulos casi esféricos con bajo potencial para la segregación del fármaco en la formulación, que fluyan y sean fácilmente compactables.



Tabla 2. Ventajas y desventajas de la granulación seca activada por humedad<sup>20</sup>.

<u>Ventajas</u>	<u>Desventajas</u>
Aplicable a más del 90 % de las necesidades de granulación para la industria farmacéutica, alimentaria y nutricional.	No aplicable a drogas sensibles a la humedad
Existen muy pocas variables, lo que resulta en una menor necesidad de costosa tecnología.	Podría haber otros problemas con el IFA (ingrediente farmacológico activo), con formulaciones con dosis alta que son particularmente difíciles de desarrollar.
El tiempo de procesamiento es corto, es un proceso continuo.	Menos familiaridad con el proceso y cierta aprensión hacia la adopción.
Usa muy poca energía por lo que se puede considerar como un proceso verde.	Implementación y difícil acceso a excipientes exclusivos para su uso.
Mejora la uniformidad de tamaño, Fluidez y la compresibilidad.	

### 2.2.3. Tabletas o comprimidos

Formas farmacéuticas sólidas que contienen, en cada unidad, uno o varios principios activos. Se obtienen aglomerando, por compresión, un volumen constante de partículas. Se administran generalmente por deglución, aunque algunos de ellos deben disolverse previamente en agua (p. e. comprimidos efervescentes) o bien deben permanecer en la cavidad bucal con el fin de ejercer una acción local sobre la mucosa<sup>22</sup>. La formulación de un comprimido se basa fundamentalmente en tres factores interrelacionados.

La sustancia activa y excipientes, considerando sus propiedades físicas y químicas, así como la vía de administración, el proceso de elaboración a emplear el lugar y la extensión que se desea para su absorción a nivel del tracto gastrointestinal.

### 2.2.4. Características de un granulado

- a. **Velocidad de flujo:** La velocidad de flujo a través de un orificio se mide, en general, como la masa que fluye a través del orificio de salida de un recipiente (probetas, embudos, tolvas) en un tiempo determinado<sup>23</sup>.
- b. **Ángulo de reposo:** Es un método para determinar las propiedades de fluidez de los sólidos. Está relacionada con la fricción entre partículas o la resistencia al movimiento que ofrecen las partículas entre sí<sup>24</sup>.

Tabla 3. Propiedades de flujo y sus correspondientes ángulos de reposo<sup>25</sup>.

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

c. **Índice de Hausner:** Determina las propiedades de flujo de un polvo. Este parámetro relaciona la densidad aparente por compactación y la densidad aparente sin compactación<sup>26</sup>.

$$\text{Índice de hausner} = \frac{DACC}{DASC}$$

**Donde:**

DACC: Densidad aparente con compactación

DASC: Densidad aparente sin compactación.

d. **Densidad por asentamiento:** La densidad por asentamiento es una densidad aparente aumentada, obtenida después de golpetear mecánicamente un recipiente que contiene la muestra de polvo. La densidad por asentamiento se obtiene golpeteando mecánicamente una probeta o un recipiente de medición graduado que contenga una muestra de polvo. Después de determinar el volumen o peso inicial del polvo, se golpetea mecánicamente la probeta o recipiente de medición y se toman las lecturas de volumen o peso hasta que sean prácticamente constantes<sup>27</sup>. El asentamiento mecánico se obtiene levantando la probeta o recipiente y dejándolo caer por su propio peso desde una altura especificada, por alguno de los tres métodos:

- Método I: Se requiere una probeta graduada de 250 mL (legible hasta 2 mL, con una masa de  $220 \pm 44$  g), un aparato de asentamiento capaz de producir, en 1 minuto, nominalmente,  $250 \pm 15$  golpes desde una altura de  $3 \pm 0,2$  mm o  $300 \pm 15$  golpes desde una altura de  $14 \pm 2$  mm. Fijar la probeta en el soporte. Realizar 10, 500 y 1250 golpes en la misma muestra de polvo y leer los volúmenes correspondientes con una aproximación a la unidad más cercana de la escala.

- Método II: Proceder según se indicó en Método I, excepto que el analizador mecánico proporciona una caída fija de  $3 \pm 0,2$  mm a una velocidad nominal de 250 golpes por minuto.
- Método III: El aparato consta de un recipiente cilíndrico de acero inoxidable de 100 mL. El recipiente de medición con la tapa se levanta 50-60 veces por minuto mediante un aparato medidor de densidad por asentamiento adecuado. Efectuar 200 golpes, retirar la tapa y quitar cuidadosamente el exceso de polvo de la parte superior del recipiente de medición. Repetir el procedimiento con 400 golpes. Si la diferencia entre las dos masas obtenidas después de 200 y 400 golpes excede el 2 %, realizar una prueba efectuando 200 golpes adicionales hasta que la diferencia entre las mediciones sucesivas sea menos de 2 %<sup>28</sup>.

#### e. Índice de Carr o compresibilidad

Se refiere a la capacidad de las sustancias pulverulentas para compactarse. Es una relación de densidades aparentes de la masa sin compactar y compactada. La compresibilidad de una masa pulverulenta está en relación inversa a su fluidez<sup>29</sup>.

$$\text{Compresibilidad}(\%) = \frac{DACC - DASC}{DACC} \times 100$$

**Donde:**

**DACC:** Densidad aparente con compactación

**DASC:** Densidad aparente sin compactación

Los resultados deberán ser contrastados mediante la tabla 3.

Tabla 4. Escala de fluidez según la USP 41 NF 36<sup>30</sup>.

Índice de compresibilidad (%)	Fluidez	Índice de Hausner
Menor o igual a 10	Excelente	1,00-1,11
11-15	Buena	1,12-1,18
16-20	Adecuada	1,19-1,25
21-25	Aceptable	1,26-1,34
26-31	Pobre	1,35-1,45
32-37	Muy pobre	1,46-1,59
Mayor a 38	Extremadamente pobre	> 1,60

f. **Desintegración:** Esta prueba sirve para determinar si las tabletas o cápsulas se desintegran dentro del tiempo establecido cuando se las coloca en un medio líquido. En el ensayo puede requerir 6 o más unidades de dosificación<sup>31</sup>.

**g. Friabilidad:** La medición de la friabilidad de tabletas complementa otras mediciones de resistencia física tales como la fuerza de ruptura de las tabletas<sup>32</sup>.

**h. Fuerza de ruptura:** Es la fuerza requerida para que las tabletas se fracturen (es decir, se rompan) en un plano específico. Por lo general las tabletas se colocan entre dos platinas, una de las cuales se mueve para aplicar suficiente fuerza a la tableta hasta ocasionar su fractura<sup>33</sup>.

### **2.2.5. Malaria o Paludismo**

La Malaria es un problema de salud pública en más de 90 países, habitados por un total de 2,400 Millones de personas; representando un 40 % de la población mundial. La Prevalencia se estima en unos 300 - 500 millones de casos clínicos y la mortalidad de 1 - 2 millones de personas anuales, cifras que superan las de cualquier otra enfermedad transmisible<sup>34</sup>.

Es una enfermedad potencialmente mortal causada por parásitos que se transmiten al ser humano por la picadura de mosquitos hembra infectados del género *Anopheles*. Se trata de una enfermedad prevenible y curable. Las especies más peligrosas: *Plasmodium vivax* y *Plasmodium falciparum*<sup>31</sup>, siendo el último responsable del 90 % de muertes.

Se presenta como una enfermedad febril aguda. Los síntomas suelen aparecer entre 10 y 15 días tras la picadura del mosquito infectivo. Los primeros síntomas son: fiebre, dolor de cabeza y escalofríos<sup>35</sup>. Los antimaláricos más utilizados pertenecen al grupo de las 4-aminoquinolinas, compuestos que presentan un núcleo quinolínico

### **2.2.6. Clasificación de fármacos antipalúdicos:**

- Derivados quinolónicos
- Inhibidores de la síntesis de ácido fólico
- Quinina y derivados
- Artemisinina y derivados<sup>36</sup>

### **2.2.7. Cloroquina**

Es una 4- aminoquinolina que, además de tener poderosa actividad antimalárica, posee cierta actividad antiamebiásica y presenta actividad antiinflamatoria utilizable en la artritis reumatoidea<sup>36</sup>. Su uso en combinación con primaquina continúa siendo el esquema de primera línea para el tratamiento de *P. vivax* en países como Bolivia y en otras zonas latinoamericanas<sup>37</sup>.

- **Características del fosfato de cloroquina**

Polvo cristalino blanco o casi blanco, Higroscópico. Presenta dos formas polimórficas, una funde aproximadamente a 195°C y la otra a 218°C. Fácilmente soluble en agua; muy poco soluble en alcohol, éter y metanol<sup>38</sup>.

- **Mecanismo de acción de las 4-aminoquinolinas**

La Cloroquina es activa sólo contra las etapas eritrocíticas del *Plasmodium* y, ciertamente, sólo contra aquellas etapas en las cuales el parásito está degradando activamente la hemoglobina. Además, también se ha asumido que la cloroquina podría interferir, de alguna forma, con el proceso de alimentación del parásito, llevándolo a su muerte por inanición. Las 4-aminoquinolinas se acumulan en altas concentraciones dentro de los compartimentos ácidos del parásito, lo cual es esencial para la habilidad de inhibir su crecimiento. La Cloroquina es una base débil diprótica ( $pK_{a1}=8,1$ ;  $pK_{a2}=10,2$ ), en su forma no protonada puede atravesar las membranas de los eritrocitos invadidos y moverse con el gradiente de pH para acumularse en la vacuola (pH~5,5) del invasor, donde se cree que las 4-aminoquinolinas ejercen su acción antimalárica<sup>39</sup>.

- **Mecanismo de acción ezquizontocida**

Se caracteriza por actuar de manera rápida e intensa sobre las vesículas del parásito intraeritrocítico, donde se lleva la digestión o la degradación de la hemoglobina; primero provocan la fusión de vesículas adyacentes y después el secuestro de las vesículas ya fusionadas y del pigmento malárico en una gran vacuola autofágica. Este proceso se lleva a cabo en unas 2 horas<sup>36</sup>.

- **Efectos adversos**

Los efectos adversos más frecuentes son leves, incluyendo molestias gastrointestinales, prurito acuógeno y pigmentación cutánea. Suelen aparecer al inicio y mejorar con el mantenimiento del tratamiento, excepcionalmente determinan su interrupción<sup>40</sup>. Una epigastralgia (8,7 %) y prurito (3 %), generado durante el tratamiento, puede durar un promedio de dos días<sup>41</sup>.

- **Efectos tóxicos**

La Cloroquina tiene efectos tóxicos como la depresión de las funciones respiratoria y vasomotora, convulsiones y paro cardiaco. También se han descrito problemas de origen neurológico, como: paranoia, ansiedad y depresión. Esto porque la

cloroquina tiene la propiedad de inhibir los receptores 5-hidroxitriptamina 3 (5-HT3), relacionados con los receptores de n-acetilcolina; por lo tanto, existe una alteración de los mismos<sup>42</sup>.

