

**EVALUACIÓN DEL EFECTO DEL PROCESO DE COMPRESIÓN SOBRE LA CINÉTICA DE  
DISOLUCIÓN EN LAS TABLETAS DE FUROSEMIDA DE LIBERACIÓN INMEDIATA**

JUAN CAMILO FONSECA ACEVEDO



Maestría en Diseño y Gestión de Procesos  
Énfasis: Procesos Químicos  
Universidad de la Sabana  
Chía, Cundinamarca  
2015

**EVALUACIÓN DEL EFECTO DEL PROCESO DE COMPRESIÓN SOBRE LA CINÉTICA DE  
DISOLUCIÓN EN LAS TABLETAS DE FUROSEMIDA DE LIBERACIÓN INMEDIATA**

Trabajo de grado para optar al título de Magister en Diseño y Gestión de Procesos  
Énfasis en Procesos Químicos

JUAN CAMILO FONSECA ACEVEDO

Directora:  
PDEng. Paola Soraya Garzón López

Maestría en Diseño y Gestión de Procesos  
Énfasis: Procesos Químicos  
Universidad de la Sabana  
Chía, Cundinamarca  
2015

## **AGRADECIMIENTOS**

A Laboratorios COASPHARMA por el apoyo, el préstamo de las instalaciones, equipos y facilitar los insumos de este proyecto, a la empresa Alliance Group por la donación del principio activo y al Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional por el préstamo del laboratorio de Farmacia Industrial en la etapa final del trabajo de grado.

**“La Universidad de la Sabana no se hace responsable por las opiniones contenidas en el presente documento que son exclusiva responsabilidad del autor”**

Dedicado a mi hija María Camila quien llego a mi vida durante el desarrollo de este trabajo de grado y a Marce mi compañera, confidente, y fuente de apoyo e inspiración

## TABLA DE CONTENIDO

1. RESUMEN .....	12
2. GLOSARIO .....	13
3. INTRODUCCIÓN .....	14
4. OBJETIVOS .....	16
4.1 Objetivo general.....	16
4.2 Objetivos específicos .....	16
5. REVISIÓN DE ANTECEDENTES.....	17
6. MARCO TEÓRICO.....	19
6.1 Furosemida .....	19
6.2 Comprimidos o Tabletas .....	19
6.3 Proceso de manufactura de comprimidos o tabletas.....	20
6.3.1 Compresión directa (vía seca) .....	20
6.3.2 Granulación húmeda (vía húmeda): .....	20
6.4 Medición de la compresibilidad.....	20
6.4.1 El índice de Carr o índice de compresibilidad de Carr .....	20
6.4.2 Ángulo de reposo .....	21
6.5 Tipos de tableteadoras .....	22
6.6 Proceso de compresión .....	22
6.7 Evento de la compactación.....	24
6.8 Prueba de disolución .....	26
6.9 Cinética de disolución .....	26
6.9.1 Cinética de orden cero.....	26
6.9.2 Cinética de primer orden .....	27
6.9.3 Cinética de segundo orden .....	27
6.9.4 Otros modelos.....	27
6.10 Perfiles de disolución.....	28
6.11 Controles de cambio y comparaciones de los perfiles de disolución.....	29
6.12 Eficiencia de la disolución (ED): .....	30

6.13	Clasificación biofarmacéutica .....	31
6.14	Calorimetría diferencial de barrido (DSC) y cambios térmicos.....	32
7.	METODOLOGÍA.....	34
7.1	Caracterización del principio activo:.....	34
7.1.1	Identificación.....	34
7.1.2	Valoración .....	34
7.1.3	Determinación de la distribución del tamaño de partícula por el método de los tamices .....	35
7.1.4	Determinación de las propiedades de flujo y de la compresibilidad.....	35
7.2	Elaboración y caracterización de la mezcla .....	37
7.2.1	Dispensación .....	37
7.2.2	Mezcla y lubricación.....	38
7.2.3	Uniformidad de mezcla .....	38
7.2.4	Distribución del tamaño de partícula.....	38
7.2.5	Determinación de las propiedades de flujo y de la compresibilidad.....	38
7.2.6	Evaluación del efecto de los excipientes en la disolución (Disolución del activo puro y de la mezcla con excipientes sin comprimir).....	38
7.2.7	Perfil calorimétrico de la mezcla.....	38
7.3	Compresión de la mezcla .....	38
7.3.1.	Evaluación de la fuerza de compresión.....	39
7.3.2	Evaluación de la velocidad de compresión .....	40
7.3.3	Evaluación del mecanismo de compresión.....	40
7.5	Comparación de los perfiles.....	41
7.6	Análisis cinético.....	42
7.7	Análisis térmico con DSC.....	43
8.	RESULTADOS Y ANÁLISIS.....	44
8.1	Caracterización del principio activo.....	44
8.1.1	Identificación.....	44
8.1.2	Pureza del activo .....	46
8.1.3	Caracterización del polvo.....	47

8.2 Caracterización de la mezcla.....	48
8.2.1 Uniformidad de mezcla .....	49
8.2.2 Determinación del tamaño de partícula por el método de los tamices .....	50
8.2.3 Índice de compresibilidad .....	51
8.2.4 Evaluación del efecto de los excipientes en la disolución: Disolución del activo puro y de la mezcla con excipientes sin comprimir. ....	51
8.2.5 Calorimetría diferencial de Barrido.....	53
8.3 Compresión de la mezcla .....	54
8.3.1 Efecto de la fuerza de compresión.....	54
8.3.2 Efecto de la velocidad de compresión .....	66
8.3.3 Evaluación del mecanismo de compresión .....	74
8.4 Comparación de los perfiles de disolución .....	77
8.4.1 Comparación de los perfiles a diferentes fuerzas de compresion.....	78
8.4.2 Comparacion de los perfiles a diferentes velocidades de compresión .....	79
8.4.3 Comparación de los perfiles en diferentes mecanismos de compresion ....	79
8.5 Estudio calorimetrico de las tabletas.....	80
8.6 Análisis cinético.....	82
8.6.1 Cinética de disolución del fármaco y de la mezcla en capsulas.....	82
8.6.2 Selección del modelo cinético.....	83
8.6.3 Estudio de la cinética de disolución de los comprimidos obtenidos tableteadora Senjong usando el modelo de Hill.....	86
8.6.4 Estudio de la cinética de disolución de los comprimidos obtenidos a diferentes velocidades de compresión en tableteadoras monopunzonicas usando el modelo de Hill	88
8.7 Diseño del proceso de compresión - Establecimiento de los parámetros de proceso .....	90
8.8 Diseño de producto – Características de calidad del producto.....	91
9. CONCLUSIONES .....	92
10. RECOMENDACIONES .....	94
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	95
12. ANEXOS .....	100



## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Ejemplo de la calificación por diseño para el proceso de compresión de tabletas de liberación inmediata.....	23
Tabla 2. Modelos de la cinética de disolución de medicamentos en forma de tabletas.....	28
Tabla 3. Clasificación de flujos de polvos según USP 38 .....	36
Tabla 4. Índice de compresibilidad según USP 38 .....	37
Tabla 5. Formulación Furosemida tabletas al 20%.....	37
Tabla 6. Velocidad de los equipos de compresión .....	40
Tabla 7. Equipos y mecanismo de compresión .....	41
Tabla 8. Distribución del tamaño de partícula de la Furosemida.....	47
Tabla 9. Propiedades de flujo y compresibilidad de la Furosemida.....	48
Tabla 10. Composición porcentual de la mezcla de Furosemida con los excipientes .....	48
Tabla 11. Resultados uniformidad de mezcla.....	49
Tabla 12. Distribución del tamaño de partícula de la mezcla .....	50
Tabla 13. Propiedades de flujo y compresibilidad de la Furosemida.....	51
Tabla 14. Entalpias de ingredientes puros y en la mezcla.....	54
Tabla 15. Ajuste de fuerza en pre-compresión y compresión.....	54
Tabla 16. Incremento en la dureza de las tabletas.....	56
Tabla 17. Friabilidad de las tabletas con diferente dureza .....	57
Tabla 18. Desintegración de las tabletas con diferente dureza .....	58
Tabla 19. Control de peso de los comprimidos obtenidos en tableteadora Sejong .....	60
Tabla 20. Contenido de Furosemida en comprimidos obtenidos en tableteadora Sejong	61
Tabla 21. Furosemida liberada (%) en tabletas obtenidas a diferentes fuerzas de compresión .....	62
Tabla 22. Peso y variación de peso a diferentes velocidades de compresión .....	67
Tabla 23. Dureza de las tabletas a diferentes velocidades de compresión .....	69
Tabla 24. Desintegración y friabilidad a diferentes velocidades de compresión.....	70
Tabla 25. Furosemida liberada (%) a diferentes velocidades de compresión.....	71
Tabla 26. Pruebas físicas y mecánicas en tableteadora Protón .....	75
Tabla 27. Uniformidad de contenido comprimidos elaborados en tableteadora proton ...	75
Tabla 28. Perfiles de disolución Furosemida 20% tabletas (tableteadora Protón).....	76
Tabla 29. Comparación de los perfiles de disolución – Tabletass con diferente dureza.....	78
Tabla 30. Comparación perfiles de disolución - Diferente velocidad de compresión .....	79
Tabla 31. Comparación de los perfiles de disolución- Diferente mecanismo de compresión .....	80
Tabla 32. Entalpias de las tabletas obtenidas en diferentes equipos de compresión .....	81
Tabla 33. Establecimiento de los parámetros de proceso de compresión .....	90
Tabla 34. Características de calidad de las tabletas .....	91

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Montaje para hallar ángulo de reposo estático y/o velocidad de flujo .....	22
Figura 2. Tiempos involucrados en el evento de la compresión .....	25
Figura 3. Tablero de mando – Tableteadora Sejong.....	39
Figura 4. Ventana ajuste de modelo software KinetDS® .....	42
Figura 5. Espectro FTIR Furosemida estándar USP y materia prima .....	44
Figura 6. DSC furosemida estándar USP y materia prima .....	45
Figura 7. SEM Cristales de Furosemida .....	46
Figura 8. Valoración Furosemida materia prima por HPLC .....	46
Figura 9. Distribución granulométrica Furosemida materia prima .....	47
Figura 10. Determinación de la uniformidad de mezcla por HPLC.....	49
Figura 11. Distribución granulométrica de la mezcla .....	50
Figura 12. Disolución Furosemida pura y en mezcla sin comprimir .....	52
Figura 13. Calorimetría diferencial de barrido de los excipientes y de la mezcla .....	53
Figura 14. Dureza de las tabletas en función de la penetración del punzón .....	55
Figura 15. Dureza de las tabletas en función de la fuerza de compresión aplicada .....	55
Figura 16. Incremento en la dureza de las tabletas .....	57
Figura 17. Relación de la friabilidad con la dureza de las tabletas.....	58
Figura 18. Formación de aros en la prueba de desintegración .....	59
Figura 19. Relación de la dureza y la desintegración de las tabletas .....	59
Figura 20 Variación de peso de las tabletas a diferentes durezas .....	61
Figura 21. Disolución de las tabletas de Furosemida al 20% - Dureza 1 kg-f .....	63
Figura 22. Disolución de las tabletas de Furosemida al 20% - Dureza 3 kg-f .....	63
Figura 23. Disolución de las tabletas de Furosemida al 20% - Dureza 6,5 kg-f .....	64
Figura 24. Disolución de las tabletas de Furosemida al 20% - Dureza 8 kg-f .....	64
Figura 25. Disolución de las tabletas de Furosemida al 20% - Dureza 12 kg-f .....	65
Figura 26. Disolución de las tabletas de Furosemida al 20% - Dureza 20 kg-f .....	65
Figura 27. Control de peso tabletas de Furosemida al 20% a diferentes velocidades.....	68
Figura 28. Control de dureza tabletas de Furosemida al 20% a diferentes velocidades ...	70
Figura 29. Perfiles de disolución a diferentes velocidades de compresión .....	72
Figura 30. Efecto de la velocidad de compresión en los perfiles de disolución .....	73
Figura 31. % Furosemida disuelta periodo entre 5 y 15 minutos .....	74
Figura 32. Efecto del mecanismo de compresión en la disolución .....	77
Figura 33. Estudio calorimétrico de las tabletas .....	81
Figura 34. Análisis cinético del fármaco y de la mezcla sin comprimir .....	83
Figura 35. Selección del modelo cinético .....	85
Figura 36. Cinética de disolución para tabletas de diferente dureza.....	87
Figura 37. Cinética de disolución a diferentes velocidades de compresión .....	89

## LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Ficha técnica tableteadora excéntrica - Modelo SC2.....	100
Anexo 2. Ficha técnica tableteadora Stokes Monopunzonica Modelo F8.....	102
Anexo 3. Ficha técnica tableteadora rotativa Proton .....	103
Anexo 4. Ficha técnica tableteadora rotativa Sejong.....	106
Anexo 5. Ficha técnica Ludipress.....	108

## EVALUACIÓN DEL EFECTO DEL PROCESO DE COMPRESIÓN SOBRE LA CINÉTICA DISOLUCIÓN EN TABLETAS DE FUROSEMIDA DE LIBERACIÓN INMEDIATA

### 1. RESUMEN

La furosemida es un fármaco poco soluble (0,01825 mg/mL) que presenta baja absorción a nivel del tracto gastrointestinal (categoría IV del sistema internacional de clasificación biofarmacéutica). Se encuentra catalogado en el grupo de activos en los cuales un cambio en la formulación del producto requiere la realización de estudios de Bioequivalencia para su aprobación. (Granero, G.E., 2010).

En la actualidad la furosemida se comercializa en forma de tabletas. Por esto debe ser sometida a un proceso de compresión (tableteado) que depende principalmente de la fuerza transmitida y la velocidad del proceso. La fuerza aplicada causa un incremento del tamaño de partícula por aglomeración del activo y en consecuencia la reducción de la velocidad de disolución del mismo (S. Potharaju 2012).

Teniendo en cuenta lo anterior se estudió el efecto de la velocidad y la fuerza de compresión sobre las propiedades más relevantes (dureza, friabilidad, desintegración y cinética de disolución) en tabletas de furosemida. El estudio también evaluó el efecto del mecanismo de compresión asociado al cambio de equipo y escala del proceso entre tableteadoras excéntricas y tableteadoras rotativas de mayor rendimiento.

El efecto de la velocidad y la fuerza de compresión sobre la cinética de disolución se evaluó determinando los factores de diferencia ( $f_1$ ) y de similitud ( $f_2$ ) en los perfiles de disolución y la cinética de la disolución de las tabletas se estudió con el software académico kinetiDS®. (Mendyk, A. Jachowicz, R. y otros 2012).

El estudio permitió definir el rango de operación, para todos los equipos de compresión, que garantiza la eficiencia de la disolución del fármaco. El análisis cinético demostró que la disolución de las tabletas de furosemida se ajusta al modelo de Hill en todas las condiciones de fuerza y velocidad de compresión, es decir una liberación rápida y total del fármaco en un tiempo inferior a 60 minutos.

Por medio del DSC se observaron cambios en la entalpia de fusión de la furosemida en presencia de los excipientes de compresión directa y el cambio de la misma luego de la compresión de la mezcla.

## 2. GLOSARIO

- **Forma farmacéutica:** es la forma física como finalmente se administra el medicamento, con el fin de facilitar la administración y dosificación del principio activo (fármaco) y su liberación en el momento y sitio adecuados para que se logre una correcta acción (local o sistémica). También se puede definir como la disposición individualizada a que se adaptan los fármacos (principios activos) y excipientes (materia farmacológicamente inactiva) para constituir un **medicamento** y facilitar su administración.
- **Equivalentes Farmacéuticos:** Dos productos son equivalentes farmacéuticos si contienen la misma cantidad de la misma sustancia o sustancias activas en la misma forma farmacéutica y si está previsto que se administren por la misma vía.
- **Biodisponibilidad:** Se define como la cantidad y la velocidad a la que el principio activo se absorbe a partir de una forma farmacéutica y llega al lugar de acción (biofase). Teniendo en cuenta que la sustancia está en equilibrio entre el sitio de acción y la circulación general, se asume que los parámetros medidos en sangre del medicamento son representativos de la biodisponibilidad del mismo. Por ello, se acepta como definición operativa que la biodisponibilidad es la propiedad de una forma farmacéutica que determina cuánto y cómo llega el fármaco contenido en ella hasta la circulación sistémica.
- **Bioequivalencia:** Es la ausencia de diferencias significativas en la velocidad y extensión a la cual el principio activo en equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas se hace disponible en el sitio de acción cuando se administra a la misma dosis molar bajo condiciones similares en un estudio debidamente diseñado.
- **Polimorfismo:** se define como la habilidad que posee una sustancia de existir en varias formas cristalinas con una diferente disposición espacial de las moléculas que forman el cristal. Los polimorfos tienen diferentes propiedades físicas en fase sólida, pero se comportan de igual manera en disolución. Cada forma cristalina tiene una estructura única y se trata, por tanto, de un material con propiedades físicas y químicas propias.

### 3. INTRODUCCIÓN

Las partículas de algunos fármacos poco solubles en agua, como la furosemida, tienden a aglomerarse espontáneamente y como consecuencia disminuir las propiedades de disolución del activo (Van der Watt y De Villiers, 1995). Este fenómeno es indeseable (especialmente si se quiere administrar el fármaco en forma de tabletas), puesto que para que un fármaco pueda ser absorbido y ejercer su efecto terapéutico es necesario que se encuentre en solución para luego alcanzar la concentración plasmática requerida.

Potharaju encontró que la fuerza de compresión aplicada sobre el activo furosemida causa un incremento del tamaño de partícula por aglomeración de este y en consecuencia la reducción de la velocidad de disolución del mismo debido a la disminución del área superficial disponible para transferencia de materia en las formas cristalinas (Potharaju S., 2012). Para mejorar la disolución de este principio activo y adicionalmente corregir/controlar el efecto de la fuerza de compresión se ha estudiado con buenos resultados la inclusión de desintegrantes y surfactantes en las formulaciones de las tabletas (Potharaju S., 2012 y Marais, A. F., Song, M., De Villiers. (2003).

Aunque se conoce que los principales factores que afectan el proceso de compresión son la fuerza y la velocidad de compactación, al momento de la escritura del presente documento, no se encontraron estudios que evalúen este último parámetro para el caso de los comprimidos de furosemida. De acuerdo a la revisión realizada, los estudios publicados han sido realizados con prensas neumáticas a nivel de laboratorio, en las cuales se puede controlar fuerza aplicada pero no se consideró el efecto de la velocidad de compresión.

Teniendo en cuenta que la Furosemida en forma de tabletas es un medicamento esencial y uno de los diuréticos de mayor consumo a nivel hospitalario, la reducción de costos en su producción mejora la accesibilidad al mismo, es entonces cuando el incremento en la escala productiva (cambio en los equipos de compresión) se hace prioritario para mejorar la eficiencia del proceso pero garantizando la calidad del producto final en todas las escalas.

Puesto que a escala industrial el proceso de compresión se puede llevar a cabo en tableteadoras de alta velocidad con capacidades que varían desde 5,000 hasta de 100,000 tabletas /hora; es relevante estudiar también el efecto del mecanismo de operación asociado al escalonamiento del proceso de compresión, al tipo de tableteadora y a la capacidad de fabricación del equipo.

Al estudiar sistemáticamente la fuerza y la velocidad de compresión se determinó cómo estos factores presentes simultáneamente en el proceso de compresión afectan las propiedades mecánicas y la cinética de disolución de las tabletas de furosemida. Dicha evaluación también se realizó caracterizando las tabletas desde el punto de vista térmico (calorimetría diferencial de barrido) con el objeto de conocer y entender los posibles efectos causados en la cinética de disolución del activo en las tabletas debido al proceso de compresión.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo general**

Evaluar el impacto que tiene la combinación de fuerza y velocidad de compresión sobre la cinética de disolución en las tabletas de furosemida de liberación inmediata.

### **4.2 Objetivos específicos**

Definir las condiciones de operación para cada equipo en cuanto a los niveles de fuerza y velocidad durante el proceso de compresión.

Evaluar el efecto del mecanismo de compresión asociado al tipo de tableteadora y al escalonamiento del proceso de compresión sobre la dureza, la friabilidad, la desintegración y los perfiles de disolución de las tabletas de furosemida.

Estudiar posibles cambios en la cinética de disolución del fármaco al ser sometido a las diferentes condiciones de compresión y seleccionar el modelo que mejor describe el proceso.



## 5. REVISIÓN DE ANTECEDENTES

Para determinar las causas de las diferencias en la biodisponibilidad del producto furosemida en tabletas J.G. Vander Watt y M. de Villiers en el año de 1995, estudiaron el efecto de las variables del proceso de mezcla sobre la disolución del principio activo y encontraron que el tipo de mezclador tiene un impacto significativo en la liberación del fármaco. Para ese mismo año Gordon Amidon realizó la propuesta de clasificación biofarmacéutica de los fármacos e incluyó a la furosemida en categoría IV, como un fármaco poco soluble y con baja absorción, recomendando entonces que toda formulación del medicamento en forma de tabletas a base de furosemida debería ir acompañado de un estudio de biodisponibilidad para ser autorizado.

Desde al año 2000 y hasta la fecha se han reportado varios estudios que han evaluado el efecto de las variables del proceso de fabricación de las tabletas de Furosemida, y la inclusión de agentes desintegrantes y/o solubilizantes para mejorar la disolución del fármaco.

Entre las investigaciones realizadas se destacan el estudio realizado para evaluar el efecto de la fuerza de compresión, humedad y uso de desintegrantes sobre la disolución, publicado por Marais. A . y Song M. (2003) quienes reportaron que utilizando la misma fuerza de compresión e incrementando la cantidad de desintegrante (Croscarmelosa sódica) hay una reducción significativa en los tiempos de desintegración, pero con el incremento en la fuerza de compresión dicho tiempo se extendió. Así mismo observaron que aunque la Croscarmelosa solucionaba parte del problema, este desintegrante usado en altas concentraciones en climas húmedos y tropicales provoca la desintegración espontanea de las tabletas. Similarmente, Ganesh Ch., Kundan S y otros (2008) realizaron un estudio equivalente pero utilizando como desintegrante Crospovidona en diferentes formulaciones de Furosemida por vía seca, y encontraron que este otro superdesintegrante mejora la disolución pero también afecta las tabletas en zonas climáticas húmedas.

Para afrontar el problema de la solubilidad Ganesh, Kundan y otros (2008) utilizaron dispersiones solidas de Furosemida con Crospovidona y lograron mejorar la cantidad de fármaco liberado hasta 5 veces utilizando esta técnica respecto al método tradicional por vía húmeda. Posteriormente, Ganesh, Patel y otros (2009) también mejoraron los perfiles de disolución utilizando dispersiones solidas de Furosemida y Almidón de sodio glicolato.

Potharaju S. (2012), en un estudio a nivel de laboratorio en el que uso una prensa hidráulica manual y no tableteadoras, evaluó el efecto de la fuerza de compresión sobre la aglomeración de la furosemida, confirmando que este fenómeno causa diferencias significativas en la disolución y propuso técnicas como la adición de agentes tensioactivos para prevenirla.

Al momento de la escritura del presente trabajo el enfoque de preparación de dispersiones solidas se considera la mejor alternativa para resolver los problemas de disolución de la furosemida; sin embargo este método resulta más costoso y largo, frente a la compresión directa. Retomando los estudios realizados por Vander Watt y M. de Villiers (1995) con Ludipres y buscando extrapolar los resultados obtenidos por Heinz, Wolf y otros (2000) con este excipiente (coprocesado) en formulaciones vía seca con Glibenclamida e Hidroclorotiazida, el presente estudio está orientado al diseño desde el escalonamiento de un proceso de compresión directa de furosemida utilizando Ludipress.

En la publicación de la monografía de bioexcepción para las formas farmacéuticas solidas de liberación inmediata que contienen furosemida (Granero, G. E., Longhi, M.R., y otros 2010) los autores concluyeron que debido a la baja solubilidad, poca absorción y con la revisión histórica de los estudios reportados en cuanto a biodisponibilidad y bioequivalencia de tabletas de furosemida en el mercado, el registro de productos que contengan este fármaco o incluso la solicitud de cambios mayores en el proceso de manufactura deberían estar soportados con pruebas de bioequivalencia para ser autorizados por la entidades regulatorias.

Tomando como guía el modelo propuesto por la FDA (2012) para la calificación por diseño de nuevas formas farmacéuticas de entrega inmediata en el proceso de compresión y teniendo en cuenta la valoración de riesgos del proceso de manufactura de la furosemida en tabletas se identificó que a pesar de las numerosas investigaciones publicadas, en la revisión bibliográfica realizada no se identificaron estudios que evalúen integralmente variables del proceso de compresión catalogadas de alto riesgo como la velocidad, la fuerza y el mecanismo de compresión las cuales pueden llegar a afectar la biodisponibilidad del producto.

Por lo anterior, el presente estudio se enfocó en evaluar el efecto de los parámetros del proceso en diferentes equipos y condiciones de compresión para establecer un espacio de diseño que de viabilidad al proceso por vía seca sin recurrir a la preparación de dispersiones sólidas y garantizando que la disolución del activo no resulte afectada.

## 6. MARCO TEÓRICO

Siendo la furosemida un diurético ampliamente usado es importante estudiar y conocer las propiedades químicas y físicas que lo hacen particular y que representa un reto en la etapas de diseño, desarrollo y manufactura de los medicamentos que lo contienen; no solo porque sus cristales forman aglomerados sino por su poca solubilidad y baja permeabilidad al momento de ser administrado por vía oral.

### 6.1 Furosemida

Es un diurético derivado del ácido antranílico y está indicado en el tratamiento de edemas asociados a insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis hepática y enfermedades renales incluyendo síndrome nefrótico. Se administra por vía oral y parenteral.

La furosemida es prácticamente insoluble en agua (<0.1 mg/mL), su solubilidad acuosa incrementa como función del pH del medio desde 0,18 mg/mL a pH 2,3 hasta 13.36 mg/mL a pH 10. Se ha reportado que presenta siete (7) polimorfos, cuatro de ellos verdaderos polimorfos (I, II, III y IV), dos solvatos y una forma amorfa (Matsuda y Tatsumi 1990). Pero no se ha reportado dependencia de la biodisponibilidad con el polimorfismo (Granero 2010).

Cuando se administra por vía oral el efecto diurético comienza en el curso de 1 hora, alcanza una máxima intensidad en el curso de 1 a 2 horas y persiste durante 6 a 8 horas. La furosemida en presentación de tabletas de 40 mg está incluida en el listado modelo de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2013).

### 6.2 Comprimidos o Tabletetas

Son formas farmacéuticas sólidas que contienen sustancias medicinales con o sin diluyentes adicionales. Se obtienen por compactación bajo presión de un punzón superior y un punzón inferior en una matriz o espacio cerrado metálico. Las tabletetas pueden ser de forma variable siendo la más frecuente la cilíndrica aplanada.

Tienen las ventajas de facilitar la dosificación, ser livianas y compactas, fáciles de envasar y transportar, presentan mejores propiedades de estabilidad química, mecánica y microbiológica frente a las formas líquidas y semisólidas. Adicionalmente son formas farmacéuticas que se adaptan fácilmente a la producción en gran escala lo que reduce sus costos de fabricación

Entre las desventajas que tienen es que algunos fármacos presentan resistencia a la compresión y deben ser sometidos a varias etapas de proceso lo que puede afectar las características de calidad del producto terminado como la velocidad de desintegración o la disolución del activo como resulta ser en el caso de la furosemida (Akbuga, P. y Gürsoy A 1987).

### **6.3 Proceso de manufactura de comprimidos o tabletas**

Existen dos métodos tradicionales para la fabricación de tabletas y son la compresión directa y la compresión por vía húmeda

#### **6.3.1 Compresión directa (vía seca)**

Proceso para la obtención de tabletas que consiste en comprimir la mezcla del fármaco y excipientes, para dar forma a la tableta. Es un proceso relativamente sencillo y por tanto económico ya que consta únicamente de las etapas de tamización, mezcla y compresión y no se adiciona agua.

#### **6.3.2 Granulación húmeda (vía húmeda):**

Es el método más usado y general para preparar tabletas en el que se utiliza agua o un solvente como alcohol para granular la mezcla. El agua o solvente utilizado debe ser removida a través de un proceso de secado y posteriormente la mezcla es re-granulada por un tamiz más fino y lubricada para la compresión. En la mayoría de los casos la granulación satisface todos los requisitos físicos para la compresión de las tabletas. Su desventaja principal es la cantidad de pasos individuales tales como: tamización, mezcla, amasado, granulación, secado, regranulación, lubricación y compresión, así como también el tiempo y trabajo necesarios para realizar el procedimiento, en particular a escala industrial.

### **6.4 Medición de la compresibilidad**

#### **6.4.1 El índice de Carr o índice de compresibilidad de Carr**

Es una indicación de la capacidad de compresión de un polvo .

Matemáticamente se expresa por la ecuación:

$$C = 100 \times \left(1 - \frac{\rho_B}{\rho_T}\right)$$

En donde:

$\rho_B$  es la densidad aparente del polvo,  
 $\rho_T$  es la densidad compactada del polvo.

La densidad aparente ( $\rho_B$ ) es la densidad del material vertido o libremente vaciado a un recipiente de medida volumétrica. Se determina por medición del volumen de una masa conocida de una muestra del material, previamente tamizado para eliminar los aglomerados. El valor de densidad aparente del polvo depende de la densidad verdadera, elasticidad, propiedades de superficie, método de medida, tamaño, distribución y forma de la partícula.

La densidad compactada ( $\rho_T$ ) depende fuertemente de las características de empaquetamiento. Esta densidad es obtenida después del "golpeteo" a que se somete el recipiente que contiene el material, cuando se eleva y se deja caer sucesivamente a una distancia fija.

El índice de compresibilidad indirectamente suministra una idea de la cohesión, contenido de humedad, uniformidad, tamaño, y área superficial del polvo. Un índice de Carr mayor que 25 se considera una indicación de mala fluidez, y por debajo de 15, de buena fluidez.

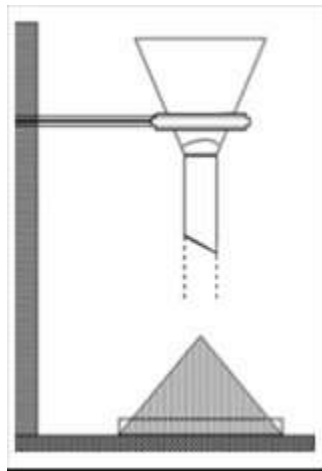
Algunos autores sostienen que entre mayor sea la densidad aparente, menor serán las propiedades de flujo. En la medida en que la densidad compactada de un material esté cercana a su densidad aparente, mayor es su tendencia a comprimir, lo que se denota en un índice de Carr menor. Por el contrario, si éste aumenta, ello se traduce en densidades aparentes y compactadas cada vez más diferentes y por ende, la tendencia a comprimir empeora.

#### **6.4.2 Ángulo de reposo**

El ángulo de reposo estático determina el flujo de un material. Esta prueba predice si el material llenará continua y uniformemente las matrices de la máquina tableteadora o encapsuladora. Este se define como el máximo ángulo ( $\alpha$ ) formado entre la superficie del cono que se forma al caer el polvo desde un embudo o tolva en un plano horizontal (Figura. 1). Cuanto menor sea el ángulo que forma la pendiente con la horizontal, mejores serán las propiedades de flujo del material.

