

|| INFORME TESIS DE GRADO

|| **LETICIA NOEL HERNÁNDEZ**

|| Carrera: Licenciatura en Química Plan 2016, Facultad de Química UDELAR.

TESIS DE GRADO

**TÍTULO: SUPLEMENTO DIETARIO ALIMENTICIO
EN TABLETAS.**

Docente orientador:

Prof. Agregada de Farmacotecnia Ana Ochoa.



MONTEVIDEO, AGOSTO 2023

Contenido

TESIS DE GRADO.....	1
1. OBJETIVOS.....	4
1.1. OBJETIVO GLOBAL.....	4
1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	4
2. METODOLOGÍA DE TRABAJO.....	4
3. RESULTADOS ESPERADOS.....	4
4. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	5
5. DESARROLLO DEL TRABAJO DE TESIS.....	8
5.1. ELECCIÓN DE INGREDIENTES ACTIVOS ALIMENTICIOS.....	8
5.1.1. <i>Maca Peruana</i>	8
5.1.2. <i>Extracto de Guaraná</i>	9
5.1.3. <i>Innovación</i>	11
5.2. PLANIFICACIÓN DEL ESTUDIO DE DESARROLLO DEL PRODUCTO.....	11
5.2.1. <i>Perfil del Producto</i>	12
5.2.2. <i>Caracterización fisicoquímica y microbiológica de los ingredientes activos.</i>	13
5.2.2.i) Ficha de Pre-Formulación.....	13
5.2.2.ii) Propiedades organolépticas: color, olor y sabor.....	14
5.2.2.iii) Higroscopicidad.....	14
5.2.2.iv) Tamaño de partícula.....	14
5.2.2.v) Solubilidad.....	14
5.2.2.vi) Libre de Gluten.....	15
5.2.2.vii) Especificaciones Microbiológicas.....	15
5.2.2.viii) Conclusiones a partir de análisis de ficha de Pre-Formulación.....	15
5.3. SELECCIÓN DE OTROS INGREDIENTES PARA FORMULAR LA TABLETA.....	16
5.3.1. <i>Introducción a la selección de excipientes</i>	16
5.3.2. <i>Reología de polvos, compresión directa, flujo y compresibilidad.</i>	17
5.3.2.i) Ángulo de Reposo.....	18
5.3.2.ii) Índice de Hausner e Índice de Carr.....	18
5.3.3. <i>Selección de diluyentes</i>	19
5.3.3.i). Celulosa Microcristalina.....	20
5.3.3.ii). Manitol.....	21
5.3.3.iii). Isomalt.....	22
5.3.3.iv). Comparación y caracterización de diluyentes.....	23
5.3.4. <i>Selección de otros excipientes</i>	27
5.3.4.i). Desintegrantes. Croscarmelosa Sódica.....	27
5.3.4.ii). Deslizantes. Dióxido de Silicio Coloidal.....	28
5.3.4.iii). Lubricantes. Estearato de Magnesio.....	29
5.3.5. <i>Fórmula propuesta</i>	29
5.4. DISEÑO DEL PROCESO DE ELABORACIÓN DE TABLETAS.....	32
5.4.1. <i>Diseño de la Operación de Mezclado</i>	32
5.4.2. <i>Diseño de la Operación de Compactación</i>	35
5.4.2.i) Descripción de máquina de comprimir y marco teórico del proceso de compactación.....	35
5.4.2.ii). Operación de compactación diseñada.....	36

5.4.2. iii) Atributos de calidad del producto.....	38
Peso.....	38
Dureza.....	38
Friabilidad.....	38
Desintegración.....	39
5.4.3. <i>Diseño de Operación de envasado</i>	39
5.4.4. <i>Diagrama de flujo</i>	40
5.5. TRATAMIENTO DE DATOS.....	41
5.6. RESULTADOS.....	42
5.6.1. <i>Obtención de mezcla lubricada a escala desarrollo</i>	42
5.6.2. <i>Obtención de tabletas a escala desarrollo</i>	44
5.6.3. <i>Resultados de Control de Calidad del lote de tabletas obtenido</i>	45
5.6.3. i) Resultados para Atributos de Calidad.....	45
5.6.3. ii) Resultados para parámetros microbiológicos.....	47
5.6.3. iii) Resultado de análisis libre de gluten.....	47
5.7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	47
5.7.1. <i>Generalidades</i>	47
5.7.2. <i>Peso</i>	47
5.7.3. <i>Dureza</i>	50
5.7.4. <i>Friabilidad</i>	53
5.7.5. <i>Desintegración</i>	53
5.7.6. <i>Libre de gluten</i>	53
5.7.7. <i>Análisis Microbiológicos</i>	53
5.7.8. <i>Conclusiones lote elaborado a escala desarrollo</i>	53
5.8. DEFINICIÓN DE LA ESTRATEGIA DE CONTROL.....	54
5.8.1. <i>Seguridad alimentaria</i>	54
5.8.2. <i>Controles sobre materiales de partida</i>	54
5.8.3. <i>Controles sobre lotes de polvo granel elaborados</i>	54
5.8.4. <i>Controles sobre tabletas</i>	55
6. CONCLUSIONES.....	56
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	57
8. ANEXOS.....	59
8.1. ANEXO I – PRUEBA DE SOLUBILIDAD	59
8.2. ANEXO II – ÁNGULO DE REPOSO	60
8.3. ANEXO III – DENSIDAD APARENTE Y DENSIDAD COMPACTADA	62
8.4. ANEXO IV – ENSAYO DE FRIABILIDAD	63
8.5. ANEXO V – ENSAYO DE DUREZA	64
8.6. ANEXO VI – ENSAYO DE DESINTEGRACIÓN	65
8.7. ANEXO VII – ANÁLISIS DE GLIADINAS	66
8.8. ANEXO VIII – ENSAYO DE HUMEDAD	67
8.9. ANEXO IX – VALORES OBTENIDOS PARA CONTROLES DE LÍNEA	68
8.10. ANEXO X – CONTROLES DE LOTE TERMINADO	70
8.11. ANEXO XI: EVALUACIÓN SENSORIAL	71
8.12. ANEXO XII: CONTROL DE PESO TABLETAS	71

1. OBJETIVOS

1.1. Objetivo Global

Diseñar el estudio de desarrollo de un suplemento dietario (alimenticio) en tabletas.

1.2. Objetivos Específicos

- I) Diseñar una fórmula de suplemento alimenticio.
- II) Diseñar un proceso de elaboración.

Como parte de los objetivos específicos queda sujeto a que se requiera para alcanzar el objetivo global del Plan de Trabajo propuesto, la posibilidad de incluir un tercer objetivo que consista en:

- III) utilizar tecnologías novedosas en la caracterización de sólidos, como la evaluación reológica por celda de cizalla y las determinaciones de área superficial y de porosidad por BET.

2. METODOLOGÍA DE TRABAJO

En base a los objetivos planteados se confecciona un plan de desarrollo del trabajo de Tesis. La metodología de abordaje involucra los siguientes pasos:

- I. Elección de los ingredientes activos alimenticios de interés para la empresa que se ajusten al plan de trabajo propuesto.
- II. Planificar el estudio de desarrollo del producto.
- III. Caracterización física de ingredientes activos.
- IV. Selección de otros ingredientes para formular la tableta.
- V. Diseño de la operación de mezclado.
- VI. Elaboración y evaluación de mezclas.
- VII. Diseño del proceso completo de elaboración de las tabletas.
- VIII. Elaboración y evaluación de tabletas.
- IX. Tratamiento de datos.
- X. Definición de la estrategia de control.

Los materiales, maquinaria e instalaciones son provistos por la empresa donde se realizan las tareas experimentales propuestas.

3. RESULTADOS ESPERADOS

- I) Conocer las características físicas que inciden negativamente en el procesamiento de los materiales relevantes para la obtención de tabletas del suplemento dietario.
- II) Conocer los parámetros de proceso relevantes para obtener las tabletas.
- III) Obtener una tableta de suplemento dietario con atributos de calidad adecuados.

4. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La Tesis de Grado propone diseñar el estudio de desarrollo de un suplemento alimenticio en tabletas y realizar sus primeras etapas.

Los Suplementos Dietarios son productos formulados para complementar la dieta normal de personas sanas que presenten necesidades básicas no satisfechas. Pueden consistir en una fuente concentrada de nutrientes, sustancias bioactivas, enzimas, probióticos, componentes de origen vegetal, ya sea solos o combinados. La definición enunciada para suplementos dietarios es la establecida en la normativa vigente (Ministerio de Salud Pública, 2018). En adición a lo anterior, la reglamentación vigente establece que las sustancias que componen el suplemento dietario no podrán estar presentes en cantidades que tengan indicación terapéutica o sean aplicables a estados patológicos.

Los suplementos dietarios son enmarcados y comercializados bajo varias formas y combinaciones como tabletas, cápsulas, polvos, geles, líquidos, o inclusive, bajo formas específicas de alimentos tales como barras de cereales, yogures, té y otros.

El uso de estos productos, algunos autores como (Berginc, et al., 2015) afirman que, así como el de alimentos funcionales, ha crecido sustancialmente en los últimos 10 a 15 años, y se puede encontrar una amplia gama de consumidores, que incluye:

- Algunos con determinado problema particular de salud (por ejemplo, ancianos y pacientes con condiciones crónicas).
- Población sana con algunos requisitos particulares en su dieta alimentaria (ejemplo, atletas y mujeres embarazadas).
- Aquellos que se preocupan, porque reconocen mantener una dieta y estilo de vida poco saludable, representando el público más amplio.

En virtud de la amplia gama de consumidores que presentan los suplementos dietarios, pueden ser usados para encontrar o cubrir un amplio rango de necesidades como se ha mencionado anteriormente. Se ofrecen al público en farmacias, tiendas de alimentos saludables, ventas online a partir de páginas que promueven hábitos de consumo más saludables y actualmente en Uruguay, se nota el avance de la oferta de estos productos en supermercados y otros canales de venta.

Según Berginc et al., Estados Unidos, Europa y Japón, colectivamente mantienen y comparten el mayor mercado global, con rangos de crecimiento de un 9% anual (valor medido en el año 2015), seguidos por un marcado crecimiento en los mercados de Asia y China. Se podría decir que los Suplementos Dietarios, debido a su alta demanda vinculada a su funcionalidad y aporte a la población, se han convertido en una oportunidad de crecimiento de las industrias que se dedican a su manufactura y comercialización. A lo largo de los últimos años, las personas han ido invirtiendo más dinero en suplementos, correspondiendo la mayor demanda a multivitaminas, y actualmente se evidencia un gran crecimiento en la demanda de suplementos específicos para deportistas. Según las estadísticas publicadas (Jafari, 2021), en 2017 se reportaron 40 billones de dólares en ventas de suplementos dietarios en los Estados Unidos. La industria ha crecido a un ritmo significativo, ya que mientras que en 1994 había unos 4.000 suplementos dietarios en el mercado norteamericano, en 2017 ya se encontraban más de 80.000, representando un crecimiento de un 2000% en 33 años. La mayoría de los norteamericanos declaran tomar alguna forma de productos en suplementos dietarios, diariamente.

Asimismo, Berginc et al. sostienen que, productos tales como el té verde, ajo, ginseng, ginkgo, hierbas, cúrcuma, stevia, productos con arándanos, vitamina E, vitamina A, minerales de calcio y magnesio,

coenzima Q, y glucosamina han mostrado un crecimiento importante a nivel mundial. Los suplementos dietarios con alto contenido en antioxidantes son los que suscitan mayor interés globalmente. Es esperable que en Latino América se acompañe la tendencia mundial y estos productos estén entre los más vendidos en el futuro.

Para realizar el desarrollo de producto propuesto, el diseño de fórmula atiende los requisitos legales y reglamentarios vigentes del sector alimenticio. La formulación además requirió, diseñar un proceso para su elaboración que involucra operaciones tecnológicas de mezclado y compactación.

El suplemento dietario objetivo de este trabajo contendrá dos ingredientes activos para obtener un producto diferente a los que se encuentran disponibles en el mercado. Por lo tanto, para alcanzar el objetivo principal propuesto, el reto implica innovar. La innovación en este caso es obtener el producto bajo forma de tabletas, ya que en el mercado local y global los suplementos que se basan en las combinaciones de los varios activos considerados, únicamente se presentan bajo forma de cápsulas.

El lugar de realización del trabajo experimental corresponde a instalaciones de L&G S.A., industria alimentaria con más de 25 años en el rubro, ubicada en Montevideo en la dirección Ing. José Serrato 2731. Particularmente el desarrollo del presente trabajo de tesis se realizó en la Planta Libre de Gluten, habilitada por el MSP, N° Hab. 659 cuyo alcance es: "Elaborador, fraccionador y envasador de productos alimenticios comunes, modificados y suplementos dietarios, con agregado de micronutrientes (polvos, líquidos, comprimidos) y mezclas para fortificación. Libre de Gluten."

Si bien la formulación de cápsulas suele ser más simple, hay interés en L&G S.A. por los suplementos presentados como tabletas y en los procesos de compactación para obtenerlos. El interés en desarrollar estas tabletas radica, por un lado, en asegurar la continuidad de la manufactura local al independizar el proceso productivo de limitantes tales como la dependencia de la importación de cápsulas vacías. Este insumo no se fabrica en Uruguay, y sus proveedores para mercados pequeños como el uruguayo, presentan un lead time mínimo de 3 meses que puede llegar incluso hasta 6 ó 7 meses. Asimismo, recientemente se han sumado factores externos que han derivado en un significativo incremento de costos de los fletes internacionales, afectando a este y otros insumos, materias primas, material de empaque, etc. Por otro lado, también es de interés aumentar la productividad, y dada la capacidad productiva de las máquinas con las que se cuenta en la empresa L&G S.A., los procesos de elaboración de cápsulas alcanzan aproximadamente un tercio del rendimiento que se logra en elaboración de tabletas, incidiendo en los costos operativos, tamaños de lote y capacidad diaria de procesamiento, por lo que se concluye que el proceso más conveniente a diseñar sería el de obtención de tabletas.

Como se mencionó anteriormente, el desarrollo de tabletas incluirá operaciones de mezclado y compactación.

El mezclado de sólidos se ha considerado como una aleatorización de las partículas de los componentes de la mezcla. En adición a lo anterior, se ha visto la necesidad de diseñar ciertos procesos de mezcla como procesos de ordenación de partículas, pero un acercamiento más realista (modelo de mezcla total), establecido por el autor (Staniforth, 1987) lo considera un proceso dinámico entre mezcla aleatoria y ordenada. El modelo de mezcla total sostiene que se puede incidir para dirigir el equilibrio en la dirección que produzca máxima homogeneidad y estabilidad.

En las operaciones de mezclado de sólidos, la interposición de las partículas de los distintos componentes tiene lugar a través de dos mecanismos principales: convección y difusión. Los equipos de

mezclado o mezcladores suelen clasificarse en base al mecanismo principal por el cual operan y/o la forma en que inducen los movimientos relativos de las partículas de los componentes para obtener la mezcla. En el presente trabajo el tipo de mezclador que se utilizará será un mezclador de carcasa móvil de tipo “doble cono”. Este equipo realiza el mezclado mediante un movimiento de rotación de su carcasa donde son cargados los componentes de la mezcla.

La mezcla obtenida será compactada. En la compactación se transforma un polvo en una estructura compacta con una forma geométrica definida mediante compresión, que es la reducción del volumen del polvo por aplicación de una fuerza (por ejemplo, de carga o de vibración). La compactación para obtener las tabletas del suplemento dietario objetivo se realizará en una máquina de comprimir rotativa. De acuerdo con el autor Vila Jato (Vila Jato, 2001), esta máquina consta de las siguientes piezas fundamentales: punzones, matrices y sistema de distribución del polvo. Los punzones son los elementos mediante los cuales se va a aplicar la fuerza axial sobre el polvo a compactar y junto con las matrices, confieren la forma y dimensiones a la tableta.

En el presente trabajo, el estudio del perfil físico de los ingredientes permite evaluar su comportamiento frente al mezclado y la compactación, para así poder elegir los más apropiados para vehicular los activos del suplemento dietario. Entre las características físicas más importantes para las operaciones involucradas en el proceso se encuentran aquellas capaces de impactar en la reología de los polvos.

5. DESARROLLO DEL TRABAJO DE TESIS

5.1. Elección de ingredientes activos alimenticios.

Durante la primera etapa del trabajo se definió desarrollar un suplemento dietario que cumpla la función de ser un energizante natural, debido al interés en ofrecer un producto de grado alimenticio que permita complementar la dieta con ingredientes que presentan propiedades estimulantes. Asimismo, se desarrolló como alternativa ante otras opciones que implican el consumo de alimentos que podrían catalogarse como no saludables.

En ocasiones, detener la actividad que puede formar parte de la rutina diaria no es posible, y se recurre a la ingesta de bebidas y/o alimentos estimulantes. Esto se debe a que las personas buscan a través de la ingesta de ciertos alimentos, contrarrestar el cansancio producido por actividades tales como la realización de trabajos físicos y/o mentales, que requieren mayor intensidad de las que habitualmente el cuerpo está acostumbrado.

Para cumplir con el propósito planteado se decidió trabajar con la combinación de dos ingredientes alimenticios activos que permitan aumentar los niveles de energía, los cuales son:

- ✓ *Lepidium Meyenii* (maca peruana)
- ✓ *Paullinia Cupana* (extracto de guaraná)

La combinación de ambos activos fue seleccionada teniendo en cuenta los usos recomendados y características de cada uno en cuanto a mecanismo de acción.

5.1.1. Maca Peruana

La maca (*Lepidium Meyenii* Walpers o *Lepidium Peruvianum* Chacón) pertenece a la familia Brassicaceae con tubérculos en forma de rábanos y crece principalmente en la región andina peruana. Según Guo et al. (Guo, Zhang, & Ma, 2022), la maca se cultiva desde hace más de 2000 años por sus múltiples valores nutricionales y medicinales, especialmente su raíz, que consiste en proteínas (10–18%), carbohidratos (59–76%), varios aminoácidos libres, oligoelementos y minerales considerables. Tradicionalmente, se usaba para mejorar la fertilidad, la energía y fuerza física. En los últimos años, varios componentes extraídos de la maca, incluidos polisacáridos, alcaloides y polifenoles, han atraído la atención de los investigadores. Se ha demostrado que los polisacáridos de maca tienen diversas propiedades biológicas, incluida la actividad antifatiga, la prevención de la lesión hepática inducida por el alcohol, la actividad antioxidante, previene el deterioro de la memoria, actividades inmunorreguladoras, etc.

Los componentes de la maca, acorde a lo que establecen otros autores (Honma, Fujiwara, Takei, & Kino, 2022) se clasifican en los siguientes grupos: macamidas, glucosinolatos, aminoácidos, ácidos grasos, ácidos grasos poliinsaturados, sacáridos e imidazoles. Se han reportado algunos componentes con actividad biológica. El glucosinolato de bencilo (ver Figura I) es el ingrediente activo responsable del efecto de la maca en la resistencia física. Aumenta la utilización de ácidos grasos como fuente de energía, lo que resulta en disminución de la depleción de glucógeno.

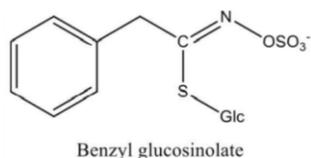


Figura I: Glucosinolato de Bencilo

Los aproximadamente 120 glucosinolatos estudiados, consisten en β -D-glucopiranososa, unido mediante un átomo de azufre, a un éster (Z)-N-hidroximinosulfato, más un grupo R variable, derivados de uno de los siguientes aminoácidos: Ala, Leu, Ile, Met y Val, glucosinolatos alifáticos, Phe y Tyr, glucosinolatos aromáticos o bencénicos y Trp, indol glucosinolatos. Son los metabolitos secundarios más importantes en la maca, la mayoría de ellos de tipo aromático, el glucotropaeolin es el más abundante, los hipocótilos frescos contienen 100 veces más que la col, coliflor y brócoli, seguido de las semillas, brotes, hipocótilos secos y hojas frescas. El 80-90% de los glucosinolatos totales en la maca está constituido por glucotropaeolin, están presentes en diferentes órganos de la planta, varían en contenido y tipo, dependiendo de la edad de la planta y color del hipocótilo.