La toxicidad de la Cloroquina también está relacionada con la dosis. Una dosis acumulativa de 100 g de Cloroquina o una duración del tratamiento de menos de 1 año raramente se asocia con lesión retiniana. El riesgo de toxicidad aumenta significativamente cuando la dosis acumulativa excede los 300 g (250/día por 3 años)<sup>43</sup>. La Cloroquina y la hidroxiclороquina tienen afinidad por la melanina, y esto hace que se depositen en coroides, cuerpo ciliar y epitelio pigmentado de la retina (EPR). Antes de que esto ocurra, se produce una alteración de la membrana citoplasmática de las células ganglionares, degeneración de los fotorreceptores y disminución de la capa de fibras nerviosas y la Cloroquina altera la barrera hematorretiniana lo que explica que sea más toxica que la hidroxiclороquina<sup>44</sup>. Otros factores de riesgo asociados con el desarrollo de maculopatía por toxicidad son la presencia de enfermedad renal y el uso concomitante de tamoxifeno<sup>3</sup>. La maculopatía por Cloroquina puede dividirse en los siguientes estadios: premaculopatía, maculopatía establecida, maculopatía en ojo de buey, maculopatía grave y maculopatía en fase terminal<sup>43</sup>.

**Otros usos farmacológicos:** Los antimaláricos han sido ampliamente empleados en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas, especialmente en lupus eritematoso sistémico (LES) y artritis reumatoide (AR), desde hace largo tiempo. El primero en emplearse fue quinina, hace ya casi 100 años, para el tratamiento del LES. Actualmente se emplean hidroxiclороquina (HCQ), cloroquina (CQ) y quinacrina. Las cuales tienen otros efectos beneficiosos antitrombótico, hipolipemiente, hipoglicemiante y disminuye el riesgo de malignidad<sup>40</sup>.



### III. MATERIALES Y MÉTODOS:

#### 3.1. Lugar de ejecución:

El presente trabajo de investigación se realizó en el área de sólidos del Instituto Quimioterápico S.A. de la ciudad de Lima durante el periodo comprendido entre Setiembre del 2018 y febrero del 2019.

#### 3.2. Muestra y sistema de muestreo:

**Población:** Piloto de 10,000 Tabletas de Cloroquina de 150 mg desarrolladas por granulación seca activada por humedad.

**Muestra:** 500 tabletas de Cloroquina de 150 mg desarrolladas por granulación seca activada por humedad

**Sistema de muestreo:** Se tomó como muestra 500 tabletas de Cloroquina de 150 mg desarrolladas por granulación seca activada por humedad mediante un muestreo aleatorio.

#### 3.3. Metodología y recolección de datos:

##### 3.3.1. Fabricación del granulado y tabletas de Cloroquina 150 mg mediante granulación seca activada por humedad.

- a. Se emitió la orden de producción y se aprobó su fabricación.
- b. Se dispensó y verificó las materias primas: principio activo y excipientes de la fórmula.
- c. En la sala de mezclado se procedió al tamizado por malla de acero N°30, lo siguiente: Cloroquina Fosfato, Lactosa Monohidratada para compresión directa y polivinilpirrolidona (PVP), y se mezcló por 2 minutos.
- d. A la mezcla se le dispersó mediante un pulverizador 1 %, 2 %, 3 % y 4 % de Alcohol isopropílico; hasta obtener la humedad óptima. Se mezcló por 5 minutos.



- e. Se realizó una pre-mezcla en una bolsa de polietileno con lo siguiente: Colorante laca amarillo DC N°10 y Sodio almidón Glicolato (50 %).
- f. Se tamizó manualmente por el bastidor de acero inoxidable con malla N°100, dos veces y se agregó a la mezcla del paso “d” y se mezcló por 2 minutos.
- g. Se realizó una pre-mezcla en una bolsa de polietileno con lo siguiente: Avicel PH 101 y sodio almidón glicolato (50 %), se agregó a la mezcla del paso “f” y se mezcló por 5 minutos.
- h. Finalmente se realizó una pre-mezcla con 20 g de granulado, Estearato de Magnesio y Talco y se mezcló por 3 minutos.
- i. El tableteado se realizó en la Tableteadora BB3B 35 punzones para lo cual se ajustan los parámetros de dureza y peso.

### **3.3.2. Elaboración del granulado y tabletas de Cloroquina 150 mg por el método de granulación húmeda.**

- a. Se emitió la orden de producción y se aprobó su fabricación.
- b. Se dispensó y verificó las materias primas: principio activo y excipientes de la fórmula.
- c. Se preparó la solución aglutinante con alcohol isopropílico y polivinilpirrolidona en un recipiente de acero inoxidable. Se agitó hasta disolución completa.
- d. En la sala de mezclado se procedió al tamizado por malla de acero N°30, lo siguiente: Cloroquina Fosfato y Lactosa Monohidratada para compresión directa y se mezcló por 2 minutos.
- e. Se realizó una pre-mezcla en una bolsa de polietileno con lo siguiente: Colorante laca amarillo DC N°10 y Sodio almidón Glicolato (50 %).
- f. Se tamizó manualmente por el bastidor de acero inoxidable con malla N°100, dos veces y se agregó a la mezcla del paso “d” y se mezcló por 2 minutos.
- g. A la mezcla del paso “f” se le agregó la solución aglutinante preparada en el paso “c” y se mezcló por 10 minutos hasta obtener un amasado homogéneo.
- h. La mezcla formada en el paso “g” se pasó por un bastidor con malla de acero inoxidable N° 6 y se colocó en bandejas.
- i. Se llevó las bandejas con el granulado húmedo formado en el paso “h” a la estufa y se programó a 55°C por 5 horas.
- j. Una vez concluido el tiempo de secado se tomó una muestra para el análisis de humedad y se descargó el producto intermedio.
- k. El granulado seco se tamizó por una malla de acero inoxidable N°30.

- l. Se realizó una pre-mezcla en una bolsa de polietileno con lo siguiente: Avicel PH 101 y sodio almidón glicolato (50 %), se agregó al granulado del paso "k" y se mezcló por 5 minutos.
- m. Finalmente se realizó una pre-mezcla con 20 g de granulado, Estearato de Magnesio y Talco y se mezcló por 3 minutos.
- n. El tableteado se realizó en la Tableteadora BB3B 35 punzones para lo cual se ajustan los parámetros de dureza y peso.

**3.4. Controles de calidad organolépticos, físicos y químicos del producto a granel y producto terminado, bajo metodologías y especificaciones de la Farmacopea vigente USP41 NF- 36.**

**a. Producto intermedio (granel):**

- **Aspecto:** Se observó el color característico inicial de la mezcla y después de agregar el colorante amarillo y se evaluó los cambios o defectos que pudieran presentar como moteado, exceso de humedad, puntos negros, grumos, etc.

- **Índice de Hausner:** En una probeta graduada de 250 mL se pesó 100g de muestra y se tomó lectura del volumen aparente sin compactar con lo cual se calculó la densidad aparente en g/mL. Después de ello se golpeó 10 veces mecánicamente la probeta a una altura de 3 mm y se volvió a tomar la lectura del volumen con lo cual se calculó la densidad aparente con compactación. Con los datos obtenidos se calculó el Índice de Hausner con la siguiente

fórmula: 
$$\text{Índice de hausner} = \frac{DACC}{DASC}$$

**Donde:**

**DACC:** Densidad aparente con compactación

**DASC:** Densidad aparente sin compactación

- **Índice de Carr:** En una probeta graduada de 100 mL se pesó 5 g de muestra y se tomó la medida del volumen, calculando la densidad aparente sin compactación. A la misma muestra se realiza golpes suaves hasta que el volumen se encuentre constante y se volvió a tomar el dato de volumen, hallando la densidad aparente con compactación. Utilizando estos datos se calculó el Índice de Carr con el siguiente enunciado:

$$\text{Compresibilidad}(\%) = \frac{DACC - DASC}{DACC} \times 100$$

- **Velocidad de flujo:** Se llenó la tolva de la tableteadora con 400 g de la mezcla final elaborada con el método de granulación seca activada por humedad. Se colocó un obturador para que retenga la muestra. Se retiró el obturador y se midió el tiempo que tardó el polvo en salir por completo. Finalmente se calculó la velocidad de flujo dividiendo la cantidad de masa descargada entre el tiempo obtenido.

- **Ángulo de reposo:** Con la ayuda de un embudo colocado a una altura de 3 cm sobre una base fija se dejó caer aproximadamente 50g de muestra generando un cono de polvo simétrico. Se realizó la medida con un vernier de la altura y la base de cono. Calculando el ángulo de reposo mediante la siguiente fórmula:

$$Tg(\alpha) = \frac{Altura}{0,5 Base}$$

- **Porcentaje de humedad:** Se pesó 1 gramo de muestra elaborada por el método de granulación seca activada por humedad en la termobalanza OHAUS MB45 y se programó a 65°C. Finalizado el ensayo se tomó el dato de humedad.

#### **b. Producto terminado (tabletas)**

- **Aspecto:** Se realizó mediante la observación de características como: bordes, superficie y ranura.

- **Peso promedio:** Se tomó 10 tabletas cada 10 minutos y se pesó con la ayuda de una Balanza analítica OHAUS y los datos se registraron y compararon con los rangos de peso teórico.

- **Dureza:** Se tomó 10 tabletas cada 10 minutos y se realizó la prueba de dureza o fuerza de ruptura utilizando el durómetro VANDEL. Los datos fueron recolectados y procesados.

- **Desintegración:** Se tomaron 6 unidades al inicio, medio y fin del proceso. Se colocó 1 unidad de dosificación en cada uno de los seis tubos de la canastilla y, se agregó un disco. Se programó el desintegrador a una temperatura de 37°C. Se observó el tiempo en el cual todas las tabletas de las canastillas se desintegraron completamente y se tomó dicho tiempo.

- **Friabilidad:** Se pesó un equivalente a 6,5 gramos de muestra en la etapa de compresión el cual es el peso inicial (se retiró el polvo de las tabletas cuidadosamente antes y después de realizar la prueba). Se colocó las tabletas en

el friabilizador por un tiempo de 4 minutos a 25 RPM al finalizar se pesó nuevamente el cual es el peso final. Se calculó el valor de la friabilidad mediante la siguiente fórmula:

$$\%Friabilidad = \frac{Peso\ inicial - Peso\ final}{Peso\ inicial} \times 100$$

- **Diámetro:** Se realizó la medida del diámetro de 10 tabletas cada 10 minutos con la ayuda de un vernier.
- **Disolución:** Se realizó en el aparato 2 del disolutor a 100 rpm por 45 minutos, a una longitud de onda de 343nm con detector UV. El medio fue agua; 900 mL y la solución estándar ER (estándar de referencia) fosfato de Cloroquina USP. Se realizó la preparación de la muestra con un “pool” de 10 tabletas tomando una cantidad equivalente y se diluyó con el medio hasta llegar a la concentración similar a la de la solución estándar.

### **3.5. Parámetros de comparación obtenidos en el método de granulación seca activada por humedad y el método de granulación húmeda.**

- Se tomaron 10 muestras de la etapa de tableteo de Cloroquina elaborados por ambos métodos cada 5 minutos.
- Se tomó el dato de peso de las tabletas.
- Se tomó el dato de dureza de las tabletas.
- Los datos que se obtuvieron se compararon con resultados de un método de fabricación convencional mediante una comparación de medias a fin de establecer diferencias estadísticamente significativas<sup>41</sup>.

### **3.6. Tipo de investigación:**

El presente trabajo de investigación experimental tubo un diseño post prueba únicamente y grupo control de manera que se elaboraron el granulado y tabletas de Cloroquina 150 mg, disminuyendo la cantidad de solvente de la fórmula convencional utilizando una metodología innovadora, a los cuales se les realizaron mediciones de parámetros descritos en la USP 41 y los datos que se obtuvieron se compararon con resultados obtenidos de un método convencional de fabricación.