Se deben mantener constantes las condiciones con las cuales se realizan las pruebas ya que la velocidad de flujo se ve afectada por el diámetro del cuello del embudo, fricción con las paredes de éste y el tamaño de partícula del material. En términos generales, el ángulo de

reposito se utiliza para evaluar el flujo de los polvos y granulados en presencia de lubricantes, o deslizantes.



**Figura 1. Montaje para hallar ángulo de reposo estático y/o velocidad de flujo**

## **6.5 Tipos de tableteadoras**

Las máquinas tableteadoras son equipos donde se lleva a cabo la operación de compresión. Estos equipos pueden ser del tipo excéntrico o rotativo dependiendo del mecanismo como se forma el comprimido al interior de la matriz (Palmieri et al, 2005).

En las excéntricas, también llamadas de impacto o alternantes, los punzones se mueven en una dirección, el punzón superior realiza la compresión y el inferior expulsa el comprimido. De esta forma el punzón superior controla la dureza de la tableta y el inferior controla el peso.

Por su parte las tableteadoras rotativas constan de varios juegos de punzones (8, 16, 47, 51 o más). En estos equipos los punzones se mueven en 2 direcciones, ambos realizan la compresión, el inferior expulsa el comprimido y controla peso y dureza. El polvo se alimenta a través de una o dos tolvas lo que las hace altamente productivas.

## **6.6 Proceso de compresión**

Los principales factores del proceso de compresión son la fuerza y la velocidad de compactación ( Oka, S., Pawar, P. y otros 2012). La fuerza de compresión es el factor dominante del proceso, de manera tal que a medida que la fuerza incrementa, la resistencia a la tracción o ruptura (dureza) de la tableta aumenta y luego permanece constante o

incluso decrece. El incremento de la fuerza de compresión puede causar laminación y capping, afectando también la friabilidad, el tiempo de desintegración y el perfil de disolución.

Por otro lado, en la medida que la velocidad del punzón se incrementa, también la porosidad de las tabletas, la tendencia al capping y a la laminación. Así mismo, la resistencia a la tracción de los comprimidos tiende a disminuir con mayores velocidades, especialmente para materiales plásticos y viscoelásticos. La tendencia de las tabletas a la laminación incrementa con la velocidad, la fuerza de pre-compresión y de compresión.

La velocidad de compresión también afecta la temperatura del comprimido en la matriz y su integridad mecánica. Con un incremento en la porosidad es de esperarse una caída de los tiempos de desintegración y de disolución, pero la interrelación entre fuerza y velocidad de compresión confunden el efecto. Aunque la energía absorbida por la tableta puede no cambiar, la energía consumida en el proceso de compactación puede diferir grandemente con la velocidad y esto tener un efecto sobre las propiedades de la tableta.

En el modelo propuesto por la FDA (2012) para la calificación por diseño en el proceso de compresión se establece una guía para identificar los riesgos de mayor impacto en los atributos críticos de calidad de los comprimidos (Ver tabla).

**Tabla 1. Ejemplo de la calificación por diseño para el proceso de compresión de tabletas de liberación inmediata.**

Variables	Atributo de calidad	Valoración del riesgo	Justificación y estrategia inicial
Velocidad del alimentador	Uniformidad de contenido	Alto	Velocidades de alimentación por encima de las óptimas pueden causar sobre-lubricación.
	Disolución	Alto	Velocidades por debajo de la óptima puede causar llenado inconsistente de la matriz.
Fuerza de pre-compresión	Disolución	Medio	Fuerzas de pre-compresión por encima de la óptima pueden causar laminación de la tableta. Fuerzas inferiores a la óptima pueden causar atrapamiento de aire y provocar el capping.
Fuerza de compresión principal	Disolución	Alto	Fuerzas de compresión por debajo de la óptima pueden afectar la dureza de la tableta, la friabilidad y hasta la disolución.
Velocidad de la tableteadora (Tiempo de permanencia)	Disolución	Alto	Una velocidad superior a la óptima puede causar inconsistencia en el llenado de la matriz, variabilidad de peso, lo cual puede impactar en la disolución.

## 6.7 Evento de la compactación

La compactación se puede dividir en tres etapas: consolidación, permanencia y relajación (Kapil R. Bare, Yogeshkumar A. y otros 2011). De esta forma, en relación con la duración de la aplicación de la fuerza se puede definir de manera precisa los diferentes tiempos involucrados:

- Tiempo de alimentación (Tf): tiempo en el cual la matriz es alimentada con el polvo.
- Tiempo de contacto (Tc): tiempo cuando ambos punzones están en movimiento, con sus puntas en contacto con el material que está siendo compactado, y sus cabezas en contacto con el rodillo de compresión.

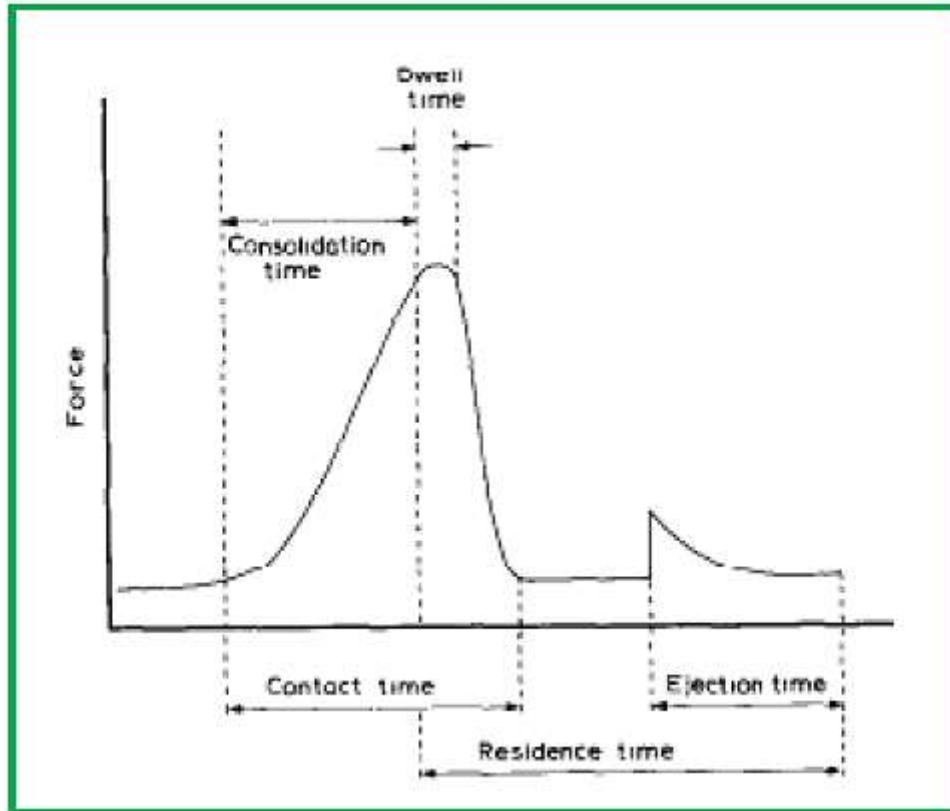
$$T_c = T_s + T_d + T_r$$

- Tiempo de consolidación (Ts): la porción del tiempo de contacto, cuando los punzones están cambiando su posición vertical en referencia a los rodillos, disminuyendo la distancia entre las puntas de los punzones.
- Tiempo de permanencia (Td): la porción del tiempo de contacto cuando los punzones no están cambiando su posición vertical con relación a los rodillos. Se conoce como Dwell Time y es el tiempo de fuerza máxima
- Tiempo de decompresión (Tr): la porción del tiempo de contacto, cuando los punzones están cambiando su posición vertical en referencia a los rodillos, incrementando la distancia entre las puntas de los punzones antes de perder contacto con los rodillos.
- Tiempo de compresión (Tp): La porción del tiempo de contacto, antes que el periodo de decompresion inicie.

$$T_p = T_s + T_d$$

- Tiempo de eyección: Tiempo durante el cual ocurre la eyección de los punzones.
- Tiempo total (Tt): tiempo requerido para producir un comprimido en una tableteadora (incluyendo el tiempo entre tabletas).





**Figura 2. Tiempos involucrados en el evento de la compresión**

Puesto que todos los tiempos son definidos por la posición relativa de los punzones respecto al rodillo de compresión, así que todos los cálculos puede realizarse con base a la geometría de la tableteadora. Una vez se han establecido los parámetros óptimos de proceso en una tableteadora se podría escalar o cambiar el equipo por medio de cálculos dimensionales relacionando los tiempos de los eventos más importantes en el ciclo de compresión.

Asegurando el tiempo de consolidación ( $T_s$ ) o la suma del tiempo de consolidación ( $T_s$ ) y el tiempo de permanencia ( $T_d$ ), probablemente se garantizara la misma calidad o por lo menos se logrará una aproximación entre dos tabletas fabricadas en dos equipos con diferentes capacidades. De esta forma evaluando el tiempo mínimo de consolidación ( $T_s$ ) en el cual la tableta satisface las especificaciones; de esta forma se tiene un criterio para realizar el escalonamiento o cambio de equipo del proceso de compresión.

## 6.8 Prueba de disolución

Es una prueba fisicoquímica realizada *in vitro* en la cual se mide la capacidad que tiene tanto el fármaco puro (disolución intrínseca), como el que está contenido en una forma farmacéutica sólida, para disolverse en un medio determinado y bajo condiciones experimentales controladas. Las condiciones de la prueba de disolución específicas para cada medicamento están definidas en las Farmacopeas oficiales.

La absorción de un fármaco desde una forma de dosificación sólida tras la administración oral depende de la liberación del principio activo del producto medicinal, la disolución del fármaco bajo condiciones fisiológicas y la permeabilidad por el sistema gastrointestinal. Debido a la naturaleza crítica de estos primeros dos pasos, la disolución *in vitro* puede ser relevante a la predicción del rendimiento *in vivo*. Con base a esta consideración general, se utilizan las pruebas de disolución *in vitro* para las formas de dosificación oral sólidas, como comprimidos y cápsulas, para evaluar la calidad de un producto medicinal lote a lote; guiar el desarrollo de nuevas formulaciones; asegurar la calidad y el rendimiento continuados del producto después de cambios en la formulación, el proceso de fabricación, los equipos, el sitio de fabricación o el aumento en escala (FDA, 2005).

## 6.9 Cinética de disolución

Las condiciones empleadas en los estudios de disolución originan cinéticas diferentes según sea la técnica empleada (Carcamo E.C.,1981)

### 6.9.1 Cinética de orden cero

En este caso, la cantidad de fármaco es tan pequeña con relación al volumen total del líquido, que la concentración del activo disuelto no influye, prácticamente, en el proceso cinético y la reacción puede considerarse como de pseudo orden cero. En este modelo cinético, la velocidad de disolución es independiente de la concentración del fármaco. También se puede observar este tipo de cinética en productos que se disuelven muy lentamente y en los cuales, si bien el orden total corresponde a un proceso de primer orden, la parte inicial de la curva de disolución corresponde a una cinética de pseudo orden cero.

La ecuación que describe la cinética de orden cero es:

$$Q = kot$$

Donde:

Q: cantidad de fármaco disuelto en el tiempo t

K: Constante de velocidad de disolución de orden cero

t: tiempo

### 6.9.2 Cinética de primer orden

En este tipo de cinética, a medida que la cantidad de fármaco en estado sólido se va disolviendo, la solución se va enriqueciendo con el soluto. Así, la velocidad de disolución es función de la concentración del fármaco disuelto. Por lo general, las curvas de disolución de los productos que siguen esta cinética son de tipo sigmoideo.

La ecuación que describe la cinética de orden uno es:

$$Q = Q_0 e^{-k_d t}$$

Donde:

$Q$ : cantidad de fármaco no disuelto a tiempo  $t$

$Q_0$ : cantidad de fármaco agregado inicialmente

$K_d$ : Constante de velocidad de disolución de primer orden

$t$ : tiempo

### 6.9.3 Cinética de segundo orden

Si se emplea una cantidad de medio de disolución relativamente pequeña, la justa para disolver el fármaco, es decir que la cantidad de principio activo disuelto es igual a su máxima solubilidad en el medio de disolución, en este caso la cinética se ajusta a un segundo orden y puede ser descrita por la siguiente ecuación:

$$Q = \frac{Q_0}{1 + kt}$$

Donde:

$Q$ : cantidad de fármaco no disuelto a tiempo  $t$

$Q_0$ : cantidad de fármaco agregado inicialmente

$K$ : Constante de velocidad de disolución de segundo orden

$t$ : tiempo

### 6.9.4 Otros modelos

Existen otros modelos, algunos de ellos sin base fisicoquímica (ecuación de weibull) o semiempíricos (modelo de Korsmoyer) con los cuales también se puede caracterizar el perfil desde que empieza la liberación hasta que se libera todo el fármaco. A continuación una tabla resumen con algunos de los más representativos:

**Tabla 2. Modelos de la cinética de disolución de medicamentos en forma de tabletas**

Modelo	Ecuación	Descripción
<b>Korsmeyer-Peppas</b>	$Q = k \cdot t^n$	Q : Cantidad de fármaco disuelto t : tiempo de disolución k = constante que incorpora la estructura y geometría de la forma farmacéutica. n: índice de liberación de fick
<b>Weibull</b>	$\frac{Qt}{Q_{max}} = (1 - e^{-(kdt)^\beta})$	Q <sub>max</sub> : Máximo valor de Q (100%) Kd: constante difusional B = Parámetro adimensional que se asemeja al orden cinético que sigue el proceso. Kd y β son parámetros de la forma relacionados con el mecanismo de liberación.
<b>Hickson-Crowell</b>	$Q^{\frac{1}{3}} = kt - Q_0^{\frac{1}{3}}$	Q <sub>0</sub> : Cantidad inicial de fármaco disuelto. Q: cantidad de fármaco remanente k = constante que incorpora la estructura y geometría de la forma farmacéutica.
<b>Michaelis-Menten</b>	$\frac{Qt}{Q_{max}} = \frac{t}{k+t}$	Qt. Cantidad de fármaco liberado en el tiempo t k = constante que incorpora la estructura y geometría de la forma farmacéutica.
<b>Hill</b>	$\frac{Qt}{Q_{max}} = \frac{t^n}{k^n+t^n}$	n: Parámetro de la forma t = tiempo en el cual la cantidad Q de fármaco es liberada de la forma farmacéutica. k = constante que incorpora la estructura y geometría de la forma farmacéutica.

### 6.10 Perfiles de disolución

Es la determinación experimental de la velocidad o cantidad con la que el principio activo se disuelve en todo un intervalo de tiempo, bajo condiciones experimentales controladas a partir de la forma farmacéutica. Los perfiles de disolución tienen las siguientes aplicaciones:

- a. Prueba fisicoquímica de control de calidad.
- b. Desarrollo del producto. Para evaluar la posible interferencia de los excipientes o el método de fabricación sobre la liberación del principio activo.
- c. Indicador de la biodisponibilidad. Correlación entre parámetros in vitro con resultados de biodisponibilidad.

En los ensayos de disolución se obtiene un sólo valor de cantidad o porcentaje disuelto a un determinado tiempo. Por este motivo muchas veces se prefiere realizar el perfil de disolución de una forma farmacéutica especialmente durante las etapas de desarrollo del producto o cuando se van a realizar cambios en el proceso para determinar:

1. El orden cinético del proceso
2. La constante de velocidad del proceso
3. El tiempo necesario para que se disuelva un determinado porcentaje del fármaco

Adicionalmente permiten:

1. Detectar y cuantificar tiempos de latencia
2. Detectar cambios cinéticos durante el proceso de disolución.

### **6.11 Controles de cambio y comparaciones de los perfiles de disolución**

Para los productos sólidos de liberación inmediata, ante ciertos cambios menores, la prueba de disolución de punto único puede ser adecuada para asegurar que no haya cambios de calidad y rendimiento en el producto. Sin embargo, para cambios más importantes, se recomienda una comparación de perfiles de disolución realizada bajo condiciones idénticas para el producto antes y después del cambio. Los perfiles de disolución pueden considerarse similares en razón de similitud global de los perfiles y de la similitud en cada punto temporal de disolución de la muestra (FDA, 1997).

Para establecer dicha similitud se utiliza un factor de diferencia (*f1*) y un factor de similitud (*f2*) para comparar los perfiles de disolución así:

El factor de diferencia (*f1*) calcula la diferencia porcentual (%) entre las dos curvas en cada punto temporal y es una medida del error relativo entre las dos curvas:

$$f1 = \frac{\sum_{t=1}^n (Rt - Pt)}{\sum_{t=1}^n Rt} * 100\%$$

Dónde:

n : número de tiempos de muestreo

Rt: es el porcentaje promedio de fármaco disuelto en el tiempo t de las tabletas de referencia (antes del cambio)

Pt: es el porcentaje promedio de fármaco disuelto en el tiempo t de las muestras de prueba (posterior al cambio)

Idealmente, un valor de cero para  $f1$  indica que las dos curvas son iguales. Desde el punto de vista práctico esto no es posible. Por lo tanto, un valor entre 0 y 15 para  $f1$  es considerado aceptable.

Por su parte el factor de similitud ( $f2$ ) es la transformación logarítmica del recíproco de la raíz cuadrada de la suma de los errores al cuadrado y es una medida de la similitud entre las curvas de disolución obtenidas de los productos de prueba y de referencia. Este factor se calcula a partir de la media de los perfiles de disolución en cada uno de los tiempos de muestreo empleando la siguiente ecuación:

$$f2 = 50 * \log \left\{ \left[ \left( 1 + \left( \frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (Rt - Pt)^2 \right) \right]^{-0.5} * 100 \right\}$$

Dónde:

n : número de tiempos de muestreo

Rt: es el porcentaje promedio de fármaco disuelto en el tiempo t de las tabletas de referencia (antes del cambio)

Pt: es el porcentaje promedio de fármaco disuelto en el tiempo t de las muestras de prueba (posterior al cambio).

El valor de  $f2$  varía de 0 a 100. Si el valor es igual o mayor a 50, se considera que el producto cumple con el factor de similitud en relación al producto de referencia. Hay que hacer notar que el factor  $f2$  se calcula a partir de la diferencia entre los valores promedio del porcentaje disuelto entre el producto de prueba y de referencia y no toma en cuenta las diferencias individuales en disolución de los medicamentos evaluados.

## 6.12 Eficiencia de la disolución (ED):

Se define como el porcentaje del área del rectángulo descrito por el 100 % de fármaco disuelto y el tiempo requerido para alcanzar dicha disolución. la eficiencia de la disolución (ED) está definida por la siguiente ecuación:

$$ED = \frac{\int_0^t y dt}{Y_{100} t} * 100$$

Donde:

*ED*: Área bajo la curva de disolución entre el tiempo cero y el tiempo T, expresada como un porcentaje de la curva de máxima disolución, *Y*<sub>100</sub>, sobre el mismo periodo de tiempo.

*Y*: Porcentaje de fármaco disuelto

*t*: Periodo de tiempo en el cual se evalúa la disolución.

De este modo, es posible comparar diferentes formulaciones a condición de que esta comparación sea realizada a los mismos tiempos. Por ejemplo, el índice ED<sub>30</sub> indicaría que todas las comparaciones han sido efectuadas a los 30 minutos en una formulación y sólo pueden ser comparadas con el ED<sub>30</sub> de otras formulaciones.

El concepto de eficiencia de la disolución (ED) tiene la ventaja que la suma de los datos de liberación del principio activo permite una fácil comparación entre varias formulaciones. Adicionalmente, esta eficiencia puede ser relacionada con los datos "in vivo". Si se supone que el grado de absorción de un fármaco "in vivo" es proporcional a la concentración del fármaco en la solución y el tiempo que esta solución está en contacto con la región del tracto gastrointestinal donde se produce la absorción, se puede ver que la eficiencia de la disolución (ED) se describe como una función de estas dos variables.

### **6.13 Clasificación biofarmacéutica**

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), publicado por Gordon Amidon y cols. (1995); Se basa en un sólido fundamento científico para clasificar un fármaco considerando los parámetros de solubilidad y permeabilidad, factores estrechamente relacionados con el proceso de absorción, y plantea como objetivo, la posibilidad de establecer correlaciones in vitro-in vivo que permitan sustituir los ensayos realizados en humanos por ensayos de disolución in vitro, de acuerdo con la clasificación obtenida para el fármaco. Actualmente la aplicación del SCB está enfocada a los estudios de bioequivalencia para demostrar intercambio de medicamentos, presentados en forma sólida de liberación inmediata, de administración oral y al aseguramiento de que los cambios realizados durante el escalonamiento o en las formulaciones o procesos de éstos, una vez aprobados, no tengan incidencia en su comportamiento in vivo.

El SBC clasifica los fármacos en cuatro grupos dependiendo de sus propiedades de solubilidad y permeabilidad (FDA, 2015):

Clase I: Alta solubilidad y alta permeabilidad.

Clase II: Baja solubilidad y alta permeabilidad.

Clase III: Alta solubilidad y baja permeabilidad

Clase IV: Baja solubilidad y baja permeabilidad

#### **6.14 Calorimetría diferencial de barrido (DSC) y cambios térmicos**

El DSC es una técnica termoanalítica en la que se mide la diferencia en la cantidad de calor requerida para aumentar la temperatura de una muestra y de referencia en función de la temperatura. La calorimetría diferencial de barrido se puede usar para medir un número de propiedades características de una muestra como los eventos de fusión, cristalización, transiciones solido-sólido y reacciones químicas.

El resultado de un experimento de DSC es una curva de flujo de calor frente a la temperatura en función del tiempo (termograma). Esta curva se puede utilizar para calcular entalpías de las transiciones. Esto se realiza mediante la integración del pico correspondiente a una transición dada. La entalpía de transición es el área bajo la curva. La constante calorimétrica variará de un instrumento a otro, y puede determinarse mediante los análisis de una muestra bien caracterizada con entalpías de transición conocidas.

Si la muestra absorbe la energía, el cambio de entalpía es positiva y el proceso se considera endotérmico. Si la muestra libera energía, entonces el cambio de entalpía es negativa y el proceso se dice que es exotérmico. (Blossom, P. 2002).

En el campo farmacéutico el análisis DSC se utiliza para evaluar posibles interacciones entre los ingredientes de las tabletas y posibles cambios en las características de las mismas. Comparando los perfiles de una mezcla antes y después de la compresión es posible determinar posibles cambios en los ingredientes de la formulación por efecto del proceso (Perioli. L, y otros 2012).

Adicional a evaluar los posibles cambios térmicos, cuando en el perfil calorimétrico del activo no presenta interferencias con los excipientes en las temperaturas de fusión, es posible evaluar cambios en la cristalinidad del fármaco durante la compresión. La disminución en la intensidad del pico endotérmico observado debido al proceso de formación del comprimido comparado con la entalpía de fusión del fármaco puro permite el cálculo del porcentaje (%) de la cristalinidad por efecto de la compresión (Kesavan K. y otros 2008).



El % de cristalinidad del fármaco presente en el comprimido se calcula mediante la fórmula:

$$\% \text{ de cristalinidad} = 100 \times \Delta H_s / (\Delta H_c \times C);$$

Donde:

$\Delta H_s$ : entalpía de fusión del comprimido (muestra)

$\Delta H_c$ : entalpía de fusión del fármaco puro

C: es la fracción de peso del fármaco en el comprimido.

## 7. METODOLOGÍA

### 7.1 Caracterización del principio activo:

Para la caracterización del fármaco se realizaron las pruebas de calidad definidas por la Farmacopea USP 38 como la identificación y la valoración (pureza), así como pruebas adicionales para caracterizar las partículas de la furosemida, sus propiedades cristalinas, de fluidez y de compresibilidad.

#### 7.1.1 Identificación

Se verificó el aspecto de la muestra y corroborar que cumple con la especificación USP.

##### 7.1.1.1 Espectrofotometría al infrarrojo

Se preparó una mezcla de Bromuro de potasio (KBr) con estándar de Furosemida USP en relación 90:10, la cual fue sometida a presión en una prensa manual para posterior lectura al infrarrojo, en el rango de 500 a 4000  $\text{cm}^{-1}$ , utilizando un espectrofotómetro Shimadzu FTIR 84005. Una mezcla del activo en estudio con Bromuro de potasio se comprimió y se leyó al infrarrojo para comparar el espectro con el obtenido con el estándar USP para determinar si corresponde a la furosemida.

##### 7.1.1.2 Punto de fusión

Se realizó la determinación del punto de fusión del activo empleando un fusiómetro digital marca Kruss y se verificó el resultado obtenido con respecto a la especificación.

##### 7.1.1.3 Análisis térmico

Se pesaron 10 mg del activo en un crisol de aluminio y se realizó la lectura en un equipo de análisis térmico Mettler Toledo TC 15 para evaluar las transiciones del fármaco en el rango de temperatura entre 60 °C y 300 °C, utilizando una rata de calentamiento de 10°C por minuto.

##### 7.1.1.4 Caracterización morfológica.

Se realizó la observación de los cristales del fármaco utilizando un microscopio electrónico SEM JEOL JSM-6400.

#### 7.1.2 Valoración

Cuantificación del principio activo por cromatografía líquida de alta eficiencia HPLC

Preparación de las muestras:

Se pesaron 25 mg de furosemida y se llevaron a un balón aforado de 25 ml. Se adicionaron 15 ml de solución diluyente compuesta de Agua – Acetonitrilo en relación 50:50 y sometieron al ultrasonido por 10 min. Posteriormente se aforo a volumen de 25 mL con diluyente y se agitó. De esta primera solución, se tomó una alícuota de 1 ml y se llevó a un balón aforado

de 10 ml. Se completó a volumen con diluyente. La solución obtenida se filtró por cartuchos de 0,45  $\mu\text{m}$  y se pasó a los viales para lectura en el cromatógrafo. Este mismo procedimiento de preparación se siguió para preparación del estándar y muestras en estudio.

Para realizar el análisis se trabajó con las siguientes condiciones cromatográficas:

Columna:	RP-18 (5 $\mu\text{m}$ ) Lichrospher (250-4 mm)
Flujo:	1.0 ml/min
Longitud de onda:	54 nm
Volumen inyectado:	50 $\mu\text{L}$
Temperatura:	35 °C
Tiempo de retención:	6.8 min +/- 10%
Equipo:	HPLC con detector UV para trabajar en modo isocrático

Fase móvil:

Agua purificada	600 ml
Tetrahidrofurano GR	400 ml
Ácido acético glacial GR	1 ml

Preparación de la fase móvil: Se midió por separado cada volumen con una probeta, se agitó manualmente y se filtró través de membrana 0.45  $\mu\text{m}$ .

La lectura de la muestras se realizó controlando las variables de longitud de onda, temperatura, flujo (1.0 ml/min), volumen de inyección (50  $\mu\text{L}$ ), adecuación de la columna y composición de la fase móvil (Modo isocrático).

### **7.1.3 Determinación de la distribución del tamaño de partícula por el método de los tamices**

Se pesaron 2 g de la muestra y se sometieron a vibración en un tamizador WS Tyler RX 29 por un tiempo de 4 minutos a 278 rpm. Posteriormente se determinó se pesó la cantidad de material retenido en cada tamiz. El resultado obtenido se reporta como el porcentaje retenido en cada malla. La determinación se realizó por triplicado.

### **7.1.4 Determinación de las propiedades de flujo y de la compresibilidad**

#### **1. Densidad Aparente ( $\rho_B$ )**

Se pesó (tara) una probeta plástica calibrada y graduada de 100 mL, se adicionó 20 g de muestra y se registró el peso. La probeta graduada se colocó sobre una superficie plana y

se determinó el volumen ocupado por la muestra. La determinación se realizó por triplicado y se calculó la densidad aparente según la siguiente formula:

$$\rho_B = \text{Peso de la muestra} / \text{Volumen ocupado}$$

## 2. Densidad Apisonada ( $\rho_T$ )

La muestra de 20 g pesada en la probeta de 100 mL se sometió a 30 golpes de apisonamiento y una vez en reposo se determinó el volumen ocupado. La prueba se realizó por triplicado. El cálculo de la densidad apisonada se realizó utilizando la siguiente formula:

$$\rho_T = \text{Peso de la muestra} / \text{Volumen ocupado después del apisonamiento.}$$

## 3. Angulo de reposo:

Se realizó un montaje colocando un aro metálico en un soporte universal y en este un embudo de vidrio. Al nivel de la base del soporte, haciendo coincidir con la base del embudo y a una distancia (h) de 50 mm se coloca una superficie plana. Por otro lado, se pesaron 10 g de la muestra y se adicionaron lentamente en el embudo de vidrio, formado un montículo de polvo en la base. Una vez terminada la adición de la materia prima se calculó el radio (r) y la altura (h) del montículo.

El ángulo de reposo se determinó por medio de la siguiente formula:

$$\text{Angulo} = \text{cotangente} \frac{h}{R}$$

Propiedades de flujo: la caracterización de flujo del material se determinó relacionando el ángulo de reposo obtenido y la tabla de clasificación de flujos establecida en la USP 38:

**Tabla 3. Clasificación de flujos de polvos según USP 38**

Propiedades del flujo	Angulo 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 de agitador o vibración)	46 – 55
Muy pobre	56 – 65
Extremadamente pobre	Mayor a 66

- Determinación de la compresibilidad

Con los datos de densidad apisonada y aparente se calculó el índice de compresibilidad (Índice de Carr), empleando la ecuación indicada en el numeral 6.4.1.

La fluidez de la muestra se determinó relacionando el Índice de Carr con la tabla de clasificación establecida en la USP 38

**Tabla 4. Índice de compresibilidad según USP 38**

Índice compresibilidad (%)	Fluidez
Menor o igual a 10	Excelente
11 - 15	Buena
16 - 20	Adecuada
21 - 25	Aceptable
26 - 31	Pobre
32 - 37	Muy pobre
Mayor a 38	Extremadamente pobre

## 7.2 Elaboración y caracterización de la mezcla

### 7.2.1 Dispensación

Se pesaron las cantidades indicadas de furosemida y de excipientes de acuerdo a la formulación definida en la siguiente tabla:

**Tabla 5. Formulación Furosemida tabletas al 20%**

Materia Prima	%	Cantidad (g)
Furosemida	20	3000
Ludipress	78	11700
Estearato de Magnesio	2	240
Total	100	15000

### **7.2.2 Mezcla y lubricación**

De manera independiente las cantidades de Furosemida y Ludipress pesadas se pasaron a través de un tamiz # 20 y se adicionaron a un mezclador de cintas marca Stokes (Ribbon blender) de capacidad de 20 kilos. Se realizó la mezcla de los ingredientes por un tiempo de 15 minutos.

Para la lubricación de la mezcla, se adicionó al mezclador la cantidad de Estearato de magnesio pesada, pasándola previamente por un tamiz #20. El lubricante se incorporó mezclando durante 5 minutos.

### **7.2.3 Uniformidad de mezcla**

La distribución homogénea de la furosemida se determinó tomando una muestra de 5 gramos en 5 puntos del mezclador. La cuantificación del activo se realizó por cromatografía líquida de alta eficiencia con detector UV. El análisis se realizó siguiendo la metodología definida en el numeral 7.1.2., realizando los correspondientes ajustes de peso y dilución para llevar a cabo la corrida cromatográfica en el equipo.