5.1.2. Extracto de Guaraná

Según Kuskoski et al. (Kuskoski, Roseane, García, & Troncoso, 2005) el extracto de guaraná proviene del fruto de guaranzeiro, planta nativa procedente de la Amazonia brasileña, de nombre científico Paullinia Cupana, y se conoce como Guaraná. La guaraná es una planta rica en varios compuestos bioactivos tales como metilxantinas (incluyendo la cafeína, teobromina y teofilina), taninos, saponinas, catequinas, epicatequinas y proantocianinas. Se han difundido de tal manera sus propiedades estimulantes, que el consumo de guaraná, en algunas regiones de la Amazonía, Goiás y el estado de Mato Grosso, ha sustituido a las infusiones como “chá-da-índia”, la hierba mate y hasta el mismo café.

La composición química de guaraná se caracteriza por la presencia de alcaloides del tipo metilxantinas tales como la cafeína, teofilina y teobromina (ver Figura II), así como de terpenos, flavonoides y amidos. Las xantinas metiladas presentes en la guaraná son estimulantes del sistema nervioso central, presentando la cafeína la acción más potente.

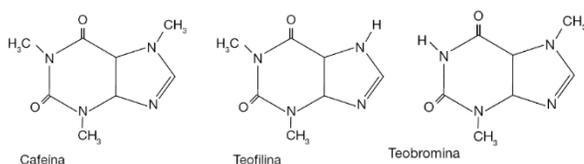


Figura II: Metilxantinas (Cafeína, teofilina y teobromina)

La cafeína actúa uniéndose a los receptores adenosínicos, aumentando el estado de alerta en el individuo, promoviendo así una mejora en la asociación de las ideas y de las actividades intelectuales, mayor resistencia al cansancio y una sensación de bienestar. Sin embargo, las metilxantinas no son los únicos compuestos responsables de las propiedades terapéuticas de guaraná. La mayoría de las propiedades terapéuticas de la guaraná, tal como la capacidad antioxidante, se atribuyen a elevadas concentraciones de compuestos fenólicos (los taninos entre otros) y la capacidad antiinflamatoria a la presencia de saponinas. Los tres grupos más importantes de fenólicos dietéticos son los flavonoides, ácidos y los polímeros fenólicos (polifenoles). Los polifenoles, comúnmente conocidos como taninos, son

compuestos de alto peso molecular que se clasifican en: taninos hidrolizables y taninos condensados. (Ver Figuras III y IV).

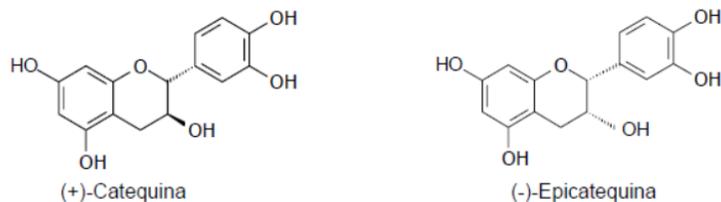


Figura III: Monómeros de taninos condensados

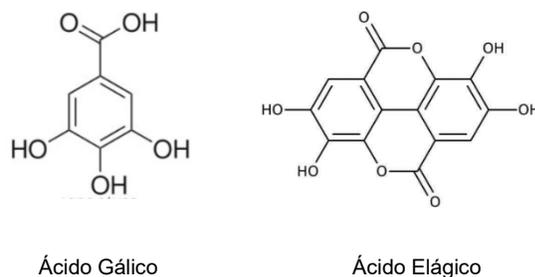


Figura IV: Taninos hidrolizados

Entre los polifenoles se encuentran los difenoles (con dos grupos OH en el anillo aromático de benceno, i.e. hidroquinona) y los trifenoles (con tres grupos OH en el anillo aromático), e.g. ácido gálico, presente en forma esterificada en las catequinas del té, en forma soluble como ésteres del ácido quínico, o condensado en taninos hidrolizables (ácidos tánicos), o derivados del ácido elágico.

Tanto en forma de tabletas como de refresco, la guaraná muestra acción vigorizante (tónica), estimulante del sistema nervioso (en casos de estrés físico e intelectual), produce mejora de la memoria, es antidiarreico, diurético y agente antineurálgico.

En conclusión, los autores Kuskoski et al. describen al guaraná como un producto que presenta propiedades diversas, tales como: estimulante del sistema nervioso, antiagregante, antioxidante, cicatrizante, antidiarreico, adelgazante, diurético, etc., cuyo consumo se está extendiendo rápidamente.

5.1.3. Innovación

Durante la etapa de selección de activos, se tuvo en cuenta realizar un relevamiento de productos similares que se encuentran en el mercado local e internacional.

Los impulsores y demandas de la innovación que se tuvieron en cuenta para este proyecto son:

- ✓ Oportunidades internas de la empresa L&G S.A.
- ✓ Tendencias de la industria
- ✓ Tendencias globales
- ✓ Tendencias de consumidores
- ✓ Necesidades y expectativas de los clientes

La innovación en este caso es obtener el producto bajo forma de tabletas, ya que en el mercado local y global los suplementos que se basan en la combinación de los activos elegidos *Lepidium Meyenni* y *Paullinia Cupana* (maca peruana y extracto de guaraná) se presentan bajo forma de cápsulas.

5.2. Planificación del estudio de desarrollo del producto.

Como punto de partida para el desarrollo se determinó el perfil del producto y la planificación de metas asociadas al desarrollo, las cuales implican:

- I. Diseñar un producto de calidad
- II. Diseñar su proceso de fabricación
- III. Obtener consistentemente un producto con una determinada performance

La determinación del perfil se realizó basada en una búsqueda de información y aplicación de los conocimientos en la temática. La información procesada que ha sido utilizada para la caracterización de activos del presente trabajo comprende artículos científicos, información de proveedores, información de productos similares e información general.

Según datos estadísticos publicados, anualmente la producción de Maca en Perú se encuentra por encima de 20.000 ton (Ministerio de Agricultura y Riesgo, Gobierno del Perú, 2018), mientras Brasil produce casi unas 400 ton de guaraná anualmente (Meneses Sánchez, 2020). En el caso de la maca, Perú es el principal productor y exportador a nivel mundial, mientras que, en el caso de guaraná, el Brasil es el único productor y en consecuencia exportador a nivel mundial. En ambos casos, se trata de activos que son nativos y producidos en la región de América del Sur, de modo que la elección de estos como ingredientes, aporta al crecimiento del mercado regional.

Para el logro de objetivos se requirió de una profundización en los aspectos teóricos:

- ✓ reología de polvos
- ✓ operación de mezclado
- ✓ operación de compactación
- ✓ marco legal y reglamentario aplicable para suplementos dietarios alimenticios
- ✓ caracterización de productos
- ✓ técnicas analíticas aplicables.

5.2.1. Perfil del Producto

Durante todas las etapas de trabajo, se fue actualizando y mejorando el perfil de producto a desarrollar. A continuación, se presenta en la Tabla I.

ELEMENTO	OBJETIVO	JUSTIFICACIÓN
Forma de presentación	Tableta	Se busca fácil ingesta y facilidad de traslado por el usuario; en el mercado ya hay cápsulas, tabletas permiten mayor competitividad
Contenido de ingredientes activos	Contenido de Maca 315 mg Contenido de Extracto de Guaraná 208 mg	Valor deseable, se tiene en cuenta recomendaciones de ingesta para acción energizante (deportistas), según Honma A. et al. No debe superar límite legal y reglamentario de hasta 100 mg de cafeína por día procedente de fuentes naturales, acorde a lo dispuesto por el MSP.
Uso previsto del Suplemento	Energizante natural	Activos con aplicaciones para reducir cansancio y estrés, aumentar la capacidad de concentración
Modo de uso	Ingesta oral. Se toma con agua. Consumo hasta 2 tabletas diarias	Basada en los contenidos de ingredientes activos y teniendo en cuenta los requisitos legales y reglamentarios aplicables, sumados a los requisitos de cliente.
Características importantes del producto	Libre de Gluten.	Elaborado en Planta Serrato Libre de Gluten de L&G S.A. Materias primas utilizadas libre de gluten, superficies controladas, análisis de producto terminado libre de gluten conforme (RIDA ® QUICK Gliadin).
Aspecto de la tableta	Oblonga (19 mm x 9 mm x 7 mm) Superficie: lisa, sin imperfecciones. Color uniforme	Signos de buena formulación, de compresión sin exceso de fuerza.
Peso de la tableta	(1050 ± 52,5) mg	Peso de tableta que permite formular para alcanzar los atributos de calidad deseados en la tableta, tamaño razonable para la ingesta y que permite trabajar en condiciones operativas con buenos rendimientos.
Dureza	(7-18) kP	Valor deseable para su resistencia mecánica a la rotura.
Friabilidad	<1%	Valor deseable para la resistencia mecánica durante la manipulación en elaboración, envasado y acondicionamiento, transporte y manipulación por el cliente, sin deterioro a nivel de superficie.
Desintegración	<20 min	Requerido como etapa previa a que ocurra la disolución, que debe darse para asegurar la biodisponibilidad de los ingredientes activos.
Especificaciones microbiológicas	Aerobios totales ≤ 45.000 ufc/g Hongos y Levaduras ≤500 ufc/g Coliformes totales ≤10 ufc/g Ausencia de microorganismos patógenos	Aceptables y concordantes con los parámetros que se comprometen a cumplir los proveedores de los ingredientes que componen la fórmula y teniendo en cuenta las proporciones en que están presentes cada uno de ellos. Ausencia de microorganismos patógenos de acuerdo con reglamento bromatológico (Reglamento Bromatológico Nacional, 2022).
Envase y presentación	Potes y tapas de PET, tapa con sello de inducción. 60 tabletas por pote.	Envase seleccionado por el cliente. Cantidad calculada para 1 mes de consumo.
Condiciones de almacenaje y vida útil	Conservar a temperatura ambiente, en lugar fresco y seco al resguardo de la luz. V.U. 12 meses mínimo	Condiciones standard en envase de origen Valor deseable comercialmente de vida útil mínima.

Tabla I: Perfil del Producto

5.2.2. Caracterización fisicoquímica y microbiológica de los ingredientes activos.

5.2.2.i) Ficha de Pre-Formulación

La caracterización de los ingredientes activos se realizó a partir de la información disponible, principalmente la que fue provista por los proveedores, tanto en fichas técnicas como en instancias de consultas. Asimismo, se incluyen datos obtenidos a partir de caracterizaciones complementarias que fueron requeridas, así como de otras fuentes bibliográficas fiables.

Como resultado se confeccionó una ficha de pre-formulación que se detalla en la Tabla II, a continuación:

FICHA DE PRE-FORMULACIÓN

CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS	GUARANA E.S. 22 VXF (Natufarma, 2022)	MACA ORGÁNICA (Koken del Perú, 2021)																								
Características sensoriales u organolépticas	Aspecto: Polvo fino, impalpable, untuoso. Puede presentar gránulos blancos. Color: amarillo a marrón claro. Aroma: suave, característico.	Aspecto: Polvo libre de grumos. Color: marrón claro. Olor: agradable, característico. Textura: suave.																								
Granulometría	Pasa por malla 50 mesh (0,297 mm) ≥99%	Micropulverizada																								
Contenido de Humedad	pérdida por secado a 105°C, 2h ≤8%	pérdida por secado a 105°C, 2h 4-6%																								
Higroscopicidad	SI	NO																								
Solubilidad	Soluble en agua.	Parcialmente soluble en agua. Presenta compuestos solubles e insolubles. ANEXO I																								
Valoración de Cafeína (HPLC, expresado en base seca)	(23±1)%	No aplica																								
Libre de Gluten	SI. (Natufarma, 2021)	SI. ANEXO IX																								
Especificaciones Microbiológicas	<table border="1"> <tr> <td>Recuento Total aerobios /g</td> <td>≤50.000 UFC</td> </tr> <tr> <td>Recuento combinado de hongos y levaduras /g</td> <td>≤1000 UFC</td> </tr> <tr> <td>NMP Bacterias Gram (-) tolerantes a la bilis/g</td> <td>≤100 NMP</td> </tr> <tr> <td>Escherichia coli / g</td> <td>Ausencia</td> </tr> <tr> <td>Salmonella spp. / g</td> <td>Ausencia</td> </tr> <tr> <td>Staphylococcus aureus / g</td> <td>Ausencia</td> </tr> </table>	Recuento Total aerobios /g	≤50.000 UFC	Recuento combinado de hongos y levaduras /g	≤1000 UFC	NMP Bacterias Gram (-) tolerantes a la bilis/g	≤100 NMP	Escherichia coli / g	Ausencia	Salmonella spp. / g	Ausencia	Staphylococcus aureus / g	Ausencia	<table border="1"> <tr> <td>Recuento Total aerobios /g</td> <td><100.000 UFC</td> </tr> <tr> <td>Recuento combinado de hongos y levaduras /g</td> <td><200 UFC</td> </tr> <tr> <td>NMP Bacterias Gram (-) tolerantes a la bilis/g</td> <td>No aplica</td> </tr> <tr> <td>Escherichia coli / g</td> <td><10 UFC/g</td> </tr> <tr> <td>Salmonella spp. / g</td> <td>Ausencia/25 g</td> </tr> <tr> <td>Staphylococcus aureus / g</td> <td>No aplica</td> </tr> </table>	Recuento Total aerobios /g	<100.000 UFC	Recuento combinado de hongos y levaduras /g	<200 UFC	NMP Bacterias Gram (-) tolerantes a la bilis/g	No aplica	Escherichia coli / g	<10 UFC/g	Salmonella spp. / g	Ausencia/25 g	Staphylococcus aureus / g	No aplica
Recuento Total aerobios /g	≤50.000 UFC																									
Recuento combinado de hongos y levaduras /g	≤1000 UFC																									
NMP Bacterias Gram (-) tolerantes a la bilis/g	≤100 NMP																									
Escherichia coli / g	Ausencia																									
Salmonella spp. / g	Ausencia																									
Staphylococcus aureus / g	Ausencia																									
Recuento Total aerobios /g	<100.000 UFC																									
Recuento combinado de hongos y levaduras /g	<200 UFC																									
NMP Bacterias Gram (-) tolerantes a la bilis/g	No aplica																									
Escherichia coli / g	<10 UFC/g																									
Salmonella spp. / g	Ausencia/25 g																									
Staphylococcus aureus / g	No aplica																									
Referencias	NMP = Número más probable UFC = Unidades formadoras de colonias																									

Tabla II: Ficha de Pre-Formulación

De la ficha de pre-formulación surgió un análisis de cada uno de los parámetros considerados como importantes para definir los pasos subsiguientes del desarrollo. A continuación, se presenta un resumen de los principales aspectos que fueron considerados.

5.2.2.ii) Propiedades organolépticas: color, olor y sabor

a) Color: Mientras uno presenta un color amarillento a marrón claro y el otro un color marrón claro, se concluyó que son compatibles en la gama de colores, a priori no se encontraron indicios de que el color pueda resultar poco atractivo, como para considerar la necesidad de incorporar algún colorante dentro de la formulación. Asimismo, en el caso del extracto de guaraná se menciona que puede presentar gránulos blancos. Este aspecto sumado a las diferencias de color existentes entre los activos y excipientes a adicionar (de color blancos) hizo sospechar que las tabletas puedan quedar con un aspecto moteado.

b) Olor: Para el caso del extracto de guaraná el olor es suave característico, para el caso de la maca su olor es agradable. A priori acorde a lo informado para ambos activos, lo cual se verificó sensorialmente, se consideró que el olor no sería un problema, pues ambos son suaves y agradables.

c) Sabor: La maca presenta un sabor levemente amargo. Si bien la tableta tendrá muy poco contacto con las papilas gustativas, se tuvo en consideración la posibilidad de enmascarar el sabor para mejorar la calidad final del producto, dado que aunque el contacto sea mínimo, se estima que cuanto más agradable la sensación en boca, aumentan las probabilidades de aceptación por parte del consumidor final. Una opción considerada fue adicionar un excipiente que, por ejemplo, presente propiedades edulcorantes.

Como conclusión de la discusión respecto al color, sabor y olor, éstos no se consideran desagradables y por tal motivo, no se encontró necesario recurrir a un recubrimiento de la tableta para enmascarar estas propiedades.

5.2.2.iii) Higroscopicidad

El extracto de guaraná se menciona que es higroscópico. Esta característica resultó importante tenerla en cuenta, ya que significa que el producto es capaz de absorber agua del ambiente. Esto podría afectar tanto en el proceso de fabricación como en la estabilidad de la formulación. Para este caso se aconseja (García Sánchez & Santos Buelga, 2001) la utilización de agentes adsorbentes en la fórmula, tales como el dióxido de silicio coloidal.

5.2.2.iv) Tamaño de partícula

En el caso del extracto de guaraná, que es un polvo fino y potencialmente cohesivo, es importante asegurar su distribución homogénea durante el diseño de la mezcla. Para compensar las diferencias de tamaño entre los ingredientes activos, fue necesario seleccionar excipientes que permitan un reordenamiento de partículas adecuado, por ejemplo, facilitando hasta cierta medida el flujo y/o el ordenamiento de las partículas.

5.2.2.v) Solubilidad

El extracto de guaraná es soluble en agua. La maca es prácticamente soluble en su totalidad en agua, a excepción de algunas partículas insolubles que ésta presenta. Dado este comportamiento se espera que la combinación de activos sea soluble casi en su totalidad en agua, a excepción de las partículas mencionadas de maca que podrían quedar sin solubilizarse.

5.2.2.vi) Libre de Gluten

La Maca es naturalmente un producto libre de gluten, sin embargo, debido a que su proveedor de origen no declara esta condición, por medio de un análisis de gliadinas se confirma la condición de libre de gluten. El Extracto de Guaraná es un producto que naturalmente es libre de gluten, el proveedor declara que el producto es libre de alérgenos, de modo que es libre de gluten.

5.2.2.vii) Especificaciones Microbiológicas

Desde el punto de vista microbiológico, los ingredientes alimentarios seleccionados cumplen con los requisitos reglamentarios aplicables, establecidos en el (Reglamento Bromatológico Nacional) en adelante RBN.

En particular, en base a la información técnica proporcionada por los proveedores, se revisa que los ingredientes a incorporar no contienen:

- ✓ microorganismos patógenos
- ✓ toxinas u otros metabolitos microbianos potencialmente riesgosos
- ✓ agentes microbianos capaces de causar alteración y que la tecnología exigible para su elaboración debió eliminar
- ✓ cualquier tipo de microorganismos que por su cantidad o por sus cualidades indique una manipulación defectuosa, malas condiciones higiénicas o haga presumir la presencia de microorganismos patógenos

5.2.2.viii) Conclusiones a partir de análisis de ficha de Pre-Formulación

Existe diferencia de tamaños entre las partículas de extracto de guaraná, maca y de los excipientes a utilizar. La diferencia entre tamaños de partículas se consideró importante tenerla en cuenta al momento de diseñar la operación de mezclado, a efectos de prever que no se presentaran fenómenos no deseados tales como la segregación.

Una diferencia de tamaño de partículas de los componentes en una formulación suele ser la principal causa de segregación en las mezclas de polvos. Según (Twitchell, 2002) las partículas más pequeñas tienden a ocupar los vacíos disponibles entre las partículas más grandes y al moverse, tienden a caer hacia la parte inferior de la masa del compuesto. Este fenómeno que se debe al efecto del tamaño de las partículas es lo que se conoce como segregación o percolación. Puede ocurrir en lechos de polvo estáticos si las partículas que se filtran son suficientemente pequeñas, pero principalmente ocurre en los lechos que son expandidos al ocasionar una alteración sobre los mismos de tal manera que se produzca un reordenamiento de partículas, como por ejemplo, cuando se los somete a fenómenos tales como vibración, agitación o vertido.