Este diseño presenta el siguiente diagrama:

RGn	X	O1
RGc	--	O2

**Donde:**

RGn: Grupo aleatorio

RGc: Grupo control

X : Estímulo

O : Observación

**3.7. Análisis de datos**

En la etapa de mezcla se realizó ensayos de calidad según la USP 41 NF-36 como: velocidad de flujo, ángulo de reposo, índice de Hausner, densidad por asentamiento e índice de Carr o compresibilidad y en la etapa de compresión se evaluaron los siguientes parámetros de calidad: aspecto, peso promedio cada 5 minutos, dureza cada 5 minutos, desintegración, friabilidad al iniciar el proceso, disolución, diámetro y espesor. Los parámetros de peso y dureza obtenidos cada 5 minutos fueron evaluados mediante el paquete estadístico SPSS 22.0 donde se analizaron diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) de los valores en relación a los obtenidos de un método convencional.

#### **IV. RESULTADOS**



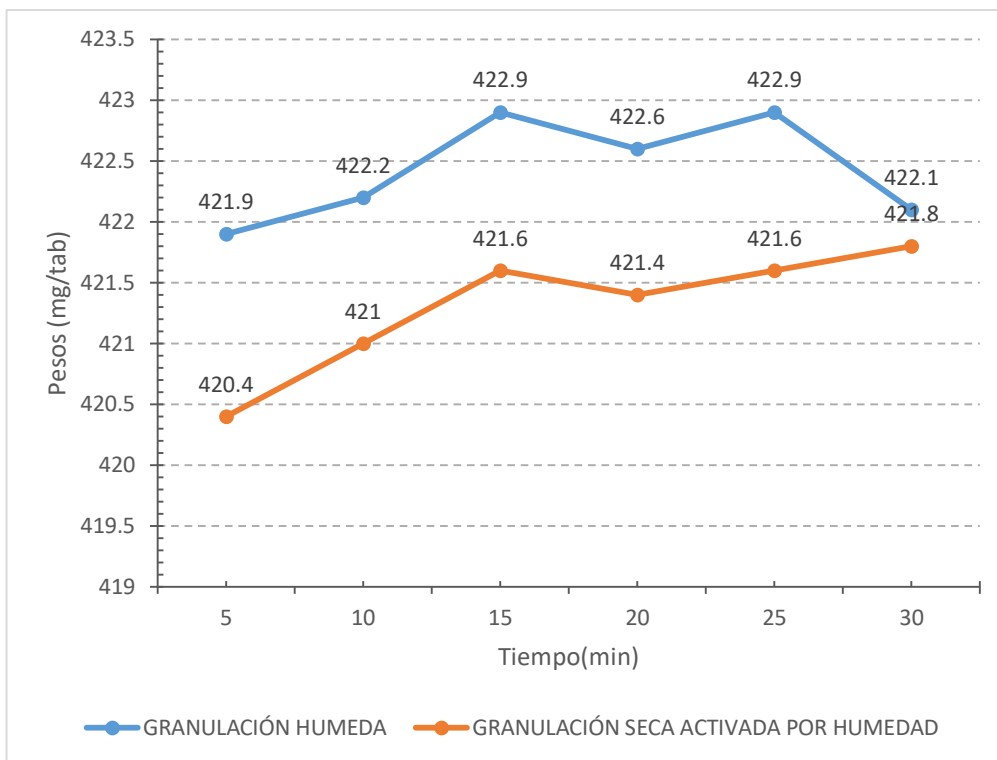
**Tabla 5.** Controles de calidad organolépticos, físicos y químicos en las muestras elaboradas por el método de granulación seca activada por humedad - Lima 2018.

Producto intermedio	Atributo crítico	Criterio de aceptación	Resultados	Conclusión
<b>Mezcla final</b>	Aspecto	Polvo granulado Homogéneo, amarillo	Conforme	Conforme
	Humedad	No más de 2,0 % a 65°C	1,03 %	Conforme
	Índice de Carr	Menor o igual a 10	6,58 %	Excelente
	Índice de Hausner	1,00-1,11	1,07	Excelente
	Ángulo de reposo	25-30	29	Excelente
	Velocidad de flujo	Mayor a 10g/s	16	Conforme
<b>Tableta de Cloroquina</b>	Aspecto	Tableta circular ligeramente biconvexa de color amarillo ranurada en una de sus caras.	Conforme	Conforme
	Peso	407 mg/tab – 433 mg/tab.	421,3 mg /tableta	Conforme
	Dureza	3 kp – 13 kp	7,9 Kp	Conforme
	Friabilidad	No más de 1 %	0.095 %	Conforme
	Desintegración	No más de 15 minutos	02 minutos con 50 segundos	
	Diámetro	10mm +/- 1 %	10 mm	Conforme
	Disolución	No menos de 75 % (Q) en 45 minutos	100 %	Conforme

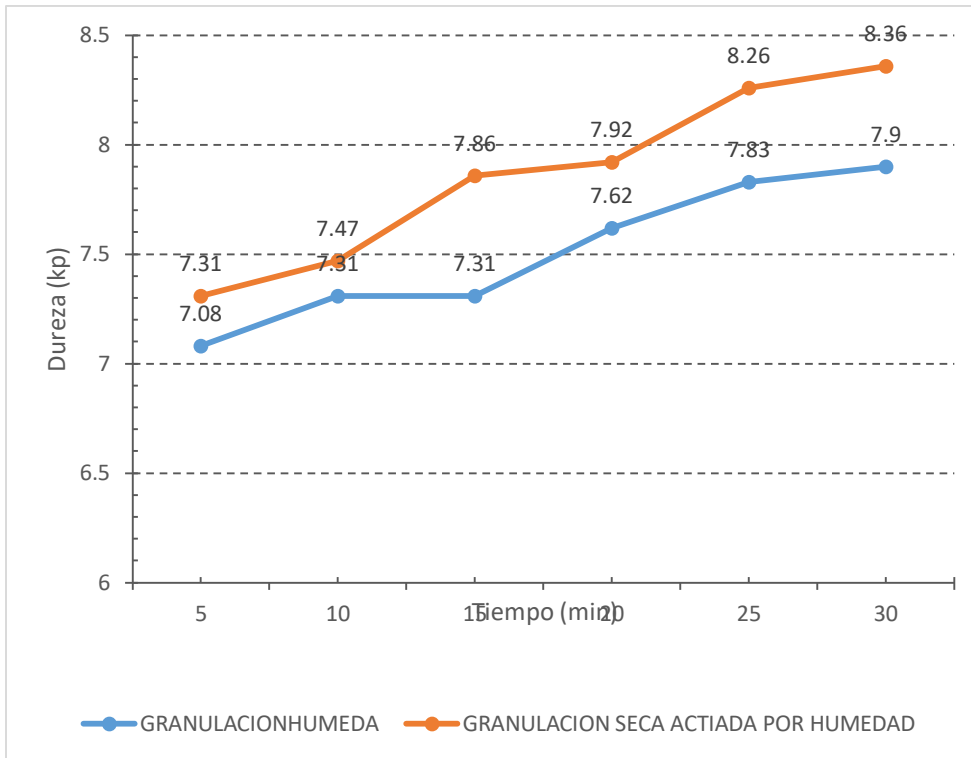


**Tabla 6.** Controles de calidad organolépticos, físicos y químicos en las muestras elaboradas por el método de granulación húmeda - Lima 2018.

Producto intermedio	Atributo crítico	Criterio de aceptación	Resultados	Conclusión
<b>Mezcla final</b>	Aspecto	Polvo granulado Homogéneo, amarillo	Conforme	Conforme
	Humedad	No más de 2,0 % a 65°C	0,6 %	Conforme
	Índice de Carr	Menor o igual a 10	19,98 %	Adecuado
	Índice de Hausner	1,00-1,11	1,24	Adecuado
	Ángulo de reposo	35-40	39	Aceptable puede demorarse
	Velocidad de flujo	Mayor a 10g/s	11	Conforme
<b>Tableta de Cloroquina</b>	Aspecto	Tableta circular ligeramente biconvexa de color amarillo ranurada en una de sus caras.	Conforme	Conforme
	Peso	407 mg/tab – 433 mg/tab.	422,4mg /tableta	Conforme
	Dureza	3 kp – 13 kp	7,5 Kp	Conforme
	Friabilidad	No más de 1 %	0,335 %	Conforme
	Desintegración	No más de 15 minutos	01 minuto con 28 segundos	Conforme
	Diámetro	10mm +/- 1 %	10 mm	Conforme
	Disolución	No menos de 75 % (Q) en 45 minutos	103 %	Conforme



**Figura 1.** Promedio de pesos de las tabletas de Cloroquina 150 mg elaboradas por el método de Granulación húmeda y granulación seca activada por humedad en relación al tiempo de proceso de tableteo. Lima 2018.



**Figura 2.** Promedio de dureza de las tabletas de Cloroquina 150 mg elaboradas por el método de Granulación húmeda y granulación seca activada por humedad en relación al tiempo de proceso de tableteo. Lima 2018.

## V. DISCUSIÓN

En la industria farmacéutica, los tres procesos de granulación más comunes para la producción de formas de dosificación sólida son la granulación húmeda, granulación seca (doble compactación), y la mezcla directa. A pesar de su popularidad, cada uno de los procesos plantea preocupaciones. El proceso de mezcla directa se aplica a los ingredientes farmacológicamente activos que tienen buenas características de fluidez, además normalmente requiere una selección cuidadosa de los excipientes; ya que, para poder llevar a cabo el procedimiento, se necesitan unas características determinadas, que son: buena fluidez, evitar la segregación y tener una buena compresibilidad<sup>46</sup>.

El proceso de granulación seca es el menos deseable de los métodos de granulación, ya que el proceso tiende a crear más polvo que la granulación húmeda<sup>47</sup>. Además, sus desventajas están relacionadas con la calidad del producto como: el aspecto de las tabletas, friabilidad alta y dureza baja. Además de necesitar un equipo específico para la compactación<sup>12</sup>.

En el proceso de granulación húmeda existen puntos críticos tales como la cantidad de solvente, el tiempo de amasado y el equipo de granulación a utilizar. Donde el agua, solventes o una solución con aglutinante se adiciona progresivamente y amasando permanentemente para tener la seguridad de humedecer por igual todo el polvo. El punto final se consigue cuando al comprimir en la mano queda una masa compacta y al apretarla se derrumba entre los dedos<sup>48</sup>. Para cada producto el tiempo final de amasado es distinto ya que cada principio activo tiene diferentes características fisicoquímicas por lo que es necesario establecer los tiempos de amasado y validarlos.

Además, en la etapa de secado se debe tener en cuenta; el tiempo en que se alcanza la temperatura esperada, el cumplimiento del tiempo de secado y el

tiempo de enfriamiento, así como la cantidad de carga empleada<sup>49</sup>. Por lo que el equipo utilizado en el proceso de secado de la granulación húmeda debe estar debidamente calificado para evitar errores relacionados al tiempo de secado y la humedad óptima del granulado, a pesar de ello las estructuras que poseen estos equipos muchas veces ofrecen cierto grado de incertidumbre como corresponde con el trabajo realizado por M. Pérez, donde evidencia que en todos los casos de los 12 puntos monitoreados durante la calificación de una estufa de lecho estático, las temperaturas máximas, pero dentro de especificación; se hallaban en la zona izquierda de la estufa, correspondiente al coche 1, esto se da debido al diseño del equipo que permite el primer paso del aire caliente a este nivel<sup>49</sup>. Por lo que probablemente existirán zonas con granulado de menor o mayor humedad que en otras.