### **7.2.4 Distribución del tamaño de partícula**

Utilizando el método de los tamices siguiendo lo indicado en el numeral 7.1.3 se determinó por triplicado la cantidad de mezcla retenida en cada malla.

### **7.2.5 Determinación de las propiedades de flujo y de la compresibilidad**

La densidad global, la densidad apisonada, el ángulo de reposo, el índice de compresibilidad, las propiedades de flujo y la fluidez de la mezcla siguiendo la metodología indicada en el numeral 7.1.4

### **7.2.6 Evaluación del efecto de los excipientes en la disolución (Disolución del activo puro y de la mezcla con excipientes sin comprimir)**

Para evaluar los excipientes y anular el efecto neto de la compresión se encapsuló manualmente y de manera independiente el activo puro (furosemida) y la mezcla de activo con excipientes. Se verificó el peso de las capsulas y se sometieron a las condiciones de disolución establecidas en la farmacopea.

### **7.2.7 Perfil calorimétrico de la mezcla**

Empleando el equipo de análisis térmico Mettler Toledo TC 15 y la metodología descrita en el numeral 7.1.1.3 se realizó el perfil calorimétrico de la mezcla.

## **7.3 Compresión de la mezcla**

La mezcla de furosemida con los excipientes se dividió en cantidades suficientes para evaluar el efecto del proceso de compresión y definir las condiciones óptimas de operación de acuerdo al siguiente diseño experimental:

### 7.3.1. Evaluación de la fuerza de compresión

Se tomaron 10 kg de la mezcla y se programó el equipo de compresión para trabajar a la menor velocidad y someter el producto a diferentes fuerzas de compresión. Se empleó la tableteadora Sejong Pharmatech, MRC-S instrumentada que controla y mide la distancia entre punzones y de esta manera garantiza un ajuste uniforme de peso y dureza de los comprimidos.

En el tablero de mando del equipo se fijaron los parámetros de velocidad del disco o torreta en 5 rpm (20 tab/min en cada estación), la profundidad en la matriz para ajustar el peso de las tabletas (Partiendo de una profundidad de 6,99 mm) y la distancia entre punzones para establecer las fuerzas de precompresión y compresión y de esta manera ajustar la dureza de las tabletas.

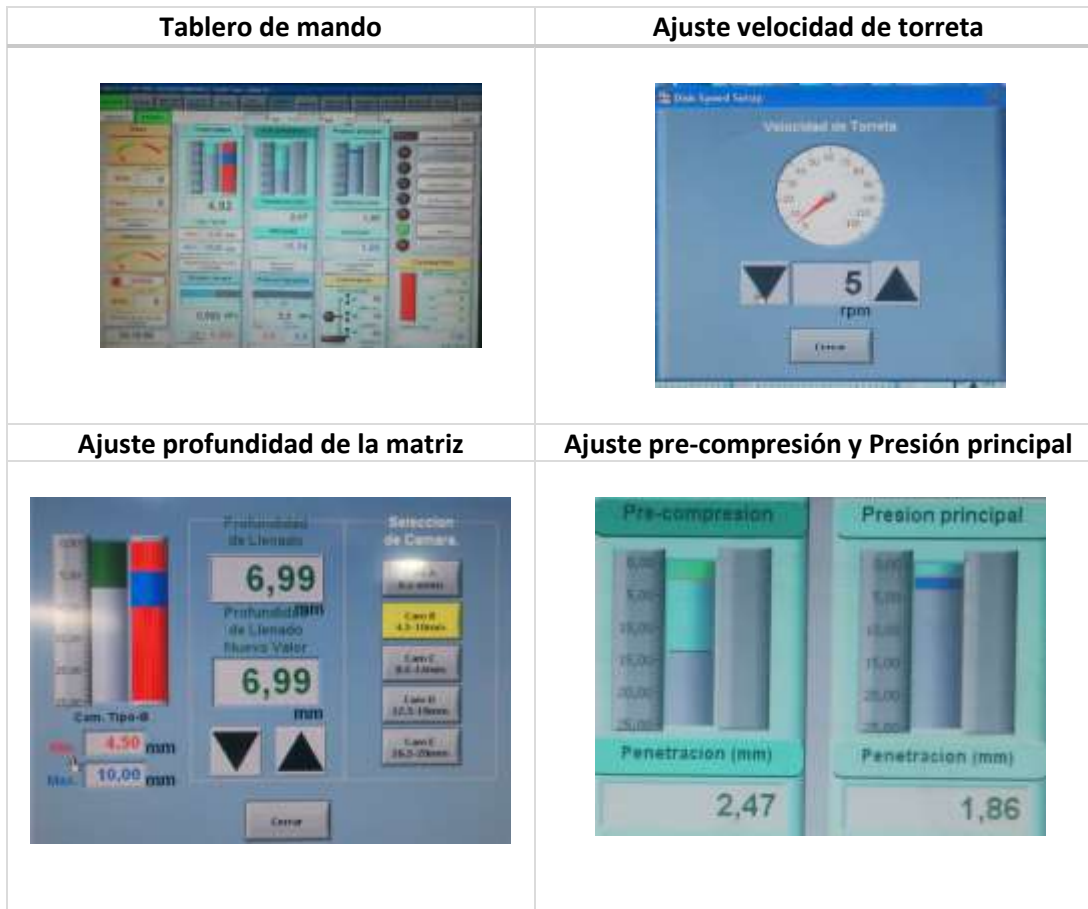


Figura 3. Tablero de mando – Tableteadora Sejong

Durante la compresión se tomaron muestras representativas de las tabletas obtenidas con diferente rango de dureza y posteriormente se realizaron las pruebas físicas (peso, variación de peso, espesor, desintegración), mecánicas (friabilidad y dureza) y químicas (uniformidad de contenido y perfiles de disolución) a los comprimidos.

### 7.3.2 Evaluación de la velocidad de compresión

Se realizó la compresión de la mezcla en cada uno de los equipos y condiciones de velocidad de compresión descritas en la siguiente tabla:

**Tabla 6. Velocidad de los equipos de compresión**

Equipo	Capacidad de Producción (Tab/hora)	Velocidad de compresión		Características críticas del comprimido evaluadas
		Nivel de velocidad	Tab/ minuto por punzón	
Tableteadora Monopunzonica Stokes F 18	1.200 - 5100	1	20	Peso (Promedio y variación) Dureza Friabilidad Uniformidad de contenido Tiempo de desintegración Perfil de disolución
		2	35	
		3	50	
		4	75	
		5	80	
Tableteadora Monopunzonica SC2	6.000	Único	115	

Se tomaron muestras representativas de las tabletas obtenidas en las diferentes condiciones de operación de velocidad de compresión requeridas y se evaluaron las características críticas de calidad de los comprimidos indicadas en la tabla anterior.

### 7.3.3 Evaluación del mecanismo de compresión

Con el objeto de determinar el efecto que tiene el mecanismo de operación intrínseco que tienen los equipos de compresión, la mezcla se comprimó en tres tableteadoras, una excéntrica y dos rotativas de acuerdo a lo indicado en la siguiente tabla:



**Tabla 7. Equipos y mecanismo de compresión**

Equipo	Tipo de Tableteadora	Mecanismo de compresión	Características críticas del comprimido evaluadas
Tableteadora Monopunzonica Stokes F 18	Excéntrica	Alimentación por gravedad con variador de velocidad para la compresión	Peso (Promedio y variación) Dureza Friabilidad Uniformidad de contenido Tiempo de desintegración Perfil de disolución
Sejong Pharmatech MRC-S	Rotativa	Rotativa con sistema de alimentación. Aplica pre-compresión y presión principal. 47 Estaciones.	
Proton	Rotativa	Rotativa con sistema de alimentación. Aplica pre-compresión y presión principal. 8 Estaciones.	

Se tomaron muestras representativas de las tabletas obtenidas en cada equipo y se evaluaron las características críticas de calidad de los comprimidos indicadas en la tabla anterior.

#### **7.4 Elaboración de perfiles de disolución**

Se tomaron muestras de 6 tabletas obtenidas en cada uno de los tratamientos de los diseños experimentales propuestos y se procedió a realizar los perfiles de disolución en un disolutor con auto-mostrador y celda para lectura directa de las muestras al ultravioleta marca Vankel referencia VK700.

La disolución se realizó en vasos vidrio con 900 mL de medio de disolución preparado en HCl 0,1M y buffer de fosfatos a pH 5,8. La prueba de disolución en el medio se llevó a cabo a 37 °C teniendo en cuenta las condiciones definidas en la Farmacopea USP 38 y tomado una alícuota de la disolución a intervalos de 5 minutos durante 1 hora (12 en total).

Con los datos de concentración de activo liberado en función del tiempo se trazaron los perfiles de disolución para cada una de las tabletas evaluadas.

#### **7.5 Comparación de los perfiles**

Para determinar si la fuerza, la velocidad y el mecanismo de compresión tienen un efecto significativo en la cinética de disolución de las tabletas de furosemida, se realizó un análisis estadístico punto por punto en cada uno de los tiempos de muestreo del perfil de disolución.

La comparación se realizó calculando el factor de diferencia  $f_1$  y el factor de similitud  $f_2$ , entre los resultados de disolución de tabletas obtenidas en diferentes condiciones de fuerza, velocidad y mecanismo de compresión según el caso de estudio. La comparación también se realizó calculando la eficiencia de la disolución (ED) para cada perfil.

## 7.6 Análisis cinético

El análisis cinético de los perfiles obtenidos se realizó con ayuda del software KinetDS. Dicho análisis consistió en realizar un tratamiento matemático de los datos de los perfiles de disolución y determinar el modelo matemático que mejor se ajustó estadísticamente y que describió con mayor precisión la curva de liberación del fármaco.

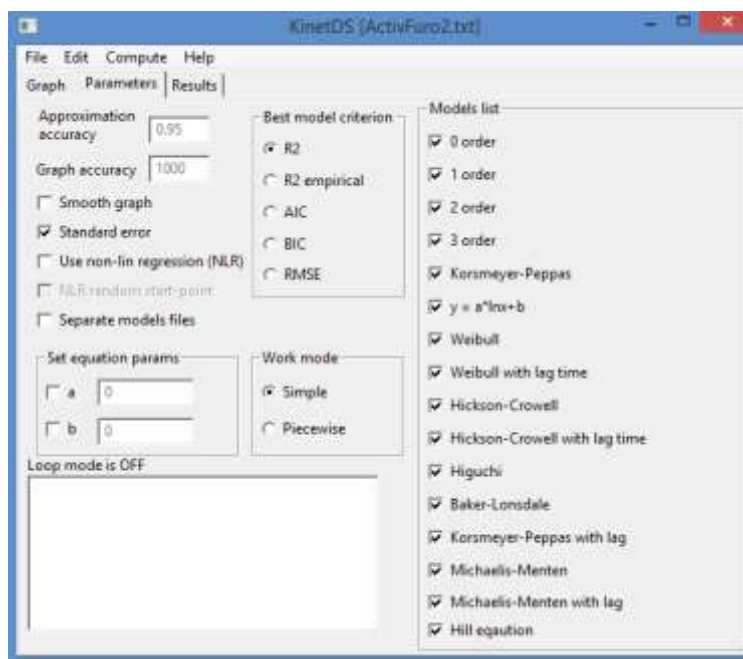


Figura 4. Ventana ajuste de modelo software KinetDS®

Con el software se calculó el coeficiente de correlación, los parámetros cinéticos de cada modelo y los estadísticos de prueba. La versión utilizada es académica, libre y sin carácter comercial.

## **7.7 Análisis térmico con DSC**

Para identificar cambios físicos en las tabletas obtenidas en las diferentes condiciones de fuerza, velocidad y mecanismo de compresión se tomaron muestras representativas e independientes del fármaco puro, la mezcla de fármaco con excipientes y de los comprimidos y se realizaron los perfiles calorimétricos. El rango de temperatura empleado fue desde 60°C hasta 300 °C con una rata de calentamiento de 10°C por minuto. Posteriormente se realizó un análisis comparativo de los termogramas obtenidos identificando posibles cambios térmicos.

## 8. RESULTADOS Y ANÁLISIS

### 8.1 Caracterización del principio activo

Se realizaron las pruebas indicadas en la farmacopea USP 38 para verificar la identidad, la pureza de la furosemida y también pruebas adicionales que permitieron confirmar o interpretar los resultados obtenidos con las tabletas elaboradas bajo las diferentes condiciones del estudio.

#### 8.1.1 Identificación

Aspecto: Polvo cristalino de color blanco a ligeramente amarillo con tendencia a formar aglomerados.

##### 8.1.1.1 Espectrofotometría al infrarrojo

El espectro FTIR del estándar USP y de la muestra de Furosemida presentan las bandas características en el rango de  $1800-400\text{ cm}^{-1}$  y se observa una excelente correlación al comparar los dos espectros. Se destaca la banda a  $1670\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al grupo carbonilo y las bandas para las sulfonamidas en el rango entre  $1390-1290\text{ cm}^{-1}$ .

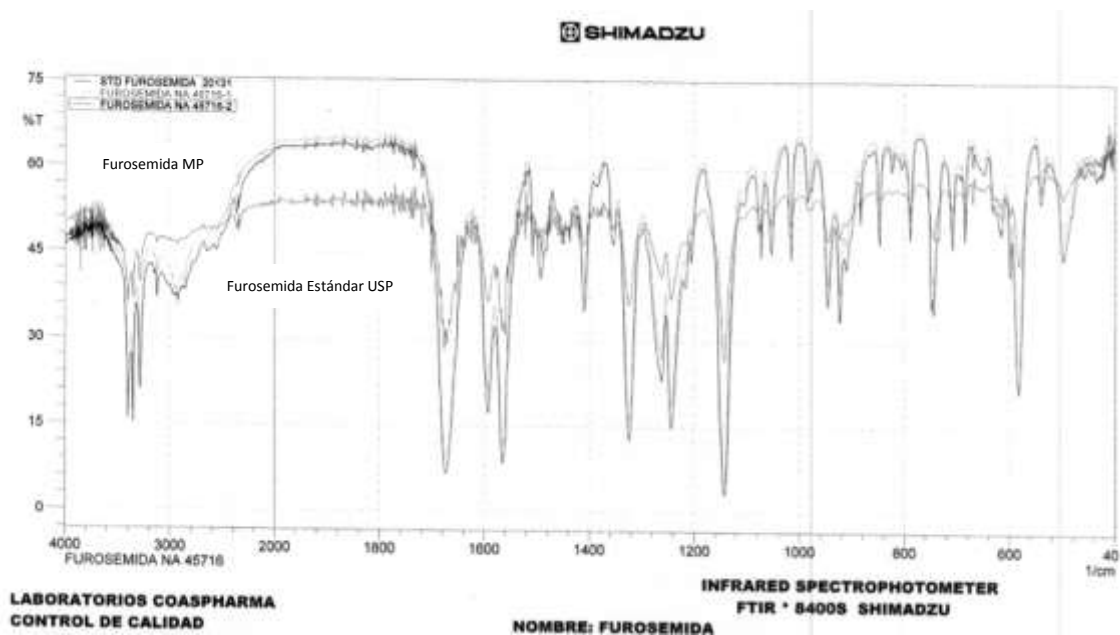


Figura 5. Espectro FTIR Furosemida estándar USP y materia prima

##### 8.1.1.2 Punto de fusión

La materia prima funde a  $221\text{ °C}$  cumpliendo con el resultado esperado para esta constante física.

### 8.1.1.3 Análisis térmico

El termograma de la materia prima y del estándar USP presentan el mismo perfil calorimétrico con un pico característico alrededor de los 221°C correspondiente a la fusión con descomposición (reacción exotérmica) de los cristales de furosemdida, evento térmico característico de este activo (Rakesh P Patel, 2008). Al integrar el área bajo la curva del pico se obtuvo un valor normalizado de 101,27 J/g. (Blossom, P. 2002).

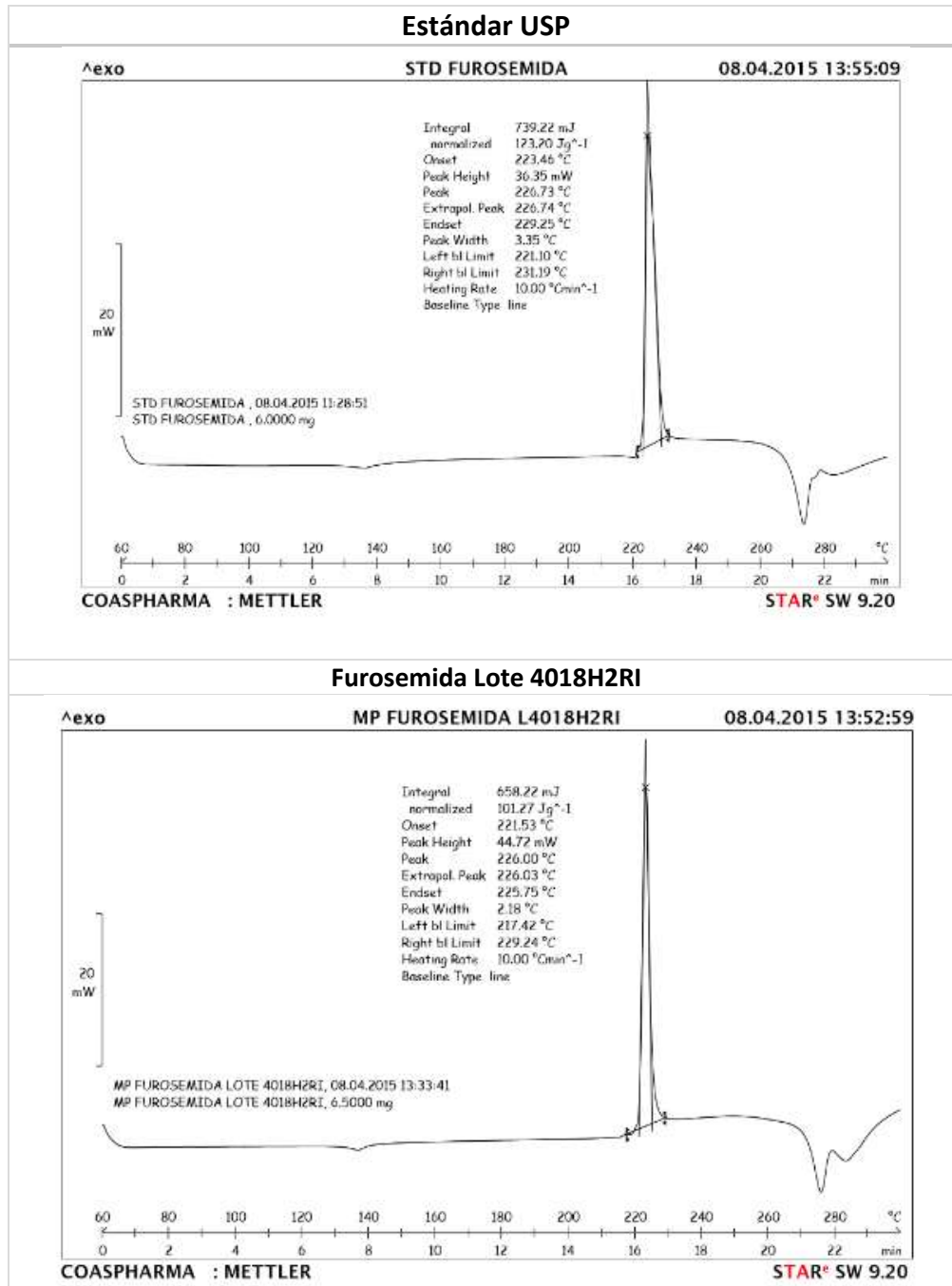


Figura 6. DSC Furosemda estándar USP y materia prima

#### 8.1.1.4 Caracterización morfológica

Por medio del microscopio electrónico de barrido (SEM) se pudo evidenciar que el principio activo presenta cristales en forma de agujas gruesas (acicular) y que el tamaño oscila entre las 5 y las 30 micras.

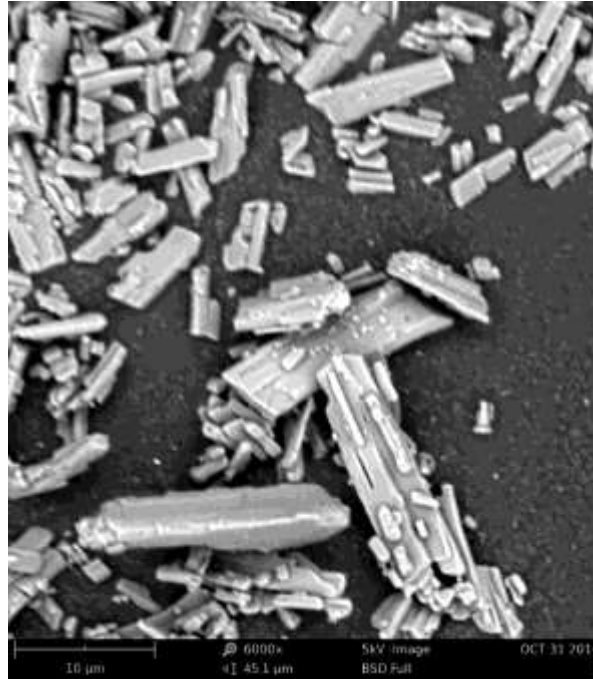


Figura 7. SEM Cristales de Furosemida

#### 8.1.2 Pureza del activo

Se cuantifico el activo por cromatografía líquida de alta eficiencia encontrando una pureza del 102% con un RSD del 1,4% entre muestras.

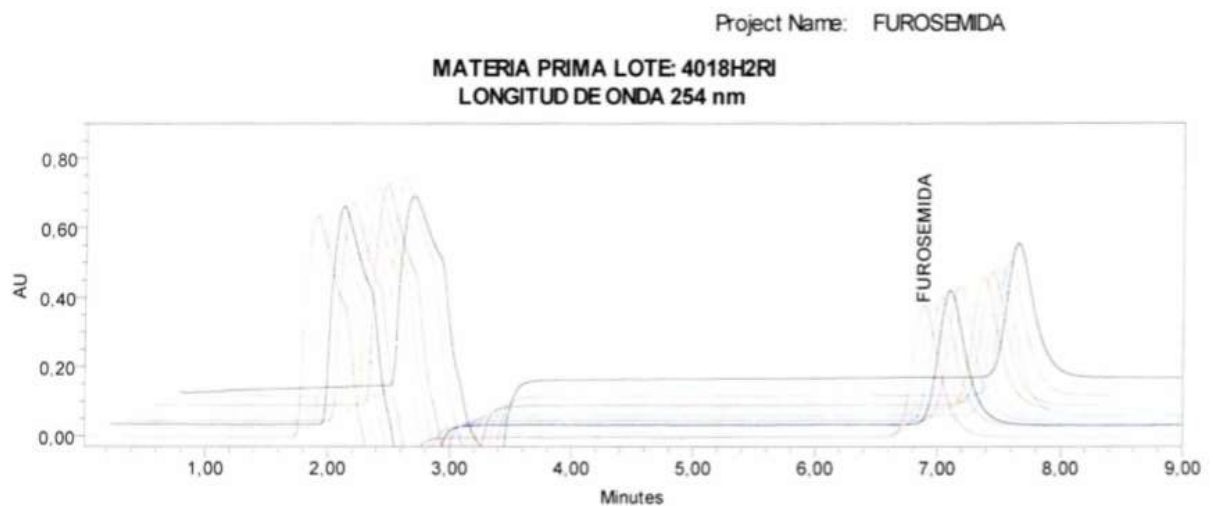


Figura 8. Valoración Furosemida materia prima por HPLC

### 8.1.3 Caracterización del polvo

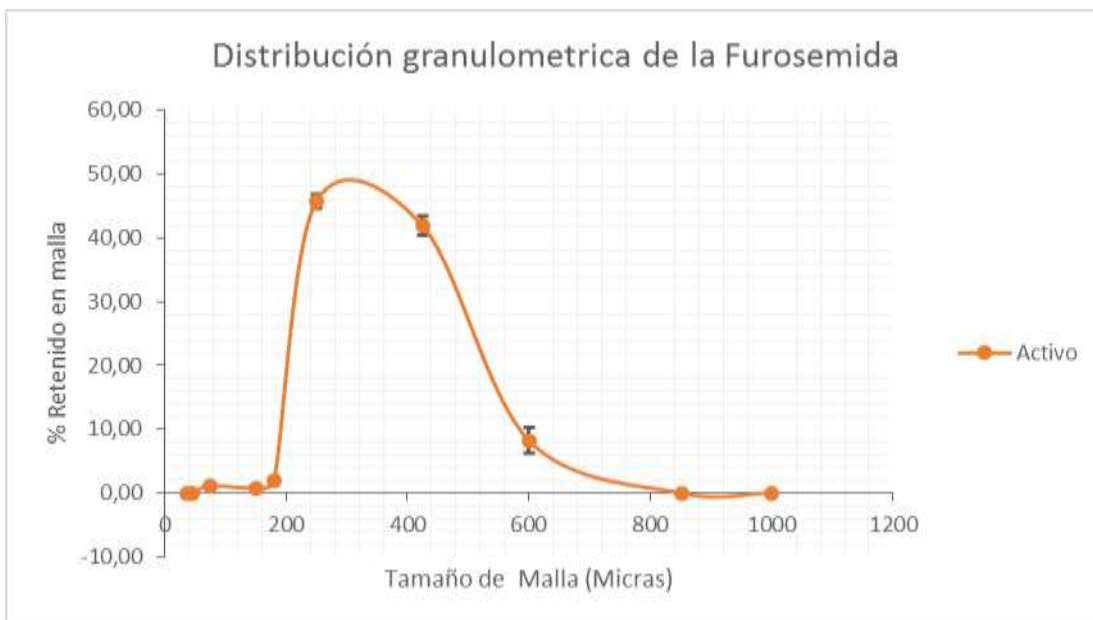
#### 8.1.3.1 Determinación del tamaño de partícula por el método de los tamices

Se realizó la determinación de la distribución del tamaño de partícula del fármaco por triplicado y los resultados se presentan en la siguiente tabla:

**Tabla 8. Distribución del tamaño de partícula de la Furosemida**

Micras	% Activo Retenido				
	Determinación 1	Determinación 2	Determinación 3	Promedio	Deseviación estándar
1000	0,01	0,05	0,06	0,04	0,03
852	0,01	0,03	0,01	0,02	0,01
600	8,79	6,08	9,90	8,26	1,97
425	42,56	42,81	40,04	41,80	1,53
<b>250</b>	<b>44,60</b>	<b>46,71</b>	<b>45,68</b>	<b>45,66</b>	<b>1,06</b>
180	1,44	2,46	1,86	1,92	0,51
150	0,81	0,66	0,98	0,82	0,16
75	1,28	0,88	1,32	1,16	0,24
45	0,05	0,03	0,03	0,04	0,01
38	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Fondo	0,01	0,04	0,05		

De acuerdo al análisis granulométrico realizado en la batería de tamices el 90% de las partículas del activo son retenidas en las mallas de 250 y 600 micras. Lo anterior se puede observar en la siguiente figura



**Figura 9. Distribución granulométrica Furosemida materia prima**

Con los datos tabulados se calculó el diámetro medio de partícula (DM) el cual se determinó con la expresión  $DM = 1 / (\text{suma (fracción } i/D_i))$ . De esta forma el diámetro medio de la furosemida obtenido fue de 3.05 micras. Este valor es inferior, al obtenido por SEM, pero puede ser más representativo teniendo en cuenta que el tamaño de la muestra utilizado en el análisis es mucho mayor.

### 8.1.3.2 Propiedades de flujo y compresibilidad del activo

Los resultados de las pruebas de ángulo de reposo, densidades aparente, apisonada e índice de compresibilidad se presentan en la siguiente tabla:

**Tabla 9. Propiedades de flujo y compresibilidad de la Furosemida**

Propiedad	Resultado	Concepto según USP 38
Angulo de Reposo	42,46	Aceptable – Puede demorarse.
Densidad Aparente	0,2536 g/mL	Fluidez muy pobre
Densidad Apisonada	0,3965 g/mL	
Índice de Compresibilidad	36	

Aunque la materia prima cumple con todos los criterios de calidad establecidos por la farmacopea USP 38; las características del polvo evidencian que el fármaco no tiene buena compresibilidad y regular fluidez, razón por la cual para la fabricación de tabletas se requiere el uso de excipientes que mejoren estas dos características en el proceso de compresión.

## 8.2 Caracterización de la mezcla

Se realizó la mezcla del activo y los excipientes en las proporciones indicadas en la siguiente tabla:

**Tabla 10. Composición porcentual de la mezcla de Furosemida con los excipientes**

Ingrediente	Categoría	% Utilizado
Furosemida	Principio activo	20%
Ludipress	Diluyente	78%
Estearato de Magnesio	Lubricante	2%



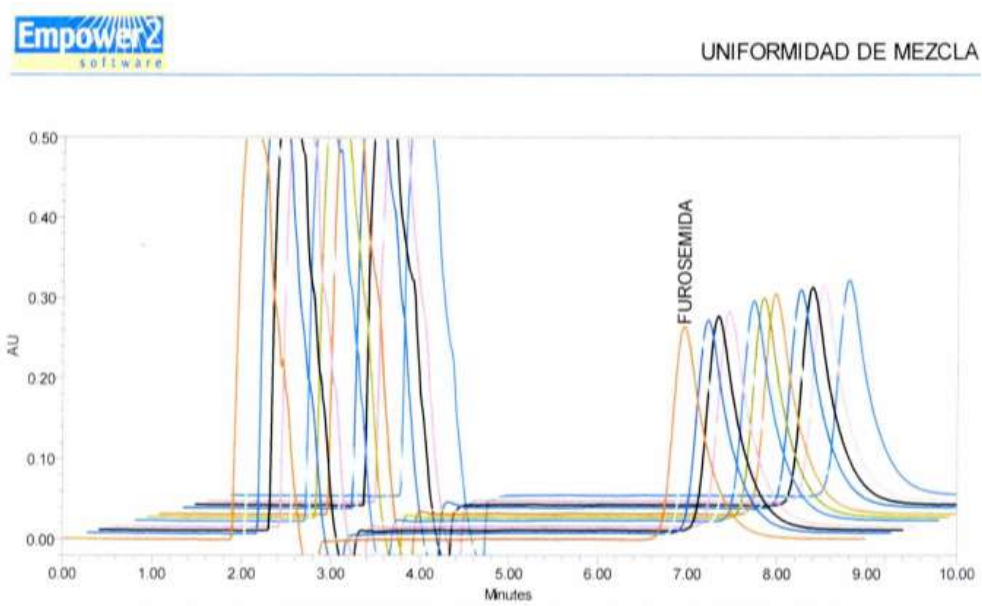
La formulación utilizada está conformada por el mínimo de número de ingredientes necesarios para la fabricación de tabletas de compresión directa como son el activo, el diluyente y un lubricante y fue tomada como base del trabajo realizado por G. Van Der Watt y M de Villers (1995).