Durante la mezcla, las partículas más grandes tienden a tener mayor energía cinética impartida a ellas (debido a su mayor masa), y por tal motivo, se mueven mayores distancias que las partículas más pequeñas antes de llegar a reposo. Esto último también puede resultar en la separación de partículas de tamaño diferente, y el efecto mencionado habitualmente se denomina trayectoria de segregación.

En particular, se evidenció que ambos activos son cohesivos, y cuanto más pequeño es el tamaño de partícula, se vuelve más cohesivo el polvo. En consecuencia, a un menor tamaño de partícula, aumenta el área superficial, lo cual implica que se tiene un mayor punto de exposición con todo lo que se aproxime para asociarse entre sí. Las características de cohesividad de estos componentes, debieron

atenderse al momento de diseñar la fórmula y la operación de mezclado para que no ocurriera que parte de las partículas se terminaran moviendo como pequeños aglomerados.

Para lograr una aproximación al modelo de mezcla total siguiendo el enfoque de Staniforth, es importante seleccionar excipientes con un tamaño de partícula adecuado. Esto ayuda a evitar la segregación y a reducir la cohesividad, asegurando así una mezcla más uniforme. El tamaño de las partículas desempeña un papel fundamental en la homogeneidad de la mezcla, mientras que la cohesividad de las partículas afecta la dispersión y la formación de aglomerados. Por lo tanto, la selección de tamices apropiados fue una consideración importante una vez que todos los ingredientes estuvieron definidos.

Durante el diseño de la fórmula y la etapa de mezclado, se tuvieron en cuenta los factores que permiten evitar la segregación de partículas en la mezcla y promover la homogeneidad. Esto incluyó la selección adecuada de excipientes, de operaciones de tamizado, la posible inclusión de mezclado en etapas (premezcla), el orden y la velocidad de mezclado, y el volumen ocupado por la mezcla (nivel de llenado del mezclador). Estos aspectos fueron abordados para garantizar una distribución uniforme de los ingredientes y obtener una mezcla homogénea.

Como plantean García Sánchez y Santos Buelga, “Lo que voy a comprimir necesito que posea ciertas características físicas y mecánicas: capacidad de fluir libremente, cohesividad y lubricación”.

De la Ficha de Pre-Formulación se concluyó que los ingredientes activos seleccionados:

- ✓ No presentan las características físicas y mecánicas requeridas para obtener tabletas, de modo que se requiere la adición de otros ingredientes en la formulación.
- ✓ Presentan las características químicas necesarias para desarrollar un producto libre de gluten.
- ✓ Cumplen con especificaciones microbiológicas aceptables para desarrollar un alimento.

5.3. Selección de otros ingredientes para formular la tableta

5.3.1. Introducción a la selección de excipientes

Para lograr homogeneidad en la composición de la tableta, fue necesario en primera instancia diseñar una operación de mezclado adecuada. El activo de tamaño medio de partícula más pequeño, la maca, es el más difícil de mezclar y es el de mayor proporción. La selección adecuada de excipientes y el diseño de la operación de mezclado son claves, para el éxito durante la etapa que se llevó a cabo más adelante para obtener las tabletas. En particular, como objetivo se planteó la obtención de tabletas mediante método de compresión directa, lo cual implica que no es necesario realizar una granulación del polvo previa para lograr tabletas con atributos de calidad adecuados.

Se evaluaron y analizaron diversos aspectos para determinar los excipientes necesarios en la formulación, teniendo en cuenta lo siguiente: la compatibilidad con los ingredientes activos, los usos recomendados y propiedades características, la aprobación de uso y las cantidades permitidas que cumplen con los estándares de seguridad alimentaria, así como los costos asociados. Con el fin de superar las dificultades planteadas por las características de los ingredientes activos, se llevó a cabo una búsqueda de excipientes adecuados para vehicularlos de manera efectiva. Específicamente, se profundizó en la reología de los sólidos pulverulentos involucrados para tomar las decisiones necesarias.

5.3.2. Reología de polvos, compresión directa, flujo y compresibilidad.

La reología, según García Sánchez y Santos Buelga, consiste en estudiar las propiedades de flujo y deformación de los materiales, los cuales están relacionados con las fuerzas que provocan el desplazamiento o deformación de las partículas. Estas propiedades reológicas son especialmente importantes en sólidos pulverulentos debido a su influencia en operaciones clave como el mezclado y la compactación para la elaboración de tabletas.

Para lograr un proceso de compresión directa, que fue el enfoque deseado, ya que entre otras ventajas, reduce los costos al no requerir etapas previas como la granulación, es fundamental considerar las propiedades de flujo y deformación. Los sólidos pulverulentos presentan resistencia al movimiento debido a fuerzas de cohesión entre las partículas, como las fuerzas de Van der Waals, electrostáticas, capilares y de fricción. Estas fuerzas deben superarse mediante una fuerza externa para permitir el flujo.

Las propiedades de flujo dependen del equilibrio entre las fuerzas que impiden y promueven el flujo. Las fuerzas que promueven el flujo incluyen la gravedad y las fuerzas mecánicas externas. Cuanto menor es la cohesividad, es decir, la intensidad de las fuerzas atractivas entre las partículas, se requiere menos fuerza externa para lograr el flujo, lo que indica mejores propiedades de flujo.

La cohesión está relacionada con la superficie de contacto entre las partículas, y su intensidad es proporcional a dicha superficie. El reordenamiento de partículas debido a la aplicación de una fuerza externa implica un cambio en el volumen ocupado y un aumento en la intensidad de las fuerzas de cohesión debido al incremento en la superficie de contacto.

En resumen, según los autores García Sánchez y Santos Buelga la reología se centra en el estudio de las propiedades de flujo y deformación de los materiales, lo cual es crucial para comprender y controlar el comportamiento de los sólidos pulverulentos en operaciones como el mezclado y la compactación en la producción de tabletas. En línea con esto, (Alderborn, 2002) destaca como propiedades técnicas importantes de un polvo que deben controlarse para garantizar el éxito de operaciones de elaboración de tabletas: homogeneidad y tendencia a la segregación, fluidez, compresión y compactabilidad, fricción y adhesión.

De esta forma, según los autores citados, las propiedades reológicas de los sólidos pulverulentos son de gran importancia en el proceso de elaboración de tabletas, ya que pueden afectar la calidad del producto final, especialmente en términos de uniformidad de peso y contenido de ingredientes activos. Por lo tanto, es importante conocer las propiedades que influyen en el comportamiento reológico mencionado, tales como: estructura molecular, composición química, forma y densidad de las partículas, distribución de tamaños de las partículas, textura superficial, cargas electrostáticas y contenido de humedad.

García Sánchez y Santos Buelga, destacan que propiedades tales como estructura molecular, composición química y densidad real, son inherentes a los materiales y las mismas no pueden ser alteradas. Sin embargo, propiedades tales como: tamaño y forma de las partículas y contenido de humedad del sólido, son susceptibles de ser manipuladas, por lo tanto, constituyen la base de diferentes recursos tecnológicos dirigidos a modificar su comportamiento reológico.

Para caracterizar las propiedades mencionadas, que resultan de interés para poder vincularlas con flujo y compresibilidad, se realizaron ensayos de densidad aparente, densidad por asentamiento (empacada) y ángulo de reposo según lo descripto en los anexos II y III.

5.3.2.i) Ángulo de Reposo

Según USP <1174> el ángulo de reposo es una característica relacionada con la fricción interparticular y con la resistencia al movimiento entre partículas. El resultado de los ensayos de ángulo de reposo resulta muy dependiente del método usado. Algunas dificultades experimentales surgen como el resultado de la segregación del material y la consolidación ó aireación del polvo a medida que se forma el cono. A pesar de estas dificultades, el método continúa siendo utilizado en la industria y presenta un gran valor para predecir algunos problemas que podrían aparecer en la fabricación.

La escala general de fluidez, según ángulo de reposo se expresa a continuación en la Tabla III.

Propiedad de Flujo	Ángulo de reposo (grados)
Excelente	25-30
Bueno	31-35
Justo – no se requiere ayuda	36-40
Pasable – puede colgarse	41-45
Pobre – se debe agitar, vibrar	46-55
Muy pobre	56-65
Muy muy pobre	>66

Tabla III: Escala de Fluidez según ángulo de reposo (extraída de USP)

Existen ejemplos en la literatura de formulaciones que indican que un ángulo de reposo entre 40° y 50° fueron fabricados satisfactoriamente. Cuando el ángulo de reposo excede los 50°, el flujo es raramente aceptable para propósitos de fabricación según lo que afirma USP <1174>.

5.3.2.ii) Índice de Hausner e Índice de Carr

El índice de compresibilidad (índice de Carr) y el índice de Hausner, brindan un método simple y rápido para predecir características asociadas al flujo de polvos. En USP <1174> se afirma que el Índice de Carr se propuso como una medida indirecta de la densidad aparente, de la forma y tamaño, área superficial, contenido de humedad, y cohesividad de los materiales, debido a que todos estos aspectos pueden influir en el índice de compresibilidad observado. Tanto el índice de compresibilidad como el índice de Hausner son determinados mediante la medición del volumen aparente y el volumen asentado de un polvo.

A pesar de que existen algunas variaciones en el método para determinar el índice de compresibilidad y la relación de Hausner, tal como describe USP <1174>, el procedimiento básico es medir el volumen aparente no sedimentado, V_0 , y el volumen final asentado, V_f , de polvo después de golpear el material hasta que no se produzcan más cambios de volumen. El índice de compresibilidad y la relación de Hausner se calculan de la siguiente manera:

$$\text{Índice de Compresibilidad} = 100 \times [(V_0 - V_f)/V_0]$$

$$\text{Relación de Hausner} = (V_0/V_f)$$

Acorde a la escala de fluidez, para la clasificación que aplica a la caracterización de flujo según Hausner expresadas en la Tabla IV, se aspiró a obtener en la mezcla final lubricada de la formulación propuesta una fluidez “adecuada” ó “buena”. Los resultados esperados se basaron en el flujo pobre que presentan los activos presentes en la tableta en alta proporción, sumado a la limitación del tamaño máximo de tableta deseado y que además se encuentra limitado por la punzonaría disponible, se encontró altamente improbable, lograr un flujo “excelente”. En adición a lo anterior, se esperó que una mejora de flujo impacte en una pérdida de compresibilidad acorde a la relación inversa que presentan el Índice de

Hausner y el Índice de Carr, de modo que uno de los objetivos fue lograr un equilibrio óptimo de las propiedades de interés.

ÍNDICE DE COMPRESIBILIDAD (%)	CARACTERÍSTICA DE FLUJO	ÍNDICE DE HAUSNER
≤10	Excelente	1.00-1.11
11-15	Bueno	1.12-1.18
16-20	Adecuado	1.19-1.25
21-25	Aceptable	1.26-1.34
26-31	Pobre	1.35-1.45
32-37	Muy pobre	1.46-1.59
>38	Muy, muy pobre	>1.60

Tabla IV: Caracterización de flujo según Hausner y Carr. Extraída de USP

Cuanto más compresible un material es, menos fluido será; y cuanto menos compresible, más fluido. La frontera entre el flujo libre (granular) y el flujo no libre (polvo) es entre 20-21% de compresibilidad (Carr, 1965).

El porcentaje de compresibilidad indirectamente nos da una excelente imagen de uniformidad en cuanto forma y tamaño de partícula, deformación, área superficial, cohesión y contenido de humedad. Por tales motivos, Carr plantea que es evidente que la compresibilidad es una muy importante característica de flujo.

5.3.3. Selección de diluyentes

Como punto de partida para la definición de excipientes se planteó la elección de los diluyentes a incluir dentro de la formulación. Este tipo de excipientes son los que se encuentran en un porcentaje mayoritario dentro de la fórmula y representan un papel fundamental al momento de seleccionarlos. Se tuvo en cuenta su capacidad de mejorar el flujo, así como también la compresibilidad del lecho de polvos.

Dada la capacidad de poder adicionar excipientes en una proporción de aproximadamente un 50% de la fórmula total, seleccionándolos adecuadamente y en las proporciones más favorables, se esperó poder mejorar el flujo un poco más allá de la caracterización como "aceptable". Se estimó que, un índice de Hausner máximo de 1,25 con un Índice de compresibilidad entre 20% y 21%, representan valores satisfactorios para asegurar un mínimo deseable a partir del cual la fluidez y la compresibilidad permiten llevar a cabo el proceso de compresión directa.

Si bien uno de los diluyentes más utilizados y de menor costo a nivel mundial para compresión directa es la lactosa autocompresible, este excipiente se descartó. La inclusión de este ingrediente en la fórmula implicaba restringir el uso del producto, excluyendo como posibles consumidores a la parte de la población que padece intolerancia a la lactosa.

Cabe destacar que como parte de las políticas internas de la empresa en la cual se llevó a cabo el estudio de desarrollo del nuevo producto, uno de los pilares es asegurar que los alimentos presenten características de acceso lo más inclusivas posibles. Esto implica direccionar los esfuerzos para obtener alimentos saludables y nutritivos y que se puedan consumir por poblaciones vulnerables que padecen de

algún tipo de enfermedad y/o intolerancia alimentaria, por ejemplo, como la población celíaca y la población intolerante a la lactosa.

Para el presente trabajo se analizó la posibilidad de inclusión de los siguientes diluyentes:

- ✓ Celulosa Microcristalina
- ✓ Manitol
- ✓ Isomalt

5.3.3.i). Celulosa Microcristalina

Fórmula empírica: $(C_6H_{10}O_5)_n$; siendo $n = 200$ (aproximadamente)

Peso Molecular: aprox. 36.000

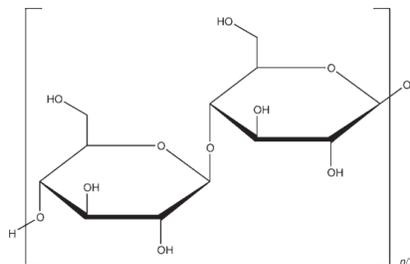


Figura V: Estructura química de Celulosa microcristalina

La celulosa microcristalina es celulosa purificada y parcialmente despolimerizada, que se produce como un polvo blanco, inoloro, insípido y es un polvo cristalino compuesto por partículas porosas (Guy, 2009).

Se usa ampliamente en productos farmacéuticos, principalmente como diluyente en formulaciones orales de comprimidos y cápsulas, donde se utiliza tanto en granulación húmeda como en compresión directa. Además de su uso como diluyente, la celulosa microcristalina también presenta algo de propiedades lubricantes y desintegrantes que lo hacen útil en la formación de tabletas.

Comercialmente se encuentra disponible en diferentes tamaños de partículas y grados de humedad que tienen diferentes propiedades y aplicaciones.

La celulosa microcristalina es un compuesto muy estable, aunque higroscópico. Presenta incompatibilidad con agentes oxidantes fuertes, lo cual no es un impedimento para su uso, ya que los activos con los que se trabajarán no presentan esa naturaleza, por lo cual son compatibles con el excipiente.

La celulosa microcristalina, según Guy se utiliza también ampliamente en productos alimenticios y generalmente se considera como un material relativamente no tóxico y no irritante. En particular dado que no se absorbe sistémicamente después de administración oral tiene poco potencial tóxico.

En lo que refiere al marco de seguridad para el uso del excipiente está aprobado por el RBN y está dispuesto su uso como "Quantum Satis", término que proviene del latín y que significa "la cantidad adecuada". Si bien el límite establecido queda sujeto a la subjetividad, como buena práctica la cantidad

adecuada será definida en base a la mínima cantidad que se requiere para que el efecto deseado se produzca.

Asimismo, según afirma Guy el listado GRAS ha aceptado su uso como aditivo alimentario en Europa. También se encuentra incluido en la Base de Datos de Ingredientes Inactivos de la FDA y dentro de los usos se aprueba para incorporación en tabletas.

El fabricante de celulosa microcristalina que será utilizada es Dupont y contiene una línea llamada Avicel®. Para seleccionar el tipo de AVICEL® a utilizar, respecto a los distintos tipos de tamaño de partícula disponibles, que se podría trabajar son AVICEL®PH-102 ó AVICEL®PH-200.

El AVICEL®PH-200, (FMC, 1998) es una celulosa microcristalina con un tamaño medio de partícula de 180 μm , el doble que el AVICEL®PH-102 que presenta como media un tamaño de 90 μm . Si ambos se observan al microscopio, las partículas de AVICEL®PH-200 están compuestas de agregados microcristalinos que son más redondos y con forma más esférica que los agregados de AVICEL®PH-102. La característica de los tamaños contribuye a una superior fluidez de compresión. Se ha comprobado, que el régimen de fluidez es un 40% superior para el AVICEL®PH-200 respecto del AVICEL®PH-102. Acorde a los datos provistos por el proveedor FMC, el AVICEL®PH-200 fue diseñado específicamente para compresión directa y para corregir la fluidez en formulaciones difíciles.

En el caso del presente trabajo, se tuvo en cuenta que ambos son aconsejados para compresión directa y considerando que el AVICEL®PH-200 es mucho más costoso que el AVICEL®PH-102, si éste último funcionaba bien en la formulación, no sería necesario invertir en un excipiente más costoso. Se estimó que las prestaciones para el uso requerido serían similares, ya fuera utilizando uno u otro, ó lográndolo mediante mezcla de distintos excipientes.

5.3.3.ii). Manitol

Fórmula empírica: $(\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_6)$

Peso Molecular: 182,17

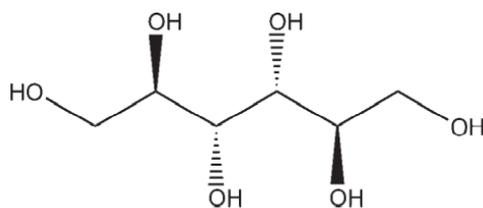


Figura VI: Estructura química de Manitol

El manitol (Armostrong, 2009), es ampliamente utilizado en formulaciones farmacéuticas y en productos alimenticios. En preparaciones farmacéuticas se utiliza principalmente como diluyente (10-90% p/p) en formulaciones de comprimidos.

El D-Manitol, conocido como Manitol, se trata de un alcohol hexa hídrico que se relaciona con la manosa y es un isómero del sorbitol, la diferencia entre los dos polioles que se producen en la orientación plana del grupo OH en el segundo átomo de carbono. Cada isómero se caracteriza por su propio conjunto individual de propiedades, la diferencia más importante es la respuesta a la humedad. El sorbitol es

higroscópico, mientras que el manitol resiste la absorción de humedad, incluso a altas humedades relativas. Se valora que no es higroscópico porque dada esta característica puede utilizarse con ingredientes activos sensibles a la humedad.

Se presenta como un polvo cristalino blanco, inodoro y con gránulos de flujo libre. Tiene un sabor dulce, aproximadamente tan dulce como la glucosa y la mitad de dulce que la sacarosa. Es estable en seco y en soluciones acuosas.

El manitol es un alcohol de azúcar natural que se encuentra en los animales y plantas; está presente en pequeñas cantidades en casi todas las verduras. Sin embargo, pueden ocurrir reacciones alérgicas de tipo hipersensible cuando el manitol se utiliza como excipiente.

Desde el punto de vista de seguridad, Armstrong destaca que regulatoriamente está dentro del listado GRAS, es aceptado para uso como aditivo alimentario en Europa y está incluido en la FDA.

Asimismo, en lo que respecta a la normativa local, es aceptado para uso como Quantum Satis acorde al RBN vigente.