La granulación seca activada por humedad (MADG) fue desarrollado en respuesta a las dificultades experimentadas con la granulación húmeda, en términos de punto final, secado y molienda. El punto final del proceso de granulación es muy sensible al tiempo de granulación y el cizallamiento. Los gránulos húmedos necesitan ser secados a una estrecha gama de contenidos de humedad, que es difícil. Los gránulos secos necesitan ser molidos, pero los gránulos molidos a menudo tienden a producir demasiadas partículas gruesas (o ambos), una distribución bimodal indeseable<sup>50</sup>. Los excipientes que se utilizan en el proceso de granulación seca activada por humedad son: lactosa, povidona, aerosil, Almidón glicolato de sodio y estearato de magnesio, principalmente. Uno de los excipientes utilizados para este método es el almidón glicolato de sodio utilizado en su nivel máximo (5 %) como desintegrante obteniendo buenos resultados<sup>7</sup>. Primero se agrega una pequeña cantidad de agua (1–4 %) para aglomerar la mezcla del IFA, un aglutinante y excipientes. Luego se agrega material absorbente de humedad como celulosa microcristalina y almidón de papa para absorber cualquier humedad excesiva. Se utiliza celulosa microcristalina, almidón de papa o una mezcla de 50 % de cada una como material absorbente de humedad<sup>21</sup>. Tal como se muestra en el diagrama de la figura 01. Las características ideales de los gránulos es tendencia a una forma esférica, una adecuada humedad (entre 1-2 %), buena fluidez, buena compresibilidad y alcanzar suficiente dureza durante la etapa de compresión<sup>21</sup>.

Durante la fabricación de las tabletas de Cloroquina por el método de granulación húmeda se observa que a partir de las 4.5 horas los resultados de humedad se

encuentran dentro de especificación. Al cumplir con el tiempo establecido de 6 h de secado se tiene una mezcla con humedad de 0,6 %, la cual se encuentra dentro de los parámetros de calidad, pero; dicha mezcla no presenta características reológicas óptimas para el proceso de compresión. Según la ecuación de la recta  $y = -1,0733x + 6,7$ ; el tiempo de secado óptimo sería entre las 4 -5 horas para obtener una humedad de 1-2 %. En la fabricación de tabletas de Cloroquina por el método de granulación seca activada por humedad a partir de la adición del 1 % de solvente se obtienen datos dentro de especificación y de acuerdo a la ecuación de la recta  $y = 0.279x + 0.55$ , se podría trabajar hasta con un 5 % de solvente obteniendo un valor menor de 2,0 % de humedad.

También considerar que se debe establecer un porcentaje más preciso ya que existen variaciones cuando añadimos un exceso de agua según el siguiente estudio; la resistencia a la tracción de la tableta elaborada por el método MADG se incrementa junto con la mayor actividad del agua cuando la cantidad de agua añadida es del 0,0 % al 2,5 %. Sin embargo, la resistencia a la tracción de la tableta MADG preparada con 3,0 % o 5,0 % de agua agregada es menor que en otras tabletas. De manera similar, la resistencia a la tracción de la tableta MADG se incrementó al aumentar la actividad del agua del 0,0 % al 2,5 % de agua añadida. Sin embargo, la magnitud de la pendiente negativa entre 2,5 % y 5,0 % de agua añadida fue aproximadamente diez veces mayor en comparación con la magnitud de la pendiente entre 0,0 % y 2,5 % de agua añadida. Entonces se puede decir que al aumentar la cantidad de agua añadida por encima del 2,5 %, la cantidad en exceso de agua libre puede haber causado la disminución de la resistencia a la tracción de las tabletas MADG<sup>8</sup>. Una de las desventajas del uso de esta técnica de granulación es que podría haber problemas con formulaciones con alta carga de drogas que son particularmente difíciles de desarrollar a pesar de ello estudios anteriores han elaborado tabletas con fármacos cohesivos, esponjosos y de dosis altas. Para evaluar este enfoque, se seleccionaron tres fármacos: clorhidrato de metformina, acetaminofeno y ascorbato ferroso como compuesto modelo junto con tres aglutinantes: maltodextrina DE16, PVP K 12 y HPC. Los gránulos se generaron usando el método MADG y las tabletas se prepararon usando una prensa rotatoria de tabletas.

Los gránulos y tabletas se caracterizaron por análisis de tamaño de partícula, propiedades de flujo, dureza de la tableta, friabilidad, contenido de humedad, estudio de disolución, tiempo de desintegración y estudio de estabilidad. Todos

los resultados se encontraron dentro de límites aceptables. Se encontró que el desarrollo de todas las tabletas de formulación era el más adecuado para una liberación inmediata de clorhidrato de metformina, acetaminofeno y ascorbato ferroso. El proceso MADG demuestra que es un proceso de fabricación robusto para la generación de gránulos con excelente fluidez. Se encontró que las tabletas preparadas usando este método mostraban una mejor uniformidad de contenido, buena compactabilidad y baja friabilidad<sup>1</sup>.

Además, el uso de este enfoque ayuda a reducir la cantidad de excipientes utilizados para superar la limitación fisicoquímica de las sustancias farmacológicas y sus efectos secundarios<sup>4</sup>.

La granulación seca activada por humedad es un proceso de granulación en la que, se utiliza una pequeña cantidad solvente (1-4 %) para activar la formación del gránulo sin requerir pasar por una etapa de secado. Después de crear los aglomerados húmedos, este proceso utiliza la adición gradual y el mezclado de los excipientes comunes que absorben y distribuyen la humedad, resultando así en un granulado uniforme, de libre flujo y compactable.

Las características que debe tener el granulado para obtener tabletas de calidad son las siguientes: buena fluidez y lubricación, presentar suficiente resistencia mecánica y adecuada compresibilidad, debe desintegrarse de acuerdo a la especificación del diseño de la tableta, presentar un grado de dispersión de tamaño de gránulo lo más estrecho posible no contener más del 10 % de polvo libre y poseer una humedad residual de 1 a 5 %<sup>49</sup>.

Según la USP 41 la pérdida por secado debe ser no más de 2 %, al realizar los ensayos de pérdida por secado en la termobalanza se obtuvieron los siguientes resultados para la granulación seca activada por humedad un promedio de 1,03 % y en la granulación convencional 0,6 %, ambos valores se encuentran dentro del rango de especificación.

Según Muilema F, con un tiempo de secado del granulado inadecuado, ya sea escaso y excesivo afecta a las propiedades reológicas del granulado tales como fluidez y densidad del polvo, así como a los parámetros de control de calidad de los comprimidos. Es así que con un escaso tiempo de secado y humedad alta los comprimidos pueden adherirse a los punzones o presentar mayor dureza, así como un aumento en su desintegración; y con un mayor tiempo de secado y por lo tanto humedad baja es difícil obtener la compresión del granulado debido a su

poca fluidez<sup>48</sup>. Por lo tanto, podemos relacionar de la siguiente manera, la dureza y compactabilidad es dependiente de la humedad a su vez determina la friabilidad y el tiempo de la desintegración de la tableta. Por lo tanto, es importante establecer una cantidad exacta de solvente de tal manera que se pueda obtener siempre los mismos resultados de humedad para los gránulos.

En el ensayo de friabilidad para la mayoría de los productos se considera aceptable una pérdida media máxima de peso de las tres muestras de no más de 1,0 %<sup>32</sup>. De los ensayos de friabilidad de ambos métodos se obtuvieron resultados promedio de 0,095 % en el método de granulación seca activada por humedad y un 0,134 % en el método convencional. La alta friabilidad puede deberse al desgaste de los punzones y a humedades muy bajas (<1 %) <sup>50</sup>. Es importante determinar este valor que nos hace referencia a la resistencia que deben tener las tabletas para ser capaces de resistir los rigores de la manipulación y transporte en la planta de fabricación, en el sistema de distribución del medicamento y, ya en el mercado, en manos de los usuarios finales (pacientes/consumidores). Además, los procesos de fabricación como el recubrimiento y envasado pueden implicar un estrés considerable que las tabletas deben estar en condiciones de soportar<sup>33</sup>.

Los resultados de desintegración de las tabletas de Cloroquina en promedio fueron de 02 minutos con 50 segundos en la granulación seca activada por humedad y de 01 minuto con 28 en la granulación humedad, este factor es dependiente de la cantidad de aglutinante y la dureza de los comprimidos. Ambos valores se encuentran dentro del rango establecido en la USP 41 NF-36, que debe ser no mayor de 15 minutos ya que la formulación para ambos métodos es la misma (tienen sodio almidón glicolato como desintegrante) solo difieren en la cantidad de solvente utilizado en la etapa de granulación. Aunque durante su etapa de compresión se obtienen diferentes valores de dureza en cada caso, por lo que se nota una diferencia de tiempos de desintegración, que no es muy relevante. El proceso de Granulación seca activada por humedad no es solamente un proceso más corto, sino que la granulación final hecha con el proceso MADG muestra fluidez superior y mejor uniformidad de contenido de la tableta<sup>50</sup>.

Dentro de los ensayos para establecer la fluidez de un polvo existen cuatro métodos comúnmente utilizados: el ángulo de reposo, el índice de compresibilidad o el índice de Hausner, la velocidad de flujo a través de un orificio y la celda de corte<sup>52</sup>. Se desarrollaron los 3 primeros (el método de celda de corte insume



muchas horas, cantidades considerables de material y es necesario un operador capacitado, por lo que no se consideró dentro de los ensayos), teniendo resultados para el método de granulación seca activada por humedad valores de índice de Carr y Hausner de 6,58 % y 1,07 respectivamente, encontrándose en un rango de fluidez determinado como “excelente”, además de obtener una velocidad de flujo de 16g/s y un ángulo de reposo de 29 determinado como “excelente”. A diferencia de la granulación convencional que obtuvo valores de Índice de Carr y Hausner de 19,98 % y 1,24 respectivamente, encontrándose en un rango de fluidez determinado como “Adecuado”; su velocidad de flujo fue de 11 g/s y el ángulo de reposo obtenido fue de 39 considerado como “Aceptable-puede demorarse”.

Kailas, K y col determinaron que las tabletas preparadas usando el método de granulación seca activada por humedad muestran una mejor uniformidad de contenido, buena compactabilidad y baja friabilidad<sup>4</sup>. En las gráficas de control de pesos se observa que todos los valores se encuentran dentro de rango (+/- 5 %), en ambos métodos. Aunque los pesos de las muestras de tabletas elaboradas por el método MADG se encontraron más cercanas a la media y no existió mayor variabilidad durante el trascurso del tableteado. Esta diferencia es más evidente en los valores de dureza de las tabletas elaboradas por el método de granulación seca activada por humedad donde se pudo controlar los datos de dureza dentro del rango de control y cercano a la media asegurando un buen aspecto el cual está directamente relacionado con la friabilidad que tuvo un valor de 0,095 %. En cambio, por el método convencional podemos definir que al tener menos humedad las tabletas tienen dificultades para adquirir dureza o compactabilidad lo cual influye en el aspecto de las mismas además de estar relacionado con su friabilidad que presentó un valor de 0,335 %, a pesar de ello se pudo controlar dentro del rango de control, pero al límite inferior el cual constituye un problema o dificultad en la etapa de compresión.