### 8.2.1 Uniformidad de mezcla

La uniformidad de la mezcla se determinó por HPLC cuantificando el contenido de activo en cinco puntos diferentes del mezclador, encontrando los siguientes resultados:

**Tabla 11. Resultados uniformidad de mezcla**

	Contenido de activo en la mezcla (%)
Punto 1	104,3
Punto 2	97,6
Punto 3	96,3
Punto 4	94,1
Punto 5	95,4
Promedio	97,5
Desviación estándar	4,5
RSD (%)	4,62



**Figura 10. Determinación de la uniformidad de mezcla por HPLC**

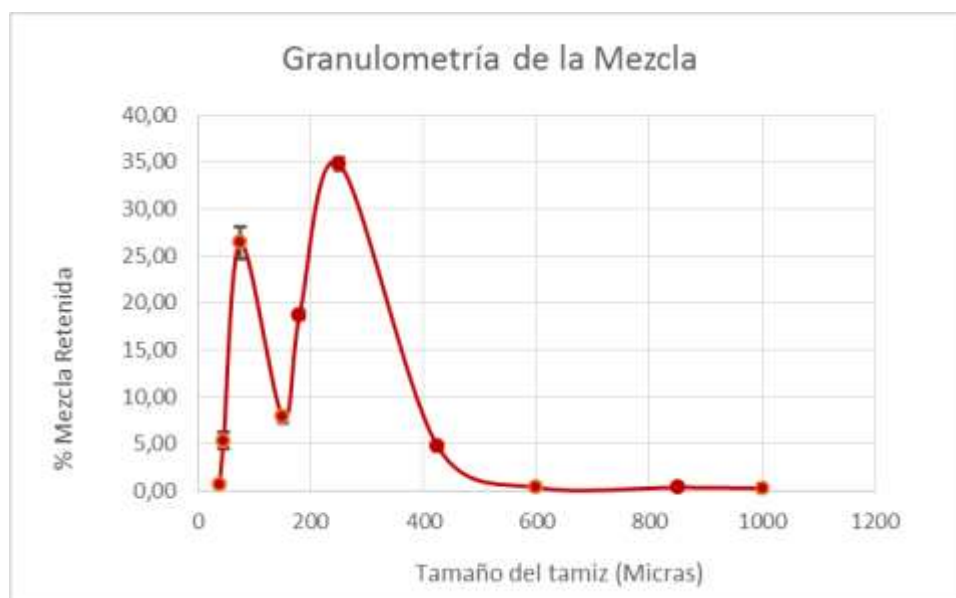
### 8.2.2 Determinación del tamaño de partícula por el método de los tamices

La distribución de la mezcla sometida a tamización se presenta en la siguiente tabla:

**Tabla 12. Distribución del tamaño de partícula de la mezcla**

Micras	% Mezcla Retenida				
	Determinación 1	Determinación 2	Determinación 3	Promedio	Deseviación estándar
1000	0,43	0,24	0,22	0,30	0,12
852	0,42	0,39	0,35	0,39	0,04
600	0,36	0,38	0,36	0,37	0,01
425	5,13	4,36	4,66	4,72	0,39
250	33,96	35,18	35,26	34,80	0,73
180	19,24	18,35	18,59	18,73	0,46
150	7,19	7,98	8,43	7,87	0,63
75	28,37	25,74	25,09	26,40	1,74
45	4,29	5,92	5,9	5,37	0,94
38	0,51	0,92	0,73	0,72	0,21
Fondo	0,15	0,09	0,07	0,07	

La distribución granulométrica de la mezcla muestra un comportamiento bimodal, el cual se atribuye a la diferencia en el tamaño de partícula entre la Furosemida y el Ludipress. Lo anterior se ilustra en la siguiente figura.



**Figura 11. Distribución granulométrica de la mezcla**

### 8.2.3 Índice de compresibilidad

Los resultados de las pruebas de ángulo de reposo, densidades aparente, apisonada e índice de compresibilidad de la mezcla de activo y excipientes se presentan en la siguiente tabla:

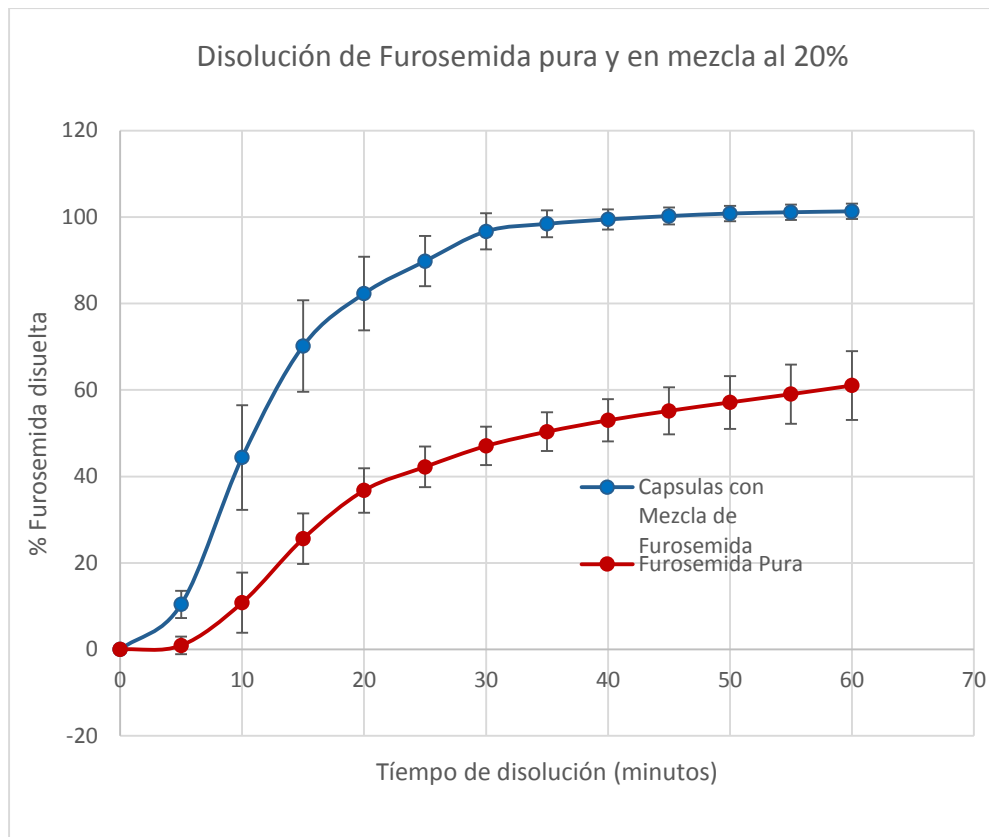
**Tabla 13. Propiedades de flujo y compresibilidad de la Furosemida**

Propiedad	Resultado	Concepto
Angulo de Reposo	44°	Aceptable, puede ser necesario agitar o someter a vibración
Densidad Aparente	0,5580 g/mL	Fluidez Buena
Densidad Apisonada	0,6581 g/mL	
Índice de Compresibilidad	15	

Los resultados evidencian que la adición de Estearato de magnesio y Ludipres mejoran la fluidez y la compresibilidad del activo. De acuerdo a Van der Watt y M de Villers (1995) la Furosemida debe estar en proporciones inferiores al 35% utilizando estos dos excipientes para que su compresión sea viable. La formulación seleccionada contiene una carga del 20% de activo y con estos resultados se predice un buen desempeño durante el proceso de compresión.

### 8.2.4 Evaluación del efecto de los excipientes en la disolución: Disolución del activo puro y de la mezcla con excipientes sin comprimir.

Encapsulando manualmente y por separado el activo puro (furosemida) y la mezcla de activo con excipientes, se anuló el efecto neto de la compresión sobre la disolución del activo, se cuantificó la cantidad de fármaco liberado en las capsulas y se obtuvieron los siguientes resultados:



**Figura 12. Disolución Furosemida pura y en mezcla sin comprimir**

Los perfiles muestran que en las condiciones de disolución establecidas en la Farmacopea USP 38, la furosemida pura encapsulada se disuelve solamente hasta un 60% en una hora, es decir, que se hace necesario la inclusión de excipientes en la formulación para cumplir con el criterio de calidad de mínimo una liberación del 85% del fármaco en dicho tiempo. Por otro lado, se observa que los excipientes seleccionados contribuyen de manera positiva a alcanzar dicha especificación, garantizando la disolución del 100% del fármaco después de 40 minutos.

Al analizar las barras de error, desviación estándar asociada a los datos en cada uno de los tiempos de muestreo, se observó que para el caso del activo puro la variación se mantiene entre el 2 y el 8% con una tendencia a incrementarse con el tiempo, mientras que en la mezcla aunque llega a ser del 10% a los 10 minutos de disolución, esta se va reduciendo en la medida que el proceso de disolución se va dando. Lo anterior también se atribuye al efecto desintegrante del Ludipress.

## 8.2.5 Calorimetría diferencial de Barrido

Los termogramas de cada uno de los excipientes utilizados de manera individual y de la mezcla de estos con el activo se presentan en las siguientes gráficas:

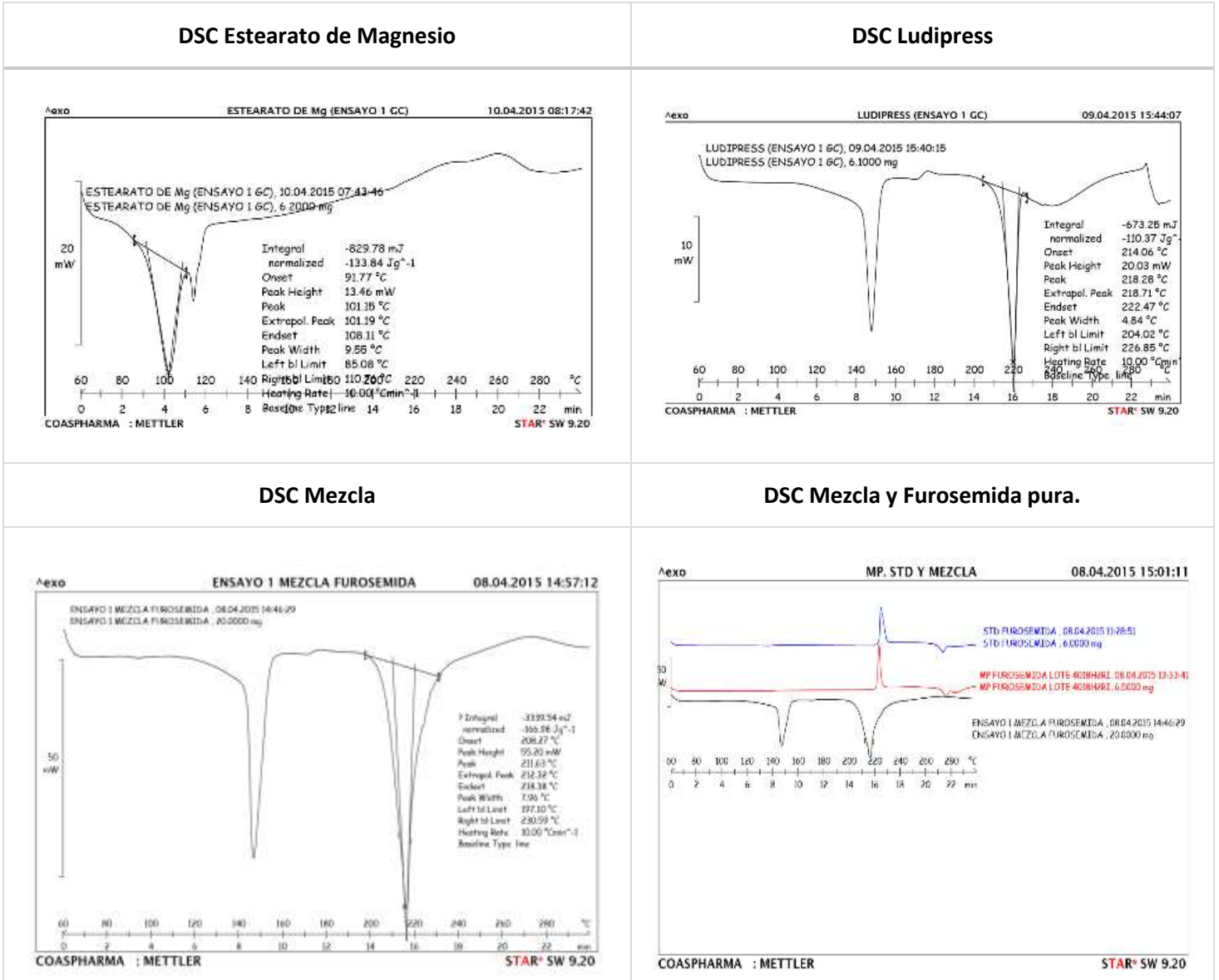


Figura 13. Calorimetría diferencial de barrido de los excipientes y de la mezcla

Al realizar el comparativo de los termogramas de cada uno de los ingredientes de la mezcla de manera individual y combinados podemos observar que el Ludipress puro presenta dos picos característicos a 143 y 214 °C. Los dos picos corresponden a reacciones endotérmicas, el segundo de ellos, relacionado con la fusión con descomposición de la lactosa contenida en el Ludipress, muy cercano al pico de la fusión con descomposición de la furosemda a

221 °C (reacción exotérmica en este caso). Sin embargo, al entrar en contacto fármaco y excipiente en la mezcla y someterla al DSC se observó que a 208°C se presenta un evento térmico diferente (reacción endotérmica con menor entalpia) resultante de la fusión de estos dos ingredientes. Los valores normalizados de las entalpias se presentan en la siguiente tabla.

**Tabla 14. Entalpias de ingredientes puros y en la mezcla**

Ingrediente	Temperatura (On set)	Tipo de Reacción	$\Delta H$	Valor normalizado (Jul/g)
Furosemida	221 °C	Exotérmica	(+)	101,3 +/- 0,5
Ludipress	214° C	Endotérmica	(-)	110,4 +/- 0,4
Mezcla para compresión	208 °C	Endotérmica	(-)	166,9 +/- 0,6

Aunque el Estearato de magnesio también presenta un pico característico a los 91°C, en la mezcla este pico no se evidencia por la baja proporción en la que se encuentra en la mezcla (2%).

### 8.3 Compresión de la mezcla

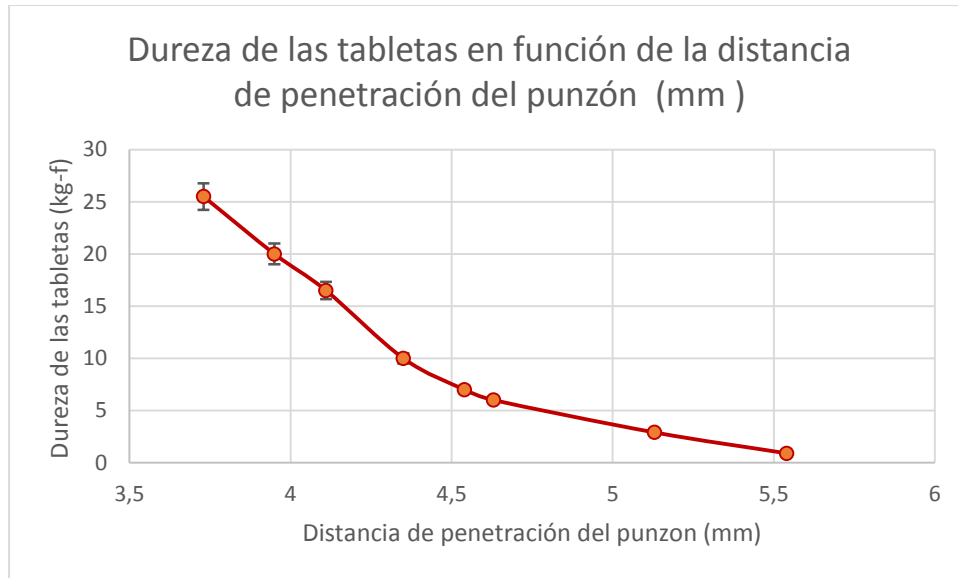
#### 8.3.1 Efecto de la fuerza de compresión

Utilizando el PLC de la tableteadora Sejong, se ajustó la distancia entre punzones en las etapas de pre-compresión y de compresión en cada caso para obtener los valores de dureza descritos en la siguiente tabla:

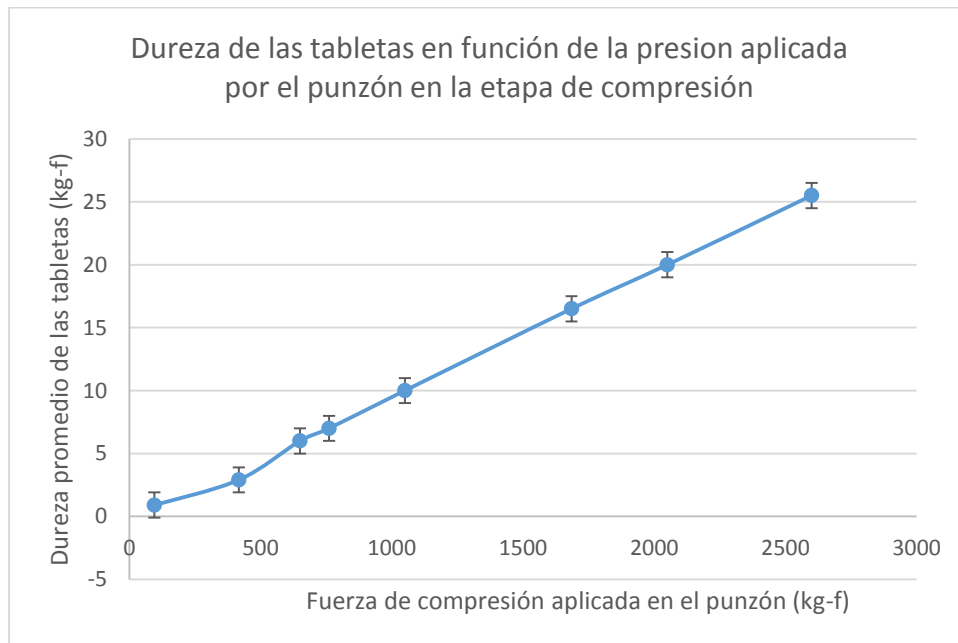
**Tabla 15. Ajuste de fuerza en pre-compresión y compresión**

Etapa de Pre- compresión			Etapa de Compresión				Dureza de las tabletas (Kg-f)
Penetración punzón inferior (mm)	Penetración punzón superior (mm)	Fuerza de Compresión	Penetración punzón superior (mm)	Distancia entre punzones (Penetración punzón inferior ) (mm)	Fuerza de compresión		
					(kg-f)	(kN)	
6,73	0,89	160-200 kg-f	0,5	5,54	95	0,93	0.9
			0,5	5,13	417	4,09	2.9
			0,5	4,63	650	6,37	6
			0,5	4,54	761	7,46	7
			0,5	4,35	1050	10,3	10
			0,5	4,11	1685	16,5	16.5
			0,5	3,95	2050	20,1	20
			0,5	3,73	2600	25,5	25.5

Con estos datos se obtuvieron las gráficas de la dureza de las tabletas en función de la distancia de penetración del punzón y de la dureza de las tabletas en función de la fuerza de compresión principal.



**Figura 14. Dureza de las tabletas en función de la penetración del punzón**



**Figura 15. Dureza de las tabletas en función de la fuerza de compresión aplicada**

Lo anterior permite verificar la relación directa que existe entre la fuerza de compresión aplicada en el punzón y la dureza promedio obtenida en las tabletas (Figura 15). Puesto que todas las tableteadoras ajustan la fuerza aplicada variando la distancia entre los punzones, pero muchas de ellas tienen la limitante de no contar con sistemas para la medición directa de la fuerza de compresión, en el presente estudio, se determinó y se utilizó la dureza de las tabletas como una medida indirecta de la fuerza de compresión.

Durante la compresión se tomaron muestras representativas de las tabletas obtenidas con diferente rango de dureza y posteriormente se realizaron las pruebas físicas (peso, variación de peso, espesor), mecánicas (dureza, friabilidad y desintegración), y químicas (uniformidad de contenido y perfiles de disolución) a los comprimidos.

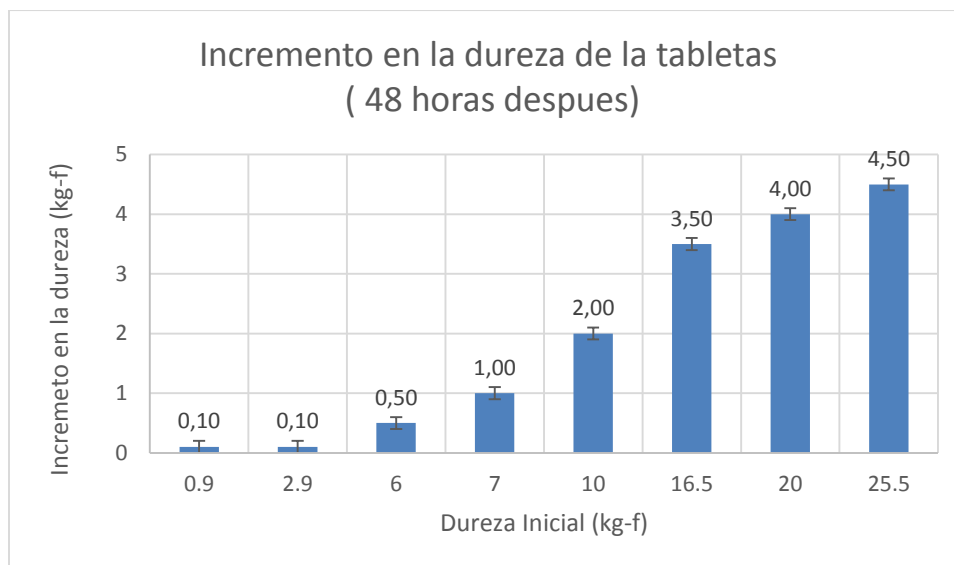
### 8.3.1.1 Pruebas Mecánicas:

**Dureza:** Se realizó la medición de la dureza de las tabletas recién comprimidas y a las 48 horas observándose un incremento en el valor obtenido inicialmente. Transcurridos 2 días la dureza de las tabletas se estabilizó obteniendo los siguientes valores:

**Tabla 16. Incremento en la dureza de las tabletas**

Dureza Inicial (kg-f)	Dureza final (kg-f)	Incremento en la dureza (kg-f)
0.9	1	0.1
2.9	3	0.1
6	6.5	0.5
7	8	1.0
10	12	2.0
16.5	20	3.5
20	24	4
25.5	30	4.5





**Figura 16. Incremento en la dureza de las tabletas**

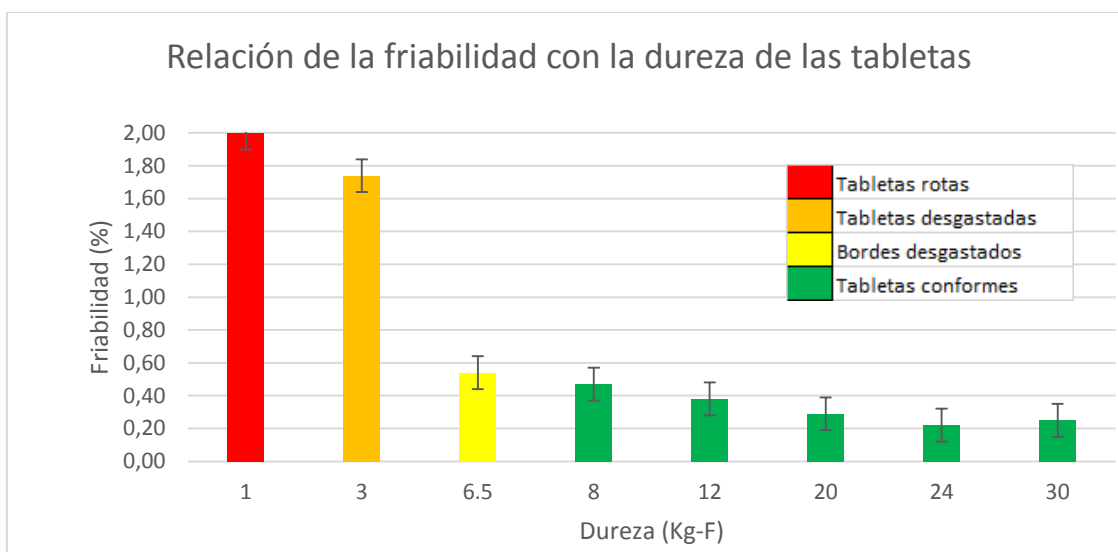
El aumento en la dureza de las tabletas durante las horas siguientes a la compresión, se observa con relativa frecuencia, y se atribuye a la ganancia de humedad de los comprimidos recién fabricados. La humedad incrementa la resistencia a la tracción y provoca la reducción en la variación de la densidad de la cama de polvo al interior de la tableta obteniéndose un sólido más compacto (Nokhodchi A., 2005). El efecto de la humedad del ambiente es mayor cuando las tabletas se obtienen por compresión directa (Javadzadeh Y., 2007). Este fenómeno se incrementa cuando la mezcla es sometida a una mayor fuerza de compresión pero finaliza una vez se alcanza la humedad de equilibrio.

**Friabilidad:**

Las tabletas obtenidas a diferentes niveles de fuerza de compresión fueron sometidas a la prueba de friabilidad obteniendo los siguientes resultados:

**Tabla 17. Friabilidad de las tabletas con diferente dureza**

Dureza de las Tabletadas (Kg-f)	Friabilidad (%)	Aspecto
1	2,00	Tabletas rotas
3	1,74	Tabletas desgastadas
6.5	0,54	Bordes desgastados
8	0,47	Aceptable
12	0,38	Aceptable
20	0,29	Aceptable
24	0,22	Aceptable
30	0,25	Aceptable



**Figura 17. Relación de la friabilidad con la dureza de las tabletas**

Para garantizar la integridad de las tabletas en el proceso de envase, empaque, transporte y almacenamiento se define trabajar con durezas superiores a los 8 kg-f, ya que tabletas con durezas inferiores presentarían problemas de calidad.

**Desintegración:**

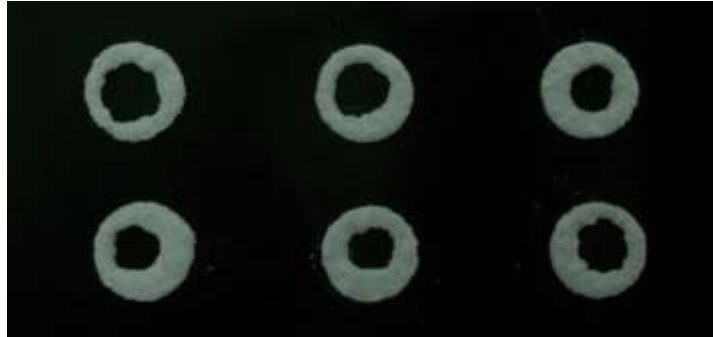
Se realizó la prueba de desintegración a las tabletas obtenidas con niveles de dureza superiores a los 8 kg-f

**Tabla 18. Desintegración de las tabletas con diferente dureza**

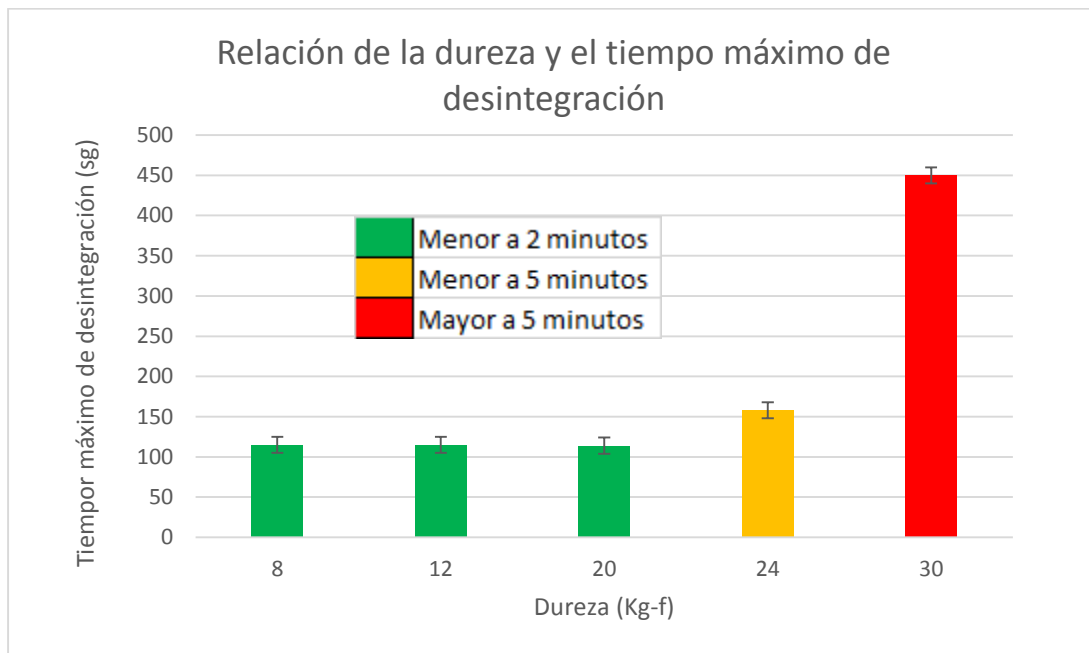
Dureza (Kg-f)	Tiempo máximo de desintegración (sg)	Tiempo máximo de desintegración
8	115	1 min y 55 sg
12	114	1 min y 54 sg
20	114	1 min y 54 sg
24	158	3 min y 38 sg
30	450	8 min y 34 sg

Teniendo en cuenta que las tabletas con dureza de 24 kg-f presentaron tiempos máximos de desintegración mayores a 2 minutos y las de 30 kg-f incluso mayores a 5 minutos se considera conveniente restringir la especificación de dureza a un máximo de 20 kg-f.

En la prueba de desintegración para las tabletas con dureza de 30 kg-f se observó que debido a la fuerza de compresión aplicada, el efecto desintegrante del Ludipress se ve reducido, de manera tal que las tabletas se desgastan lentamente formando aros y no se desintegran como tal.



**Figura 18. Formación de aros en la prueba de desintegración**



**Figura 19. Relación de la dureza y la desintegración de las tabletas**

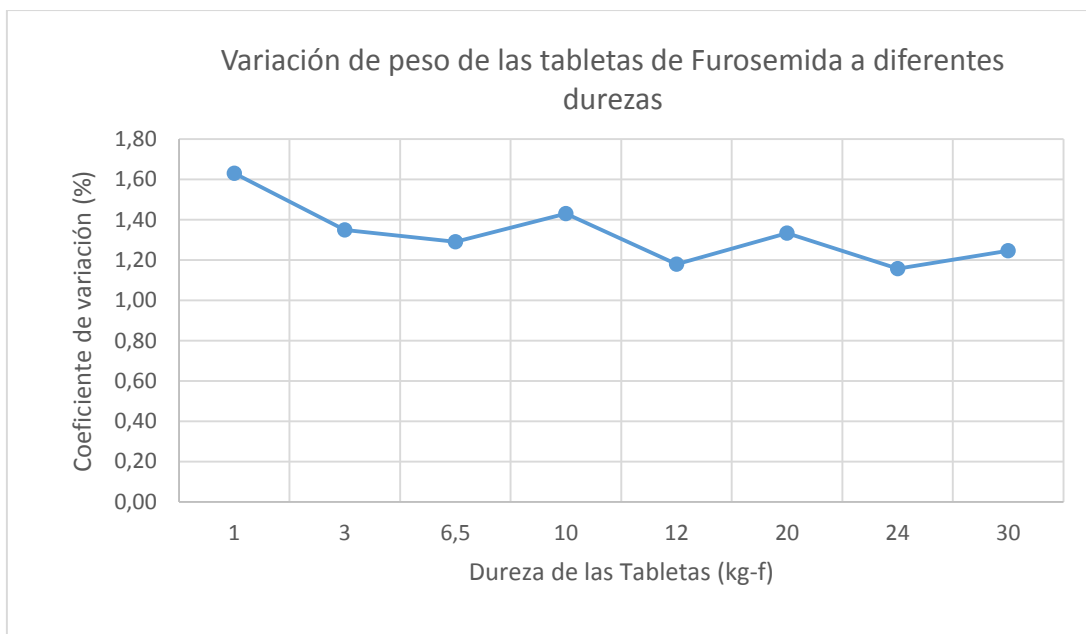
De acuerdo a los resultados anteriores se define establecer como especificación una dureza entre 8 y 20 kg-f para las tabletas, rango en el cual se obtiene una rápida desintegración.