El Manitol que se utilizará corresponde al proveedor de origen Roquette y la marca registrada que presenta para el D-Manitol se llama PEARLITOL® 200 SD – MANNITOL.

5.3.3.iii). Isomalt

El isomalt es una mezcla de dos estereoisómeros:

6-O- α -D-glucopiranosil-D-sorbitol (1,6-GPS) y 1-O- α -D-glucopiranosil-D-manitol dihidratado (1,1-GPM)

Fórmula empírica para dihidratos: $(C_{12}H_{24}O_{11}) \cdot H_2O$

Peso molecular: 380,32

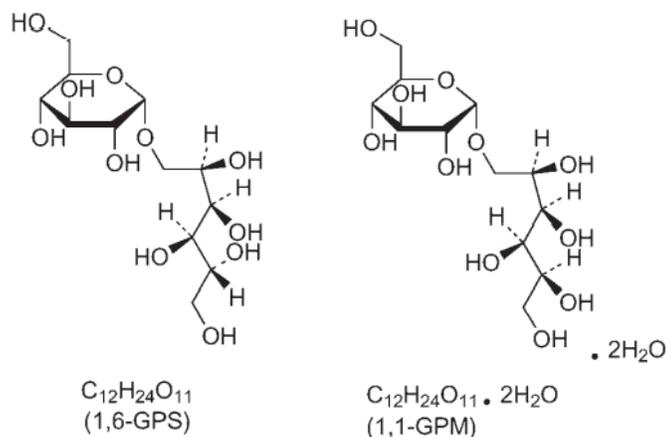


Figura VII: Estructura química de Isomalt

Según (Fritzching, Luhn, & Schoch, 2009) el isomalt es un excipiente no cariogénico utilizado en una variedad de preparaciones farmacéuticas orales, confitería y productos alimenticios incluidas tabletas.

Puede ser utilizado en compresión directa y granulación húmeda. Generalmente se considera como un compuesto no tóxico, es un material no alergénico y no irritante.

El isomalt es un alcohol de azúcar (poliol) que se produce como polvo blanco o sustancia granular o cristalina. Tiene un agradable sabor similar al azúcar con una dulzura suave de aproximadamente el 50-60% de la de la sacarosa.

El isomalt tiene muy buena estabilidad térmica y química y no es higroscópico. Exhibe una resistencia considerable a los ácidos y a las influencias microbianas. Un aspecto muy importante es que no se advierte en la bibliografía consultada acerca de posibles incompatibilidades con otros compuestos.

Desde el punto de vista reglamentario, Fritzching et al. afirman que al igual que la celulosa microcristalina y el manitol se encuentra habilitado en el listado GRAS y es aceptado como aditivo en alimentos en Europa. Acorde a RBN su uso está permitido como Quantum Satis.

El excipiente que se estudió como posible ingrediente de la formulación, corresponde al producto que se denomina Isomalt DC 101 y se trata de un isomalt aglomerado. El Isomalt DC 101 es un excipiente que desarrolló el fabricante Beneo-Palatinit GmbH®, el cual cuenta con un diámetro de partícula entre 0,1 a 0,8 mm, y se trata de un compuesto diseñado específicamente para utilizar en procesos de compresión directa.

5.3.3.iv). Comparación y caracterización de diluyentes

Para definir la elección de diluyentes, se realizaron algunas pruebas de caracterización, con la finalidad de determinar si el uso de diluyentes seleccionados soluciona la problemática que presentan los ingredientes activos. La selección adecuada, implica lograr una mezcla con fluidez del polvo y con características físicas y mecánicas apropiadas para obtener tabletas con atributos de calidad esperados.

Se realizó una caracterización de diluyentes, individualmente, únicamente considerando ángulo de reposo como primer paso. Luego, en una segunda etapa, se efectuó una caracterización de diluyentes, en base a resultados obtenidos para mezclas que incluyeron los ingredientes activos en las proporciones esperadas en una fórmula final.

Los ensayos y técnicas analíticas utilizadas en la segunda etapa de caracterización son:

- ✓ Ángulo de Reposo – Adaptación de USP 43 <1774> Powder Flow (ANEXO II)
- ✓ Densidad aparente y Densidad por asentamiento – Adaptación de USP 43 <616> Bulk density and tapped density of powders (ANEXO III)

*NOTA: La adaptación de las técnicas analíticas a emplear se efectuaron en base al material de trabajo disponible. Debieron escalarse a tamaños menores a los sugeridos por USP, debido a que se estaba sujeto a la cantidad disponible de materias primas para los ensayos.

Para caracterizar individualmente a los diluyentes a considerar, se procedió a efectuar los ensayos por triplicado. Asimismo, se procedió a comparar los resultados obtenidos de la técnica aplicada respecto de los datos que informan sus proveedores.

Los diluyentes seleccionados fueron AVICEL ® PH-102 e Isomalt DC 101, lo cual se desarrollará más adelante en base a pruebas de diluyentes y mezcla de ellos con los activos en las proporciones a incorporar en fórmula.

Se detallan los resultados en la Tabla V.

Composición de las muestras a ensayar	Ensayo por triplicado muestras x 30 g	Resultados	Valores informados por proveedores
	Ángulo de Reposo (°)	Caracterización de Flujo	Ángulo de Reposo (°) y Tamaño medio de partícula (µm)
100% PEARLITOL® 200 SD – MANNITOL	Fluye libremente. 24±1	Flujo Excelente	27 y 160
100% ISOMALT DC 101	Fluye libremente 23±1	Flujo Excelente	24-29 y 100-800
100% AVICEL®PH-102	Fluye con dificultades >30	Fluye con dificultad	30-50 y 90-100
50% ISOMALT DC 101+ 50%AVICEL®PH-102	Fluye libremente 26±1	Flujo Excelente	No aplica
67,7% ISOMALT DC 101+ 33,3%AVICEL®PH-102	Fluye libremente 25±1	Flujo Excelente	No aplica

Tabla V: Resultados comparación de diluyentes

A partir de los resultados obtenidos para ángulo de reposo de los distintos excipientes, se observó que presentaban concordancia con los valores provistos por los proveedores. Se consideró como satisfactoria la técnica empleada en base las aproximaciones concordantes entre valores experimentales y teóricos. Como corolario, se comprobó que a mayor tamaño de partícula los excipientes presentan mejores propiedades de flujo.

Las muestras que fueron ensayadas bajo las tres técnicas de caracterización definidas preliminarmente correspondieron a:

- ✓ mezcla de ingredientes activos (maca y extracto de guaraná) en proporciones a utilizar en la fórmula propuesta. (60% maca; 40% extracto de guaraná).
- ✓ mezcla de ingredientes activos + diluyentes en distintas proporciones:
 - mezcla de ingredientes activos + Avicel® PH 102 (30% maca, 20% extracto de guaraná; 50% Avicel® PH102)
 - mezcla de ingredientes activos + (Avicel® PH 102 + Isomalt DC 101) (50:50) (30% maca; 20% extracto de guaraná; 25% Avicel® PH102; 25% Isomalt DC 101)
 - mezcla de ingredientes activos + (Avicel® PH 102 + PEARLITOL® SD-Manitol) (50:50) (30% maca; 20% extracto de guaraná; 25% Avicel® PH102; 25% Pearlitol®200SD-Manitol)
 - mezcla de ingredientes activos + (Avicel® PH 102 + isomalt DC 101) (33,3:66,7) (30% maca; 20% extracto de guaraná; 16,7% Avicel® PH102; 33,3% Isomalt DC 101)

La preparación de cada mezcla se realizó en bolsas, integrando primero los ingredientes activos por un lado (premezcla 1) y los excipientes por otro lado (premezcla 2). Se pasaron por un tamiz tamaño 25 mesh, igual al que luego se utiliza en producción. Se realizó la integración de ambas premezclas (premezcla 1 + premezcla 2) y se procedió a agitar en todas las direcciones y a ejercer leve presión con las manos, también en todas las direcciones sobre la bolsa. La preparación de premezclas se realizó para favorecer una distribución lo más homogénea posible de los componentes en la mezcla final.

A partir de la determinación de la densidad aparente y de la densidad por asentamiento de las muestras analizadas por triplicado, se procedió a calcular la relación de Hausner y el índice de Carr, para comparar la capacidad de mejora de flujo por parte de los distintos excipientes.

En base a los resultados obtenidos, que se expresan en la tabla VI, se concluye que la mezcla de diluyentes más favorable para utilizar en la fórmula corresponde a una combinación entre Celulosa Microcristalina (Avicel® PH 102) + (Isomalt DC 101 ó PEARLITOL® 200 SD-Mannitol).

El hecho de considerar más favorable la mezcla de Avicel® PH 102 con Isomalt DC 101 en lugar de con PEARLITOL® 200 SD-Mannitol, es que, si bien mediante índice de Hausner y de Carr las mezclas son comparables en cuanto a fluidez, en el ensayo de ángulo de reposo se evidenció una diferencia entre las distintas mezclas, viéndose favorecida la que presenta Isomalt DC 101. Si bien las técnicas empleadas por sí solas son orientativas, es recomendable considerar la información que proporciona cada una de ellas, como una visión más completa e integral del comportamiento esperado para la muestra de polvo que se requiere caracterizar.

En cuanto a la compresibilidad, los valores obtenidos para índice de Carr, se acercaron a los valores considerados satisfactorios y no se evidenció diferencias significativas entre las mezclas que contenían Isomalt DC 101 y PEARLITOL® 200 SD-Mannitol. En lo que refiere a la propiedad de compresibilidad, la conclusión es que la inclusión en fórmula de cualquiera de los dos excipientes conduce a un resultado similar.

Se evidenció que tanto el Manitol como el Isomalt, producen una mejora de flujo de la mezcla que contiene los activos, pasando de un flujo pobre a un flujo adecuado, ya sea mediante la inclusión de uno de ellos o de una combinación de diluyentes. Asimismo, teniendo en cuenta que proveen características similares en cuanto a compresión adicionándolos en proporciones equivalentes en una mezcla final, se concluyó que ambos presentan características similares.

Para la fórmula se decidió desestimar el uso de Manitol por presentar un costo significativamente superior respecto al Isomalt DC 101. La diferencia de precios se debe principalmente a que L&G es representante de Beneo en Uruguay, obteniendo mayores beneficios en cuanto a la compra de productos de la marca, mientras que el Manitol se compra a un proveedor local, el cual trabaja y representa la marca Roquette.

Por los motivos expresados, se decidió utilizar una combinación de Avicel® PH 102 con Isomalt DC 101 como diluyentes.

Composición de las muestras a ensayar	Ensayo por triplicado, muestras x 15 g c/u, se expresan los valores \pm desviación standard				Ensayo por triplicado muestras x 30 g	Resultados
	Densidad aparente (g/mL)	Densidad por asentamiento (g/mL)	Índice de Hausner	Índice de Carr (%)	Ángulo de Reposo	Caracterización de Flujo
Sólo activos: 60% maca 40% extracto de guaraná	0,52 \pm 0,02	0,72 \pm 0,01	1,38 \pm 0,05	28 \pm 2	No fluye	Pobre, no fluye. Se requiere de adición de excipientes para mejorar flujo.
Maca 30% Extracto de guaraná 20% Avicel ® PH 102 50%	0,45 \pm 0,00	0,60 \pm 0,01	1,34 \pm 0,01	25 \pm 1	No fluye	Flujo aceptable, en el límite con flujo pobre. No fluye según ángulo de reposo.
Maca 30% Extracto de guaraná 20% Avicel ® PH 102 25% Isomalt DC 101 25%	0,51 \pm 0,01	0,66 \pm 0,02	1,29 \pm 0,03	22,7 \pm 1,8	No se midió porque no cae todo el polvo.	Flujo aceptable según Hausner y Carr. No fluye adecuadamente según ángulo de reposo
Maca 30% Extracto de guaraná 20% Avicel ® PH 102 25% PEARLITOL ® 200 SD-Mannitol 25%	0,51 \pm 0,01	0,66 \pm 0,01	1,29 \pm 0,00	22,3 \pm 0,2	No se midió porque no cae todo el polvo.	Flujo aceptable según Hausner y Carr. No fluye adecuadamente según ángulo de reposo
Maca 30% Extracto de guaraná 20% Avicel PH 102 16,7% Isomalt DC101 33,3%	0,53 \pm 0,01	0,68 \pm 0,00	1,29 \pm 0,01	22,3 \pm 0,8	28 \pm 1	Flujo aceptable según Hausner y Carr. Flujo excelente según ángulo de reposo.

Tabla VI: Resultados de Ensayos: densidad aparente, densidad por asentamiento, ángulo de reposo

Para la elección final de las proporciones a incluir de diluyentes AVICEL ® PH 102 e Isomalt DC 101, se consideró que la mejor situación en base a los resultados obtenidos, se corresponde a una mezcla en proporción 2:1 de Isomalt DC 101:Avicel ® PH 102.

5.3.4. Selección de otros excipientes

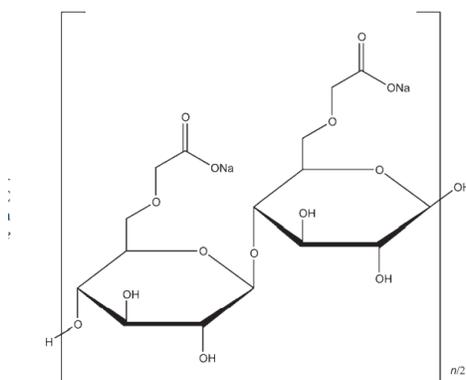
En base a la caracterización de activos para formular la tableta, teniendo en cuenta la selección de diluyentes fundamentada se introduce a continuación el detalle de otros excipientes que fueron considerados importantes para incluir en la formulación.

5.3.4.i). Desintegrantes. Croscarmelosa Sódica.

El uso de desintegrantes (Guest, 2009) cumple la función de ayudar a disgregar los comprimidos en partículas de polvo primario para aumentar el área superficial de los ingredientes activos expuestos a los fluidos gastrointestinales. Una tableta que no se desintegra o que se desintegra lentamente, puede resultar en una absorción incompleta o en un retraso en la aparición de la absorción de los ingredientes activos que se están vehiculizando. Uno de los parámetros de proceso vinculados a esta propiedad es la fuerza de compactación usada en elaboración de tabletas, la cual puede afectar la desintegración. En general, cuanto mayor sea la fuerza, más lento será el tiempo de desintegración.

Una buena desintegración se requiere como punto de partida para que luego puedan darse la disolución y biodisponibilidad esperadas. Por tal motivo, se decidió agregar a la formulación un agente desintegrante. El excipiente seleccionado es la Croscarmelosa Sódica.

La croscarmelosa sódica es una sal sódica que proviene del carboximetil éter de celulosa reticulada.



Structure shown with a degree of substitution (DS) of 1.0.

Figura VIII: Estructura química croscarmelosa sódica

La croscarmelosa sódica se presenta como polvo blanco, inodoro blanco o blanco-grisáceo. Se utiliza en formulaciones farmacéuticas orales como desintegrante, tanto en comprimidos, cápsulas y gránulos. En formulaciones de tabletas, la croscarmelosa sódica se puede usar tanto en procesos de compresión directa como de granulación húmeda.

Es un material estable e higroscópico. La croscarmelosa sódica no es compatible con ácidos fuertes o con sales solubles de hierro y algunos otros metales como el aluminio, mercurio y zinc.

En resumen, Guest afirma además que se encuentra incluido en la base de datos de ingredientes inactivos de la FDA. En RBN se prevé su uso como Quantum Satis.

La croscarmelosa sódica que se utilizó corresponde al proveedor Mingtai, y se denomina DISOCEL®.

5.3.4.ii). Deslizantes. Dióxido de Silicio Coloidal

Fórmula empírica: SiO_2

Peso Molecular: 60,

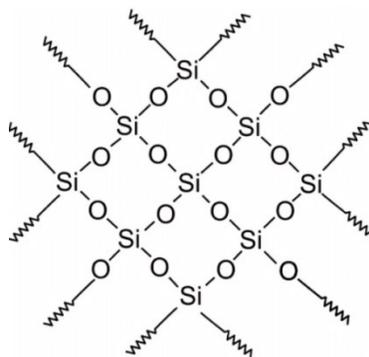


Figura IX: Estructura química Dióxido de Silicio

El dióxido de silicio coloidal es ampliamente utilizado en productos farmacéuticos, cosméticos y productos alimenticios. De acuerdo con (Hapgood, 2009) su pequeño tamaño de partícula y una gran superficie específica le dan características de flujo deseables que se explotan para mejorar las propiedades de flujo de los polvos secos, en una serie de procesos como el de elaboración de comprimidos y el llenado de cápsulas.

El dióxido de silicio coloidal es una sílice pirógena submicroscópica con un tamaño de partícula de aproximadamente 15 nm. Es claro, suelto, de color blanco azulado, polvo inodoro, insípido y amorfo.

En cuanto a la seguridad, el autor afirma que se encuentra en listado GRAS y está incluido en la base de datos de ingredientes inactivos de la FDA para tabletas orales, entre otros usos. También está aprobado por la FDA como aditivo alimentario y para el contacto con alimentos.

En referencia al uso permitido de acuerdo con el RBN está dispuesto como quantum satis.

El excipiente disponible para utilizar en la formulación corresponde al proveedor Evonik, y se utilizó AEROSIL® 200 Pharma.

5.3.4.iii). Lubricantes. Estearato de Magnesio

Fórmula empírica: $C_{36}H_{70}MgO_4$

Peso molecular: 591,24

Fórmula estructural: $[CH_3(CH_2)_{16}COO]_2Mg$

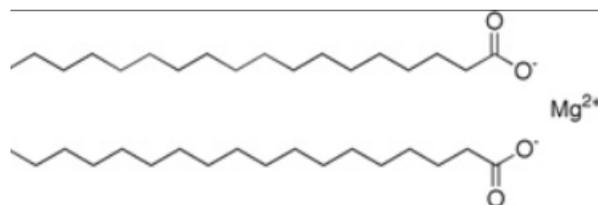


Figura X: Estructura química Estearato de Magnesio

La farmacopea americana, USP <1059>, describe al estearato de magnesio como un compuesto de magnesio con una mezcla sólida de ácidos orgánicos que consiste principalmente en proporciones variables de estearato de magnesio y palmitato de magnesio ($C_{32}H_{62}MgO_4$).

Según afirman (Allen Jr & Luner, 2009), el estearato de magnesio es un polvo muy fino, blanco claro, precipitado o molido, impalpable y de baja densidad aparente, con leve olor a ácido estéarico y sabor característico. El polvo es grasoso al tacto y se adhiere fácilmente a la piel.

Es ampliamente usado en cosméticos, alimentos y fórmulas farmacéuticas. Es principalmente usado como lubricante en la elaboración de tabletas y cápsulas en concentraciones entre 0,25% y 5% p/p. Es incompatible con ácidos fuertes, álcalis y sales de hierro. Evitar mezclarlo con materiales fuertemente oxidantes. El estearato de magnesio no puede usarse en productos que contienen aspirina, algunas vitaminas y la mayoría de las sales alcalinas.

Generalmente se considera como no tóxico después de la administración oral, sin embargo, el consumo oral de grandes cantidades puede ocasionar un efecto laxante o irritación de la mucosa.

Asimismo, los autores Allen Jr & Luner también afirman que, se encuentra en el listado GRAS. Es aceptado como aditivo de alimentos en Estados Unidos de América y en el Reino Unido y está incluido en la base de datos de ingredientes inactivos de la FDA.

El estearato de magnesio es hidrófobo y puede retardar la disolución de un fármaco a partir de una forma de dosificación sólida. Por lo tanto, la concentración más baja posible se utiliza en tales formulaciones.

El estearato de magnesio utilizado corresponde a la marca CAUFIT.

5.3.5. Fórmula propuesta

A partir de los fundamentos vertidos en las secciones previas, se presenta un resumen sobre los excipientes que fueron considerados a incluir en la fórmula en la tabla VII.