Sánchez, J., indica que la granulación seca activada por humedad posee como ventaja comparativa que no hay necesidad de secado y molienda, ahorrando tiempo y dinero; resultando en una mezcla con más partículas de distribución deseable. Además, este utiliza los mismos equipos que la granulación húmeda. Teniendo como desventaja mayor costo de excipientes requeridos para el método ligeramente mayor al tradicional en algunos casos. Sin embargo, el ahorro en tiempos es significativo, con lo que se consigue aumentar la capacidad de planta<sup>10</sup>. Al cambiar la metodología de elaboración de las tabletas de Cloroquina se obvia

la etapa de secado que consiste en 6 horas, con la cual disminuye notablemente el tiempo de fabricación por lo que se podría obtener más cantidades de lotes por mes viendo desde un enfoque de optimización de procesos y Lean Six Sigma.

El enfoque Lean Six Sigma se usa como estrategia de negocios para aumentar la rentabilidad, mejorar la calidad de sus productos y servicios, llegando a mejorar su productividad y competitividad. Uno de sus objetivos es eliminar los desperdicios en sistemas de producción y servicios, los que se clasifican en: sobreproducción, inventarios, defectos, transportes, movimientos, reproceso y esperas<sup>53</sup>. Por lo que la aplicación de nuevos métodos de fabricación u optimización de procesos se pueden incluir dentro de este concepto, ya que el método de granulación activada por humedad genera ventajas adicionales que incluyen la amplia aplicabilidad, tiempo eficiente, disminución de energía, y la participación de pocas variables de proceso con la conveniencia de ser un proceso continuo (ininterrumpido) <sup>18</sup>.

Las pruebas de normalidad de los datos de pesos y durezas obtenidos durante el proceso de tableteado de Cloroquina 150 mg por ambos métodos presentaron una distribución normal. En el análisis de varianzas de los datos de peso, se obtuvieron las siguientes medias; 421,3 mg/tab en el método de granulación seca activada por humedad y 422,4 mg/tab en la granulación convencional. Además, se realizó el análisis de varianzas de los datos de dureza donde se obtuvieron las siguientes medias; 7,9 kp para el método de granulación seca activada por humedad y 7,5 kp en la granulación convencional.

En el cual no se evidenció diferencia significativa entre las medias con un nivel de significancia de 0,05; por lo que podemos determinar que ambos métodos son óptimos para la fabricación de granulado y tabletas de Cloroquina 150 mg



## VI. CONCLUSIONES:

1. Las tabletas de Cloroquina 150 mg fabricadas mediante granulación seca activada por humedad cumplen con las especificaciones de la USP 41.
2. En la elaboración se utilizó 2 % de solvente para la generación de gránulos, obteniendo un porcentaje de humedad promedio de 1,03 % con el cual se evidenció buenas características reológicas o de fluidez.
3. Las características analizadas fueron: aspecto, humedad, índice de Carr, índice de Hausner, ángulo de reposo, velocidad de flujo; para la mezcla final y aspecto, peso, dureza, friabilidad, desintegración, diámetro y disolución para las tabletas de Cloroquina 150 mg los cuales tuvieron resultado conforme
4. En la comparación de parámetros de peso se obtuvieron los siguientes resultados: 421,3 mg/tab en el método de granulación seca activada por humedad y 422,4 mg/tab en la granulación convencional y en los parámetros de dureza lo siguiente: 7,9 kp para el método de granulación seca activada por humedad y 7,5 kp en la granulación convencional y al realizar el análisis mediante el paquete estadístico de los datos de dureza y peso, se llegó a la conclusión de que las tabletas de Cloroquina 150 mg fabricadas mediante el método de granulación seca activada por humedad cumple con las especificaciones de la Farmacopea USP 41 NF -36 y los resultado no difieren significativamente con relación a una granulación convencional.



## **VII. RECOMENDACIONES:**

1. Establecer la cantidad o porcentaje de agua que debe ser añadida de acuerdo a los parámetros de humedad de cada IFA
2. Evaluar tiempos y costos de producción comparando con métodos convencionales.
3. Realizar un escalamiento a nivel industrial y validar la utilización del método.



## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MINSA. Casos de malaria por departamentos, Centro nacional de Epidemiología, prevención y control de enfermedades Perú 2017. [en línea]. 2017. [fecha de acceso 10 febrero del 2018];URL disponible en: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/sala/2017/SE02/malaria.pdf>
2. Dirección regional de salud de Ayacucho. Situación epidemiológica de la malaria por *Plasmodium vivax* en la región Ayacucho, 2017 (hasta la SE 40). Boletín epidemiológico. Ayacucho-2017. [en línea]. 2017. [fecha de acceso 23 de febrero del 2018]. N° 29 URL disponible en : [http://www.saludayacucho.gob.pe/diresa/images/Epidemiologia/BOLETIN\\_EPI/BE\\_29\\_2018.pdf](http://www.saludayacucho.gob.pe/diresa/images/Epidemiologia/BOLETIN_EPI/BE_29_2018.pdf)
3. Marmor M, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy. American Academy of Ophthalmology, California -2016. Jun; 123 (6):1386-94.
4. Kailas K, Tariq M, Jaywant N, Purnima D. Application of moisture activated dry granulation (MADG) process to develop high dose immediate release (IR) formulations. Elsevier. Advanced Powder Technology, Volume 28, Issue 4, April, Pages 1270-1280. India, 2017.
5. Gonzalez Chavez I, Amador Narvaez A, Guerrero Pichardo C, Calero Montoya J. Elaboración de comprimidos de clorhidrato de difenhidramina 25 mg, empleando el proceso de granulación activada por la humedad en el Laboratorio de Mauricio Díaz Muller, 2017. Facultad de ciencias Químicas. Universidad Nacional autónoma de Nicaragua. 2017.
6. Pereyra Cedrón L. Diseño y desarrollo de una tableta de claritromicina 500 mg recubierta por el método de granulación seca activada por humedad – MADG. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima - Perú 2017.
7. Calero Almeida T. Influencia de la granulación seca activada por humedad” (MADG -Moisture-Activated Dry Granulation) en la intercambiabilidad in vitro de comprimidos de naproxeno sódico”. Universidad central del Ecuador – Facultad de ciencias químicas. Quito, 2016.
8. Takasaki, Yonemochi, Masanorilto, Wada, Terada. The effect of water activity on granule characteristics and tablet properties produced by moisture activated dry granulation (MADG). Volume 294, June 2016, Pages 113-118. Japan, 2016.



9. Janeta Hipo F. Diseño y caracterización de una formulación para comprimidos de *Peumus boldus* mediante la aplicación de la técnica granulación seca activada por humedad (MADG moisture actives dry granulation). Escuela superior politécnica de Chimborazo. Ecuador 2014.
10. Sánchez Rodríguez J. Evaluación del cambio de formulación y mejoramiento del procedimiento de fabricación de tabletas de paracetamol 500 mg de granulación húmeda a granulación seca activada por humedad. Universidad nacional de Trujillo. Trujillo, 2012.
11. Villafuerte Robles L. Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. Instituto Politécnico Nacional de México. Revisión bibliográfica, Volumen 42. Pág. 20. México, 2011.
12. Ferraz H. Tabletetas en la industria farmacéutica. Desarrollo, producción de lote piloto y a escala industrial. Facultad de ciencias farmacéuticas. Universidad de Sao Paulo-Brasil. Seminario internacional. Lima -2019.
13. United States Pharmacopeial Convention 41 NF 36. Excipientes farmacéuticos a granel-certificado de análisis. Volumen 5. Capítulo 1080. Pág. 7641. Rockville USA, 2018.
14. Villafuerte Robles L. Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. Escuela Nacional de ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional de México. Volumen 42. Número 1. Pág. 21, Enero-Marzo, México 2011.
15. Murillo Patilla A, Carral Mahía M. Estudio analítico de un principio activo farmacéutico en un proceso industrial. Escuela universitaria de ingeniería técnica industrial de Barcelona. 2005.
16. Ullah, I. Moisture- activated dry granulation. *Pharmaceutical Technology* Marzo; 23(3). Madrid-Europa, 2011.
17. Mahammed Athar A. Saikh. A Technical Note on Granulation Technology: A Way to Optimise Granules. Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Health and Medical Sciences, Vol. 4(1): 55-67, India- 2013.
18. Srinivasan Shanmugam, Pharm. R&D Institute, Hanmi Pharm. Granulation techniques and technologies: recent progresses. *BioImpacts*, 5(1), 55-63. Korea, 2015.
19. SMAT J. Guía para la selección de excipientes y equipo y para el desarrollo de la formulación., *Revista Pharmaceutical Technology*, No. 6, Vol 7, Pp. 30 -35. Barcelona – España, 2010. E-Books. Disponible en:

20. Agrawal Rajesh, Naveen Yadav. Pharmaceutical Processing-A review on wet Granulation Technology. International Journal of Pharmaceutical Frontier Research. 1(1): pág. 65-83. April-June, Washington DC, 2011.
21. Himanshu.K. Solanki, Tarashankar Basuri, Jalaram H. Thakkar, Chirag A. Patel. Recent advances in granulation technology. Department of Pharmacy, SSR College of Pharmacy. Article 008, Volumen 5, Issue 3, November-December. India, 2010.
22. Formas farmacéuticas y vías de administración de fármacos [en línea]. Departamento de farmacología y terapéutica. Facultad de medicina. 2008. [fecha de acceso 27 de febrero de 2018]; URL disponible en: <http://cofsegovia.portalfarma.com>.
23. United States Pharmacopeial Convention. Flujo a través de un orificio. Fluidez de polvos. In The United States Pharmacopeial 41 NF- 36. Volumen 5. Capítulo 1174. Pág. 8027. Rockville USA, 2018.
24. United States Pharmacopeial Convention. Ángulo de reposo. Fluidez de polvos. In The United States Pharmacopeial 41 NF- 36. Volumen 5. Capítulo 1174. Pág. 8027. Rockville USA, 2018.
25. United States Pharmacopeial Convention 41 NF- 36. Escala de fluidez para el ángulo de reposo. Volumen 5. Capítulo 1174. Pág. 8029. Rockville USA, 2018.
26. Conceicao J, Estanqueiro M, Amaral MH, Silva JP, Sousa Lobo JM. Technological Excipients of Tablets: Study of flow Properties and compactation Behavior. American Journal of Medical Sciences and Medicine. September; two (4):p. 163-168. Portugal, 2014.
27. United States Pharmacopeial Convention. Densidad aparente y densidad por asentamiento de polvos. In The United States Pharmacopeial 41 NF 36 Volumen 4. Capítulo 616. Pág. 6790. Rockville USA, 2018.
28. United States Pharmacopeial Convention 41 NF 36. Densidad por asentamiento. Volumen 4. Capítulo 616. Pág. 6792. Rockville USA, 2018.
29. Sinko P.J. Oral Solid Dosage Forms. In Troy D, editor. Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 6<sup>th</sup> ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 201. P. 566-574.
30. United States Pharmacopeial Convention 41 NF 36. Índice de compresibilidad e índice de Hausner. Volumen 5. Capítulo 1174. Pág. 8030. Rockville USA, 2018.