### 8.3.1.2 Pruebas Físicas

Peso y coeficiente de variación del peso

**Tabla 19. Control de peso de los comprimidos obtenidos en tableteadora Sejong**

Consecutivo	Peso (mg)						
	Dureza						
	1 kg -F	3 kg-f	8 kg-f	12 kg-f	20 kg-f	24 kg-f	30 kg-F
Peso (mg)	Peso (mg)	Peso (mg)	Peso (mg)	Peso (mg)	Peso (mg)	Peso (mg)	Peso (mg)
1	99.2	102.6	98.6	100.2	102.2	99.8	100.0
2	96.1	99.2	97.9	96.8	101.1	96.4	100.7
3	99.2	101.8	97.5	102.4	104.1	98.5	99.0
4	101.2	99.2	99.4	100.3	101.8	99.8	97.1
5	100.6	100.7	100.2	99.8	100.5	99.8	98.5
6	99.6	102.2	98.8	100.2	102.2	101.5	98.3
7	99.2	101.7	97.7	99.4	99.4	100.3	96.2
8	100.0	102.0	99.4	98.5	100.2	99.8	97.9
9	100.2	98.6	101.1	99.2	100.5	99.0	100.0
10	99.4	100.5	98.6	100.3	99.8	100.3	96.4
11	102.1	101.1	98.8	102.0	102.8	98.8	100.0
12	101.2	100.7	100.2	100.7	100.9	100.7	100.2
13	97.3	101.1	102.6	99.4	100.5	101.7	99.2
14	100.2	100.0	98.5	97.3	100.3	98.3	98.8
15	101.0	102.0	98.6	100.2	99.0	99.8	99.4
16	98.8	100.0	100.5	102.2	103.2	100.5	99.0
17	97.5	104.1	100.3	99.6	100.7	99.8	98.8
18	103.1	100.3	101.3	99.4	100.2	99.6	99.4
19	100.0	102.2	99.6	101.1	100.0	99.8	97.3
20	99.2	102.2	99.8	99.4	102.0	100.2	98.1
Promedio	99.8	101.1	99.5	99.9	101.1	99.7	98.7
Coeficiente de Variación	1.64%	1.35%	1.29%	1.43%	1.33%	1.16%	1.25%



**Figura 20 Variación de peso de las tabletas a diferentes durezas**

El coeficiente de variación de las tabletas obtenidas a diferentes fuerzas de compresión se mantiene por debajo del 1.8% en todos los casos.

### 8.3.1.3 Pruebas fisicoquímicas

Valoración y uniformidad de contenido: Una muestra representativa de 10 tabletas de diferente dureza comprimidas en la tableteadora Sejong se valoraron por HPLC, se determinó la uniformidad de contenido calculando el RSD y se obtuvieron los siguientes resultados.

**Tabla 20. Contenido de Furosemida en comprimidos obtenidos en tableteadora Sejong**

Dureza (kg-f)	Contenido de Furosemida (%)	RSD (%)
1,0	99,3	2,4
3,0	99,8	3,5
6,5	99,7	2,8
8,0	101,2	2,9
10	100,1	2,7
12	98,6	3,4
20	100,4	3,2
24	100,1	3,4
30	100,9	2,8

Puesto que las tabletas cumplen con los criterios de valoración y uniformidad establecidos en la Farmacopea, se procede a realizar la prueba de disolución.

Disolución: Para evaluar el efecto de la fuerza de compresión en la disolución del principio activo se tomaron muestras de tabletas con durezas de 1 kg-f, 3 kg-f, 6,5 kg-f, 8 kg-f, 12 y 20kg-f y se realizaron los correspondientes perfiles de disolución. La siguiente tabla resume los resultados obtenidos en cada tiempo de muestreo y la desviación estándar asociada a la medición realizada en los seis vasos del disolutor.

**Tabla 21. Furosemida liberada (%) en tabletas obtenidas a diferentes fuerzas de compresión**

	Tiempo de Disolución (minutos)													Dureza Final
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	
% F	0,0	44,4	74,2	87,4	93,7	95,7	98,3	98,8	98,8	98,9	99,2	99,4	99,4	1 kg-f
$\sigma$	0	12,80	13,75	9,84	6,44	5,93	4,58	4,55	4,55	4,55	4,60	4,61	4,61	
% F	0,0	43,5	70,9	84,9	93,1	96,0	97,6	97,6	97,6	97,6	97,6	97,7	97,7	3 kg-f
$\sigma$	0	3,76	4,60	4,68	3,72	2,64	2,26	2,26	2,26	2,26	2,26	2,26	2,26	
% F	0,0	42,1	72,0	85,3	91,3	93,6	94,3	94,6	94,9	95,1	95,3	95,5	95,5	6,5 kg-f
$\sigma$	0	3,89	5,77	4,40	2,79	1,80	1,56	1,48	1,45	1,49	1,50	1,53	1,57	
% F	0,0	54,6	84,6	94,9	98,1	99,1	99,8	97,9	97,9	97,9	98,0	98,2	98,2	8 kg-f
$\Sigma$	0	7,74	2,12	0,87	0,77	0,89	0,98	0,98	1,07	1,06	1,09	1,09	1,12	
% F	0,0	58,9	83,8	93,8	95,1	98,1	98,5	98,9	99,1	99,3	99,5	99,6	99,8	12 kg-f
$\Sigma$	0	6,04	2,32	1,49	2,08	1,44	1,30	1,25	1,29	1,27	1,29	1,28	1,24	
% F	0,0	45,2	83,5	95,9	99,7	101,0	102,3	102,4	102,5	102,5	102,6	102,6	102,7	20 kg-f
$\Sigma$	0	5,53	3,73	2,12	1,41	1,47	1,86	1,80	1,78	1,76	1,76	1,73	1,76	

Donde

%F: Porcentaje de Furosemida disuelta

$\sigma$ : Desviación estándar

Al graficar los resultados se obtienen los siguientes perfiles de disolución:

Perfiles de Disolución de Tabletas obtenidas a diferentes fuerzas de compresión

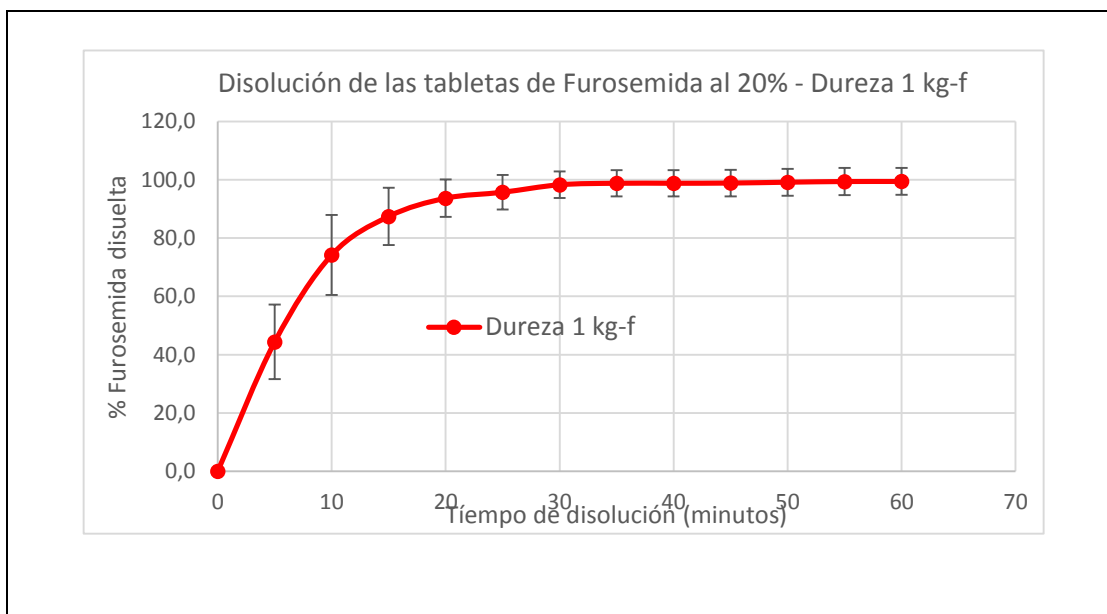


Figura 21. Disolución de las tabletas de Furosemida al 20% - Dureza 1 kg-f

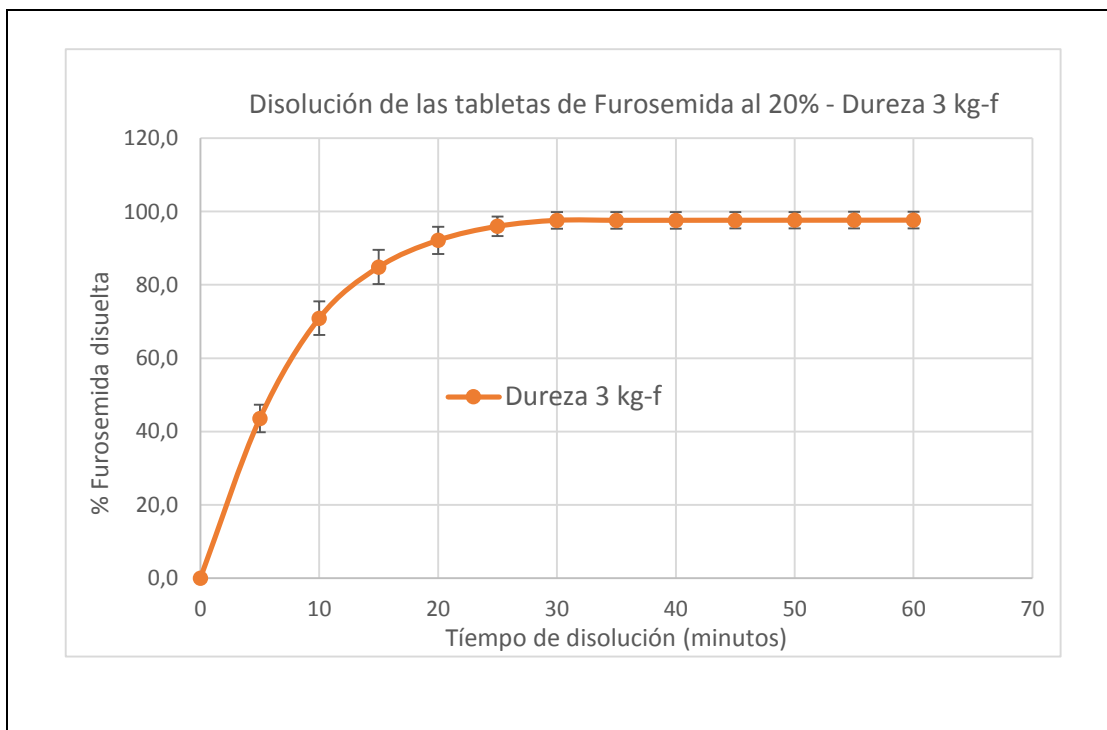
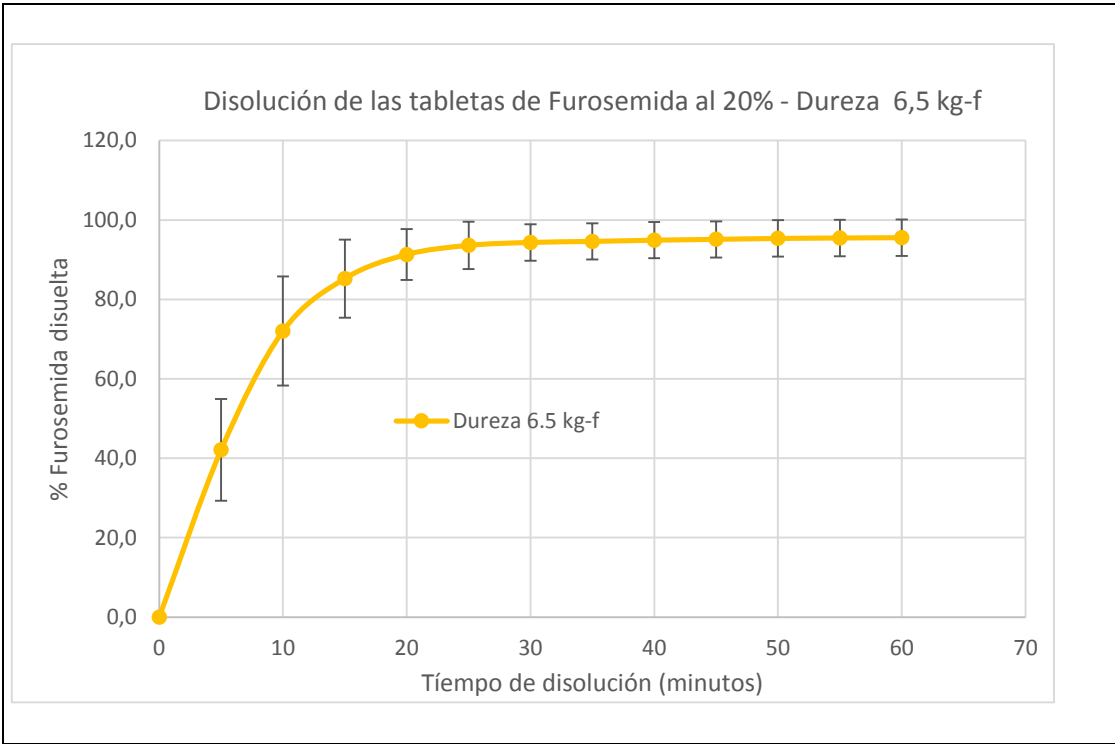
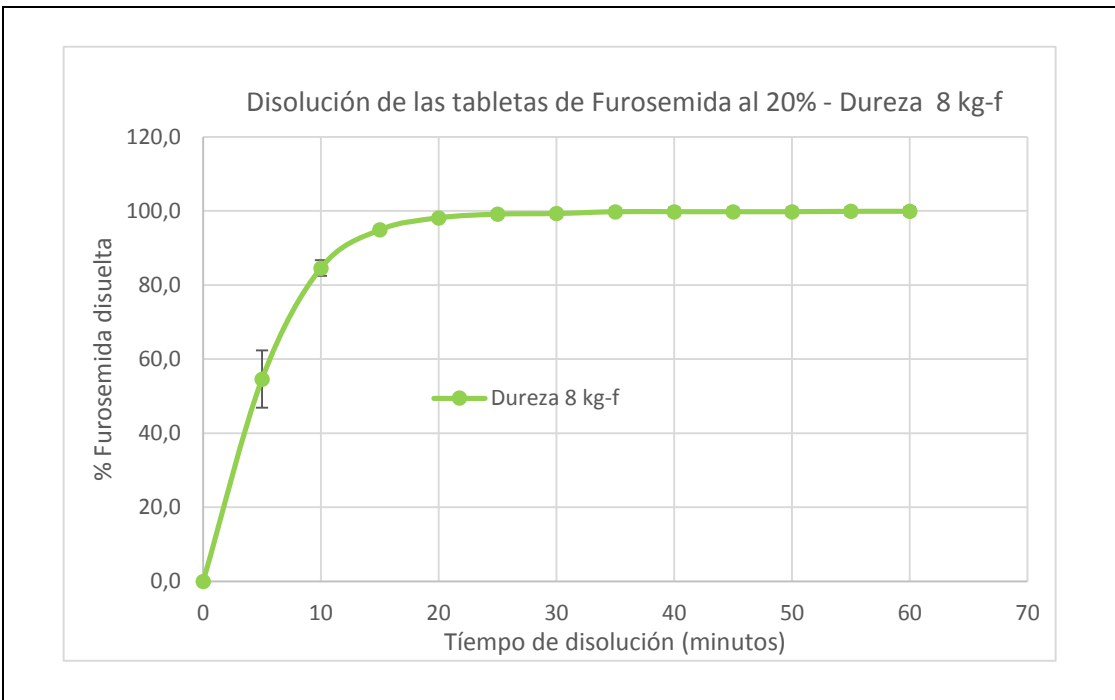


Figura 22. Disolución de las tabletas de Furosemida al 20% - Dureza 3 kg-f

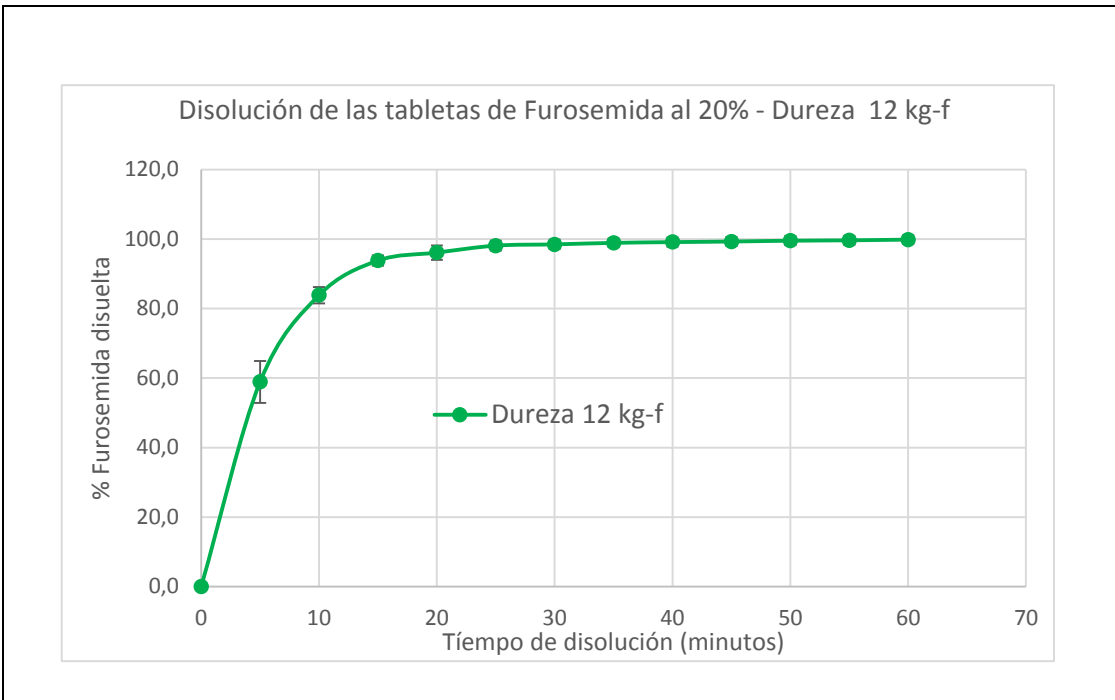


**Figura 23. Disolución de las tabletas de Furosemida al 20% - Dureza 6,5 kg-f**

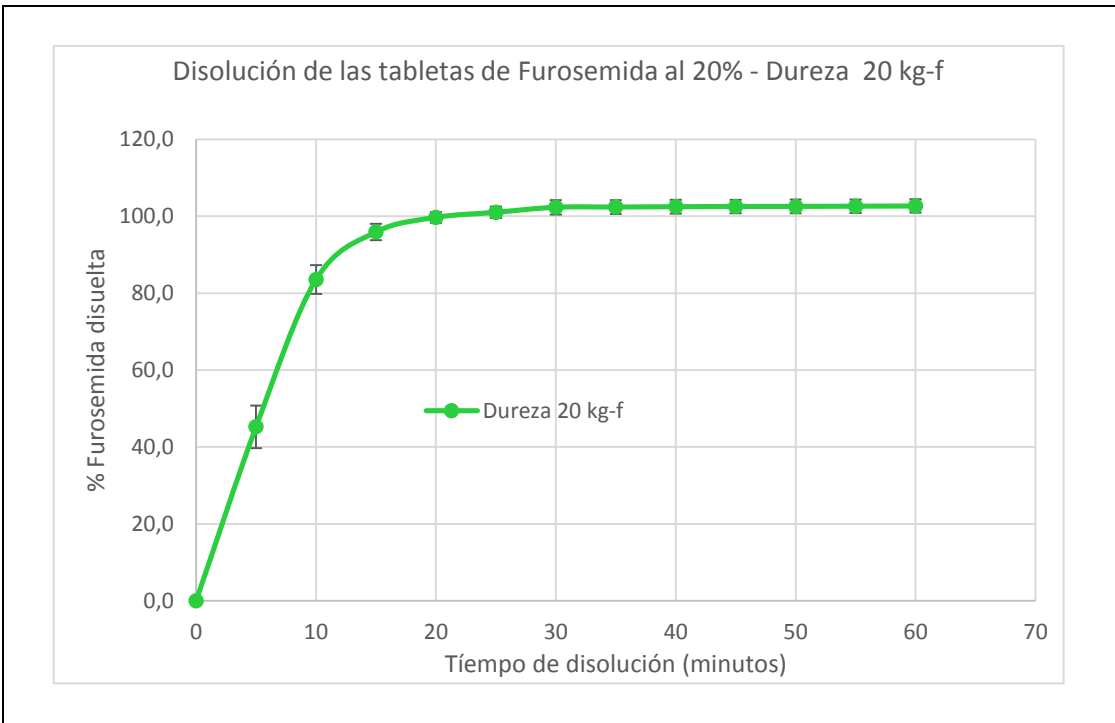


**Figura 24. Disolución de las tabletas de Furosemida al 20% - Dureza 8 kg-f**





**Figura 25. Disolución de las tabletas de Furosemida al 20% - Dureza 12 kg-f**



**Figura 26. Disolución de las tabletas de Furosemida al 20% - Dureza 20 kg-f**

Los perfiles obtenidos evidencian que la cantidad de fármaco disuelto es superior al 80% en los primeros 20 minutos de la disolución. Adicionalmente se evidencia que la mayor dispersión de los datos se presenta en los primeros 10 minutos, donde el proceso de desintegración se lleva a cabo. Dicha dispersión se ilustra por medio de la desviación estándar como barras asociadas a cada tiempo de muestreo.

Es importante tener en cuenta que a fuerzas de compresión menores a 20 kg-f el proceso de desintegración causa la explosión de la tableta en gránulos que se disolvieron de manera aleatoria mientras que cuando la fuerza de compresión fue de 30 kg-f las tabletas no se desintegraron como tal, sino que se fueron desgastando lentamente y de manera uniforme, es decir que la liberación del fármaco fue sostenida en el tiempo.

Al comparar los datos de disolución en las tabletas con diferente dureza se evidencia que la mayor variabilidad se presenta cuando se trabaja con fuerzas de compresión tales que la dureza final de las tabletas es menor a los 8 kg-f. Lo anterior confirma lo observado en las pruebas de desintegración, de manera tal que el rango de operación definido para la dureza de las tabletas es de 8 a 20 kg-f, rango en el cual se satisfacen las especificaciones mecánicas de las tabletas y se alcanza con seguridad la liberación del activo.

### **8.3.2 Efecto de la velocidad de compresión**

Una vez definida la especificación de dureza se procedió a evaluar el efecto de la velocidad de compresión sobre las propiedades mecánicas, físicas y químicas de las tabletas de furosemida. Para ello la mezcla se comprimió en la tableteadora Stokes F8 que tiene la particularidad de realizar la compresión en 5 niveles de velocidad y en la tableteadora excéntrica SC2 que tiene una capacidad de producción de 115 tabletas por minuto. En todos los casos la dureza se controló durante el proceso, manteniéndola en un rango entre 8 y 20 kg-f.

#### **8.3.2.1 Pruebas Físicas**

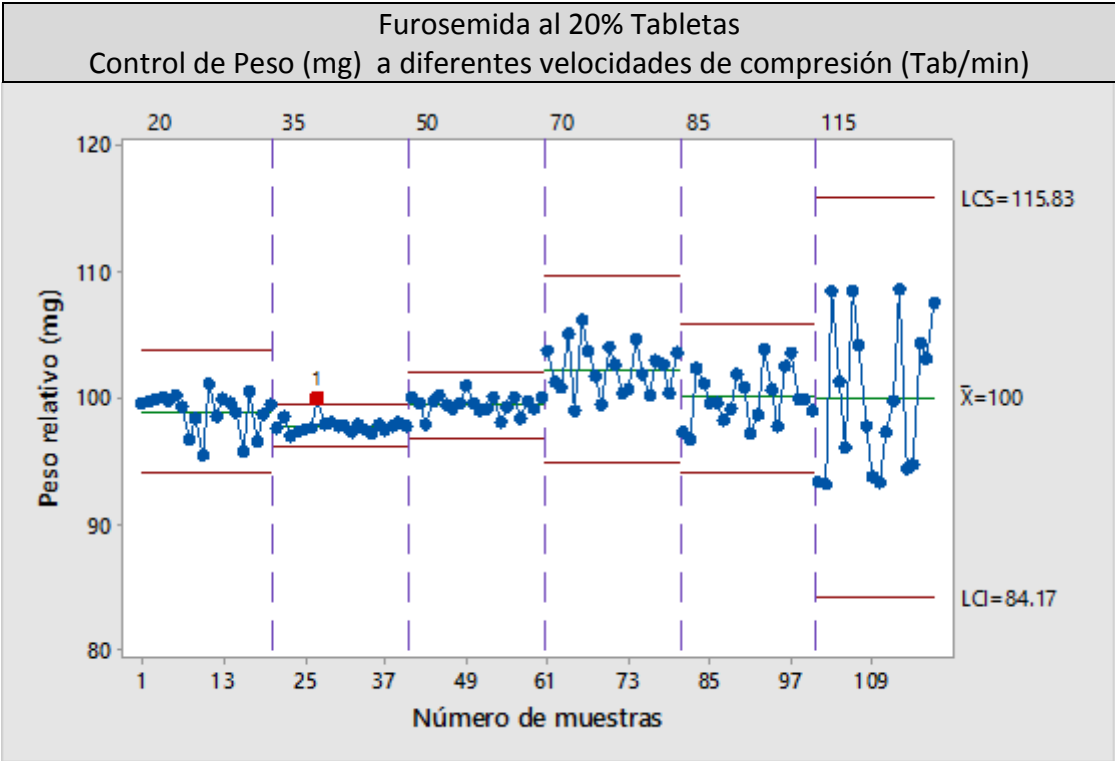
Control de Peso

La siguiente tabla presenta el peso y el coeficiente de variación del peso de los comprimidos obtenidos en cada nivel de velocidad:

**Tabla 22. Peso y variación de peso a diferentes velocidades de compresión**

Tableteadora Monopunzonica						
	Stokes					SC2
Velocidad	20 Tab/min	35 Tab/min	50 Tab/min	70 Tab/min	85 Tab/min	115 Tab/min
Muestra	Peso (mg)	Peso (mg)	Peso (mg)	Peso (mg)	Peso (mg)	Peso (mg)
1	99,6	97,6	100,0	103,7	97,3	94,9
2	99,7	98,6	99,7	101,3	96,7	94,9
3	99,9	97,0	97,9	100,9	102,3	102,3
4	100,0	97,3	99,8	105,1	101,2	103,1
5	99,8	97,4	100,2	99,0	99,6	97,8
6	100,3	97,6	99,5	106,3	99,5	100,1
7	99,2	99,9	99,1	103,7	98,2	106,1
8	96,7	97,9	99,7	101,8	99,2	99,5
9	98,4	98,1	101,0	99,5	101,9	95,4
10	95,5	97,8	99,6	104,0	100,9	94,9
11	101,1	97,8	99,0	102,6	97,2	99,1
12	98,5	97,3	99,1	100,4	98,6	101,6
13	99,9	97,9	100,0	100,6	103,9	99,7
14	99,7	97,4	98,1	104,7	100,7	102,4
15	98,8	97,2	99,3	101,9	97,8	97,8
16	95,7	97,9	100,1	100,2	102,5	96,0
17	100,6	97,5	98,4	103,0	103,7	96,4
18	96,6	97,8	99,8	102,8	99,9	106,2
19	98,7	98,1	99,2	100,3	99,9	103,9
20	99,4	97,8	100,1	103,6	99,1	106,7
Peso Promedio	98,9	97,8	99,5	102,3	100,0	99,9
Coefficiente de Variación	1,61	0,64	0,75	1,96	2,11	3,96

Al graficar los datos de control de peso se evidencia que la variación de peso es dependiente de la velocidad de compresión, encontrando la menor variabilidad (Inferior al 2%) cuando la condición de operación está entre 35 y 70 tabletas por minuto. Niveles de velocidad inferiores o superiores producen comprimidos con variación de peso que influye directamente en el contenido de fármaco dosificado.



**Figura 27. Control de peso tabletas de Furosemida al 20% a diferentes velocidades**

## Control de Dureza

Para dar inicio al proceso de compresión se fijó la fuerza de compresión para obtener tabletas con dureza entre 8 y 14 kg-f. Esta variable se controló durante la compresión y se midió 48 horas después obteniendo los resultados presentados en la siguiente tabla.

**Tabla 23. Dureza de las tabletas a diferentes velocidades de compresión**

Furosemida al 20% Tabletado - Resultados de Dureza						
Tableteadora Monopunzonica						
	Stokes					SC2
Velocidad	20 Tab/min	35 Tab/min	50 Tab/min	70 Tab/min	85 Tab/min	115 Tab/min
Muestra	Dureza (Kg-F)	Dureza (Kg-F)	Dureza (Kg-F)	Dureza (Kg-F)	Dureza (Kg-F)	Dureza (Kg-F)
1	9,5	9,7	11,9	14,8	17,6	12,6
2	11,7	8,8	11,7	12,1	15,5	12,7
3	12,3	9,7	11,6	13,2	16,6	12,0
4	8,8	10,2	12,2	12,5	13,9	13,8
5	11,3	9,2	11,9	11,1	13,2	13,7
6	9,0	10,0	9,9	14,1	14,8	12,0
7	11,0	9,0	12,0	11,8	11,5	13,6
8	10,9	8,5	10,6	13,1	16,0	12,7
9	12,0	8,3	10,4	11,1	14,1	10,6
10	9,8	10,6	11,6	11,5	13,9	11,5
Dureza Promedio	10,6	9,4	11,4	12,5	14,7	12,5
Desviación estándar	1,27	0,76	0,79	1,26	1,78	1,03
Coficiente de Variación	11,92	8,09	6,90	10,05	12,09	8,22

Al observar la gráfica de dureza de las tabletas a las diferentes velocidades de compresión se encuentra que el cambio de velocidad en el equipo se traduce en un cambio en la dureza promedio y que el rango de dispersión de los valores de dureza es diferente en cada nivel siendo inferior al 10% cuando la velocidad de compresión esta entre los 35 y 50 tabletas por minuto en la tableteadora Stokes F8 y a 115 tabletas por minuto en la tableteadora excéntrica SC2.