EXCIPIENTE	FUNCIÓN	JUSTIFICACIÓN	USO RECOMENDADO
Estearato de magnesio (Marca: CAUFIT)	lubricante	Principalmente se incluye en la formulación para que al ingresar a la matriz, cuando desciende el punzón disminuya el rozamiento de tipo metal-metal, debido al propio funcionamiento de la máquina de comprimir. El estearato de magnesio es también antihaderente y deslizante.	En tabletas se usa entre 0,25% y 5% m/m.
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil® 200 Pharma) (Marca: Evonik)	Deslizante, antiaglomerante	Se incluye en la formulación por sus características absorbentes, ayuda a evitar que el activo que es higroscópico en caso de absorber humedad, sus partículas se aglomeren. Se incluye principalmente como deslizante entre partículas.	Como deslizante se usa entre 0,1-1% m/m
Celulosa microcristalina (Avicel® PH102) (Marca: Dupont)	diluyente	Se emplea como diluyente. Además, se tiene en cuenta que presenta propiedades como antiadherente y desintegrante que pueden ayudar aún más en la formulación.	Se utiliza en compresión directa. antiadherente (5-20)% y desintegrante (5-15)%
Isomalt (Isomalt DC 101) (Marca: Beneo Palatinit GmbH)	diluyente	Se elige como diluyente, se tiene en cuenta que es ideal para compactación directa acorde a recomendaciones del proveedor. Además, se utiliza como agente edulcorante apto para diabéticos, presenta "sensación en la boca" como suave dulzura, puede ayudar a enmascarar el sabor amargo de la maca.	Se utiliza en compresión directa.
Croscarmelosa sódica (DISOCEL®) (Marca: Mingtai)	desintegrante	Se agrega a la formulación para favorecer la desintegración de la tableta.	Desintegrante en tabletas concentración de uso entre (0,5-5)%

Tabla VII: Excipientes seleccionados

Tomando las proporciones de ingredientes activos definidas para su propósito y considerando el uso recomendado y el peso de tableta a obtener, se propuso una fórmula cuali-cuantitativa.

En base a lo expuesto en 5.3.3 iv), relativo a la comparación y caracterización de diluyentes, la combinación de diluyentes que fue seleccionada, representa en la fórmula final, valores cercanos a las proporciones siguientes: Maca 30%, Extracto de guaraná 20%, Avicel® PH 102 16,7%, Isomalt DC101 33,3%.

El contenido de ingredientes activos se corresponde a la fundamentación teórica de la finalidad de este. En cuanto a los excipientes seleccionados en contenido minoritario se tuvieron en cuenta las

recomendaciones discutidas en la tabla VI, sumado a los efectos deseados que se busca con la inclusión de estos dentro de la formulación.

En particular, para definir la cantidad de lubricante a adicionar, se tuvo en cuenta que, a mayores cantidades de estearato de magnesio, podría ocurrir que la disolución sea más lenta. Esto es debido a su comportamiento hidrófobo, el cual, si se presenta en grandes cantidades, puede generar problemas de humectación en la masa de polvo. Por otra parte, reduce la cohesión del polvo, y por tal motivo ha sido demostrado que en proporciones de hasta 1% podría mejorar la disolución en lugar de empeorarla, ya en concentraciones más altas se podrían comenzar a tener problemas no deseados. Para la fórmula propuesta en lo que refiere al lubricante, se definió como quantum satis una cantidad de 1%.

Para el caso del excipiente a adicionar como deslizante, teniendo en cuenta las recomendaciones de uso, se definió probar en fórmula con la máxima concentración recomendada, es decir 1%. En particular, se deseó aprovechar la característica que brinda de mejora de flujo, así como de deslizamiento de partículas sobre el metal y principalmente cómo facilita el movimiento, contrarrestando el rozamiento entre partículas.

Considerando las recomendaciones de concentraciones para uso de desintegrante, se define como quantum satis, 0,6% de croscarmelosa sódica.

Con relación a la combinación de los diluyentes, que se encuentran en la proporción previamente establecida de 2 a 1, se determinaron las cantidades correspondientes de Isomalt DC 101 y AVICEL®-PH 102 para completar la fórmula de la tableta, asegurando así su peso objetivo.

A partir de las conclusiones que se han ido desarrollando hasta el momento se confeccionó una fórmula tentativa que se muestra en la Tabla VII. Asimismo, se calculó la fórmula para tamaño de lote de desarrollo y se incluye en la Tabla VIII.

COMPOSICIÓN DE TABLETAS MACA GUARANA					
INGREDIENTES	NOMBRE COMERCIAL	PROVEEDOR	mg /tableta	% (p/p)	Fórmula para tamaño de lote a desarrollo (g)
Lepidium Meyenni Walp.	Maca	KOKEN	315,0	30,0	1500,0
Extracto de Paullinia Cupania	Extracto de guaraná 22%	NATUFARMA	208,0	19,8	990,5
Isomalt	Isomalt DC 101	BENEO PLATINIT GMBH	333,0	31,7	1585,7
Celulosa microcristalina	Avicel® PH 102	DUPONT	167,0	15,9	795,2
Dióxido de silicio coloidal	Aerosil 200® Pharma	EVONIK INDUSTRIES	10,5	1,0	50,0
Estearato de magnesio	Estearato de magnesio	CAUFIT	10,5	1,0	50,0
Croscarmelosa sódica	Disocel®	MINGTAI	6,0	0,6	28,5
		Total:	1050	100	5000

Tabla VIII: Composición de Tabletas Maca Guaraná

5.4. Diseño del Proceso de Elaboración de Tabletas

5.4.1. Diseño de la Operación de Mezclado

El proceso de elaboración comienza con el acondicionamiento y fraccionamiento de las materias primas.

La escala de desarrollo definida para probar la fórmula tentativa, corresponde a la elaboración de 5 kg de mezcla de polvo para tabletas maca-guaraná, y las pesadas realizadas para cada uno de los ingredientes es la descrita en la tabla VII. Para el fraccionamiento, se utilizó una balanza calibrada con apreciación de 0,2g y se desarrollaron las actividades bajo condiciones ambiente.

Antes de comenzar la elaboración del polvo a granel, se llevó a cabo una verificación de las pesadas.

Luego se lleva a cabo el tamizado de activos y excipientes, una etapa fundamental para lograr una mezcla homogénea. Los beneficios del tamizado incluyen la desaglomeración de partículas que pueda haberse dado durante el almacenamiento de las materias primas, lo cual mejora la fluidez y control del tamaño de partículas, así como impedir a escala mayor que elementos no deseados como precintos de los envases puedan pasar inadvertidamente.

Para la operación de mezclado se seleccionó para trabajar un mezclador de carcasa móvil de tipo doble cono. Este equipo realiza el mezclado mediante un movimiento de rotación de su carcasa donde son cargados los componentes de la mezcla. La acción de mezclado es mayoritariamente mediante mecanismo difusivo.

Características del mezclador doble cono a utilizar:

- ✓ Fabricante: Inco Ltda., Industria Uruguaya
- ✓ Volumen: 60 L
- ✓ Velocidad fija: 28 rpm

La mezcla depende de la geometría y características constructivas del mezclador, del volumen ocupado por la mezcla, del volumen que quede disponible en el mezclador y del tiempo de mezcla que ésta tenga.

Para la fórmula propuesta se diseñó una operación de mezclado que consta de dos etapas, una primera etapa donde se obtiene una premezcla, que luego da lugar a la mezcla final y otra etapa donde se lleva a cabo la lubricación. La operación de obtención de la mezcla final lubricada se esquematiza en el diagrama Figura IX.

Debido a la baja proporción de ciertos ingredientes en comparación con los componentes mayoritarios en la fórmula propuesta, es necesario elaborar premezclas bajo condiciones ambiente normales. Se diseñan tres premezclas en total, siguiendo el método de dilución geométrica. Esto tiene como objetivo aumentar la proporción de los ingredientes minoritarios a un nivel razonable antes de su inclusión en la mezcla final, con el fin de evitar problemas de homogeneidad en el proceso de mezclado.

La dilución geométrica implica combinar por completo un ingrediente en una proporción baja con otro ingrediente que se encuentra en una proporción alta en la mezcla final. En primer lugar, se mezcla la totalidad del ingrediente minoritario con un volumen similar del otro ingrediente. Luego, se agrega una proporción adicional para duplicar el volumen y se vuelve a mezclar. Este proceso se repite sucesivamente hasta lograr la completa incorporación de ambos ingredientes.

Las premezclas, debido a los bajos volúmenes involucrados y dado que no se cuenta con un mezclador acorde a la escala requerida se realizaron en bolsas, incorporando las materias primas descritas en

cada etapa representada en el diagrama de flujo la figura X y aplicando agitación manual con movimientos suaves en todas las direcciones. Se debe asegurar que la integración de ingredientes sea lo más homogénea posible. El tiempo de es de entre 2 a 3 minutos en total para cada premezcla. Al finalizar las premezclas A, B y C, se procede a unir las y completar la etapa de mezclado.

Los parámetros de proceso y condiciones operativas requeridas para las etapas de mezclado, las cuales incluyen elaboración de mezcla principal y la etapa de lubricación son:

- ✓ Equipo: Mezclador Doble Cono 60 L (aplica a la mezcla principal y a la etapa de lubricación)
- ✓ Velocidad de mezcla: 28 rpm
- ✓ Volumen ocupado aprox.: $> \frac{1}{4}$ capacidad en escala desarrollo
- ✓ Volumen muerto aprox.: $< \frac{3}{4}$ capacidad en escala desarrollo
- ✓ Tiempo de mezcla: 10 minutos (mezcla principal) y 1 minuto (lubricación).
- ✓ Condiciones ambientales: temperatura ambiente $< 25^{\circ}\text{C}$ y humedad relativa $< 40\%$.

Según García Sánchez y Santos Buelga, la necesidad de realizar en etapas la mezcla principal y la lubricación, radica en que se requiere que la máxima cantidad posible de lubricante quede retenida en la superficie de las partículas y esto se logra evitando un mezclado excesivo del lubricante hidrófobo.

Esto de acuerdo con (Leonard, 2011) es debido a que el mecanismo de lubricación del estearato de magnesio se debe a la formación de una película delgada que rodea las partículas y reduce las fuerzas de adhesión. También actúa como un deslizante para mejorar la fluidez del polvo. La absorción de partículas de estearato de magnesio en la superficie de las partículas del excipiente se considera como el primer paso, pero a medida que continúa la mezcla, los efectos de cizallamiento inducen la delaminación o desaglomeración de las partículas del lubricante, lo que conduce a una expansión de la película de lubricante que cubre las partículas, y de esta forma se daría un efecto no deseado.

Si la prueba a escala desarrollo funciona bien, se estima que luego se realizará un lote piloto a escala producción de unos 15 kg utilizando el mismo equipo y condiciones operativas más favorables, siendo una mejor relación entre volumen ocupado y volumen muerto.

Si se verifica el óptimo resultado para la elaboración de tabletas diseñada, se proyecta que el tamaño de lote comercial estándar podría ser de unos 32 kg. Se estima que el tamaño de lote comercial proyectado sería equivalente a unas 30.000 tabletas, comercializadas en 500 potes de 60 tabletas cada uno. Para un lote de producción asociado a lote comercial, se utilizaría el mismo tipo de mezclador doble cono pero de 120 L de capacidad en lugar de 60 L. Los rendimientos aceptables para la etapa de mezclado son entre 99-100%.

La mezcla final lubricada cuando se descarga se debe acondicionar con la cantidad mínima de aire posible en la bolsa primaria, cerrando ésta. Las condiciones de almacenamiento requeridas son muy importantes para mantener la mezcla libre de movimientos. En caso de que la mezcla quede almacenada con aire y dentro de la bolsa tenga movimiento, durante los traslados de esta podría ocurrir segregación.

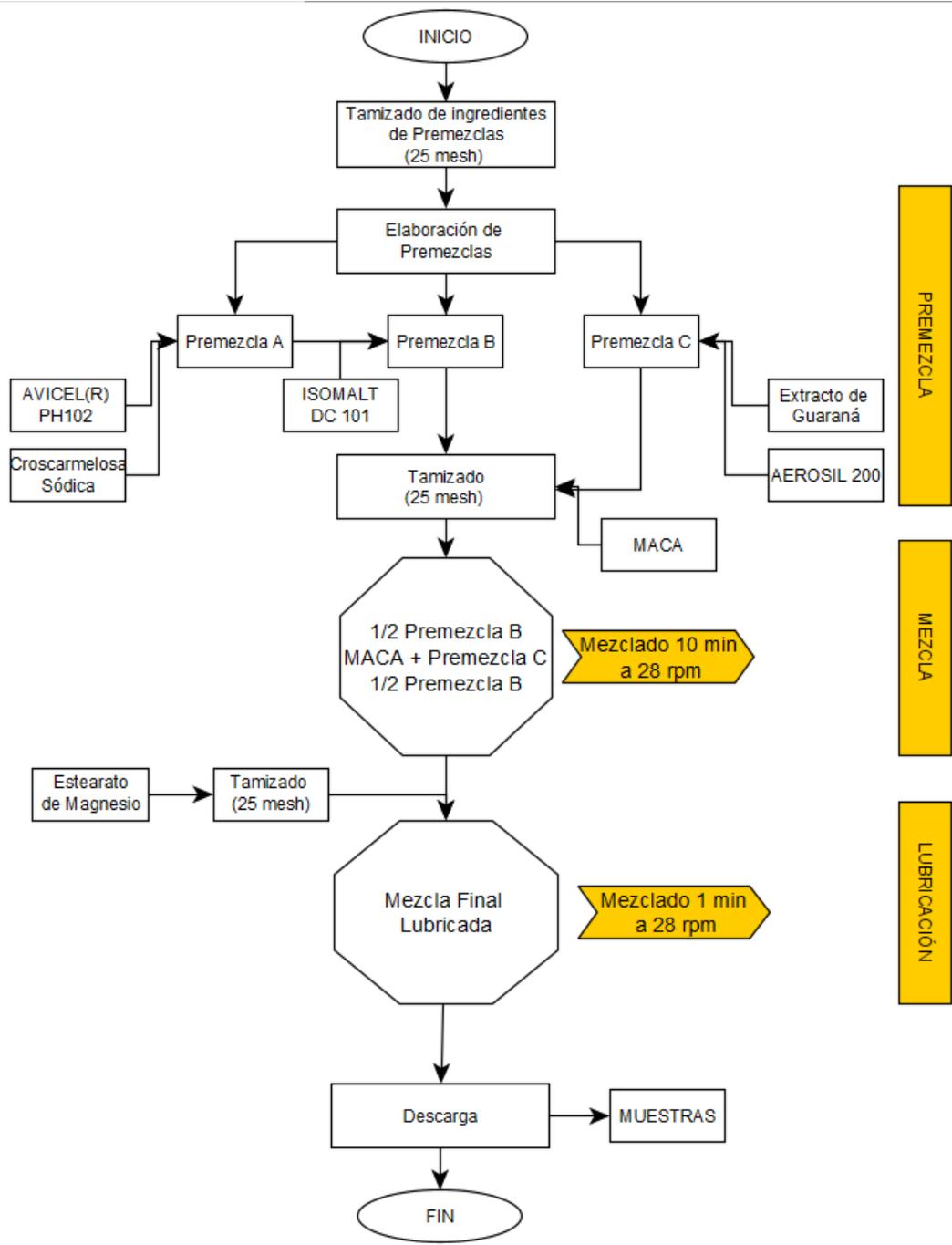


Figura XI: Diagrama de Flujo Operación de Mezclado

5.4.2. Diseño de la Operación de Compactación

5.4.2.i) Descripción de máquina de comprimir y marco teórico del proceso de compactación

La compresión es un proceso durante el cual, a partir de la aplicación de una fuerza (proveniente por ejemplo de una carga o vibración), se logra reducir el volumen de un lecho de polvo. En particular, (Alderborn & Nyström, 1996) afirman que, durante un proceso de compactación, ocurre la transformación de un polvo en una muestra unida y ordenada, obtenida mediante una operación de compresión que mediante la aplicación de una fuerza disminuye el volumen del polvo y genera una estructura compacta, presentando las partículas unidas entre sí y adoptando una geometría característica producto de la compactación y definida.

La compactación para obtener las tabletas del suplemento alimentario se realizó en una máquina de comprimir rotativa. Esta máquina consta de las siguientes piezas fundamentales: punzones, matrices y sistema de distribución del polvo. Los punzones son los elementos mediante los cuales se aplica la fuerza axial sobre el polvo a compactar y junto con las matrices confieren la forma y dimensiones a la tableta. La punzonera utilizada consta básicamente de piezas metálicas de material acero inoxidable y forma oblonga. La matriz está constituida por una pieza metálica perforada con varias estaciones que conforman la platina, la rejilla de distribución que es una pieza maciza, y la misma consta además de "barredores" ubicados al inicio y fin de esta. El sistema de alimentación está constituido por una tolva en la que se introduce el polvo.

En particular, según García Sánchez y Santos Buelga, la característica de este tipo de máquina es que presenta tolva fija, mientras que la matriz es móvil. Dispone de una platina horizontal cilíndrica y giratoria en la que se alojan las matrices y sus correspondientes punzones inferiores. Sobre ella, se sitúa un tambor que gira a igual velocidad, donde se encuentran los punzones superiores. A cada matriz le corresponde un punzón inferior y otro superior. Al girar la platina, las matrices pasan sucesivamente bajo el sistema de llenado. La compactación tiene lugar a medida que los punzones superiores e inferiores pasan entre un par de rodillos que les imprime en ambos la misma presión, con lo que la masa resulta comprimida simétricamente por ambas caras. El ajuste de la dureza se realiza, regulando la separación entre los dos rodillos. La fuerza máxima de compresión de estas máquinas es muy diversa; en general, oscila entre 4 y 10 Ton/cm². Su rendimiento está condicionado por una serie de factores, como el número de matrices, la velocidad de giro de la platina, el tipo de punzones (simples o múltiples) y el número de ciclos de llenado y compresión por giro. En modelos especiales, se alcanza la cifra de un millón de comprimidos por hora, lo que hace que éste sea el equipo de elección de las industrias farmacéuticas y de alimentos que elaboran comprimidos a gran escala.

Continuando con lo que mantienen los autores, el proceso de compactación en una rotativa consiste en tres etapas o fases:

- ✓ Primera fase. Descenso del punzón inferior dentro de la matriz, lo que da lugar a una cavidad en la que el polvo o granulado fluirá por gravedad. La profundidad a la que se sitúa el punzón inferior en la matriz determinará el volumen de la cámara de compresión y, en consecuencia, el peso del comprimido.
- ✓ Segunda fase. Aplicación de la fuerza por acción simultánea de ambos punzones, ejerciendo sobre las partículas la presión necesaria para formar un comprimido consolidado.
- ✓ Tercera fase. Ascenso del punzón superior, al tiempo que sube el punzón inferior hasta alcanzar el tope de la matriz, y eyección del comprimido.

Cuando la fuerza de los punzones se aplica al conjunto de las partículas alojadas en el interior de la matriz para formar la tableta, se producen, de forma secuencial o solapada, los siguientes efectos:

- ✓ Reordenamiento o empaquetamiento de las partículas para formar una estructura menos porosa, debido al deslizamiento y acoplamiento de unas con otras. Aunque la fuerza requerida en esta etapa es baja, habitualmente está asociada con una fragmentación parcial de las partículas, por efecto del desgaste de las superficies rugosas al entrar en contacto unas con otras.
- ✓ Deformación de las partículas, como consecuencia del incremento de la fuerza aplicada, que va acompañada, en la mayoría de los casos, de fragmentación.