31. United States Pharmacopeial Convention. Desintegración. In The United States Pharmacopeial 41 NF 36. Volumen 4. Capítulo 701. Pág. 6891. Rockville USA, 2018.
32. United States Pharmacopeial Convention. Friabilidad de tabletas. In The United States Pharmacopeial 41 NF 36. Volumen 5. Capítulo 1216. Pág. 8201. Rockville USA, 2018.
33. United States Pharmacopeial Convention. Fuerza de ruptura de tabletas. In The United States Pharmacopeial 41 NF -36. Volumen 5. Capítulo 1217. Pág. 8201. Rockville USA, 2018.
34. Machado Y, Meneses A, Marero Y, Aran V, Escario J, Le H, García R, Gómez. Descubrimiento de nuevos antimaláricos a partir de fármacos conocidos mediante cribado *in silico* e *in vitro*. Artículo. Madrid –España. 2012.
35. Organización mundial de la salud. [en línea] Paludismo. 2018. [fecha de acceso 11 de junio de 2018]. Disponible en:
36. Florez, J. Fármacos antiparasitarios I. Protozoos. Farmacología humana, capítulo 73. 3ª edición. MASON, S.A. 1997.
37. Añez A, Navarro D, Yucra O, Garnica C, Melgar V, Moscoso M, Arteaga R, Nakao G. Respuesta terapéutica de *Plasmodium vivax* a la Cloroquina, en Riberalta, Guayaramerín y Yacuiba, Bolivia. Revista del instituto Nacional de salud. Biomédica, vol 32, num. 4, pp. 527-535. Bogotá-Colombia, 2012.
38. Nanopdf.com. Cloroquina fosfato. [en línea]. 2018. Disponible en: [https://nanopdf.com/download/cloroquina-fosfato-de\\_pdf#](https://nanopdf.com/download/cloroquina-fosfato-de_pdf#).
39. Kouznetsov V.V. Antimaláricos: construcción de híbridos moleculares de la Cloroquina. Revista Universitas scientiarum. Colombia, 2009.
40. Danza A, Graña D, Goñi M, Vargas A, Ruiz Irastorza G. Hidroxicloroquina en el tratamiento de enfermedades autoinmunes sistémicas. Rev Med Chile 2016; 144:232-240
41. León G, Osorio M y Matiz G. Estudio Biofarmacéutico comparativo de tabletas de acetaminofén 500mg disponibles en el mercado colombiano. Revista Cubana de Farmacia. Pp634. Bogotá. Colombia. 2015.
42. Ríos A, Álvarez G, Blair S. Diez años de eficacia terapéutica de la Cloroquina en malaria no complicada por *Plasmodium vivax*, Turbo, Antioquia, años 2002 y 2011. Revista del instituto nacional de Salud. Biomédica, vol. 33, núm. 3, pp. 429-438. Medellín-Colombia, 2013.

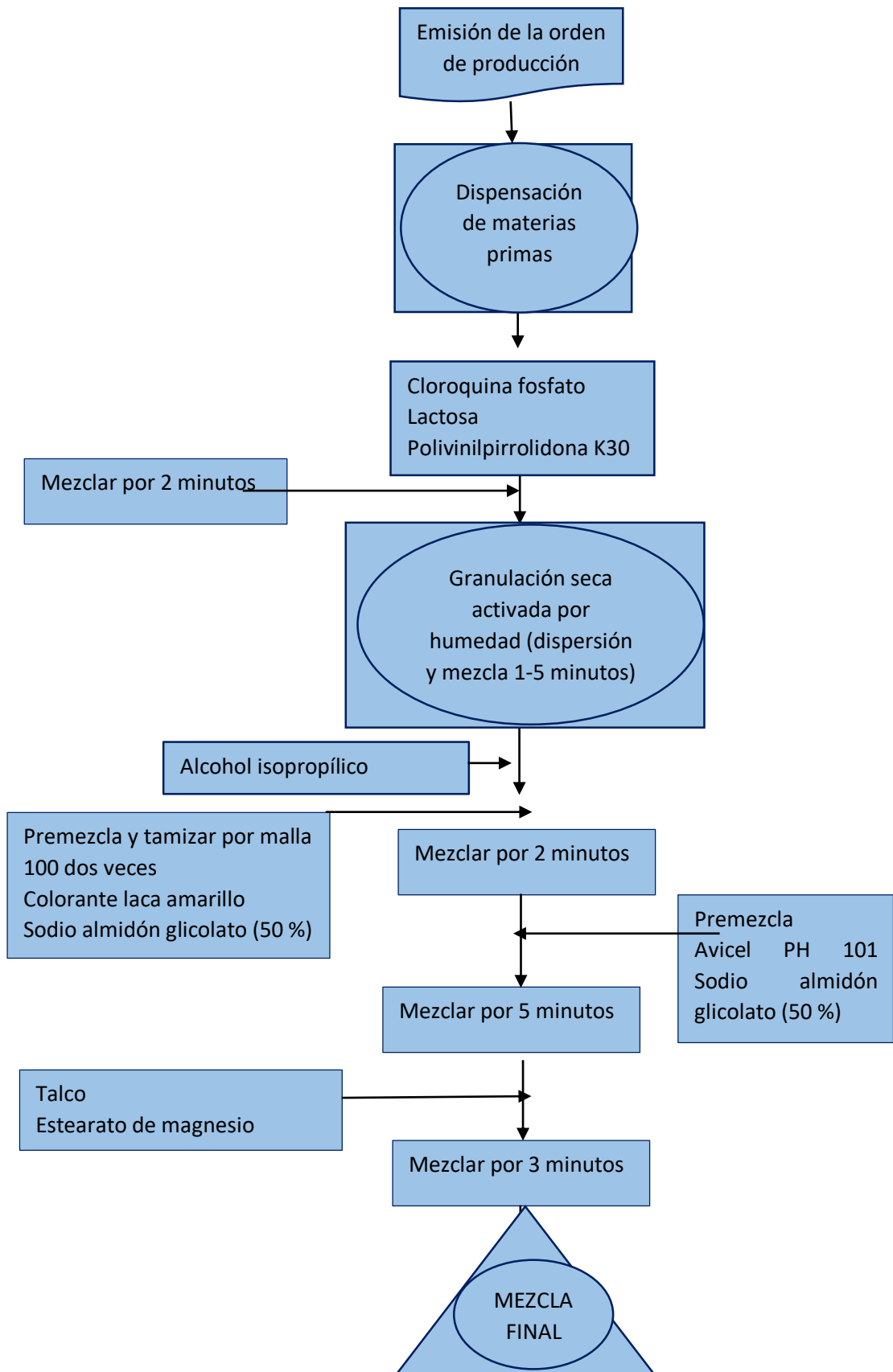
43. García A, Vázquez A, Villagómez T. Alteración oftalmológica no frecuente secundaria al uso de cloroquina. Medicina interna de México. Volumen 28, núm. 2. México, 2012.
44. Gonzales O, Mesa E, Gonzales R, Monteagudo C, Zozaya B. Maculopatía por Cloroquina. Revista cubana de oftalmología; 23(2) 444-449. Cuba, 2010. Disponible en: <http://scielo.sld.cu>.
45. De Pablo-Gómez L, Redondo I, Campos J. Toxicidad retiniana de los fármacos utilizados en dermatología Cloroquina y derivados. Más dermatología 16-19. DOI: 0.5538/1887-5181.2012.16.16. México, 2012.
46. Delli A, Torrado S. Comprimidos efervescentes. Universidad complutense. Facultad de farmacia. Madrid, 2016.
47. Shinde N, Aloorkar N, Kulkarni A, Bangar B, Sulake S, Khumbar P. Recent Advances in Granulation Techniques. Review article. Assian pharma press. Vol. 4, Issue 1, pag. 38-47. India, 2014.
48. Muilema Guamán F. Estudio de la influencia del tiempo de secado del granulado en los parámetros, físicos, químicos y estabilidad de comprimidos de ibuprofeno elaborados por granulación húmeda. Facultad de ciencias químicas. Universidad Central de Ecuador. Quito, 2015.
49. Perez Capcha M.N. Calificación de instalación, operación y desempeño de una estufa de secado de lecho estático empleada en los procesos de secado del granulado de formas farmacéuticas sólidas. Universidad nacional mayor de San Marcos. Lima -Perú, 2014.
50. Gonzales I, Amador A, Guerrero C. Elaboración de comprimidos de clorhidrato de difenhidramina 25 mg, empleando el proceso de granulación activada por la humedad en el Laboratorio Mauricio Díaz Muller, 2017. Universidad nacional autónoma de Nicaragua, 2017.
51. Ullah I, Wang J, Chang S, Guo H, Kiang S, Jain N. Granulación en seco activada con humedad, Parte II: Efectos de los ingredientes de la formulación y de las variables del proceso de manufactura sobre los atributos de calidad de la granulación. Volumen 8, Número 1. Revista Farmaceutical technology. Madrid-Europa, 2010.
52. United States Pharmacopeial Convention 41 NF 36. Fluidez de polvos. Volumen 5. Capítulo 1174. Pág. 8027. Rockville USA, 2018.

53. Felizzola H, Luna C. Lean Six Sigma en pequeñas y medianas empresas: un enfoque metodológico. Revista chilena de ingeniería. Vol. 22 N°2, pág. 263-277. Chile, 2014.