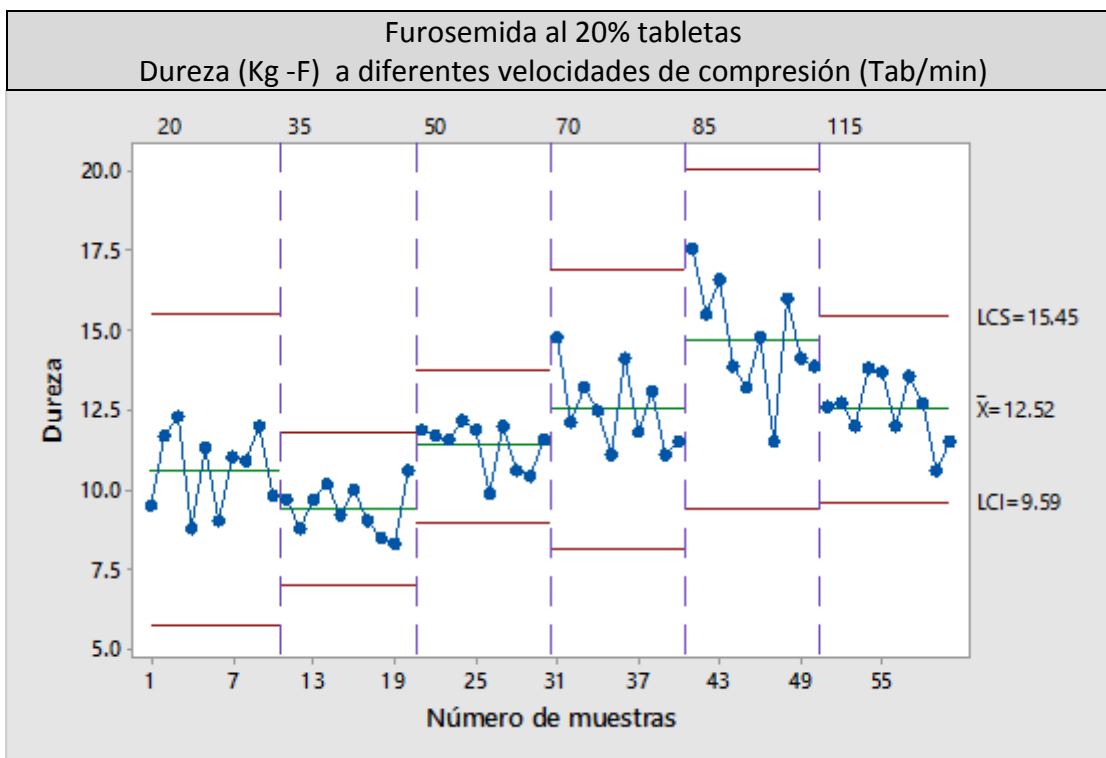


Figura 28. Control de dureza tabletas de Furosemida al 20% a diferentes velocidades

### 8.3.2.2 Pruebas Mecánicas

La siguiente tabla resume los resultados de las pruebas de desintegración y friabilidad de las tabletas comprimidas a diferentes velocidades. En todos los casos el tiempo de desintegración es inferior a los 60 segundos (1 min) y la friabilidad es menor al 1%. Corroborando este resultado que el rango de dureza seleccionado (entre 8 y 14 kg-f) es óptimo para el cumplimiento de estas características de calidad.

Tabla 24. Desintegración y friabilidad a diferentes velocidades de compresión

Furosemida al 20% Tabletás						
	Tableteadora STOKES					Tableteadora SC2
Velocidad (Tab/min)	20	35	50	70	85	115
Tiempo Desintegración (sg)	68	70	96	69	88	98
% Friabilidad	0,28	0,37	0,26	0,27	0,28	0,69

### 8.3.2.3 Pruebas Fisicoquímicas

Con el objetivo de determinar si la velocidad de compresión tiene un efecto sobre la disolución del activo se realizó un perfil de disolución para cada nivel de velocidad obteniendo los siguientes resultados.

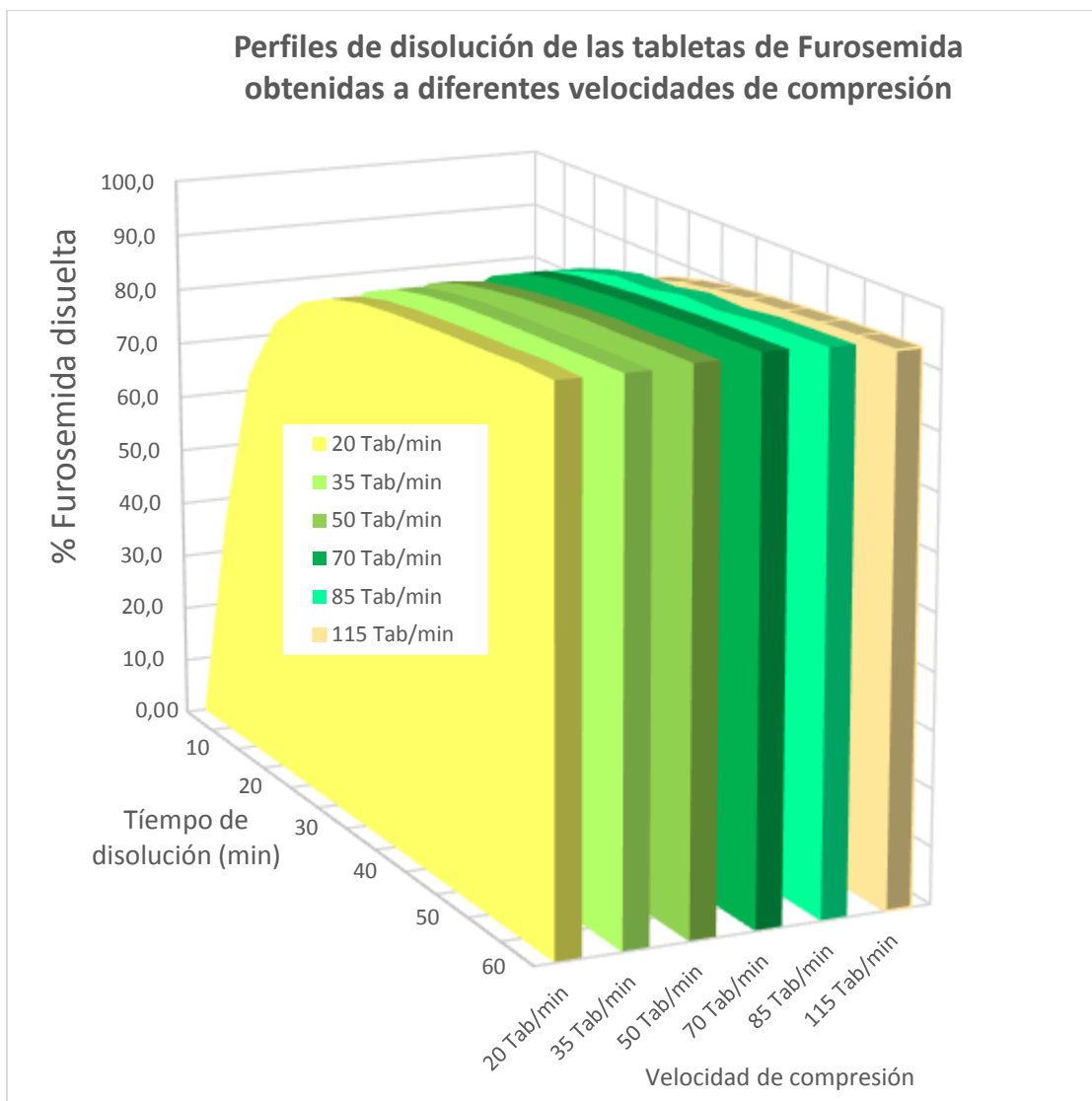
**Tabla 25. Furosemida liberada (%) a diferentes velocidades de compresión**

	Tiempo de Disolución (minutos)													Velocidad (Tab/min)
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	
% F	0	40,3	69,1	81,2	87,3	90,4	92,1	93,0	93,6	94,0	94,4	94,9	94,9	20
Σ	0	5,25	4,07	3,43	2,77	2,64	2,64	2,42	2,22	2,23	2,23	2,29	2,22	
% F	0	37,2	68,7	82,2	88,1	91,0	92,4	93,3	93,8	94,1	94,4	94,7	94,9	35
Σ	0	2,59	0,99	1,57	1,68	1,59	1,71	1,85	1,85	1,84	1,87	1,86	1,90	
% F	0	35,9	68,4	82,8	88,8	91,8	93,2	93,9	94,6	95,0	95,5	95,7	96,0	50
Σ	0	1,24	2,72	2,95	2,47	2,13	1,87	1,78	1,75	1,68	1,73	1,77	1,82	
% F	0	47,3	73,0	83,6	88,5	90,9	92,3	93,3	94,0	94,6	94,8	95,1	95,3	70
Σ	0,00	1,24	2,72	2,95	2,47	2,13	1,87	1,78	1,75	1,68	1,73	1,77	1,82	
% F	0	47,4	74,1	84,3	88,7	91,0	92,6	92,8	94,1	94,0	95,0	95,3	95,6	85
Σ	0,00	7,06	4,98	4,24	4,11	3,68	3,18	3,12	3,21	3,17	3,12	3,03	2,95	
% F	0	39,3	67,5	80,2	85,6	88,5	90,3	91,5	92,4	92,9	93,4	93,8	94,1	115
Σ	0	6,21	5,01	3,65	3,18	2,52	2,18	2,03	1,94	1,96	1,87	1,89	1,84	

Se observa que la desviación estandar es mayor a los 5 y 10 minutos de iniciado el proceso de disolución; sin embargo se observa que cuando el proceso de compresión se llevó a cabo a velocidades entre 35 y 70 tabletas por minuto la desviación es inferior al 3%. Estos resultados junto a las pruebas de control de peso y dureza permiten determinar que este rango corresponde a la velocidad óptima para el proceso de compresión.

Al graficar los resultados obtenidos se observan los perfiles de disolución que se presentan en la Figura 29.

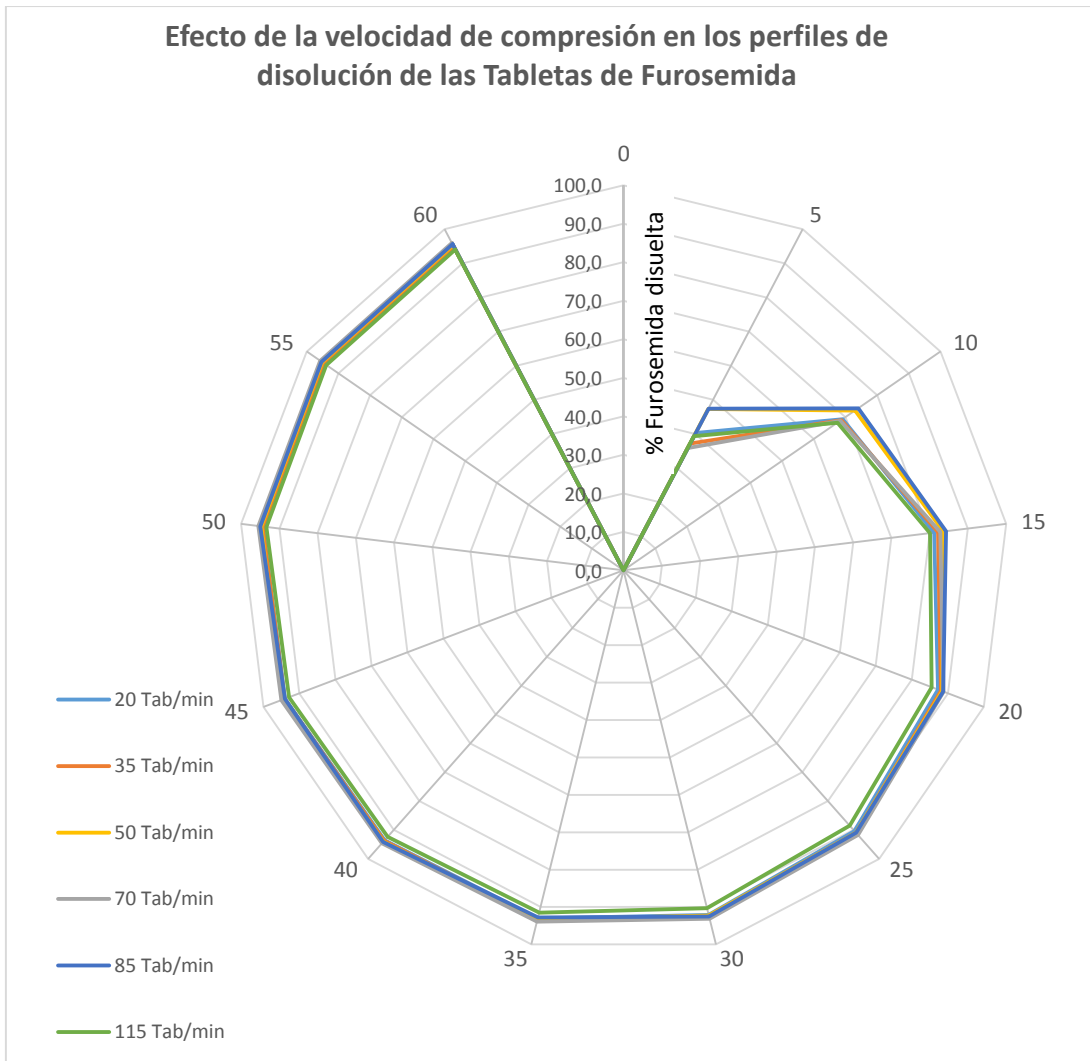
### Perfiles de Disolución



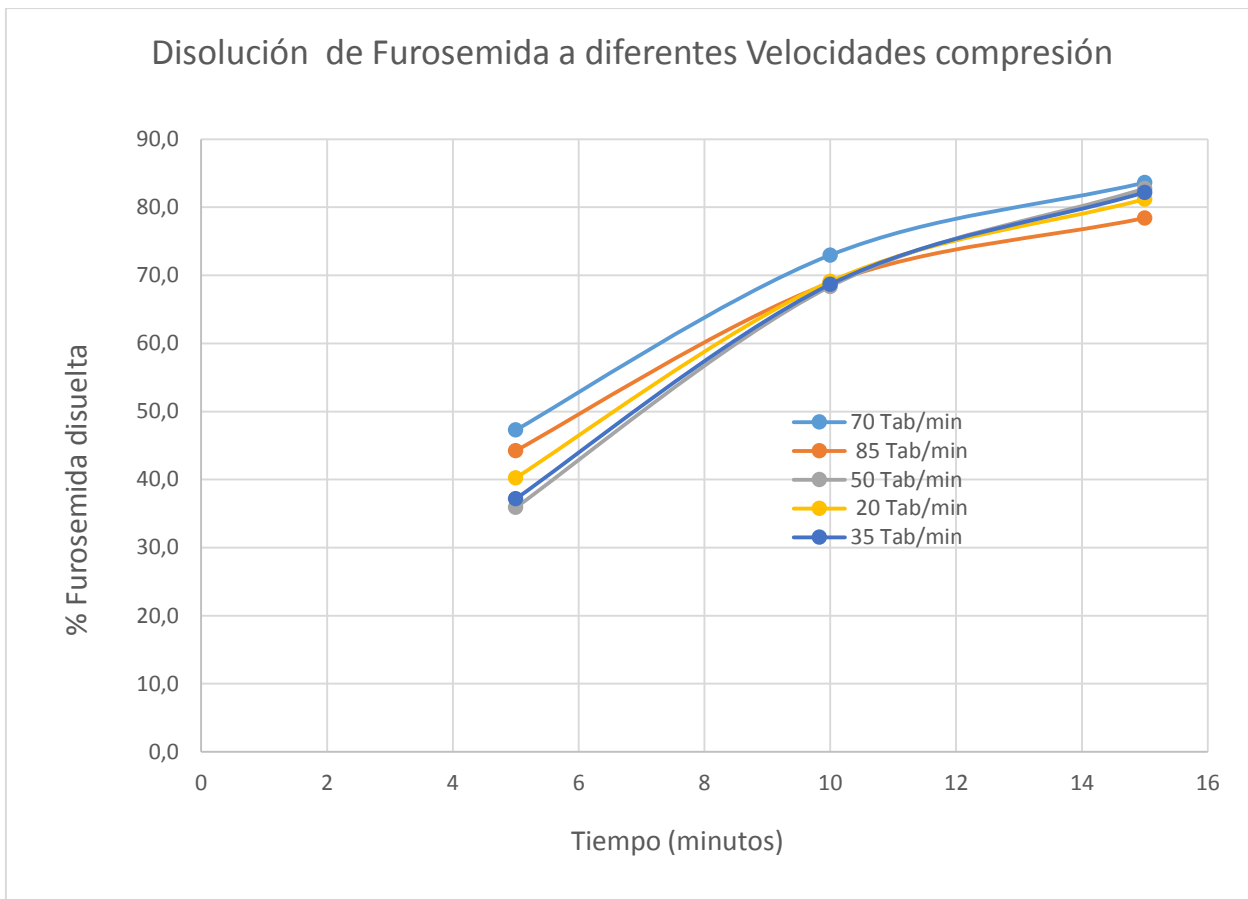
**Figura 29. Perfiles de disolución a diferentes velocidades de compresión**

Solo se observa diferencia en los primeros 15 minutos donde el proceso dominante es la desintegración, después de este periodo la disolución es el proceso dominante y no se observan diferencias en los perfiles obtenidos.





**Figura 30. Efecto de la velocidad de compresión en los perfiles de disolución**



**Figura 31. % Furosemida disuelta periodo entre 5 y 15 minutos**

La diferencia que se observa en el porcentaje (%) de farmaco disuelto en los primeros 10 minutos, ocurre en el lapso de tiempo en el cual predomina el proceso de desintegración. Dicha diferencia se hace menos significativa después de los 15 minutos cuando la disolución es el proceso dominante.

### 8.3.3 Evaluación del mecanismo de compresión

Para evaluar posibles efectos sobre las tabletas al cambiar el proceso de compresión de tableteadoras excéntricas a tableteadoras rotativas, se realizó la compresión de 2 kilos de la mezcla de Furosemida con los excipientes en una tableteadora excéntrica instrumentada de 8 punzones de marca PROTON. El proceso de compresión se llevó a cabo en las condiciones óptimas de operación establecidas en los ensayos anteriores, es decir que el equipo se programó para trabajar a una velocidad de 50 tabletas por minuto por punzón, se ajustó y se controló el proceso para que la dureza final de las tabletas se mantuviera entre 8 y 14 kg-f.

### 8.3.3.1 Pruebas físicas y mecánicas

Los resultados de las pruebas físicas, mecánicas y fisicoquímicas se describen en la tabla:

**Tabla 26. Pruebas físicas y mecánicas en tableteadora Protón**

Dureza final (kg-f)		Peso (mg)		Friabilidad
12,4	10,5	99,1	100,6	0,29%
13,7	15,9	100,0	99,0	
14,3	9,7	98,6	100,8	
17,3	9,5	99,8	100,8	
15	10,3	100,0	100,2	
12,2	17,1	100,6	101,0	
14	10,7	101,2	99,2	
10,4	11,8	99,2	100,6	
14,7	10,4	99,8	98,8	Desintegración
12,4	16,2	101,0	99,2	
Dureza promedio	12,9	Peso Promedio	99,9	
Desviación estándar	2,54	Desviación estándar	0,8	
				114 sg

### 8.3.3.2 Pruebas fisicoquímicas

Para garantizar que cada tableta contiene la dosis indicada, se realizó la prueba de valoración por HPLC a una muestra de 10 tabletas de manera independiente encontrando los siguientes resultados:

**Tabla 27. Uniformidad de contenido comprimidos elaborados en tableteadora proton**

Tableta #	Contenido de Furosemida
1	96,1
2	96,8
3	94,4
4	100,6
5	106
6	93,9
7	101,6
8	101,2
9	100,4
10	94,8
Contenido promedio	98,58
Desviación estándar	3,96
RSD	4,0

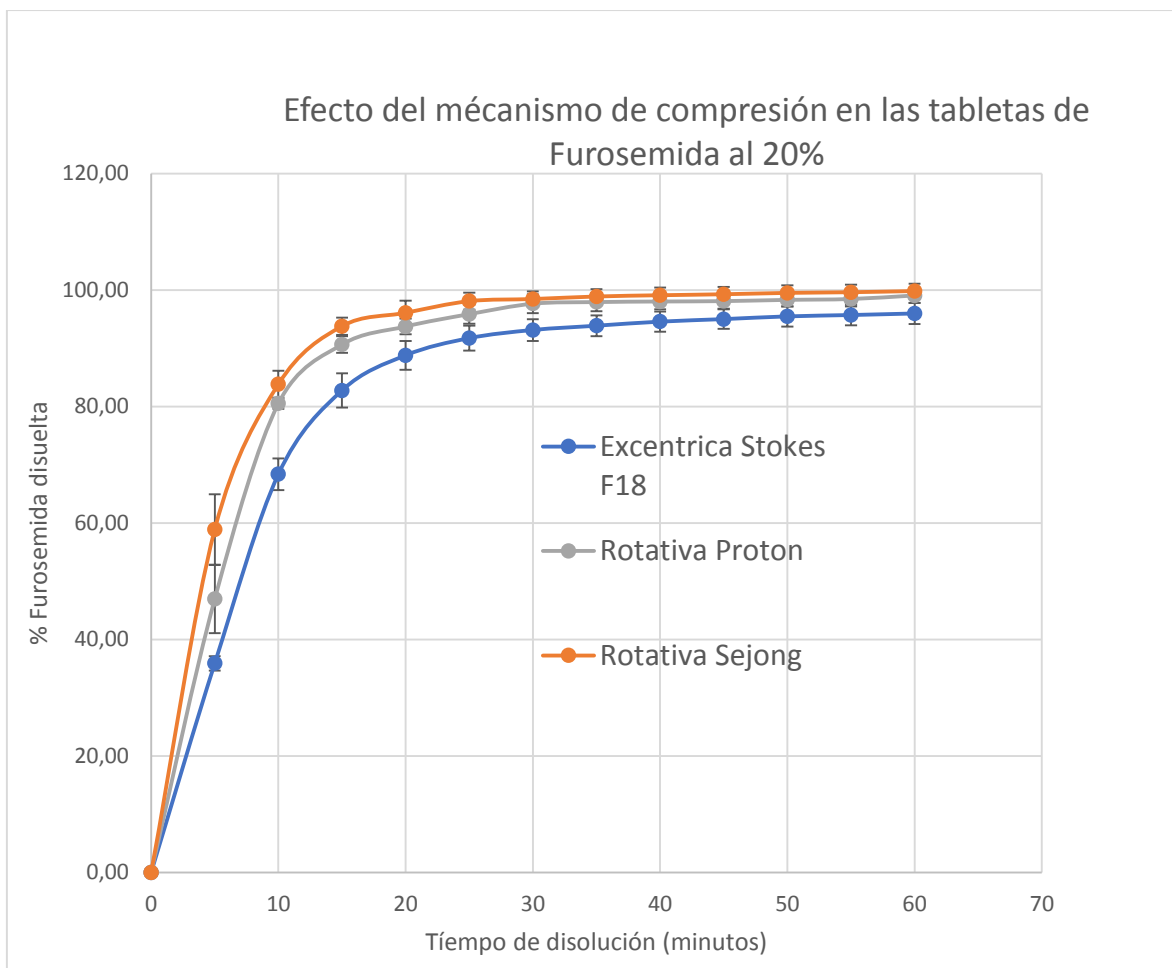
## Disolución

**Tabla 28. Perfiles de disolución Furosemida 20% tabletas (tableteadora Protón)**

		Tiempo de Disolución (minutos)												
Vaso		0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
% Fármaco Liberado	1	0,0	45,2	80,1	90,3	95,1	96,7	98,4	98,5	98,5	98,5	98,8	98,8	99,5
	2	0,0	43,2	81,9	91,2	94,4	96,8	98,9	98,9	98,9	99,0	99,0	99,4	99,8
	3	0,0	42,8	80,2	89,7	91,3	92,5	94,4	94,8	95,3	95,5	96,1	96,1	96,5
	4	0,0	46,4	79,3	90,1	94,7	96,7	98,4	99,0	99,0	99,0	99,3	99,7	100,0
	5	0,0	45,6	80,5	93,3	93,5	96,6	98,0	98,4	98,4	98,5	98,5	98,6	99,8
	6	0,0	58,6	81,1	89,3	93,6	95,8	97,9	98,1	98,2	98,2	98,3	98,3	99,0
Promedio		0,0	47,0	80,5	90,7	93,8	95,9	97,7	97,9	98,0	98,1	98,3	98,5	99,1
Desviación estándar		0	5,87	0,90	1,45	1,35	1,67	1,62	1,56	1,37	1,31	1,14	1,26	1,31

El porcentaje de fármaco liberado en cada tiempo de muestreo para las tabletas obtenidas en la tableteadora rotativa Proton en las condiciones óptimas de operación se comparó gráficamente con los perfiles de disolución de comprimidos elaborados en las tableteadora rotativa Sejong y tableteadora excéntrica Stokes F 18 en condiciones de operación equivalentes (Figura 32.)

La Figura 32. presenta los perfiles de disolución obtenidos en los diferentes equipos realizando el proceso a una velocidad de 50 tab/min por punzon y manteniendo la fuerza de compresión para alcanzar una dureza de las tabletas entre 8 y 14 kg-f



**Figura 32. Efecto del mecanismo de compresión en la disolución**

Al observar los perfiles de disolución de los comprimidos obtenidos en diferente tipo de tableteadora se evidencia un ratardo en los primeros minutos del proceso de disolución de las tabletas elaboradas en la tableteadora Monopunzonica Stokes F18, dicha diferencia se ve reducida despues de los 20 minutos de disolución. La significancia de la variación se determió posteriormente comparando los perfiles a traves de la factores de similitud (F1) y factores de diferencia (f2).

#### **8.4 Comparación de los perfiles de disolución**

Calculando los factores de similitud (f1) y de diferencia (f2) se detrmino la significacia de los efectos en cada una de las condiciones de estudio.

#### 8.4.1 Comparación de los perfiles a diferentes fuerzas de compresión

Para la comparación se toma con referencia las tabletas con dureza final de 12 kg-f ya que presentaron los mejores resultados en el perfil de disolución en cuanto a cantidad de fármaco liberado y menor dispersión de datos entre tiempos de muestreo.

**Tabla 29. Comparación de los perfiles de disolución – Tabletillas con diferente dureza**

Dureza final de las Tabletillas	Prueba	Especificación	Resultado	Concepto (Diferencia Significativa)
<b>1 kg-f Vs 12 kg-f</b>	Factor de Diferencia (F1)	0 – 15	3.34	No
	Factor de Similitud (F2)	50 – 100	62.94	
<b>3 kg-f Vs 12 kg-f</b>	Factor de Diferencia (F1)	0 – 15	5.00	No
	Factor de Similitud (F2)	50 – 100	58.92	
<b>6,5 kg-f Vs 12 kg-f</b>	Factor de Diferencia (F1)	0 – 15	7.13	No
	Factor de Similitud (F2)	50 – 100	56.41	
<b>8 kg-f Vs 12 kg-f</b>	Factor de Diferencia (F1)	0 – 15	0.47	No
	Factor de Similitud (F2)	50 – 100	83,22	
<b>20 kg-f Vs 12 kg-f</b>	Factor de Diferencia (F1)	0 – 15	1.63	No
	Factor de Similitud (F2)	50 – 100	64.74	

El factor de diferencia es menor a 2.0 cuando se comparan las tabletas de 8 y 20 kg-f frente a las de 12 kg-f, lo anterior, junto con los datos de control en proceso confirma que el rango de 8 a 12 kg-f es el que mejor garantía da para cumplir las características críticas de calidad del producto. Este rango se fija como la fuerza de compresión para continuar el estudio del impacto de los otros parámetros de compresión, como son la velocidad del proceso y el mecanismo de compresión.

#### 8.4.2 Comparación de los perfiles a diferentes velocidades de compresión

Tabla 30. Comparación perfiles de disolución - Diferente velocidad de compresión

Comparación velocidad de compresión de 20 Tab/min	Prueba.	Especificación	Resultado	Concepto (Diferencia Significativa)
35 Tab/min	Factor de Diferencia (F1)	0 – 15	0,06	No
	Factor de Similitud (F2)	50 - 100	92,52	
50 Tab/min	Factor de Diferencia (F1)	0 - 15	0,60	No
	Factor de Similitud (F2)	50 - 100	85,68	
70 Tab/min	Factor de Diferencia (F1)	0 - 15	1,70	No
	Factor de Similitud (F2)	50 - 100	78,75	
85 Tab/min	Factor de Diferencia (F1)	0 - 15	1,92	No
	Factor de Similitud (F2)	50 - 100	76,81	
115 Tab/min	Factor de Diferencia (F1)	0 - 15	1,54	No
	Factor de Similitud (F2)	50 - 100	88,61	

#### 8.4.3 Comparación de los perfiles en diferentes mecanismos de compresión

El perfil de disolución obtenido de los comprimidos elaborados en la tableteadora excéntrica Proton en las condiciones consideradas como óptimas para los parámetros de fuerza de compresión y velocidad se compara con perfiles de tabletas fabricadas en la tableteadora excéntrica Sejong y posteriormente en la tableteadora excéntrica SC2. De esta manera podemos desafiar el intercambio de los equipos y el efecto del mecanismo de compresión

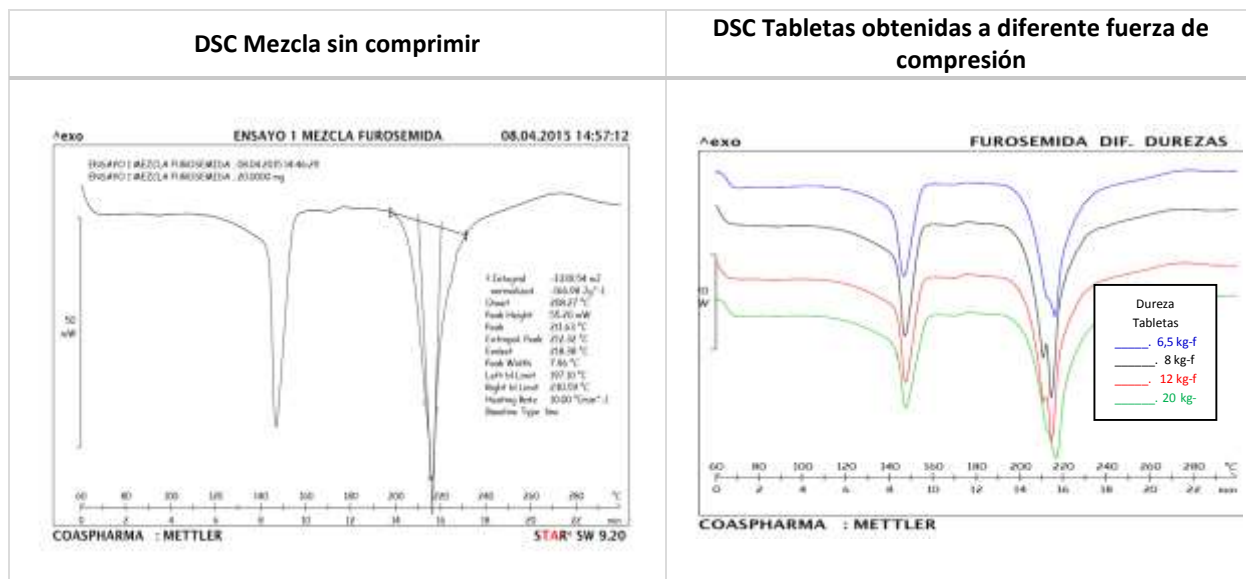
**Tabla 31. Comparación de los perfiles de disolución- Diferente mecanismo de compresión**

Equipo	Prueba	Especificación	Resultado	Diferencia significativa
Rotativa Sejong Vs Rotativa Proton	Factor de Diferencia (F1)	0 - 15	2.78	No
	Factor de Similitud (F2)	50 -100	67,03	
Excéntrica Stokes F18 Vs Rotativa Proton	Factor de Diferencia (F1)	0 – 15	5.84	No
	Factor de Similitud (F2)	50 – 100	60,21	

Aunque la diferencia en los perfiles de disolución es menor entre equipos con el mismo mecanismo de compresión, trabajando con condiciones controladas de velocidad y fuerza de compresión los resultados indican que el perfil de de disolución obtenido en comprimidos fabricados en tableteadoras excéntricas y rotativas son similares y por ende los equipos pueden ser intercambiables.