El que predomine uno u otro efecto depende de las propiedades de las partículas, pero en cualquier caso, el resultado es un descenso en la porosidad y un aumento en el contacto inter-partícula. De esta última fase depende la consistencia final de la tableta, influenciada, en gran medida, por la superficie de contacto y la distancia inter particular conseguidas. La deformación inicial es, fundamentalmente elástica, pero con el incremento de la fuerza se llega a sobrepasar el límite elástico, produciéndose la deformación plástica. No obstante, el que predomine un tipo de deformación u otro depende del tipo de material que se comprime. En esta etapa la energía de compresión se consume por la fricción con las paredes de la matriz y por el trabajo de deformación.

En resumen, García Sánchez y Santos Buelga, sostienen que si la deformación ha sido fundamentalmente plástica, la retirada de la fuerza de compresión no produce cambios significativos en el volumen del comprimido, ya que las uniones inter particulares no se rompen. Sin embargo, si la deformación es predominantemente elástica, las partículas tienden a revertir a su forma inicial, reduciéndose el área de contacto inter particular y como consecuencia la consistencia del comprimido o tableta.

Los ingredientes diluyentes seleccionados en fórmula, Avicel® PH -102 e ISOMALT DC 101 a partir de datos provistos por los proveedores, sabemos que presentan comportamiento de deformación plástica. Los diluyentes están presentes en altas concentraciones, se estima que la predominancia con mayor probabilidad de manifestarse sería la de deformación plástica o al menos se espera un buen equilibrio entre las propiedades plásticas y elásticas de la mezcla final lubricada.

La máquina de comprimir rotativa que se utilizó para el presente trabajo es marca Riva, Industria Argentina, modelo B2, la cual cuenta con 16 estaciones. La velocidad máxima a la que opera habitualmente es 20 rpm y la presión máxima que alcanza se estima en 60 kN.

5.4.2.ii). Operación de compactación diseñada

Para diseñar adecuadamente la operación de compactación Alderborn recomienda evitar que se presenten uno o más de los fenómenos que se mencionan a continuación en las tabletas a obtener:

- ✓ Falta de uniformidad de pesos y contenidos variables
- ✓ Baja resistencia mecánica
- ✓ Decapado ó laminado
- ✓ Adherencia del polvo a los punzones
- ✓ Alta fricción (rozamiento) durante la salida de la tableta de la matriz

En lo que refiere al armado de máquina para la compactación de polvo maca-guaraná, se trabaja con punzonería de tipo oblonga. Las dimensiones de las matrices utilizadas son de 19 mm x 9 mm. Se realizó el armado de máquina con el juego completo de 16 punzones para poder trabajar a capacidad máxima. Durante el armado de máquina son verificadas las condiciones de integridad de la punzonería. Asimismo, una vez armada la máquina se efectúa un repaso de limpieza, mediante una sanitización con alcohol al 70% para asegurar que la operación se realizará en condiciones de higiene adecuadas.

Una vez verificada la conformidad del estado de la máquina y de las condiciones ambiente, se procede a cargar la tolva de alimentación de la máquina, con la mezcla final lubricada.

Con la máquina cargada se comienza la etapa de puesta a punto, esta etapa se realiza a baja velocidad, habitualmente se comienza a una velocidad de 1/4 ó 1/3 de la velocidad a la que se llega luego en régimen. La puesta a punto consiste en realizar los ajustes necesarios para obtener tabletas dentro de las especificaciones esperadas. Lo primero que se ajusta es el peso y la dureza. Una vez que peso y dureza se encuentran dentro de los valores esperados, se realiza un control de las propiedades de interés. Si las medidas de peso y dureza están en los parámetros esperados se comienza a subir la velocidad y se ajustan nuevamente dentro de especificación. Una vez estabilizado peso y dureza se ensaya friabilidad y desintegración. Si la friabilidad y la desintegración son adecuadas, se procede a aprobar la etapa de puesta punto y se pasa a la fase en régimen.

En el régimen, se lleva a cabo la etapa de compactación que se subdivide en 3 etapas, inicio, medio y fin. Durante el régimen, se realizan controles que son denominados “controles de línea”, para los cuales se deberá verificar el cumplimiento de las especificaciones deseadas para peso, dureza, friabilidad y desintegración.

Lo importante es realizar los controles en proceso para asegurar que se mantengan las condiciones operativas de conformidad durante el régimen. Los controles de peso individual durante una escala a producción se espera que se realicen cada 20 minutos, los pesos promedio cada 10 minutos y las tiras de 16 tabletas se monitorean cada 30 minutos de trabajo, dependiendo de las velocidades de régimen alcanzadas, es recomendable para cada variación de velocidad ensayar una tira de 16 tabletas, para asegurar que se mantienen las condiciones de peso adecuadas.

Para el caso de los ensayos de dureza se toman muestras en línea de 5 tabletas cada 10 minutos, así como también se les hace dureza a las tabletas de mayor y menor peso obtenido en las tiras de 16.

Para el caso de la friabilidad se dispone de controles cada 30 minutos de trabajo la cual se podrá espaciar a futuro si los lotes son más grandes y si se aprueba el proceso se podría ensayar cada 1 hora de trabajo.

Para el caso de la desintegración se toman muestras de inicio, medio y fin del lote para aprobar la misma.

Durante la prueba a escala desarrollo los controles se realizaron con una frecuencia menor a la esperada en una escala de producción. Esto se debe a que hay interés en monitorear la variación de las propiedades de manera lo más representativa posible considerando posibles cambios de pseudo regímenes alcanzados. Por ejemplo, en el caso del peso individual las muestras de 20 tabletas fueron tomadas en intervalos de tiempo de 10 min de compactación, para el caso de pesos promedio se tomaron muestras de 10 tabletas cada 5 minutos de compactación y las tiras de 16 tabletas se ensayaron para caracterizar la homogeneidad de pesos en cada uno de los cambios de velocidad

aplicados y para los casos de velocidades que se mantuvieron por más tiempo se realizó una repetición en cada caso.

En lo que respecta al control final del lote, se retiran muestras de 60 tabletas para realizar la verificación de cada una de las etapas, en las cuales se repiten los mismos controles que se realizaron en línea. Además, se controlan otros atributos necesarios de verificar tales como, la verificación del cumplimiento de la condición de libre de gluten y la verificación del cumplimiento de los parámetros microbiológicos.

En base a los resultados de los controles de línea y de los resultados de los análisis efectuados a las muestras de inicio, medio y fin del lote, así como de los análisis de gliadinas y microbiológicos que aplican, si se confirma que todos son conformes, se procede a la aprobación del granel de comprimidos para continuar con la operación de envasado.

5.4.2. iii) Atributos de calidad del producto

Peso

Según recomendaciones de USP, para tabletas no recubiertas aplica como criterio de aceptación para un peso promedio de tabletas de más de 324 mg una diferencia aceptada de $\pm 5\%$.

Esto quiere decir que, para el caso de estudio aplica un $\pm 52,5$ mg, de tolerancia en variación de peso, lo cual representa un $\pm 5\%$ respecto del peso objetivo de 1050 mg.

Dureza

La dureza de las tabletas, se determinan llevando a cabo un método de resistencia a la fractura de acuerdo a lo que afirma USP <1217>.

Se establece, mediante un ensayo en el que se aplica una carga a una tableta y se determina la fuerza requerida para romperla a lo largo de su diámetro. Esto permite cuantificar la resistencia de la tableta al aplastamiento o la rotura por compresión diametral.

No hay disposiciones en cuanto a valores de dureza apropiados. En base a experiencias en otros desarrollos, una dureza mayor a 7 kP se considera adecuada.

Friabilidad

La medición de la friabilidad es un método para cuantificar la resistencia al desgaste de las tabletas. Por medio de este ensayo se imitan el tipo de fuerzas a las que se somete una tableta durante la manipulación entre su producción y su uso final. Un alto porcentaje de friabilidad, indica que la tableta es más friable y en consecuencia es más propensa a erosionarse mecánicamente durante la manipulación.

Para evitar un desgaste no deseado el resultado del ensayo, acorde a la recomendación dispuesta en USP <1216>, debe encontrarse en valores $\leq 1\%$ y además es importante observar el estado en el que quedan las tabletas al finalizar el ensayo que no presenten roturas significativas. Asimismo, se recomienda que, en escala de diseño, el valor de friabilidad permanezca en lo posible en un valor menor o igual a 0,5%, a modo de prever a futuro en un ensayo a escala mayor, que las variaciones esperables no conlleven a un incremento del valor de friabilidad más allá del valor límite recomendado de 1%.

Desintegración

Este ensayo se proporciona para determinar si las tabletas de suplementos dietéticos se desintegran dentro del tiempo prescrito, de acuerdo con lo que se establece en USP <2040>. Las tabletas son ensayadas en un medio líquido, en condiciones experimentales que se detallan en el anexo VIII.

La desintegración completa se define como aquel estado en el que cualquier residuo de la unidad que permanezca en la malla del aparato no tiene un núcleo palpablemente firme.

Según USP <2040>, una desintegración adecuada es aquella menor a 30 minutos.

5.4.3. Diseño de Operación de envasado

La operación de envasado debe llevarse a cabo en una sala operativa, con condiciones ambiente controladas. El llenado de potes se realiza de forma manual y se hace una verificación de llenado por peso, para asegurar que en cada envase se acondicionan 60 tabletas. Se verifica durante el proceso de envasado que las condiciones de ambiente sean las adecuadas, lo que implica que la temperatura sea $\leq 25^{\circ}\text{C}$ y la humedad relativa debe ser $\leq 40\%$, se mantienen las mismas consideraciones que se establecieron para la operación de mezclado y para la operación de compactación.

El sellado de potes es manual, cada tapa contiene un precinto de inviolabilidad para garantía del consumidor.

Una vez finalizado el fraccionamiento en los envases primarios se procede al etiquetado de potes. Posterior al etiquetado se procedería en escala producción al loteado y al pasaje por detección de metales, como punto crítico de control en el final de línea.

Para el caso del diseño de la operación de envasado a escala producción, la detección de metales podría realizarse en más de una etapa del proceso. Por ejemplo, es habitual pasar el polvo granel por detección de metales, previo a su compactación, además de mantener la etapa de detección de metales al final del proceso, que contempla todo el proceso productivo. En este caso es posible pasar directamente en el envase final el producto por detección de metales, dado que el precinto de inviolabilidad es propiamente parte de la tapa y es de material plástico. En los casos que los precintos sean con sellos de inducción, se pasan las tabletas a granel por detección de metales previo a su envasado, dado que al presentar material aluminizado en el sello no es posible pasar los potes, pero este problema no se presenta en este desarrollo.

En la etapa de desarrollo se acondicionan potes para estabilidad y finaliza allí el proceso. Para el presente trabajo posterior al envasado de potes, se entregó muestra al cliente y una vez que éste manifestó aprobación de la muestra se ingresó a análisis de estabilidad el lote elaborado.

5.4.4. Diagrama de flujo

En base a las operaciones diseñadas y descritas en los apartados anteriores, se confeccionó el diagrama de flujo que se muestra a continuación:

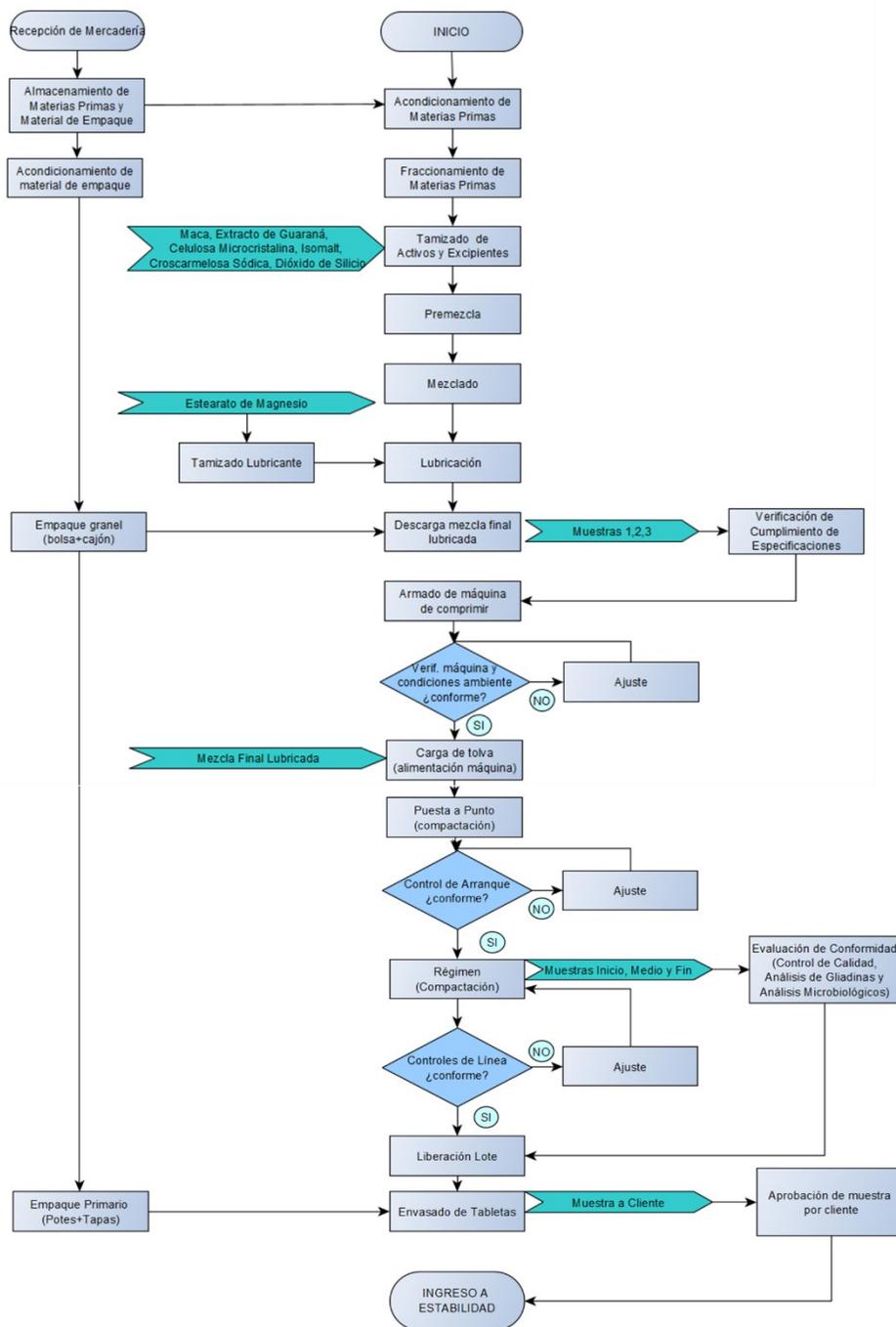


Figura XII: Diagrama de Flujo Proceso de Elaboración de Tabletas

5.5. Tratamiento de datos

Según la información extraída y procesada por el Insitituto Uruguayo de Normas Técnicas (Insitituto Uruguayo de Normas Técnicas (UNIT), 2021). todos los procesos presentan variabilidad y la misma puede afectar tanto el desempeño de los procesos como la calidad de los productos. Para describir los patrones de variabilidad es necesario contar con métodos sencillos que han desarrollado los estadísticos. La distribución de frecuencias es, precisamente, uno de ellos. Una distribución de frecuencias se puede definir como la tabulación o el registro por marcas, por número de veces que se presenta una cierta medición de la característica de la calidad dentro de la muestra de un proceso/producto que se está examinando.

Las mediciones son resultados que se pueden clasificar en dos clases: variables (continuas o discretas) y atributos. La representación gráfica de la distribución de frecuencias de esas mediciones determina los histogramas que es la herramienta estadística descriptiva.

Si se cuenta con un número infinito de resultados, las medidas algebraicas vinculadas a histogramas como del número de clases tiende a infinito y el ancho de clase tiende a cero. Por lo tanto, el histograma tendrá infinitos escalones infinitesimales chicos y ya no se tendrá una escalera sino una curva continua la cual se denomina curva de distribución. La curva de distribución normal, o curva normal se obtiene cuando intervienen causas debidas al azar (aleatorias), la curva es siempre la misma y es llamada campana de Gauss.

Como parte del tratamiento estadístico se recurrirá al cálculo de la desviación estándar. La relación entre la desviación estándar y la curva normal queda completamente definida por el promedio de las medidas y la mayor área bajo la curva está incluida dentro de los límites.

$\bar{X} \pm 3\sigma$, para un % del total del área, para los límites específicos 99,7%

$\bar{X} \pm 2\sigma$, para un % del total del área, para los límites específicos 95,4%

En el caso del proceso que está bajo control estadístico, y cuyo resultado puede expresarse como una distribución normal, es de esperarse que el 0,3% de las observaciones estén fuera de $\bar{X} \pm 3\sigma$, para un % del total del área, para los límites específicos 99,7%, o que el 4,6% de las observaciones estén fuera de $\bar{X} \pm 2\sigma$, para un % del total de área, para los límites específicos 95,4%.

Para las medidas realizadas durante el proceso, principalmente se manejaron promedios y se calculó la desviación estándar y se confeccionaron histogramas (en los casos que fue posible), de manera de evaluar la capacidad del proceso para cumplir con las especificaciones propuestas.

El tratamiento de datos de la operación de compactación, correspondiente al lote entero de tabletas, se subdividió en etapas y en subgrupos de igual tamaño. Para éste, se efectuó el análisis estadístico, recurriendo a gráficos de control \bar{X} -R, los cuales brevemente se describen a continuación.

Habitualmente, según lo que afirma UNIT, las causas de la variabilidad de los procesos se agrupan bajo la denominación de las 4M: materiales, maquinaria (equipos), mano de obra (personal) y métodos (tecnología). Posteriormente se agregó una M más, el medio ambiente (es decir, el entorno en el cual se ejecuta el proceso).

Para el presente trabajo se seleccionó como herramienta para estudiar la variabilidad de los procesos, los gráficos de control.

La metodología seleccionada, permite detectar las causas asignables, accidentales o identificables de variabilidad, mientras que las causas aleatorias, normales o no asignables dan indicación de las variaciones naturales o inherentes al proceso.

En resumen, UNIT plantea que, el objetivo es restringir las causas aleatorias de variabilidad, tratando de detectar y eliminar las causas identificables. Si todos los datos se encuentran dentro de los límites de control, sin ninguna tendencia especial, se dice que el proceso está bajo control. Sin embargo, si los resultados se encuentran por fuera de los límites de control o presentan una forma peculiar, se dice que el proceso está fuera de control.

Los gráficos de control cumplen dos funciones importantes:

1. Indicar cuándo es necesario un ajuste en las condiciones operativas de un proceso.
2. Lograr que no se haga ningún ajuste cuando no es necesario.

Con el tratamiento propuesto, se procedió a evaluar el grado de cumplimiento de los atributos de calidad de las tabletas obtenidas en relación con las especificaciones establecidas. Además, se evaluó la posibilidad de mantener bajo control el proceso de compactación, basándose en los resultados obtenidos para el lote piloto a escala de desarrollo.

5.6. Resultados

5.6.1. Obtención de mezcla lubricada a escala desarrollo

Con la fórmula definida en la Tabla VIII y con la operación de mezclado descrito en la Figura VII, se procedió a elaborar una mezcla final lubricada para probar la performance de la fórmula diseñada, de un lote a escala desarrollo de 5 kg teóricos.

El peso del polvo granel obtenido fue de 4,97 kg, de manera que se obtuvo un rendimiento de 99,4% para la etapa de elaboración, el cual se encuentra dentro de los valores aceptables. Como criterio de aceptación se utiliza un rendimiento entre (99-100)% durante la etapa de elaboración. Cabe mencionar que, el mismo criterio de merma de producto tolerable menor a 1%, aplica a futuro en caso de ensayar a una escala de producción. Al lote elaborado se le asignó un número de lote 2209304, codificación que corresponde a un esquema XYZZZZ, siendo XX el año de elaboración, YY el mes de elaboración y ZZZ un número único e irrepetible asignado por el programa de gestión informático. La metodología de codificación de lote será mantenida a futuro para elaboraciones subsiguientes, lo cual define la trazabilidad del producto.