## **ANEXO**

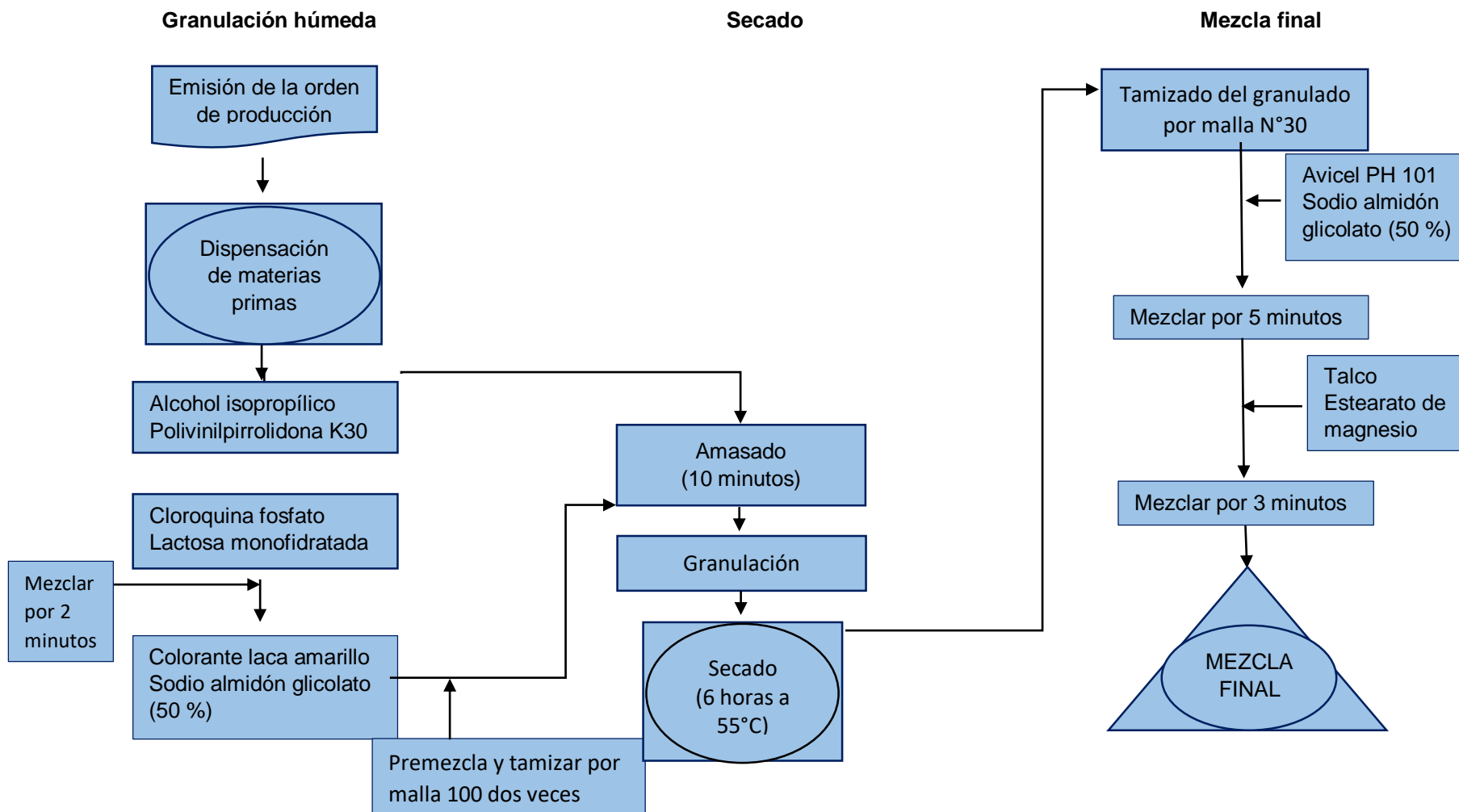


**Anexo 1.** Diagrama de elaboración de tabletas de Cloroquina 150 mg por el método de Granulación seca activada por humedad. Lima 2018.





**Anexo 2.** Diagrama de elaboración de tabletas de Cloroquina 150 mg por el método de Granulación húmeda. Lima 2018



**Anexo 3.** Diagrama de control de pesos de las tabletas de Cloroquina 150 mg durante el proceso de tableteado por los métodos de granulación húmeda y granulación seca activada por humedad. Lima 2018.

<b>Diagrama de control de pesos</b>						
<b>Producto: Cloroquina 150mg tableta</b>				<b>Lote: piloto</b>		
<b>Metodo: Granulación húmeda</b>						
<b>Tiempo</b>	t1	t2	t3	t4	t5	t6
1	422	422	420	426	422	421
2	420	421	423	417	422	423
3	421	423	423	426	422	424
4	423	422	425	419	423	420
5	418	424	424	422	425	425
6	424	421	422	423	418	424
7	425	420	420	424	422	423
8	419	423	426	423	427	418
9	424	418	422	423	421	422
10	423	428	424	423	427	421
<b>Suma</b>	4219	4222	4229	4226	4229	4221
<b>Promedio</b>	421,9	422,2	422,9	422,6	422,9	422,1
<b>Rango</b>	7	10	6	9	9	7
<b>METODO: Granulación Seca Activada por humedad</b>						
<b>Tiempo</b>	t1	t2	t3	t4	t5	t6
1	417	421	423	419	425	422
2	423	422	419	419	418	420
3	421	420	418	421	423	423
4	420	420	423	418	422	424
5	418	418	422	421	424	420
6	423	421	424	423	421	422
7	420	423	422	424	420	424
8	420	424	423	422	418	419
9	422	418	421	425	422	423
10	420	423	421	422	423	421
<b>Suma</b>	4204	4210	4216	4214	4216	4218
<b>Promedio</b>	420,4	421	421,6	421,4	421,6	421,8
<b>Rango</b>	6	6	6	7	7	5

**Anexo 4.** Análisis de la prueba de normalidad de los pesos registrados durante los procesos de tableteo de Cloroquina 150 mg por el método de granulación húmeda y granulación seca activada por humedad. Lima 2018.

Pruebas de normalidad							
grupos	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk			
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.	
Tiempo1	humed	0,182	10	0,200*	0,947	10	0,630
	magd	0,219	10	0,191	0,924	10	0,394
Tiempo2	humed	0,182	10	0,200*	0,939	10	0,540
	magd	0,135	10	0,200*	0,940	10	0,550
Tiempo3	humed	0,130	10	0,200*	0,951	10	0,682
	magd	0,183	10	0,200*	0,911	10	0,287
Tiempo4	humed	0,257	10	0,060	0,885	10	0,150
	magd	0,155	10	0,200*	0,962	10	0,809
Tiempo5	humed	0,228	10	0,152	0,907	10	0,258
	magd	0,167	10	0,200*	0,939	10	0,539
Tiempo6	humed	0,164	10	0,200*	0,958	10	0,767
	magd	0,153	10	0,200*	0,932	10	0,473

\*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de significación de Lilliefors

Ho Los datos presentan una distribución normal.

Ha Los datos no presentan una distribución normal.

### Interpretación

El valor de la significancia es mayor a 0.05 por lo que se acepta la hipótesis nula y se rechaza la hipótesis alterna, por lo tanto, se atribuye que los datos presentan una distribución normal.

**Anexo 5.** Análisis de varianza de los pesos registrados durante los procesos de tableteo de Cloroquina 150 mg por el método de granulación húmeda y granulación seca activada por humedad. Lima 2018.

		<b>Prueba de muestras independientes</b>								
		Prueba de Levene de calidad de varianzas			prueba t para la igualdad de medias					
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95 % de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Tiempo1	Se asumen varianzas iguales	0,710	0,410	1,559	18	0,136	1,50000	0,96206	-0,52121	3,52121
	No se asumen varianzas iguales			1,559	17,471	0,137	1,50000	0,96206	-0,52561	3,52561
Tiempo2	Se asumen varianzas iguales	0,123	0,730	1,129	18	0,274	1,20000	1,06249	-1,03221	3,43221
	No se asumen varianzas iguales			1,129	16,925	0,274	1,20000	1,06249	-1,04241	3,44241
Tiempo3	Se asumen varianzas iguales	0,006	0,937	1,503	18	0,150	1,30000	0,86474	-0,51675	3,11675
	No se asumen varianzas iguales			1,503	17,975	0,150	1,30000	0,86474	-0,51693	3,11693
Tiempo4	Se asumen varianzas iguales	0,050	0,825	1,053	18	0,306	1,20000	1,13920	-1,19337	3,59337
	No se asumen varianzas iguales			1,053	17,271	0,307	1,20000	1,13920	-1,20064	3,60064
Tiempo5	Se asumen varianzas iguales	0,088	0,770	1,129	18	0,274	1,30000	1,15133	-1,11885	3,71885
	No se asumen varianzas iguales			1,129	17,577	0,274	1,30000	1,15133	-1,12303	3,72303
Tiempo6	Se asumen varianzas iguales	0,323	0,577	0,344	18	0,735	0,30000	0,87242	-1,53288	2,13288
	No se asumen varianzas iguales			0,344	17,346	0,735	0,30000	0,87242	-1,53785	2,13785

### Interpretación

Se asume varianzas iguales con respecto a la prueba "t" por lo que podemos decir que ambos métodos son óptimos para la elaboración de tabletas de Cloroquina 150 mg.

**Anexo 6.** Diagrama de control de dureza durante el proceso de tableteo de Cloroquina 150 mg por el método de granulación húmeda y granulación seca activada por humedad. Lima 2018.

<b>Diagrama de control de dureza</b>						
<b>Producto: cloroquina 150mg tableta</b>				<b>Lote: piloto</b>		
<b>Método: granulación húmeda</b>						
Tiempo	T1	T2	T3	T4	T5	T6
1	8,7	7	7,6	8,2	7,8	8,8
2	7,7	6,9	8,5	7,7	8,4	8,7
3	7,6	7,4	8,1	8,8	8,9	9,1
4	7,7	7,3	8	8,1	8,4	7,9
5	7,1	7,4	7,5	8,8	8,9	8,3
6	7,1	7,5	7,6	8,4	8,9	8,4
7	7,6	7,9	8,2	8	7,3	8
8	5,4	8	8,2	8,1	8,6	8,6
9	7,4	7,8	8,3	7,5	8,8	8,8
10	6,8	7,5	8	8,2	8,4	8,6
<b>Suma</b>	<b>73,1</b>	<b>74,7</b>	<b>80</b>	<b>81,8</b>	<b>84,4</b>	<b>85,2</b>
<b>Promedio</b>	<b>7,31</b>	<b>7,47</b>	<b>8</b>	<b>8,18</b>	<b>8,44</b>	<b>8,52</b>
<b>Rango</b>	<b>3,3</b>	<b>1,1</b>	<b>1</b>	<b>1,3</b>	<b>1,6</b>	<b>1,2</b>
<b>Método: granulación seca activada por humedad</b>						
Tiempo	T1	T2	T3	T4	T5	T6
1	8,7	7	7,6	8,2	7,8	8,8
2	7,7	6,9	8,5	7,7	8,4	8,7
3	7,6	7,4	8,1	8,8	8,9	9,1
4	7,7	7,3	8	8,1	8,4	7,9
5	7,1	7,4	7,5	8,8	8,9	8,3
6	7,1	7,5	7,6	8,4	8,9	8,4
7	7,6	7,9	8,2	8	7,3	8
8	5,4	8	8,2	8,1	8,6	8,6
9	7,4	7,8	8,3	7,5	8,8	8,8
10	6,8	7,5	8	8,2	8,4	8,6
<b>Suma</b>	<b>73,1</b>	<b>74,7</b>	<b>80</b>	<b>81,8</b>	<b>84,4</b>	<b>85,2</b>
<b>Promedio</b>	<b>7,31</b>	<b>7,47</b>	<b>8</b>	<b>8,18</b>	<b>8,44</b>	<b>8,52</b>
<b>Rango</b>	<b>3,3</b>	<b>1,1</b>	<b>1</b>	<b>1,3</b>	<b>1,6</b>	<b>1,2</b>

**Anexo 7.** Análisis de la prueba de normalidad de la dureza registrada durante los procesos de tableteo de Cloroquina 150 mg por el método de granulación húmeda y granulación seca activada por humedad. Lima 2018.

Pruebas de normalidad							
	Granulación	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Tiempo1	Humeda	0,122	10	0,200*	0,976	10	0,943
	MAGD	0,222	10	0,177	0,889	10	0,166
Tiempo2	Humeda	0,193	10	0,200*	0,873	10	0,108
	MAGD	0,167	10	0,200*	0,951	10	0,677
Tiempo3	Humeda	0,155	10	0,200*	0,977	10	0,949
	MAGD	0,240	10	0,106	0,901	10	0,226
Tiempo4	Humeda	0,192	10	0,200*	0,963	10	0,820
	MAGD	0,188	10	0,200*	0,936	10	0,508
Tiempo5	Humeda	0,122	10	0,200*	0,975	10	0,931
	MAGD	0,195	10	0,200*	0,912	10	0,298
Tiempo6	Humeda	0,169	10	0,200*	0,940	10	0,549
	MAGD	0,161	10	0,200*	0,905	10	0,250

\*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de significación de Lilliefors

Ho Los datos presentan una distribución normal.

Ha Los datos no presentan una distribución normal.