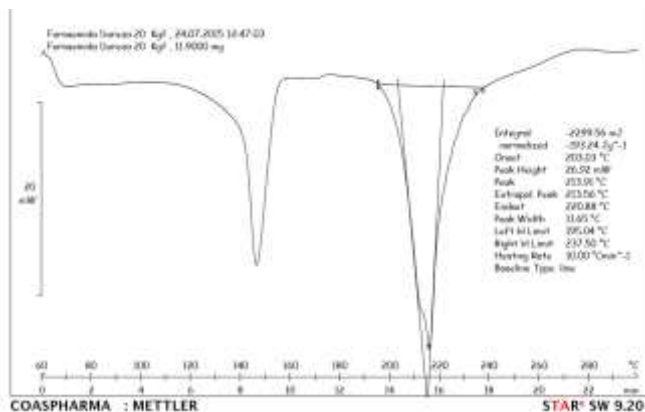
### 8.5 Estudio calorimetrico de las tabletas

Los termogramas obtenidos con las tabletas de furosemda elaboradas a diferentes fuerzas de compresión o con diferente tipo de equipo presentan los dos picos característico de la mezcla sin comprimir (ver figura 33).

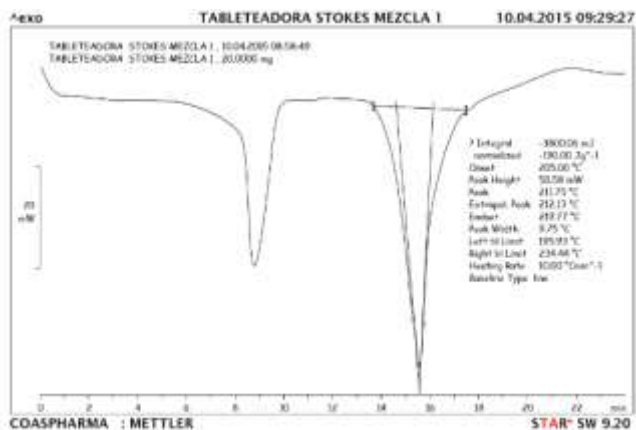




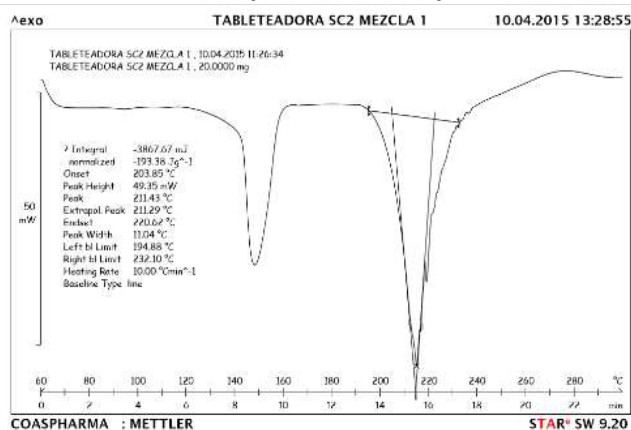
### DSC Tabletas obtenidas en Rotativa Sejong



### DSC Tabletas obtenidas en Monopunzonica Stokes



### DSC Tabletas comprimidas Monopunzonica SC2



### DSC Tabletas obtenidas en Rotativa Proton

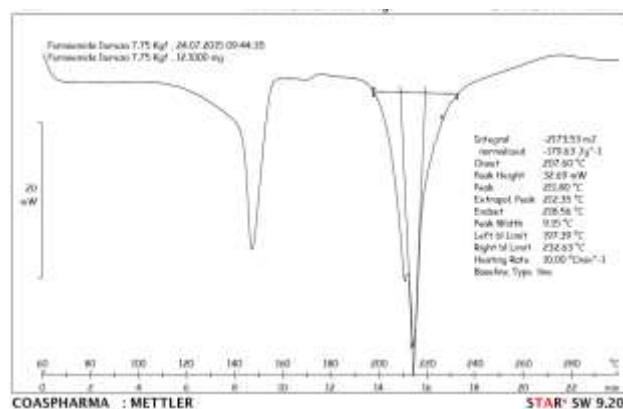


Figura 33. Estudio calorimétrico de las tabletas

Las entalpías normalizadas de las tabletas de furosemida obtenidas en los diferentes equipos de compresión se presentan en la siguiente tabla. Al comparar dicho valor con respecto a la mezcla sin comprimir, se observa un aumento en el valor de la entalpia normalizada.

Tabla 32. Entalpías de las tabletas obtenidas en diferentes equipos de compresión

Equipo	Temperatura (On set)	Tipo de Reacción	ΔH	Valor normalizado (Jul/g)
Tableteadora Sejong	203 °C	Endotérmica	(-)	193,2 +/- 0,5
Tableteadora Stokes	205 °C	Endotérmica	(-)	190,0 +/- 0,7
Tableteadora SC2	203 °C	Endotérmica	(-)	193,4 +/- 0,8
Mezcla para compresión	208 °C	Endotérmica	(-)	166,9 +/- 0,6

Al someter la mezcla al proceso de fusión, a los 208 °C se perciben simultáneamente dos fenómenos, descomposición de la mezcla, evidente por un cambio de color y la fusión de cristales por debajo del punto de fusión del activo puro (221°C). Puesto que este cambio se observa en las tabletas obtenidas en todas las tableteadoras, el mismo se atribuye a la interacción entre los ingredientes de la mezcla y no al proceso de compresión.

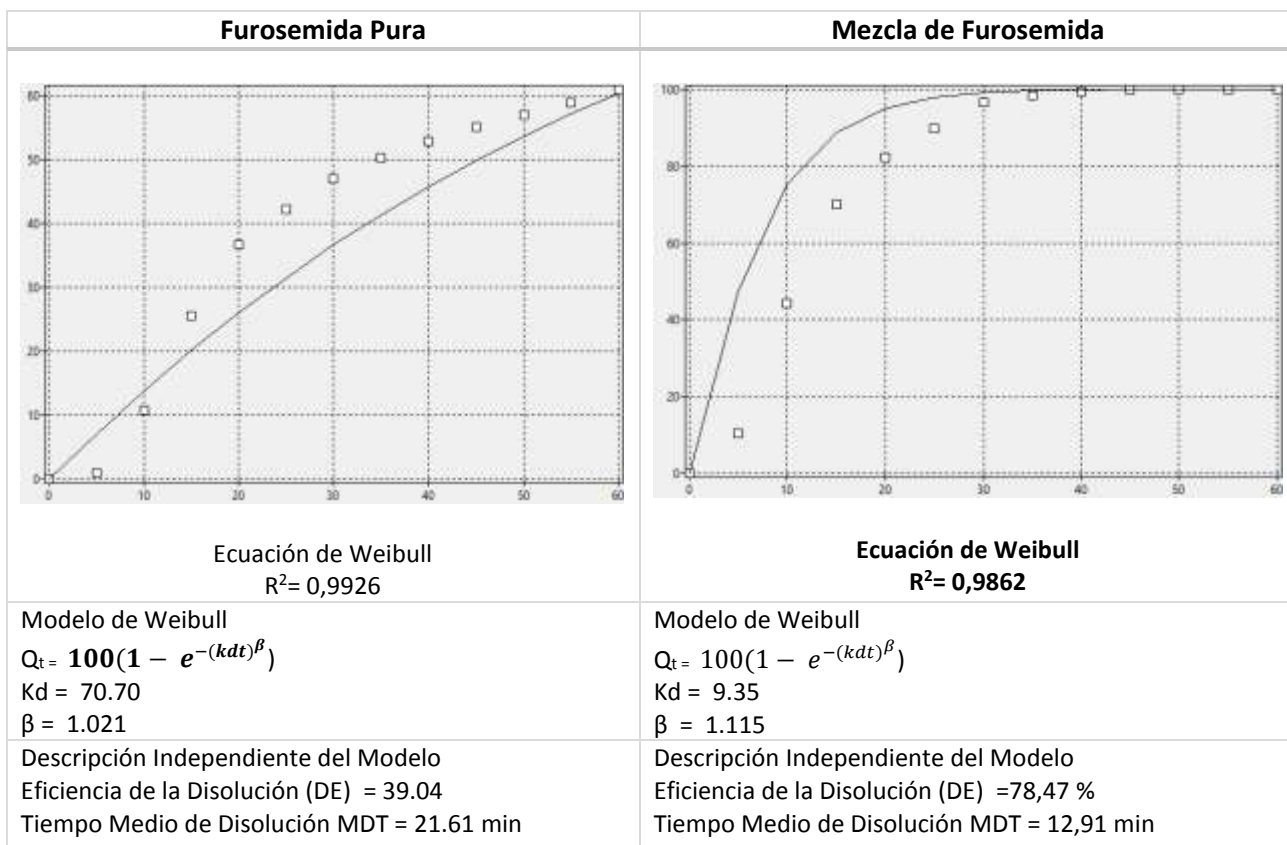
Al presentarse interferencia entre los picos de fusión de la lactosa y la furosemida, la medición calorimétrica corresponde al cambio total y no es posible diferenciar el cambio atribuido a la fusión del activo en particular, por ende si se desea estudiar más a fondo posibles cambios cristalinos en el fármaco por efecto de la compresión se debe recurrir a otras técnicas instrumentales como la difracción de rayos X con ángulo de incidencia rasado (GIXRD). (Koradia V, Tenho M., y otros 2012).

## **8.6 Análisis cinético**

### **8.6.1 Cinética de disolución del fármaco y de la mezcla en capsulas**

Con ayuda del software KinetDS® se realizó el análisis cinético de los perfiles de disolución para determinar el modelo matemático que describe de una mejor manera la cinética de disolución del fármaco puro y en mezcla con los excipientes. Los dos perfiles se ajustan al modelo de Weibull ( $R^2 > 98\%$ ). Teniendo en cuenta que el activo y la mezcla se encapsularon para realizar la disolución se presenta un tiempo lag que se atribuye a la etapa de desintegración de la capsula.

El proceso de disolución del fármaco puro es mucho más lento que cuando está mezclado (TMD de 21, 61 min frente a 12,91) y la cantidad de fármaco disuelto en la primera hora de disolución es apenas del 60% para el fármaco puro frente al 100% de la mezcla del activo con los excipientes.



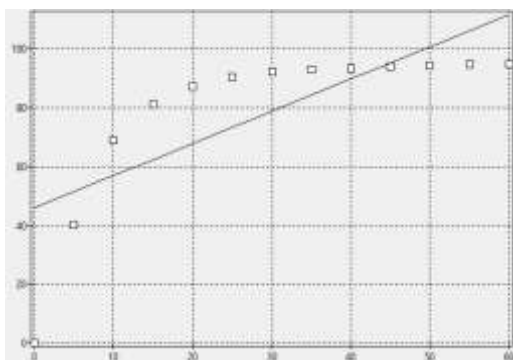
**Figura 34. Análisis cinético del fármaco y de la mezcla sin comprimir**

### 8.6.2 Selección del modelo cinético

El análisis cinético de los perfiles de disolución con el software KinetDS® permitió determinar el modelo matemático que describe la cinética de disolución de la furosemida en los comprimidos obtenidos.

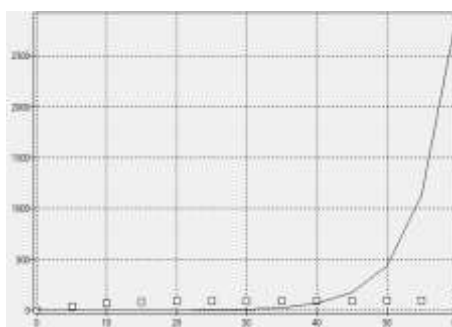
Para realizar el análisis cinético y seleccionar el modelo matemático en la figura 35 se presentan de manera ilustrativa los resultados de los perfil de disolución de las tabletas obtenidas en la tableteadora Stokes F18 a velocidad mínima de 20 tab/min y dureza de 12 kg-f.

**Cinética de orden cero**



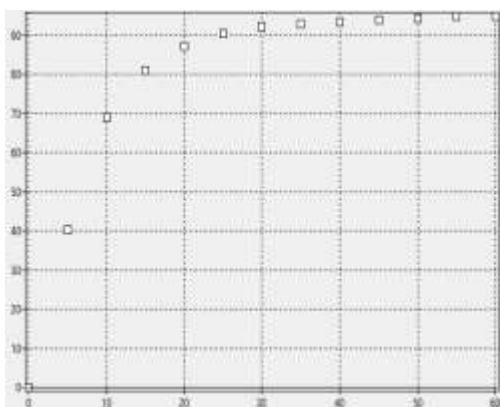
$R^2 = 0,5700$

**Cinética de orden uno**



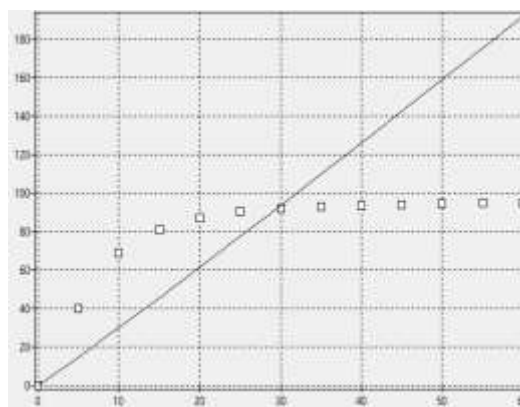
$R^2 = 0,2324$

**Cinética de orden dos**

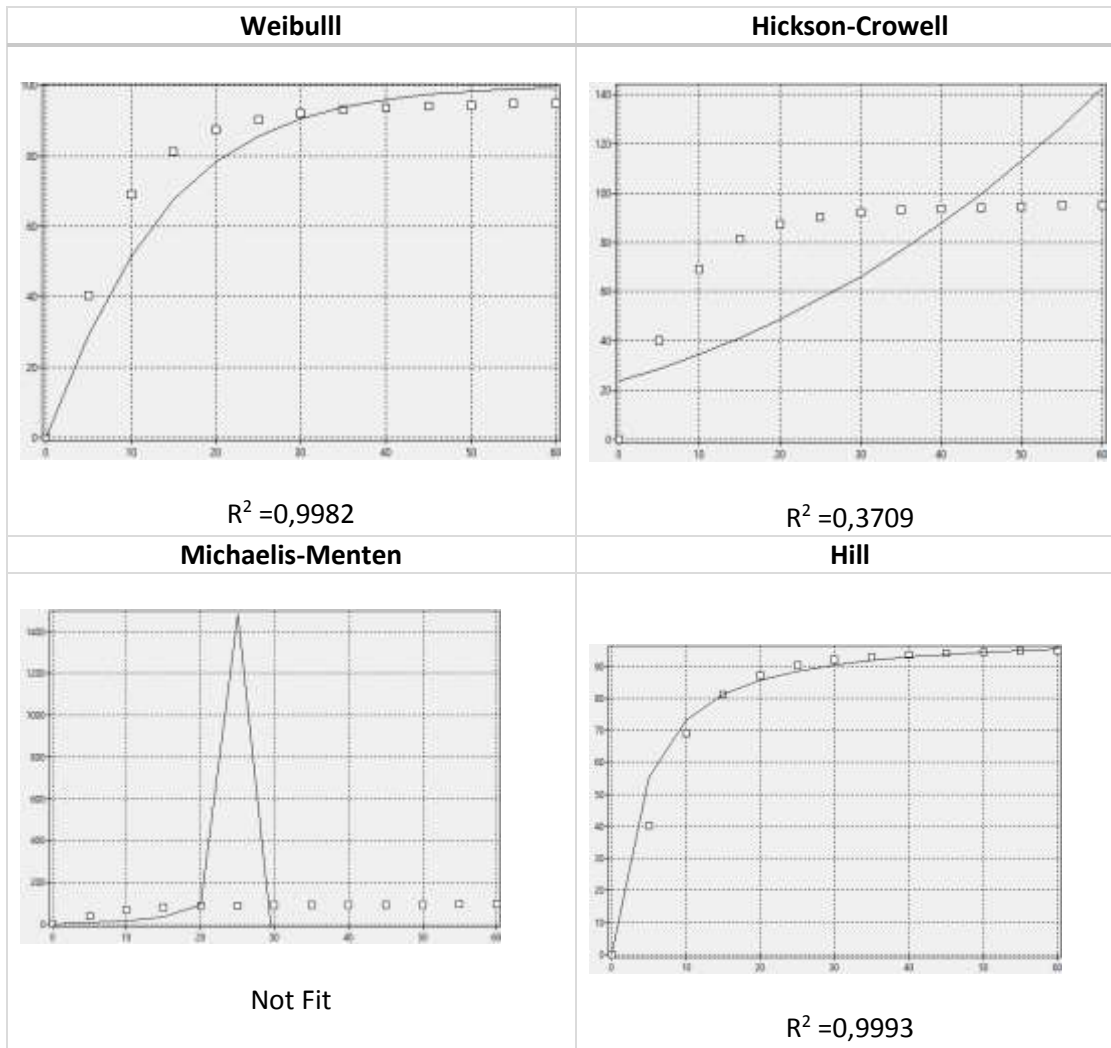


$R^2 = 0,2143$

**Korsmeyer-Peppas**



Not Fit



**Figura 35. Selección del modelo cinético**

Tanto el análisis gráfico como el coeficiente  $R^2$  (0,9993) realizado con el software muestran que la liberación del principio activo se ajustan al modelo de Hill.

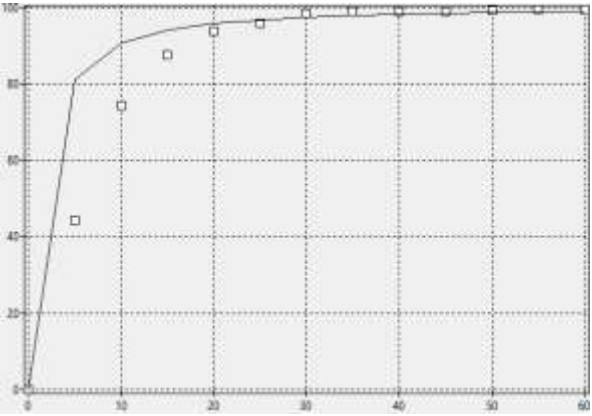
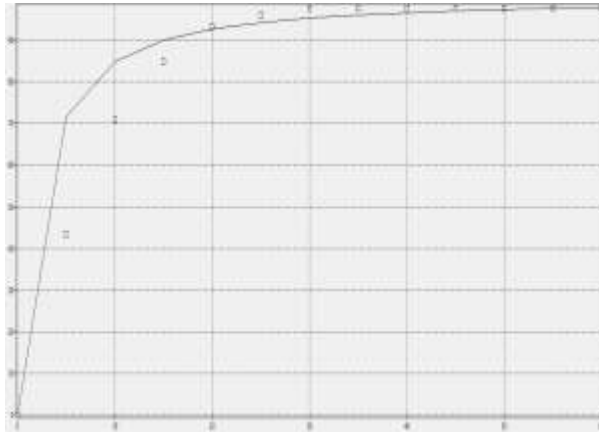
### 8.6.3 Estudio de la cinética de disolución de los comprimidos obtenidos tableteadora Senjong usando el modelo de Hill

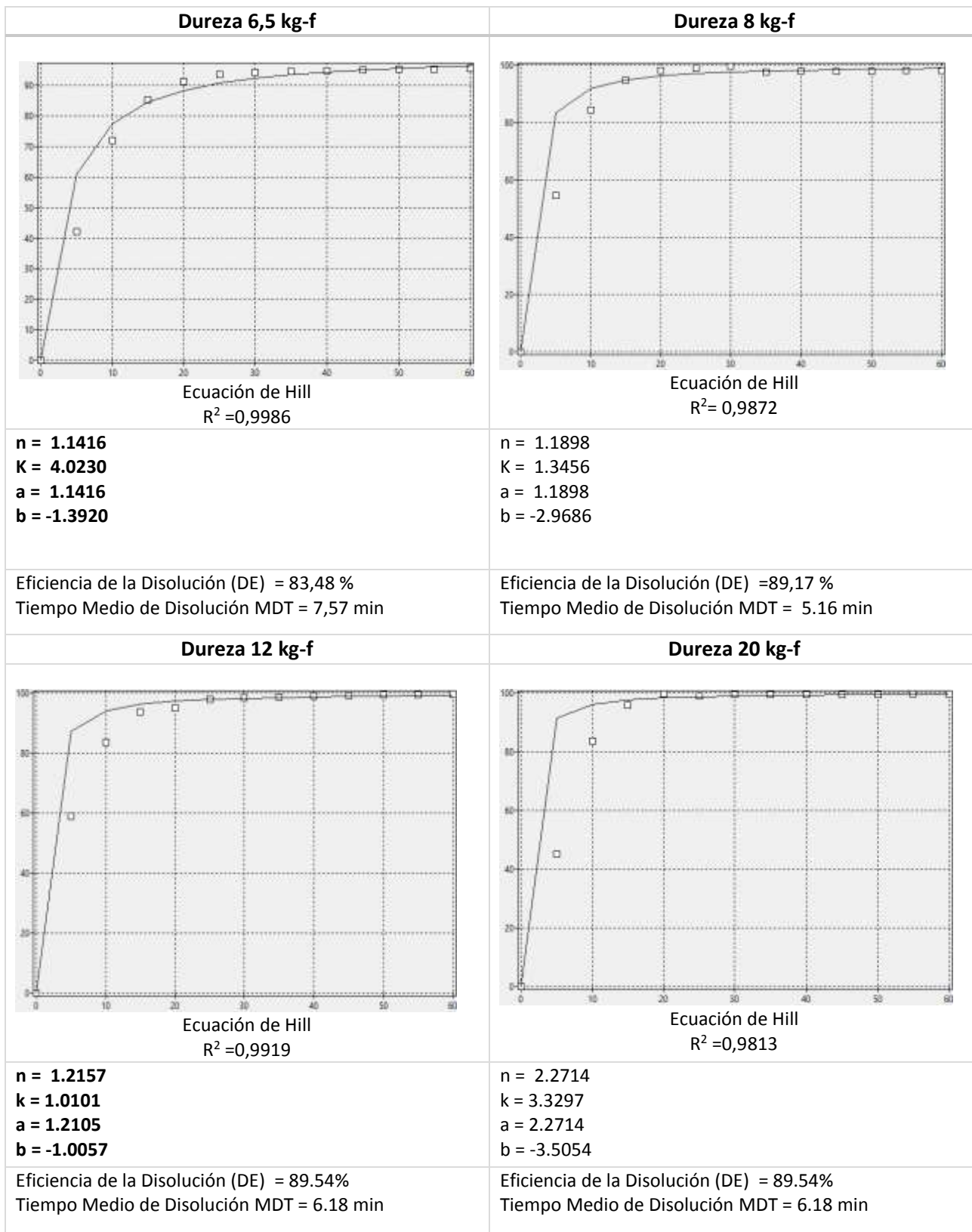
El análisis cinético de las tabletas de furosemida obtenidas a diferentes fuerzas de compresión se presenta en La figura 36. La disolución de las tabletas con diferente dureza se ajusta al modelo de Hill con coeficientes de correlación  $R^2$  superiores al 0,98%, con una eficiencia de la disolución (ED) superior al 80% en todos los casos y un tiempo medio de disolución comprendido en el rango entre 5.0 y 8.0 minutos.

Este análisis confirma que con la formulación propuesta la cinética de disolución de las tabletas de furosemida no resulta afectada de manera significativa por efecto de la fuerza de compresión y es posible definir un espacio de diseño para el proceso que garantice la liberación del fármaco dentro de las especificaciones establecidas por la farmacopea.

Modelo empleado:  $\ln(Q_t / (1 - Q_t)) = a * \ln(t) + b$

Lo cual es igual a:  $Q_t = t^n / (k^n + t^n)$

Dureza 1 kg-f	Dureza 3 kg-f
 <p data-bbox="456 1520 630 1577"><b>Ecuación de Hill</b> <b>R<sup>2</sup> = 0,9916</b></p>	 <p data-bbox="1099 1535 1273 1591"><b>Ecuación de Hill</b> <b>R<sup>2</sup> = 0,9960</b></p>
<p>n = 1.1907 k = 1.5995 a = 1.1907 b = -4.6973</p>	<p>n = 1.1643 k = 2.5995 a = 1.1643 b = -9.5534</p>
<p>Descripción Independiente del Modelo Eficiencia de la Disolución (DE) = 86.53 % Tiempo Medio de Disolución MDT = 7,77min</p>	<p>Descripción Independiente del Modelo Eficiencia de la Disolución (DE) = 85.24% Tiempo Medio de Disolución MDT = 7.62 min</p>



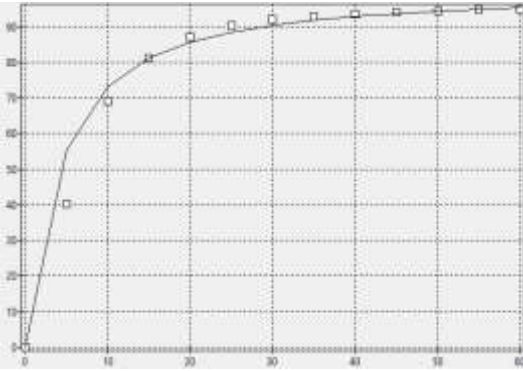
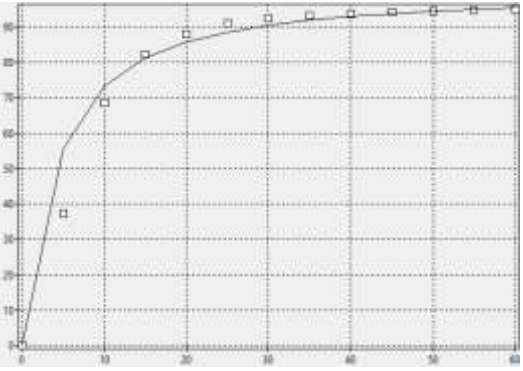
**Figura 36. Cinética de disolución para tabletas de diferente dureza**

### 8.6.4 Estudio de la cinética de disolución de los comprimidos obtenidos a diferentes velocidades de compresión en tableteadoras monopunzonicas usando el modelo de Hill

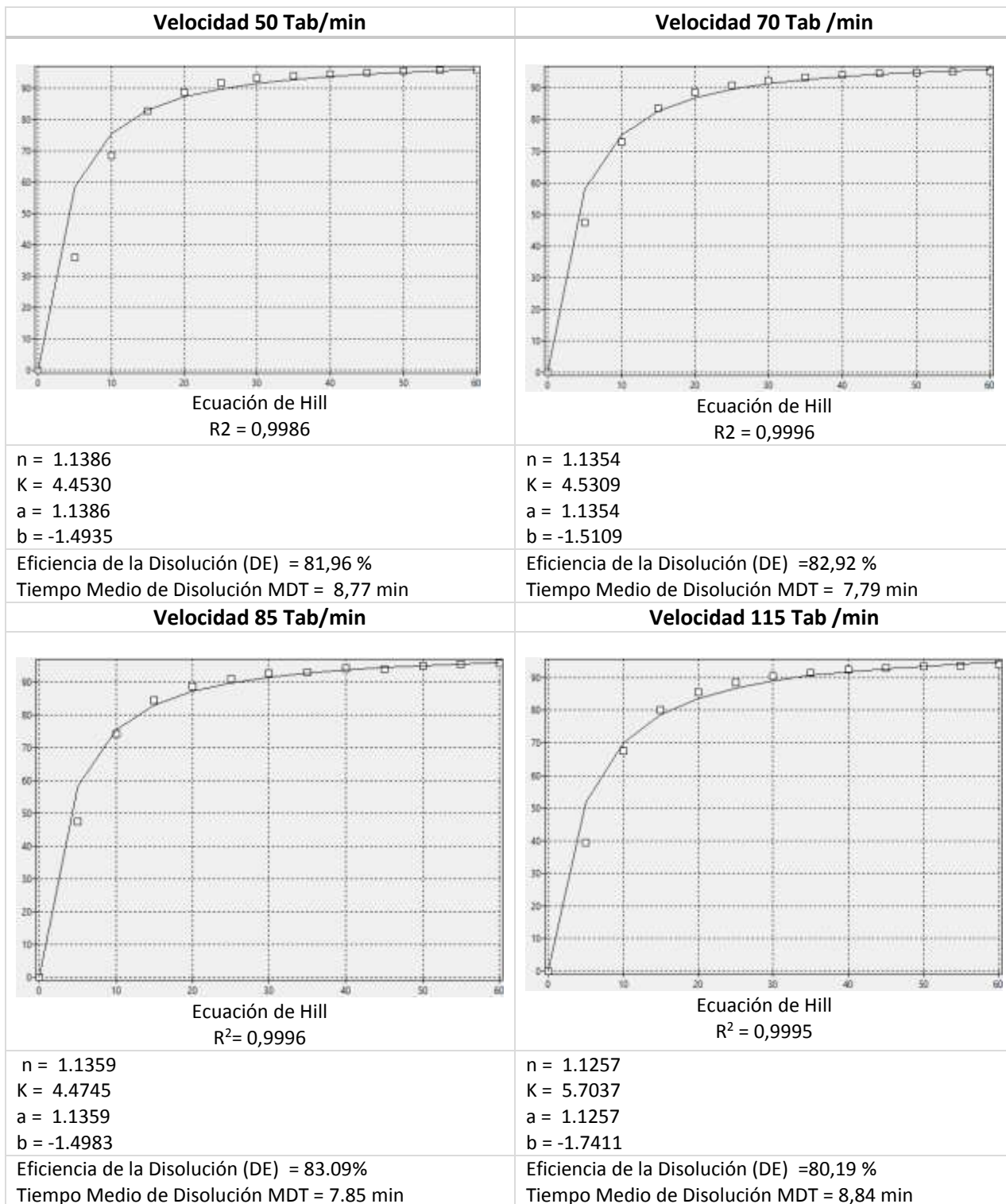
La figura 37 presenta el análisis cinético de las tabletas de furosemida obtenidas a diferentes velocidades de compresión. En todas las velocidades los datos se ajustan al modelo de Hill con coeficientes de correlación  $R^2$  superiores al 0,99%; lo anterior indica que bajo las condiciones de estudio la cinética de disolución no resulta afectada por la velocidad del proceso. La eficiencia de la disolución en todos los casos fue superior al 80% y el tiempo medio de disolución se mantuvo en el rango entre 7.5 y 9.0 minutos.