Una vez lubricada la mezcla final, se procede a caracterizar los atributos de calidad que presenta. En escala desarrollo son aplicables todos los atributos mencionados en la tabla IX, mientras que en un análisis de rutina cuando el lote se ensaye a escala producción, aplica la caracterización de los atributos de color y contenido de humedad.

ATRIBUTO	MUESTRAS ANALIZADAS	MÉTODO	OBJETIVO	RESULTADO	CONCLUSIONES
COLOR	3 muestras Inicio, medio y fin x 15 g c/u	Visual	uniforme	Color uniforme beige- amarronado	Adecuado
FLUIDEZ	3 muestras Inicio, medio y fin x 40 g c/u	Ángulo de Reposo	<40°	(29±1)°	Propiedad de flujo excelente
	3 muestras Inicio, medio y fin x 40 g c/u	Densidad aparente (g/mL)	Determinar para cálculo de Índice de Hausner e Índice de Carr	(0,55±0,01) g/mL	-
		Densidad por asentamiento (g/mL)		(0,67±0,02) g/mL	-
-	-	Índice de Hausner	≤1,25	(1,22±0,01)	flujo adecuado
COMPRESIBILIDAD	-	Índice de Carr (%)	Deseable valores próximos a (20-21)%	18%	Adecuada
CONTENIDO DE HUMEDAD	3 muestras Inicio, medio y fin x 15 g c/u	Pérdida por secado a 105°C, 2 h	<10%	(5,63±0,01)%	Conforme

Tabla IX: Caracterización de mezcla lubricada

Como se muestra en la tabla IX en lo referido a aspecto visual, el polvo no presentó desviaciones a nivel cualitativo en su color.

A partir de los resultados obtenidos para el índice de Hausner, se observó que la mezcla presenta un flujo “adecuado”. Teniendo en cuenta que el flujo de activos era “pobre”, según la determinación del mismo método se concluye la evidencia de la mejora de flujo con el agregado de excipientes y se obtiene un resultado dentro de los valores esperados discutidos en 5.3.4. iv.

A partir de la comparación de resultados expresados únicamente para los componentes activos expresados en la sección 5.3.3.iv), se observó que se lograba pasar de una mezcla de activos que no fluía, a una mezcla con excipientes que presentaba fluidez excelente, según el ensayo de ángulo de reposo.

En virtud de los resultados obtenidos para los ensayos realizados a la mezcla elaborada a escala piloto de desarrollo, la evaluación del polvo se consideró conforme, en base a las características principales

definidas (ver tabla IX). Por tal motivo, se decidió continuar con los pasos previstos y proceder a compactar la mezcla para evaluar el grado de cumplimiento de los atributos establecidos para las tabletas.

5.6.2. Obtención de tabletas a escala desarrollo

Según lo descrito en el punto 5.6.1. se obtuvieron 4,97 kg de mezcla final lubricada, de los cuales se apartaron 0,38 kg para efectuar ensayos y resguardo de contramuestra de polvo elaborado.

Para la operación de compactación a escala desarrollo, se ingresaron 4,59 kg de polvo correspondiente a mezcla lubricada.

Se trabajó con condiciones ambiente de temperatura y humedad relativa de sala controladas y conformes acordes a lo dispuesto en el diseño de proceso mencionado en el punto 5.7.2.:

- Condiciones de Sala al Inicio: Temperatura = 17,8°C, Humedad Relativa = 22%

- Condiciones de Sala al Final: Temperatura = 16,6°C, Humedad Relativa < 20%

Tanto para las condiciones de inicio y final, se verificó que la temperatura sea menor a 25°C y la humedad relativa es inferior a 40%.

Se realizaron pruebas a distintas velocidades de máquina, ajustando el variador de velocidad entre 15 Hz y 40 Hz, representando una velocidad de puesta a punto de aproximadamente 5 rpm y una velocidad de puesta en régimen durante la prueba a escala de desarrollo entre 10-12 rpm.

Debido a que la cantidad de polvo a compactar era limitada, se decidió no ensayar a velocidades superiores a las mencionadas, ya que un aumento superior de la velocidad de la máquina requiere ajustes de peso y dureza que podrían llevar varias vueltas hasta alcanzar el nuevo régimen, corriendo el riesgo de no lograr estabilizar el proceso con la cantidad de producto disponible.

La evaluación del comportamiento del polvo a velocidades superiores deberá analizarse en instancias de una prueba piloto a escala producción, que permita aumentar velocidad y asegurar que se pueden regular los parámetros de la máquina a efectos de mantener una performance de calidad adecuada.

Las evaluaciones que se realizaron durante la prueba de compactación a escala desarrollo como controles de línea involucraron las medidas de:

- ✓ Peso individual de tabletas (mg)
- ✓ Peso promedio x 10 tabletas (mg)
- ✓ Peso promedio x 16 tabletas (mg)
- NOTA: vuelta entera del plato.
- ✓ Dureza (kP)
- ✓ Friabilidad (%)
- ✓ Desintegración (min)

Las tabletas que se obtuvieron durante la prueba a escala desarrollo se subdividieron en cuatro etapas:

- 1) Etapa INICIO: Se corresponde a las primeras tabletas obtenidas conformes durante la puesta a punto y los minutos iniciales de la compactación. Las velocidades correspondientes a esta etapa fueron entre 5 y 7 rpm.

- 2) Etapa MEDIO I: La etapa Medio I corresponde a la transición entre el inicio y el régimen y se caracteriza porque se comenzó a subir la velocidad de giro de la máquina. Las velocidades correspondientes a esta etapa fueron de 7 a 10 rpm.
- 3) Etapa MEDIO II: Se corresponde con la etapa en la que se consideró que el proceso alcanzó un régimen estable y se elaboró a velocidad máxima de prueba. Las velocidades correspondientes a esta etapa son de 12 a 10 rpm.
Se espera que en un lote a escala producción la velocidad máxima del proceso sea ensayada para valores entre 15 y 18 rpm.
- 4) Etapa FINAL: Se toma como última etapa a la última fracción de polvo (tolva con nivel de polvo por debajo del mínimo (aprox. últimos 750 g). Velocidad aprox. 10 rpm.

Sobre el lote obtenido de tabletas, se extrajeron muestras para analizar uniformidad de peso, dureza, friabilidad y desintegración acorde a lo esperado según el control de calidad que aplica para liberación del lote, detallada en el punto 5.8.3., más adelante en el presente informe.

Asimismo, con las muestras retiradas, se realizaron los ensayos y análisis que permitieron asegurar que se cumple con la condición de producto libre de gluten y se verificó para el lote piloto que el producto cumple con especificaciones microbiológicas conformes. Las evaluaciones que se realizaron durante el control final del lote de tabletas obtenido involucraron las medidas de:

- ✓ Peso individual de tabletas (mg), 60 tabletas por etapa (3 repeticiones x 20 tabletas, por etapa)
- ✓ Dureza (kP), 30 tabletas por etapa (3 repeticiones x 10 tabletas, por etapa)
- ✓ Friabilidad (%), 10 tabletas por etapa (1 repetición x 10 tabletas, por etapa)
- ✓ Desintegración (min), 6 tabletas por etapa (1 repetición x 6 tabletas, por etapa)

5.6.3. Resultados de Control de Calidad del lote de tabletas obtenido

5.6.3. i) Resultados para Atributos de Calidad

Se expresan en la tabla X, los resultados que aplican a los controles de calidad efectuados en línea y al lote terminado, asociados a las distintas etapas de la operación de compactación, descritas en el apartado anterior. Los valores informados se encuentran expresados como valor promedio (valor prom.) con sus correspondientes desviación standard (desv. STD) y coeficiente de variación CV (%).

Atributo de Calidad	Control de Calidad	INICIO			MEDIO I			MEDIO II			FINAL		
		Valor Prom.	Desv. STD	CV (%)	Valor Prom.	Desv. STD	CV (%)	Valor Prom.	Desv. STD	CV (%)	Valor Prom.	Desv. STD	CV (%)
Peso (mg)	Línea	1054,0	18,5	1,8	1061,7	22,1	2,1	1061,6	21,9	2,1	1050,2	15,8	1,5
	Lote Terminado	1059,7	25,5	2,4	1055,8	20,2	1,9	1063,3	17,1	1,6	1053,9	21,4	2,0
Dureza (kP)	Línea	15,4	3,6	23,4	14,9	3,6	24,2	14,5	3,3	22,8	12,3	2,3	18,7
	Lote Terminado	15,0	3,8	25,3	13,2	1,7	12,9	12,9	1,4	10,9	13,1	2,3	17,6
Friabilidad (%)	Línea	0,3	0,1	33,1	0,4	-	-	0,5	0,0	6,2	0,6	-	-
	Lote Terminado	0,0	-	-	0,2	-	-	0,2	-	-	0,3	-	-
Desintegración (min)	Línea	17	-	-	16	-	-	16	1,3	8	14	-	-
	Lote Terminado	18	-	-	17	-	-	18	-	-	16	-	-

Tabla X: Resultados por etapas de compactación

En la tabla XI se expresan los resultados globales para los valores promedio obtenidos asociados a los controles de proceso en línea, y se calculan en base a las medidas individuales obtenidas detalladas en el ANEXO IX. Para cada valor promedio, se calcula la desviación standard (Desv. STD) y el coeficiente de variación expresado como porcentaje (%CV).

Atributo de Calidad	Valor Promedio	Desv. STD	%CV
Peso (mg)	1057,5	21	2
Dureza (kP)	14,7	3,4	23
Friabilidad (%)	0,4	0,1	28
Desintegración (min)	16	1	6,7

Tabla XI: Resultados controles de línea

5.6.3. ii) Resultados para parámetros microbiológicos

En referencia a los parámetros microbiológicos los resultados obtenidos para la escala desarrollo a tiempo cero, fueron:

PARÁMETRO MICROBIOLÓGICO	RESULTADO (ufc/g)
Aerobios totales	250
Hongos y levaduras	<10
Coliformes totales	<10

Tabla XII: Resultados microbiológicos

5.6.3. iii) Resultado de análisis libre de gluten

El resultado de análisis de gliadinas realizado para las tabletas terminadas es <6,3 ppm de gluten.

5.7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS**5.7.1. Generalidades**

Los parámetros obtenidos para todas las medidas de atributos de calidad, correspondientes a los controles de calidad efectuados en línea y sobre el lote terminado de tabletas, se encontraron dentro de los resultados esperados.

5.7.2. Peso

El peso de las tabletas se mantuvo dentro de las especificaciones, durante todo el proceso de compactación.

Observaciones generales:

- ✓ Se logró verificar que el peso se mantuvo uniforme y dentro de la tolerancia permitida para cada una de las etapas evaluadas de la operación de compactación.
- ✓ Según los resultados expresados en la tabla X, las dispersiones obtenidas en cada una de las etapas de compactación, se mantuvieron relativamente dentro de un mismo rango, tomando tanto los controles de línea como los controles sobre lote terminado.

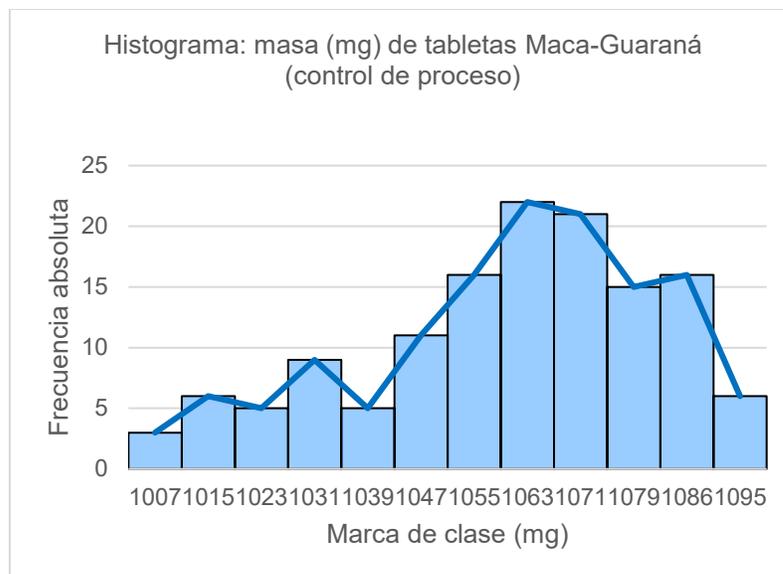


Figura XIII: Histograma de Pesos en control de proceso

Observaciones a partir del histograma:

- Se observa una leve asimetría con un desplazamiento hacia valores más altos que el peso objetivo.
- La distribución no puede asegurarse que es normal y por lo tanto deberían realizarse ajustes, dado que hay una causa asignable que está interfiriendo.
- La forma levemente bimodal, podría ser debido a que los datos provienen de toda la prueba ensayada a distintas velocidades. Cada vez que se cambia la velocidad, se debe ajustar la máquina para evaluar la capacidad de ésta de arrojar salidas conformes, dentro de las especificaciones deseadas, para cada una de las propiedades ensayadas.
- En una escala piloto de producción se debería analizar por un lado el comportamiento del proceso general, y por otro lado una tanda de tabletas correspondientes al régimen alcanzado. Debido a que la prueba a escala desarrollo fue corta, se podría decir que se alcanzaron condiciones de pseudo régimen, pero no se logró alcanzar un régimen de trabajo normal. A una escala mayor, tal como una escala piloto de producción, se espera pueda ser alcanzado un régimen con un buen comportamiento del producto.

Análisis de variación de peso a partir de Desviación Estándar:

Si analizamos a través de la desviación estándar obtenida, y asignando los valores según los límites teóricos para los distintos intervalos de confianza:

$$\bar{X}+3\sigma=1126 \text{ y } \bar{X}-3\sigma=995$$

$$\bar{X}+2\sigma=1100 \text{ y } \bar{X}-2\sigma=1016$$

Si bien a partir del histograma no es posible asegurar que se presenta una distribución normal, se puede probar que:

$$\bar{X}-2\sigma=1016 > 997,5 \text{ (límite inferior de la especificación del producto en estudio)}$$

$$\bar{X}+2\sigma=1100 < 1102,5 \text{ (límite superior de la especificación del producto en estudio)}$$

Con una confianza del 95% los resultados de la variable masa de tabletas monitoreada durante el proceso se encuentra dentro los parámetros de especificación esperados.

En referencia al análisis realizado a todo el lote se obtuvieron los gráficos de control que se detallan a continuación.

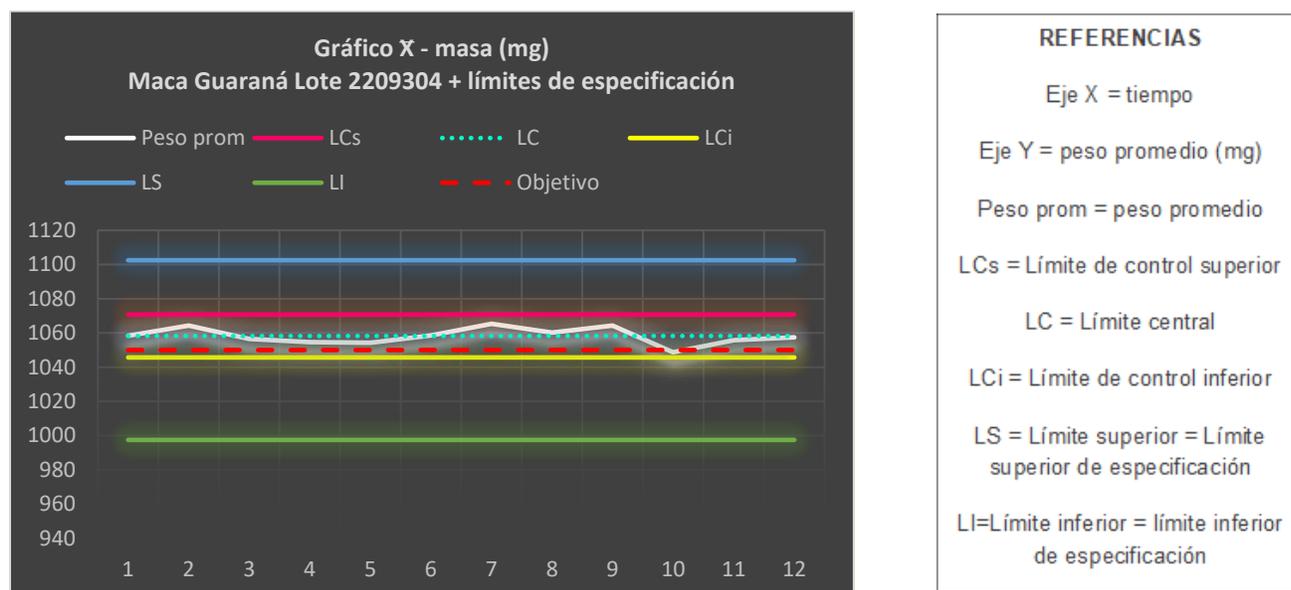
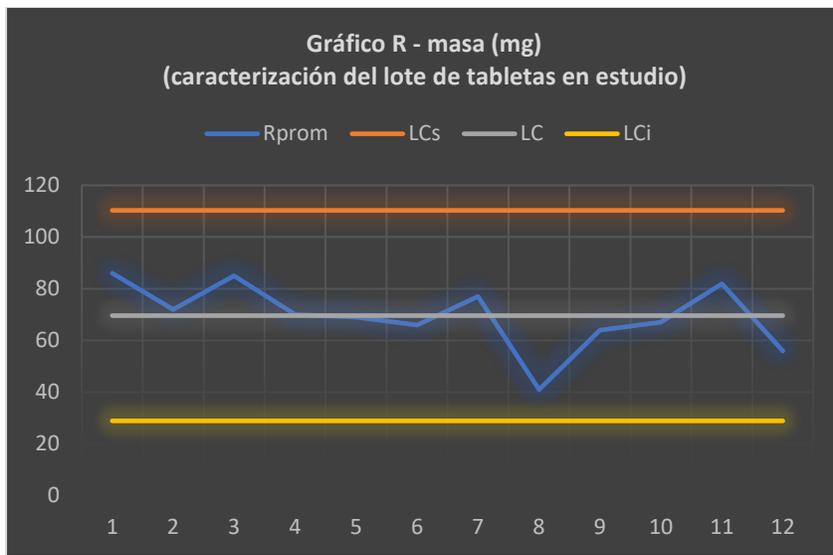


Figura XIV: Gráfico de control \bar{X} – Masa vs. Tiempo

**REFERENCIAS**

Rprom = valor promedio de las diferencias entre los valores máximos y mínimos de masa en las muestras tomadas en el proceso. (promedio en mg de las magnitudes de los rangos en cada grupo de muestras).

Eje X = tiempo

Eje Y = diferencia entre peso promedio máximo y peso promedio mínimo (mg)

LCs = Límite de control superior

LC = Límite central

LCi = Límite de control inferior

Figura XV: Gráfico de recorrido masa vs. tiempo

Análisis de Gráficos de Control:

- En ambos gráficos se puede observar que todos los resultados caen dentro de los límites de control.
- No se observan comportamientos que puedan considerarse anormales tales como tendencias y/o comportamientos periódicos.

En base a los gráficos de control obtenidos, podemos afirmar que el proceso se mantuvo bajo control estadístico. Es decir que no se encontraron causas asignables a la variabilidad de los pesos promedio obtenidos.

Al graficar con los límites de especificaciones, se ilustró cómo los pesos promedio se mantuvieron dentro de una franja óptima. Como conclusión, se sugiere que, en una escala piloto de producción futura, se deberá ajustar aún más el peso promedio al valor objetivo. Este ajuste es necesario debido al comportamiento observado en este lote elaborado a escala desarrollo, el cual se considera estable. Sin embargo, la gran mayoría de los promedios se encontraron por encima del objetivo, lo cual se atribuyó a la limitación previamente mencionada en relación con el tamaño de lote a escala desarrollo.