### Interpretación

El valor de la significancia es mayor de 0,05 por lo tanto, se acepta la hipótesis nula y se rechaza la hipótesis alterna, se atribuye que los datos presentan una distribución normal

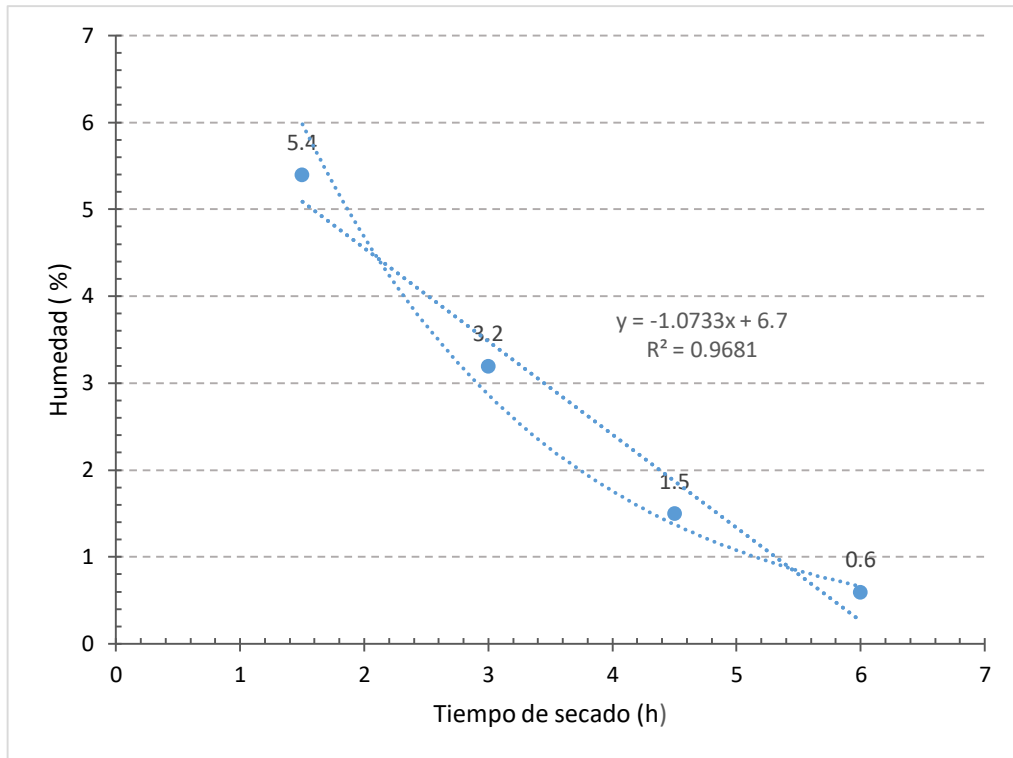
**Anexo 8.** Análisis de varianza de la dureza registrada durante los procesos de tableteo de Cloroquina 150 mg por el método de granulación húmeda y granulación seca activada por humedad. Lima 2018.

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.,	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95 % de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Tiempo1	Se asumen varianzas iguales	0,258	0,617	-0,711	18	0,486	-0,23000	0,32326	-0,90915	0,44915
	No se asumen varianzas iguales			-0,711	150,905	0,487	-0,23000	0,32326	-0,91562	0,45562
Tiempo2	Se asumen varianzas iguales	10,060	0,317	-0,758	18	0,458	-0,16000	0,21108	-0,60347	0,28347
	No se asumen varianzas iguales			-0,758	150,291	0,460	-0,16000	0,21108	-0,60917	0,28917
Tiempo3	Se asumen varianzas iguales	20,667	0,120	-1,990	18	0,062	-0,55000	0,27635	-1,13058	0,03058
	No se asumen varianzas iguales			-1,990	13,199	0,068	-0,55000	0,27635	-1,14609	0,04609
Tiempo4	Se asumen varianzas iguales	1,606	0,221	-1,502	18	0,151	-0,30000	0,19978	-0,71972	0,11972
	No se asumen varianzas iguales			-1,502	16,300	0,152	-0,30000	0,19978	-0,72288	0,12288
Tiempo5	Se asumen varianzas iguales	4,056	0,059	-1,999	18	0,061	-0,43000	0,21512	-0,88196	0,02196
	No se asumen varianzas iguales			-1,999	14,837	0,064	-0,43000	0,21512	-0,88896	0,02896
Tiempo6	Se asumen varianzas iguales	0,048	0,830	-1,746	18	0,098	-0,46000	0,26340	-1,01338	0,09338
	No se asumen varianzas iguales			-1,746	17,939	0,098	-0,46000	0,26340	-1,01351	0,09351

### Interpretación

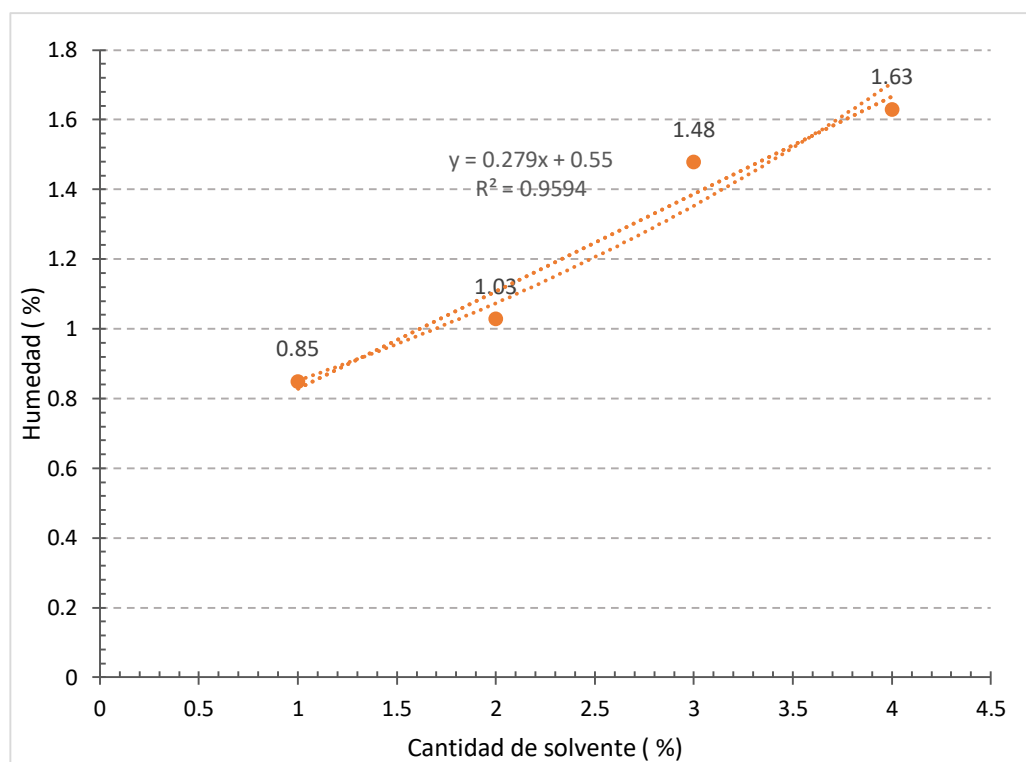
Se asume varianzas iguales con respecto a la prueba "t" por lo que podemos decir que ambos métodos son óptimos para la elaboración de tabletas de Cloroquina 150 mg.

**Anexo 9.** Resultados de humedad en la etapa de fabricación por el método de granulación húmeda. Lima - 2018.





**Anexo 10.** Resultados de humedad en la etapa de fabricación por el método de granulación seca activada por humedad. Lima - 2018.



**Anexo 11.** Matriz de consistencia de la granulación seca activada por humedad para la fabricación de tabletas de Cloroquina 150 mg Lima - 2018.

Título	Problema	Objetivos	Marco teórico	Hipótesis	VARIABLES	Metodología
Granulación seca activada por humedad para la fabricación de tabletas de Cloroquina 150 mg Lima -2018.	¿Se podrá aplicar el método de granulación seca activada por humedad para fabricar tabletas de Cloroquina 150 mg que cumplan con los estándares de calidad de la USP vigente?	<p><b>Objetivo general.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aplicar el método de granulación seca activada por humedad para fabricar tabletas de Cloroquina 150 mg, que cumpla con especificaciones de acuerdo a USP 41.</li> </ul> <p><b>Objetivos específicos.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Elaborar el granulado y tabletas de Cloroquina 150 mg por el método de granulación seca activada por humedad y granulación húmeda.</li> <li>• Evaluar los controles de calidad organolépticos, físicos y químicos del producto a granel y producto terminado, bajo metodologías y especificaciones de la Farmacopea vigente USP41 NF- 36.</li> <li>• Analizar las diferencias significativas de los parámetros obtenidos en la granulación seca activada por humedad con los parámetros de una granulación húmeda.</li> </ul>	<p>Kailas, Gonzales, Pereira, Calero, Takasaki, Janeta, y Sánchez; desarrollan y aplican el método de granulación seca activada por humedad para mejorar los procesos de fabricación.</p> <p><b>Métodos de fabricación de tabletas</b></p> <p><b>Métodos convencionales</b></p> <p>2.1. Mezcla directa 2.2. Granulación húmeda: 2.3. Granulación seca</p> <p><b>Métodos optimizados</b></p> <p>Granulación húmeda activada por humedad (MADG, "Moisture activated dry granulation"):</p> <p><b>Características del granulado:</b> Velocidad de flujo, Angulo de reposo, Índice de Hausner, Densidad por asentamiento, Índice de Carr o compresibilidad, Desintegración, Friabilidad, Fuerza de ruptura,</p> <p><b>Malaria o paludismo Cloroquina</b> Mecanismo de acción</p>	<p><b>Ho:</b> Las tabletas de Cloroquina 150 mg fabricadas por el método de granulación seca activada por humedad cumplen con las especificaciones de acuerdo a USP 41.</p> <p><b>Hi:</b> Las tabletas de Cloroquina 150 mg fabricadas por el método de granulación seca activada por humedad no cumplen con las especificaciones de acuerdo a USP 41.</p>	<p><b>Variable dependiente:</b> Fabricación de tabletas por el método de granulación seca activada por humedad.</p> <p><b>Indicadores:</b> Solvente al 1 %, 2 %, 3 % y 4 %.</p> <p><b>Variable dependiente:</b> Granulado de Cloroquina.</p> <p><b>Indicadores:</b> Aspecto, peso promedio, dureza, desintegración, friabilidad, disolución, diámetro y espesor</p>	<p><b>Tipo de investigación:</b> Aplicada</p> <p><b>Definición de la población y muestra</b> <b>Población:</b> Piloto de 10,000 Tablet de Cloroquina de 150 mg desarrolladas por el método de granulación <b>seca activada por humedad.</b> <b>Muestra:</b> 500 tabletas de Cloroquina de 150 mg desarrolladas por el método de granulación seca activada por humedad</p> <p><b>Procedimientos y métodos instrumentales para la recolección de datos</b> Se elaboró el granulado y tabletas de Cloroquina 150 mg a los cuales se les realizo mediciones de parámetros descritos en la USP 41 mediante instrumentos como balanza analítica, vernier, durómetro, friabilizador, termobalanza, desintegrador y disolutor.</p> <p><b>Análisis de datos:</b> Los parámetros obtenidos de las pruebas fueron evaluados con las especificaciones de la USP 41. Además, mediante el paquete estadístico SPSS 22.0 se estableció diferencias estadísticas de los valores en relación a un método convencional.</p>