Modelo empleado:  $\ln(Q_t / (1 - Q_t)) = a * \ln(t) + b$

Lo cual es igual a:  $Q_t = t^n / (k^n + t^n)$

Velocidad 20 Tab/min	Velocidad 35 Tab /min
 <p data-bbox="456 1297 630 1360">Ecuación de Hill <math>R^2= 0,9993</math></p>	 <p data-bbox="1089 1297 1263 1360">Ecuación de Hill <math>R^2= 0,9989</math></p>
<p data-bbox="240 1367 358 1486">n = 1.1323 K = 4.9742 a = 1.1323 b = -1.6042</p>	<p data-bbox="881 1367 1000 1486">n = 1.1329 K = 4.9306 a = 1.1329 b = -1.5954</p>
<p data-bbox="240 1499 727 1591">Descripción Independiente del Modelo Eficiencia de la Disolución (DE) = 81.48% Tiempo Medio de Disolución MDT = 8.48 min</p>	<p data-bbox="881 1499 1369 1591">Descripción Independiente del Modelo Eficiencia de la Disolución (DE) = 81.43% Tiempo Medio de Disolución MDT = 8.50 min</p>





**Figura 37. Cinética de disolución a diferentes velocidades de compresión**

## 8.7 Diseño del proceso de compresión - Establecimiento de los parámetros de proceso

De acuerdo al estudio realizado en los diferentes tipos de tableteadoras, las condiciones óptimas de operación en el proceso las definen la fuerza y la velocidad de compresión. En el caso de la mezcla de Furosemida al 20% con excipientes utilizada en este estudio, con los parámetros del proceso se pueden establecer los rangos de operación definidos en la siguiente tabla, garantizando las características de calidad en las pruebas físicas, mecánicas y fisicoquímicas del producto, incluyendo la disolución.

**Tabla 33. Establecimiento de los parámetros de proceso de compresión**

<b>Parámetro del Proceso</b>	<b>Rango de Operación</b>
Fuerza de compresión principal	6.0 – 12.0 kN
Velocidad de compresión	30 – 50 Tabletas/min*punzón
<b>Característica de calidad del producto</b>	<b>Especificación</b>
Dureza inicial	6 – 12 kg-f
Dureza final	8 – 14 kg-f
Desintegración	< 2 min
Friabilidad	< 0,5%
Variación de Peso	< 1,5%
Eficiencia de la disolución	> 80%
Tiempo medio de la disolución	7.5 – 8.5 minutos

Teniendo en cuenta que el estudio abarcó cuatro equipos con diferencias en el mecanismo de compresión, los resultados se esperan extrapolables a otras marcas o por lo menos resulta un punto de partida para ajustar el proceso al introducir otra tecnología.

Para dar inicio a un nuevo proceso de compresión, una vez se fije el peso del comprimido, el primer parámetro de proceso que se debe ajustar es la fuerza de compresión; que para este caso debe ser entre los 6.0 y 12 KN; dicho ajuste se realiza a la mínima velocidad.

En caso que el equipo de compresión no cuente con un sistema para medir la fuerza de compresión; haciendo uso de la relación directa que existe entre este parámetro y la dureza del comprimido (variable de respuesta), se puede ajustar la fuerza de compresión variando la distancia entre los punzones hasta alcanzar una dureza de las tabletas entre 6,5 y 10 kg-f, para liberar y controlar el proceso de compresión. Lo anterior teniendo en cuenta que la dureza aumentara en la siguientes 48 horas y el valor final se espera entre 8.0 y 12.0 kg-f.

Una vez alcanzada la dureza requerida, se fija la velocidad optima de compresión (entre 30 – 50 /tab/min \*punzón). La estabilidad del proceso, se puede controlar por medio de la variabilidad de peso de los comprimidos.

### 8.8 Diseño de producto – Características de calidad del producto

La siguiente gráfica ilustra el espacio de diseño del producto y las características de calidad de producto en cada condición

Definido el espacio de diseño se fijan como especificaciones de calidad del producto acordes a la USP 38 las características descritas en la siguiente tabla:

**Tabla 34. Características de calidad de las tabletas**

<b>Característica de calidad</b>	<b>Especificación</b>
Forma	Circular
Caras	Plana
Peso promedio	98,5 – 101,5 mg
Olor	Inodoro
Dureza	8,0 - 12,0 kg-f
Friabilidad	0,0 - 0,5 %
Desintegración	0 - 2 min
Valoración	95 - 105%
Disolución	90 - 110%
Uniformidad de Dosificación	0,0 - 15%

## 9. CONCLUSIONES

- Se definieron las condiciones óptimas en las cuales se puede llevar a cabo el proceso de compresión con la formulación propuesta, fijando la fuerza de compresión entre 600 y 1200 kg-f y comprimiendo a una velocidad entre 30- 50 tab/min\*punzón se obtuvieron tabletas de furosemida que cumplieron los criterios de disolución. Dichos parámetros de compresión fueron intercambiables entre tableteadoras rotativas y excéntricas a diferentes escalas de producción.
- A pesar de la influencia de la fuerza de compresión en las propiedades mecánicas de las tabletas de furosemida, se definieron los niveles de fuerza adecuados en los cuales la dureza, la friabilidad y el tiempo de desintegración se mantienen controladas y garantizan la posterior disolución de la furosemida.
- La velocidad de compresión tiene incidencia en la variación de peso de los comprimidos y se hace necesario establecer un rango óptimo de trabajo. Las características de fluidez de la mezcla y la reducción del tiempo del ciclo de compresión a velocidades diferentes de dicho rango no garantizan el llenado uniforme de las matrices.
- No se encontraron diferencias significativas en los perfiles de disolución entre los comprimidos de Furosemida obtenidos bajo las mismas condiciones de operación en tableteadoras excéntricas y rotativas.
- Las tabletas de Furosemida recién comprimidas adquieren mayor dureza en un proceso de consolidación del comprimido y estabilización del mismo con la humedad del medio ambiente en un periodo inferior a 48 horas.
- El proceso de compresión y la formulación provocan un cambio en la cinética de disolución del fármaco Furosemida pasando de un modelo que se ajusta a la ecuación de Weibull en un proceso de disolución más lento en el cual solo se disuelve el 60% del activo a un modelo que se ajusta a la ecuación de Hill mucho más rápido que alcanza la disolución de la totalidad del fármaco.
- La cinética de disolución de las tabletas de furosemida obtenidas con la formulación propuesta se ajustó al modelo de Hill en todas las condiciones de fuerza y velocidad estudiadas, indicando que en el rango de trabajo estudiado se logra una rápida y total liberación del fármaco.

- La calorimetría diferencial de barrido permitió evaluar los cambios entálpicos que experimenta la mezcla de la Furosemida antes y después del proceso de compresión. La fusión de la furosemida en presencia del Ludipress presenta una reacción endotérmica superior a la que presenta el excipiente solo y se incrementa cuando la mezcla es sometida al proceso de compresión. Dicha interacción dificulta evaluar por DSC los posibles cambios cristalinos en el fármaco como resultado de la compresión y se hace necesario recurrir a otras técnicas instrumentales.
- El Ludipress en combinación con el Estearato de magnesio mejoró la fluidez de la Furosemida y permitió el diseño y desarrollo de un proceso por compresión directa (vía seca) para elaboración de tabletas sin necesidad de recurrir a altas concentraciones de desintegrante o a la preparación de dispersiones del fármaco, el cual fue escalable, reproducible en diferentes equipos a una velocidad de producción viable a nivel industrial.
- Garantizando la uniformidad de mezcla, realizando un adecuado control de peso y dureza de la tabletas y manteniendo la uniformidad de contenido del activo es posible asegurar la eficiencia de disolución de los comprimidos furosemida con la formulación propuesta, con los equipos y rangos de operación estandarizados.

## 10. RECOMENDACIONES

- Evaluar el efecto retardante que tiene la fuerza de compresión sobre la desintegración de las tabletas de furosemida para el desarrollo de formas farmacéutica de liberación sostenida.
- Establecer como prueba rutinaria de control de calidad y a nivel industrial para la liberación de lotes de furosemida al mercado la realización de perfiles de disolución y no la prueba de disolución a un tiempo (60 min) actualmente definida en la USP 38. Lo anterior teniendo en cuenta que el perfil nos permite estudiar la cinética y detectar posibles cambios en los diferentes tiempos de disolución y la prueba oficial no.
- Complementar el estudio calorimétrico realizado evaluando posibles cambios cristalinos o de amorfización de la Furosemida como resultado de la fuerza de compresión aplicada utilizando técnicas como difracción de rayos X con ángulo de incidencia razado.
- Ampliar los resultados obtenidos en el presente trabajó con un estudio de bioequivalencia de los comprimidos obtenidos en las condiciones óptimas de operación en cada equipo y de esta manera demostrar la intercambiabilidad de las tabletas independiente del mecanismo de compresión empleado.
- Hacer extensivo este estudio a otros fármaco de categoría 3 y 4 del sistema de clasificación biofarmacéutica con objeto de aportar al debate científico y regulatorio respecto a la necesidad de realizar estudios de bioequivalencia por cambios en el proceso de manufactura o por el contrario es posible definir un espacio de diseño del proceso en el que se establezcan condiciones óptimas de operación que garanticen la biodisponibilidad del activo.

## 11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Akbuga, J.; Gursoy, A. (1987) Studies on Furosemide Tablets I Dissolutions of Commercial Products and Different Formulations. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 13 (12), 2199-2208. doi:10.3109/03639048709020580

Andreoli, T.; Takao, R.; De Oliveria W. (June 2014). Impact evaluation of changes in the manufacturing line of Cyproterone acetate through analysis of comparative dissolution profile. *Athens, Journal of Natural & Formal Sciences*, p 107 - 113

Bahr, M. (September 2011). A design of experiments for tablet compression. *Pharmaceutical Technology*, 35, Issue 10, p104.

Amidon, GL.; Lennernas, H.; Shah, VP.; Crison JR. (1995). A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. *Pharm Res*, 12, 413.

Badawy, SI.; Menning, M.M., Gorko M,A., Gilbert, D.L. (2000). Effect of process parameters on compressibility of granulation manufactured in a high-shear mixer. *International Journal of Pharmaceutics*. 198 (1), 51-61.

Basavaraj, K.; Nanjwade.; Shamrez, Ali M.; Veerendra, K. Nanjwade.; FV Manvi. (2010), Effect of Compression Pressure on Dissolution and Solid State Characterization of Cefuroxime Axetil. *Journal of Analytical & Bioanalytical Techniques*, 1(2), 001.

Blossom, P (2002), Thermal and photostability studies of furosemide and its cyclodextrin mixtures. A thesis submitted in fulfilment of the requirements for the degree of Master of Science of Rhodes University.

Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos Administración de Alimentos y Drogas, Centro de Evaluación e Investigación de Drogas (CDER), (1997). Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata.

Carcamo E.C.; (1981), Cinética de disolución de medicamentos, Secretaria General de la Organización de los Estados Americanos, Monografía # 24.

Evelghem, Johan Van.; (2008) Improving Tablet Quality with Compression to Equal Force Technology, Supplement to *Pharmaceutical Technology*, Tableting and Granulation

FDA. (2005). Guidance for Industry. Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation. (SUPAC-IR).

FDA. (2012) Quality by Design for NADAs: An example for Immediate-Release Dosage Forms. 80-90.

FDA. (2015) Dissolution Testing and Specification Criteria for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Containing Biopharmaceutics Classification System Class 1 and 3 Drugs. Guide for the Industry.

Forner, S. Salazar, R. (1999). Estudio comparativo del diseño de máquinas de comprimir rotativas. *Industria farmacéutica, Equipos, Procesos y Tecnología*. 14 (6): 83-90

Ganesh, Ch. C.; Kundan, P.; Dhananjay, S.; Ghodke, Pramod, Govindrao Y.; Ashok, V. B.; Sharwaree, R. H.; (2008), Effect of some physical parameters and crospovidone on directly compressed furosemide tablets. *Assian Journal of Pharmaceutics*. 2 (4), 235-240.

Ganesh, Ch.; Kundan, P.; Dhananjay Gh., Khan Sh.; Yeole, P.; (October 2008), Preparation and characterization of solid dispersion tablet of Furosemide with Crospovidone. *Research Journal Pharm and Tech*, 1(4), 386-389

Ganesh Ch, Kudan P., Pyush Patel, Sharwaree H. (February 2009). Formulaion and evaluation of solid dispersions of Furosemide in Sodium starch glycolate. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 8 (1), 43-52

Granero, G. E.; Longhi, M.R.; Mora, M. J.; Jungiger, H.E.; Midha, K.K.; Shah, V.P.; Stabchansky, S.; Dressman, J.B; Barends, D.M.; (2010). Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Furosemide, *Journal of Pharmaceutical Science*, 2010.

Heinz. R; Wolf. H; Schuchmann. H; End. L and Kolter. K;. (2000). Formulation and development of tablets based on Ludipress and scale up from laboratory to production scale. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 26(5), 513-521.

Harbir, K.; Gurpreetl, S.; Rana, A.; Seema, S.; (2012). Pharmaceutical tablets and tablet compression machines: a review. *Novel Science International Journal of Pharmaceutical Science*, 1(8),529-536.



Javadzadeh Y., Nokhodchi A.. ( Jan, 2007). The effect of storage conditions on the physical stability of tablets. *Pharmaceutical Technology Europe*, Volume 19, Issue 1, 20-26.

Kapil, R.; Bare, Yogeshkumar A.; Biranwar, H D.; Salunke, P L.; Ughade, Dheeraj T. Baviskar.; (2011). Compression parameters involved in powder compression and manufacturing of tablet, *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 7,(2), 425-428.

Koradia V, Tenho M, Lopez de Diego H, Ringkjøbing-Elema M, Møller-Sonnergaard J, Salonen J, Lehto VP, Rantanen J. (2012). Investigation of solid phase composition on tablet surfaces by grazing incidence X-ray diffraction. *Pharm Research* 29 (1):134-44. doi: 10.1007/s11095-011-0520-8.

Kesavan K.; Rao UV.; Bindu K.; Rajinikanth PS.; Wani M.; Balasubramaniam J.; (2008). Immediate Release Tablets of Valsartan and Efavirenz: Role of Concentration of Superdisintegrants, *Ars Pharm* 2008; 49 (3): 229-243

Marais, A. F.; Song, M.; De Villiers.; Melgardt, M.; (2003). Effect of compression force, humidity and desintegrant concentration on the disintegration and dissolution of directly compressed Furosemide tablets using Croscarmellose sodium as desintegrant. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 2 (1)

Martin, BK.; Uihlein, M.; Ings RM.; Stevens LA.; McEwen J.; (1984). "Comparative bioavailability of two furosemide formulations in Humans". *J. Pharm Sci* 73:437-441.

Matsuda, Y.; Tatsumi, E.; (1990) Physicochemical characterization of furosemide modifications. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 60 (11), 26-32.

Marín, L. (2011). Farmacia Química. Consultado el día 1 del mes (04) de (2014) de la World Wide Web (Dirección Nacional de Innovación Académica - Universidad Nacional de Colombia): <http://www.virtual.unal.edu.co>

Mendyk, A. Jachowicz, R. Fijorek, K. (February 2012). KinetDS: An open source software for Dissolution test data analysis. *Dissolution Technologies*, 1, 7-11

Mohan, Sh. (2012). Compression physics of pharmaceutical powders: a review. *International journal of pharmaceutical sciences and research*, 3, Issue 06 pag 1580 - 1592.

Nokhodchi A.. (January, 2005). An Overview of the Effect of Moisture on Compaction and Compression. *Pharmaceutical Technology* , 1, 46-66.

Oka, S., Pawar, P., Boukouvala, F., Muzzio, F. J. (2012). Effect of Lubricant Mixing Time and Concentration, Compaction Speed and Compression Force on the Dissolution Profile of a Control Release Formulation, Rutgers, The State University of New Jersey, originalmente presentado en: Annual Meeting, American Institute of Chemical Engineers.

Palmieri, G. F.; Joiris, E.; Bonacucina G.; M. Cespi.; Mercuri, A.; (2005) Differences between eccentric and rotary tablet machines in the evaluation of powder densification behaviour". International Journal of Pharmaceutics. 298, 164–175.

Perioli L., D'alba G., Pagano C. (April 2012). New oral solid dosage form for furosemide oral administration. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Volume 80, Issue 3, 621–629.

Porter, C.; Verseput, R.; Cunningham, Ch. (October, 1997). Process optimization usign design of experiments. Pharmaceutical technology research, p 1 - 7.

Qureshi, S.A.; McGilveray, I.J.; (1998) "Assessment of Pharmaceutical Quality of Furosemide Tablets from Multinational Markets", 24(11), 995-1005 Therapeutic Products Directorate, Health Protection Branch (PL #220201), Health Canada, Ottawa, K1A 0L2, Canada.

Rakesh P. Patel, Dhaval J. Patel, Dipen B. Bhimani, and Jayvadan K. Patel. (August 2009). Physicochemical characterization and dissolution study of solid dispersions of Furosemide with polyethylene glycol 6000 and polyvinylpyrrolidone K30. Dissolution Technologies, 17-25.

Raviña, R. (2008). Medicamentos, Un viaje a lo largo de la evolución histórica del descubrimiento de fármacos, Universidad Santiago de Compostela, Servizo de Publicaciones e Intercambio Científico.

Santl, M.; Ilic, I., Baumgartner.; S. A. (2011). Compressibility and compactibility study of real tableting mixtures: the impact of wet and dry granulation versus a direct tableting mixture. International Journal of Pharmaceutics. 414 (1-2):131-9. doi: 10.1016/j.ijpharm.2011.05.025.

Singh, G.; Pai, R.; V, Kusum.. (January 2012). Response surface methodology and process optimization of sustained release pellets using Taguchi orthogonal array design and central composite design. Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research., 3, Issue 1, p 30-40.

Sovány, T.; Kása P.; Pintye-Hódi, K.; (2009), "Comparison of the Halving of Tablets Prepared with Eccentric and Rotary Tablet Presses", AAPS PharmSciTech. 2009 June; 10(2), 430–436.

De Souza, T.; Franco, V.; Panizzon, C.; Balzan, S.. (March, 2011). A statistical approach to evaluating the manufacture of Furosemide tablets. *Pharmaceutical Technology.*, 35, Issue 3, p 112-121.

Suresh, P. (2012), Effect of Compression Force on Agglomeration of Micronized Active Pharmaceutical Ingredients: Techniques to Prevent API Agglomeration during Compression. A Dissertation Presented for The Graduate Studies Council The University of Tennessee Health Science Center.

The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2015, USP 38 - NF 33. The United States Pharmacopeia—The National Formulary, Rockville MD.

Universidad de Antioquia, (2010) Guías del curso Farmacotecnia I, Medellin, Colombia.

U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), (2013) Draft Guidance for Industry, SUPAC: Manufacturing Equipment Addendum.

Van der Watt, J.G.; De Villiers, M.; (1995). The Effect of Mixing Variables on the Dissolution Properties of Direct Compression Formulations of Furosemide. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 21(18), 2047

World Health Organization. (2013), Model List of Essential Medicines, 18<sup>th</sup> list.

Yihong Qiu, Yisheng.; Chen, Geoff G.Z.; Zhang, Lirong Liu.; William Porter.; ( 2009 ), *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory & Practice*, First edition, Academic Press.

## 12. ANEXOS

### Anexo 1. Ficha técnica tableteadora excéntrica - Modelo SC2



Para la elaboración de comprimidos en pequeña escala (50.000 comprimidos/día). Su diseño compacto y la versatilidad de que gozan, las hacen ideales para su utilización en farmacias, clínicas, hospitales, laboratorios de desarrollo galénico, como así también laboratorios con pequeños volúmenes de producción.

Características Técnicas:

- Transmisión por engranaje
- Levas mecanizadas.
- La zapata posee un diseño especial, reduciendo al mínimo las mermas.
- Estructura de fundición modular.
- Platina desmontable.
- Cambio de matricería rápido (5 min.).

<b>Modelo</b>	<b>SC2</b>
<b>Diámetro Máximo de comprimidos</b>	16 mm
<b>Dimensión Máxima de Tableta</b>	10 x 22 MM
<b>Fuerza Máxima de compresión</b>	25 kN
<b>Profundidad de llenado</b>	15 mm
<b>Potencia del motor (HP)</b>	½
<b>Peso Neto</b>	90
<b>Producción de tabletas x hora</b>	6.000
<b>Control de Velocidad por variador</b>	Opcional
<b>Producción con variador</b>	0 - 7.200
<b>Alimentación</b>	110/220/380
<b>Dimensiones embalaje (A, L, H)</b>	50 , 50, 75

Anexo 2. Ficha técnica tableteadora Stokes Monopunzonica Modelo F8



Stokes Single Station Press - Model F



Technical Specifications

Mfr:	Stokes
Model:	F
Tons:	4
HP:	1
Maximum compact diameter	3/4"

**Description:** Stokes Single Station Press, Model F, 4 ton compression pressure, single motion, single station, rated 60-95 tablets per minute, with motor drive, variable speed, with feed chute. It is a heavy-duty single-punch machine for tablets requiring heavy pressure.

### Anexo 3. Ficha técnica tableteadora rotativa Proton



#### Mini Tablet Press Proton mini single rotary tablet press



The machine is having following major salient features:

- This machine is built on GMP directives & robust construction.
- All Contact parts of the machine is made from SS 316 Material.
- Main Motor is fitted with center gear box system which minimizes wear & tears and noise level of the machine.
- Main Motor is provided of standard make Bharat Bijalee / Crompton Greaves.
- Main motor drive/ turret speed is controlled by AC variable frequency drive.
- Special Grade Cast Iron is used for Turret.
- Electro Less Nickel Plating is provided on Turret to improve life & prevent rusting of turret.
- All upper guard is manufactured from Acrylic Sheet and self locking arrangement for fitting of Upper Guard.

- Needle Roller bearing is provided on bottom side of turret which helps free running of the turret.
- Single Phase Preventer is provided to prevent reverse direction running of the machine.
- Pre-compression Arrangement: The machine is provided with pre-compression arrangement as a standard features. Which enhance the compression capability of the machine in case of low density powder & reduce the capping problem in the tablets.
- Upper Punch Penetration: The machine is provided with upper punch penetration as a standard features. Which allows tablet compression in the entire length of die. It also facilitates easy ejection of tablets in case of difficult granules.

Outside Controls: The machine is having all the controls outside of the machine.

- 1) Tablet weight control
  - 2) Tablet Thickness control
  - 3) Tablet lower pre compression control
  - 4) Upper punch penetration
- Lubrication System: Main Gear Box is enclosed type and duly emerged in lubrication oil. For lubrication of upper & lower pressure roll pin, pre compression pressure roller, fork & other moving parts grease nipples are provided. For upper punch lubrication oil cup is provided.
  - Electronic digital tablet counter cum rpm meter and cumulative output indicator is provided on the control panel.
  - All upper guard interlocks is provided as a safety function.
  - Force Feeder Assembly is provided optionally.
  - Lubrication System: Main Gear Box is enclosed type and duly emerged in lubrication oil. For lubrication of upper & lower pressure roll pin, pre compression pressure roller, fork & other moving parts grease nipples are provided. For upper punch lubrication oil cup is provided.
  - Electronic digital tablet counter cum rpm meter and cumulative output indicator is provided on the control panel.
  - All upper guard interlocks is provided as a safety function.
  - Force Feeder Assembly is provided optionally.



## TECHNICAL SPECIFICATIONS

<b>Machine Type</b>	<b>Proton-Mini- 8 D</b>
<b>Model</b>	Mini Press
<b>Number of Stations</b>	8
<b>Type of Tooling</b>	D
<b>Output- Tablets/Hr</b>	4800 / 14000
<b>Turret RPM (Min-Max)</b>	10-30
<b>Max. Operating Pressure</b>	60 KN
<b>Max. Tablet Diameter</b>	22 mm.
<b>Max. Depth of Fill</b>	20.5 mm.
<b>Upper Punch Penetration</b>	2 to 6 mm.
<b>Diameter of Die(mm.)</b>	38.10
<b>Diameter of Punch(mm.)</b>	25.34
<b>Length of Punch(mm.)</b>	133.6
<b>Power</b>	2.0 H.P. x 1440 RPM x 3 Phase x 415 Volts
<b>Overall Dimensions(mm.)</b>	480 x 670 x 1050 mm
<b>Net Weight (Kgs.)</b>	375

#### Anexo 4. Ficha técnica tableteadora rotativa Sejong

### Rotary tablet press Sejong Pharmatech, MRC-S series



#### Description

- A standard rotary tablet press of Sejong Pharmatech, MRC-S series is based on HMI system to ensure easy use and optimum performance. This series adopts a disk exchange method to maximize productivity improvement and cost saving effect, and is designed to have 31 holes, 45 holes, 47 holes stations as basic options so that customers can replace it with any disk wanted.
- Also, it is designed to manufacture any type of tablet regardless of type of punch and can produce oblong type tablets from min. 11mm to max. 25mm, A separate dust collector on the disk and ejection chute effectively miniizes powder scattering in the machine during tablet production.

Description		Model			
		MRC-31S	MRC-37S	MRC-45S	MRC-47S
Number of Stations		31	37	45	47
Pitch Circle Diameter (Ø)		420			
Max. Output / Hour		186,000	222,000	270,000	282,000
Revolution of Disk (R.P.M)		15-100	15-100	15-100	15-100
Max. Tablet Diameter	Round (Ø)	25	16	13	11
	Oblong (mm)	25	19	14	12
Max. Tablet Thickness (mm)		8.5			
Filling Depth (mm)		0.5-6 (Option)			
		4.5-10			
		8.5-14			
		12.5-18			
		16.5-22 (Option)	.		
Upper Punch Insert (mm)		1-6			
Max. Pre Pressure (kgf)		10,000	10,000	10,000	10,000
Max. Main Pressure (kgf)		10,000	10,000	10,000	10,000
Die Type		D	8	88	888
Punch Type		EU-D, IPT-D	EU-B, IPT-B		
Machine Height (mm)	Excluding Hopper	2,010			
	Including Hopper	2,130			
Machine Floor Space (mm)		1,100 × 1,550			
Weight of Machine (kg)		Approx. 4,000			
Power of Main Motor		15hp (11kW)			
Power Supply Data		220 / 380 / 400 / 415 / 440 V, 50 / 60 Hz, 3Phase			

- ⊗ Pre- pressure and Main pressure could be changed depending on the size of the compress and filling depth, powder or granulation  
It is dependent on the physical specification of the used material for the compress.
- ⊗ The above specification is the subject to change without prior notice for the technical development.
- ⊗ The disk revolution speed is standard of round type.

## Anexo 5. Ficha técnica Ludipress

### Technical Information

October 2001 (MPM)  
Supersedes issue of June 1997

File section 9

# Ludipress®

® = Registered trademark of  
BASF Aktiengesellschaft

Direct compression excipient based on lactose

### Nature

White, free-flowing granules that are odourless and tasteless.

### Specification

Lactose monohydrate	Ph. Eur.	93.0 % ± 2 %
Kollidon® 30	USP	3.5 % ± 0.5 %
Kollidon CL	USP	3.5 % ± 0.5 %

### Technical properties, typical values

The following typical values for the particle size distribution are based on measurements with a sieve shaker.

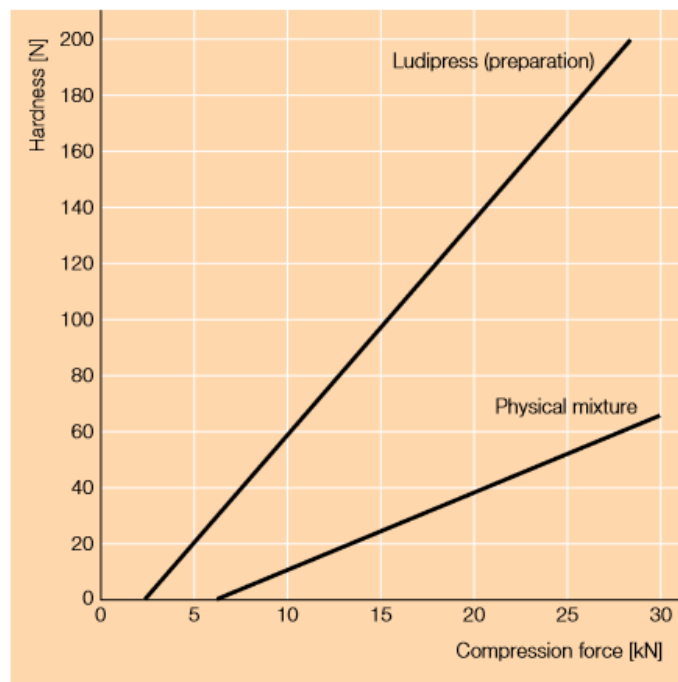
< 63 µm	max. 15 %
< 200 µm	40 – 60 %
< 400 µm	min. 90 %

The bulk and tap densities fall within the following ranges:

Bulk density	550 ± 50 g/l
Tap density	650 ± 50 g/l

### Tabletting properties

Fig. 2 compares the properties of tablets made with Ludipress and with a physical mixture of the same composition as a function of the compression force.



## Ludipress – excellent tablets every time.

Ludipress is a granulate that supports direct-compression tableting, making your life much easier. And giving you peace of mind: because you know you can be sure of great results, each and every time.

Ludipress yields tablets of low friability, even with low compression forces, and irrespective of tableting speed. Kollidon® CL, one of the most effective disintegrants around, means tablets start to disintegrate within moments – despite superb hardness.

### Ludipress yields exceptionally high-quality tablets:

The following examples show how tablets based on Ludipress perform in hardness tests.

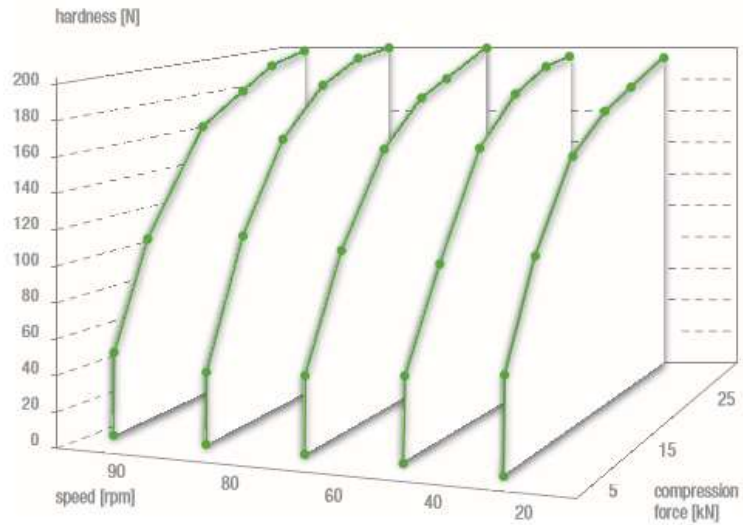


Figure 1: The hardness of tablets produced on a state-of-the-art rotary press is not influenced by the press's operating speed. This is illustrated by the results gained with a Glibenclamid formulation.