5.7.3. Dureza

La dureza de las tabletas no se mantuvo siempre dentro de las especificaciones, durante todo el proceso de compactación. No obstante, se considera que los valores obtenidos fueron satisfactorios.

Observaciones generales:

- ✓ Se verifica que la dureza promedio se mantuvo mayoritariamente dentro de la tolerancia permitida para cada una de las etapas evaluadas de la operación de compactación, presentando algunos valores fuera del rango esperado.

- ✓ En los controles de línea se registraron aproximadamente 15% de valores fuera de rango esperado, correspondiendo a valores por encima del límite superior de 18 kP, siendo el máximo valor de dureza reportada de 22,2 kP (desvío de 4,2 kP representando un 23% por encima del valor límite establecido).
- ✓ Los valores registrados por fuera del rango esperado se presentaron principalmente en la etapa de inicio de compactación.
- ✓ En el control de lote terminado el 5% de los valores tomados como muestra se encontró por fuera de rango esperado, siendo dos únicas mediciones de dureza, registradas en la etapa de inicio, de 19,2 y 21,4 kP que se encontraron por fuera de rango, superando 1,4 kP respecto al límite superior.
- ✓ Según los resultados expresados en la tabla X, las dispersiones obtenidas en cada una de las etapas de compactación, presentan una dispersión mayor en la etapa inicial, tomando tanto los controles de línea como los controles sobre lote terminado. Asimismo, la menor dispersión se observa para la etapa de régimen, con valores de coeficiente de variación más bajos.

En base a la discusión planteada, dado que la prueba a escala desarrollo no era lo suficientemente grande, se concluyó que a pesar de no haber sido posible realizar un ajuste más acotado para este parámetro, los resultados obtenidos a pesar de su heterogeneidad se consideran aceptables.

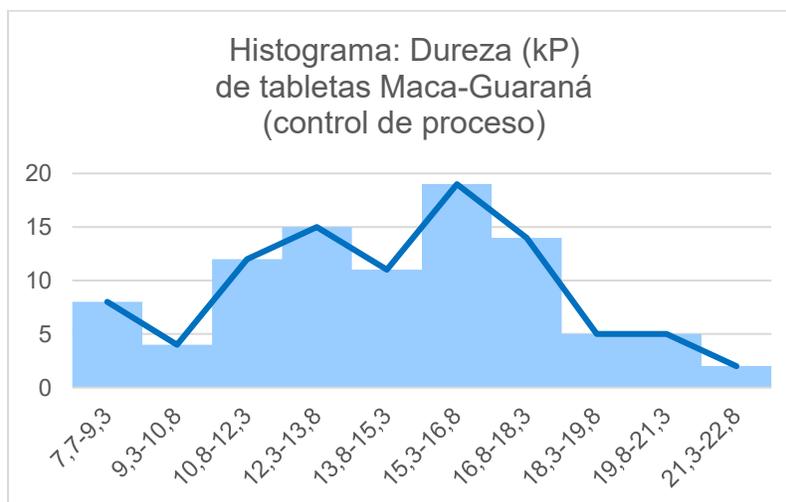


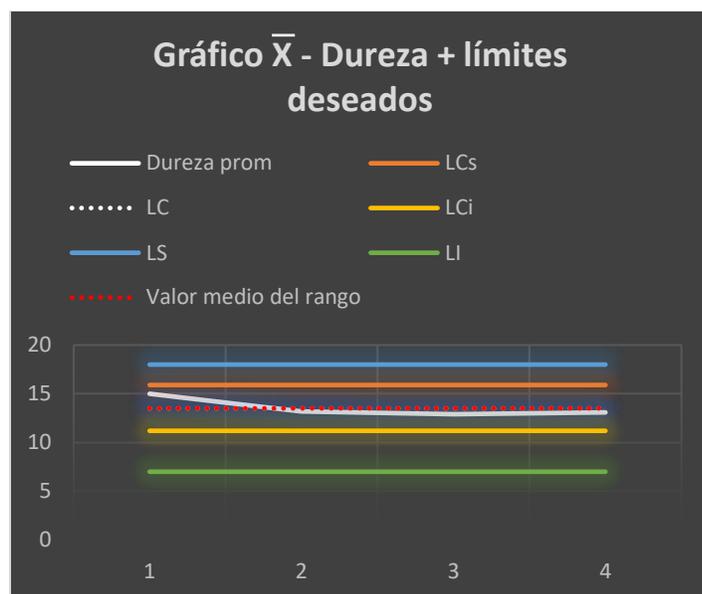
Figura XVI: Histograma de Dureza en control de proceso

Los resultados obtenidos para la dureza mostraron menos uniformidad en comparación con otras propiedades ensayadas.

En el análisis del lote entero, todas las mediciones se encontraron dentro de los límites establecidos en los gráficos $\bar{X} - R$, lo cual sugiere que el proceso está bajo control estadístico en términos de dureza. De la lectura de los gráficos, se observó que no hay parámetros fuera de control ni rachas, pero si se dio una tendencia descendente al inicio del proceso. La tendencia que se visualiza en los gráficos se vincula con los ajustes realizados para reducir los valores de dureza iniciales que se encontraban por fuera del rango esperado, por encima de 18 kP. Los ajustes que se llevaron a cabo en el inicio permitieron durante el régimen mantener la dureza en valores satisfactorios.

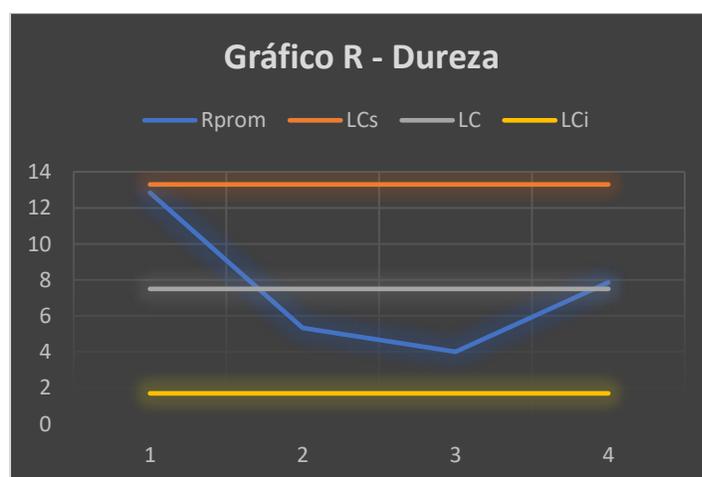
Desde el punto de vista de la calidad, valores superiores a 7 kP son aceptables. Para el caso de valores superiores a 18 kP en dureza, siguen siendo aceptables si las tabletas se desintegran correctamente. Las tabletas con valores superiores al máximo especificado se consideraron conformes debido a que se desintegraron dentro de los tiempos esperados.

El análisis demuestra que el proceso de producción de tabletas está bajo control estadístico en términos de dureza, a pesar de las observaciones realizadas para valores individuales que fueron corregidas durante el transcurso de la operación de compactación, obteniendo valores óptimos y manteniendo la calidad del producto en todo momento, durante la etapa de régimen alcanzado. Asimismo, los valores promedio obtenidos para el parámetro de dureza, durante toda la etapa de compactación se encontraron dentro de los parámetros esperados.



REFERENCIAS
Eje X = tiempo
Eje Y = dureza promedio (kP)
Dureza prom = dureza promedio
LCs = Límite de control superior
LC = Límite central
LCi = Límite de control inferior
LS = Límite superior = límite superior de especificación
LI = Límite inferior = límite inferior de especificación

Figura XVII: Gráfico de control \bar{X} – Dureza vs. Tiempo



REFERENCIAS
Rprom = valor promedio de las diferencias entre los valores máximos y mínimos de dureza en las muestras tomadas en el proceso. (promedio en kP de las magnitudes de los rangos en cada grupo de muestras).
Eje X = tiempo
Eje Y = diferencia entre dureza promedio máxima y dureza promedio mínima (kP)
LCs = Límite de control superior
LC = Límite central
LCi = Límite de control inferior

Figura XVIII: Gráfico de recorrido dureza vs. tiempo

5.7.4. Friabilidad

Teniendo en cuenta los valores obtenidos para friabilidad, atendiendo que el valor promedio se ubica en un resultado de 0,4% con una desviación estándar de 0,1 se concluye que:

- * se cumple con el valor esperado para aprobar los resultados del análisis a escala desarrollo, asegurando un valor por debajo de 0,5% en la amplia mayoría de la población de las tabletas.

Para el caso de la friabilidad de todo el lote, analizado para las etapas de inicio, medio I, medio II y final, los valores obtenidos son conformes, menores a 1% acorde a especificación y en particular todos menores a 0,5% valor deseado para escala desarrollo.

5.7.5. Desintegración

En virtud de los resultados obtenidos se constata que se cumple con los valores esperados recomendados <30 minutos. Los resultados se consideran satisfactorios.

5.7.6. Libre de gluten

Para cumplir con el requerimiento de condición de libre de gluten, primero se chequeó que cada uno de los ingredientes a utilizar en la formulación sean declarados libre de gluten, esto forma parte de los requerimientos para ingreso de una materia prima a la Planta Serrato de L&G Libre de Gluten. Este aspecto fue corroborado a partir de las distintas fichas técnicas y declaración de alérgenos o declaración propiamente libre de gluten emitida por el proveedor según cada caso. Asimismo, se verificó que las condiciones de superficies tanto de elaboración como de etapa de compactación fueran desarrolladas en áreas libre de gluten, las cuales se mantienen controladas y monitoreadas mediante análisis de superficies según ANEXO VII y mantenimiento de condiciones de aprobación de ingreso a planta únicamente si cumple con la característica de libre de gluten.

En base a los resultados obtenidos <6,3ppm de gluten, cumple con especificación de <20ppm de gluten legal y reglamentaria y se concluye que cumple para ser declarado como Libre de Gluten, Sin TACC.

5.7.7. Análisis Microbiológicos

Los resultados obtenidos para la escala desarrollo a tiempo cero se consideran aceptables.

5.7.8. Conclusiones lote elaborado a escala desarrollo

El lote elaborado permite concluir que es posible alcanzar un régimen de trabajo, asegurando un rendimiento mínimo de 11500 tabletas/h. El mínimo que se estima que se pueda elaborar en una jornada diaria de 8 h, asciende al valor de 92000 tabletas. Teniendo en cuenta que cada tableta en promedio pesa 1050 mg, la capacidad diaria de compactación se estima en un mínimo de 96,6 kg de producto granel. De todas formas, el tamaño esperado para el lote comercial, al menos para los primeros lotes, sería de unos 32 kg aproximadamente.

5.8. Definición de la estrategia de control

5.8.1. Seguridad alimentaria

A partir del análisis de peligros y puntos críticos de control (HACCP) realizado, se establecieron como puntos de control el análisis de libre de gluten y los análisis microbiológicos y como punto crítico de control la detección de metales.

Se calculó la Información Nutricional que aplica al lote de tabletas elaborado, y se informa de acuerdo con los requisitos reglamentarios aplicables según RBN.

INFORMACIÓN NUTRICIONAL:

Porción: 2 tabletas.

INFORMACIÓN NUTRICIONAL		
Porción: 2,1 g (2 tabletas diarias)		
	Cantidad por porción	% VD*
Valor energético	6 kcal = 25 kJ	0
Carbohidratos	1,5 g	1
Proteínas	0,0 g	0
Grasas totales	0,0 g	0
Grasas saturadas	0,0 g	0
Grasas trans	0,0 g	-
Fibra alimentaria	0,0 g	0
Sodio	0,0 mg	0
*% Valores Diarios con base a una dieta de 2.000 kcal u 8.400 kJ. Sus valores diarios pueden ser mayores o menores dependiendo de sus necesidades energéticas.		

**Cafeína: máximo 100 mg cada 2 tabletas.

Figura XIX: Tabla Nutricional

5.8.2. Controles sobre materiales de partida

Para el caso de las materias primas y material de empaque primario, se debe asegurar que sean atendidos los controles que involucran: liberación de materias primas e insumos de acuerdo con la verificación del cumplimiento de especificaciones de calidad e inocuidad y aprobación para su uso, mantenimiento de trazabilidad durante todo el proceso, manipulación de éstos en todo momento por personal capacitado y siguiendo los requisitos establecidos bajo el marco de Buenas Prácticas de Manufactura y Food Defense.

5.8.3. Controles sobre lotes de polvo granel elaborados

Para cada elaboración de polvo granel para compactar en tabletas maca-guaraná, se realizará la extracción de 3 muestras de aproximadamente 30 g cada una, correspondientes a la fracción de inicio, medio y fin de descarga del polvo de máquina mezcladora.

Como estrategia de control para la mezcla final lubricada de polvo para preparar tabletas maca-guaraná se establece:

- ✓ Evaluar homogeneidad mediante análisis cualitativo, 3 muestras de polvo. Verificar aspecto de polvo uniforme y homogeneidad de color entre ellas y comparar contra muestra patrón.
- ✓ Realizar humedad a la mezcla final verificar que el valor es menor a 10%.

Una vez finalizados los controles, en el caso de conformidad, se aprueba el polvo granel y se continúa hacia la etapa de compactación. Para cada elaboración se debe guardar una contramuestra en laboratorio que oficiará de patrón para el próximo lote a elaborar.

5.8.4. Controles sobre tabletas

Como estrategia de control para la tableta, se plantea la evaluación de una serie de atributos de calidad para los cuales se establece la metodología de control y criterio de aceptación:

CARACTERÍSTICAS	ATRIBUTO DE CALIDAD	ENSAYO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
Organolépticas	Color Olor Textura Sabor	Evaluación Sensorial ANEXO XI	Color: uniforme beige, con moteado color amarronado. Olor: Leve característico a maca Textura: Lisa Sabor: Agradable
Mecánicas	Dureza	Ensayo de Dureza ANEXO V	(7-18) kP
	Friabilidad	Ensayo de Friabilidad ANEXO IV	<1%
Físicas	Uniformidad de peso	Control de peso tabletas ANEXO XII	Peso objetivo 1050 mg Rango de aceptación (998-1102) mg
Fisicoquímicas	Desintegración	Ensayo de Desintegración ANEXO VI	Rango de aceptación <20 min
Químicas	Libre de Gluten	Análisis de Gliadinas ANEXO VII	<20 ppm gluten

Tabla XIII: Metodología de Control

Finalmente se dispone para el estudio de estabilidad el lote elaborado a escala piloto para la verificación de todos los parámetros de control establecidos para las tabletas de maca-guaraná a tiempo 0, 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses. En el caso de que a los 12 meses se mantengan los parámetros deseados, continuar los controles cada 6 meses hasta llegar a los 24 meses de vida útil. Asimismo, se mantendrá el resguardo de una contramuestra de cada lote elaborado a futuro, las cuales podrán ser utilizadas en caso de requerirse para realizar algunos controles asociados a la estabilidad.

En adición a lo anterior, como parte de los requerimientos a cumplir se definen las especificaciones microbiológicas a ensayar y a asegurar a lo largo de toda la vida útil, en base a la caracterización de cada uno de los componentes y a los porcentajes y proporción en la mezcla final:

PARÁMETRO MICROBIOLÓGICO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN (ufc/g)
Aerobios totales	≤45.000
Hongos y levaduras	≤500
Coliformes totales	≤10

Tabla XIV: Especificaciones Microbiológicas

6. CONCLUSIONES

Se puede concluir que el proceso diseñado conduce a tabletas maca-guaraná que cumplen con el perfil de calidad predefinido.

El desarrollo del trabajo permitió alcanzar los resultados esperados.

Se conocieron las características físicas que inciden negativamente en el procesamiento de los materiales relevantes para la obtención de tabletas del suplemento dietario, tales como: fluidez inadecuada (pobre o deficiente), tamaño de partículas no uniforme, humedad alta, compresibilidad insuficiente, alta cohesividad de partículas.

Se logró conocer los parámetros de proceso relevantes para obtener las tabletas, corresponden a: velocidad y tiempo de mezclado, fuerza de compresión y velocidad de compresión.

Se obtuvo una tableta de suplemento dietario con atributos de calidad adecuados, que corresponden a: propiedades organolépticas, peso, dureza, friabilidad, desintegración y químicamente se comprueba que es libre de gluten.

Se ha logrado alcanzar el objetivo de este trabajo, que era diseñar el estudio de desarrollo de un suplemento dietario (alimenticio) en tabletas. A través del diseño de fórmula y proceso de fabricación de las tabletas, atendiendo la seguridad alimentaria del suplemento, y el establecimiento de una estrategia de control, se obtuvieron los resultados deseados.

El diseño del estudio ha permitido recopilar datos relevantes y tomar decisiones informadas para el desarrollo del suplemento dietario en tabletas. Estos resultados permiten avanzar hacia la etapa del estudio de estabilidad, importante para obtener la aprobación de las autoridades sanitarias y poder comercializar el suplemento en el futuro.

Los objetivos específicos I) y II) fueron alcanzados. El objetivo específico opcional III) no fue requerido para la caracterización, por lo cual no fue abordado.

El objetivo I), que consistía en diseñar una fórmula de suplemento alimenticio, ha sido cumplido mediante el estudio y la selección de ingredientes adecuados para crear una fórmula cuali-cuantitativa efectiva.

El objetivo II), implicaba diseñar un proceso de elaboración, el cual se logró con resultados satisfactorios. En particular, se ha desarrollado un proceso que incluye las operaciones de mezclado, compactación y envasado. Se ha definido la estrategia de control aplicable al suplemento dietario diseñado. Durante todo el proceso se ha verificado el cumplimiento de los atributos de calidad esperados. A partir de la elaboración de tabletas a escala desarrollo, se obtuvo un producto final con la calidad deseada.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alderborn, G. (2002). Tablets and Compaction. En M. E. Aulton, *Pharmaceutics the science of dosage form design* (2nd ed., págs. 397-440). Churchill Livingstone.
- Alderborn, G., & Nyström, C. (Edits.). (1996). *Pharmaceutical powder compaction technology* (Vol. 71). New York: Marcel Dekker.
- Allen Jr, L. V., & Luner, P. E. (2009). Magnesium Stearate. En R. C. Rowe, P. J. Sheskey, & M. E. Quinn (Edits.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (6th ed., págs. 404-408). Pharmaceutical Press.
- Armstrong, N. A. (2009). Mannitol. En R. C. Rowe, P. J. Sheskey, & M. E. Quinn (Edits.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (6th ed., págs. 424-428). Pharmaceutical Press.
- Berginc, K., Kreft, S., Lunder, M., Ötles, S., Pravst, I., Sikora, T., & Webb, G. P. (2015). *Dietary Supplements Safety. Efficacy and Quality*. (First Edition ed.). (K. Berginc, S. Kreft, Eds., & ELSEVIER, Trans.) United Kingdom: Woodhead Publishing Series in Food Science, Technology and Nutrition.
- Carr, R. L. (1965). Evaluating Flow Properties of Solids. *Chemical Engineering*, 72, 163-168.
- FMC. (1998). *Avicel®PH-200 Celulosa Microcristalina, NE, Ph., Eur., JP, BP Celulosa microcristalina de tamaño de partícula grande para una fluidez superior en la formulación de comprimidos*.
- Fritzching, B., Luhn, O., & Schoch, A. (2009). Isomalt. En R. C. Rowe, P. J. Sheskey, & M. E. Quinn (Edits.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (6th ed., págs. 342-346). Pharmaceutical Press.
- García Sánchez, M. J., & Santos Buelga, D. (2001). Capítulo 2: Formas Sólidas Orales. En J. L. Vila Jato (Ed.), *Tecnología Farmacéutica* (Vol. II, págs. 87-146). Madrid: Síntesis S.A.
- Guest, R. T. (2009). Corscarmellose Sodium. En R. C. Rowe, P. J. Sheskey, & M. E. Quinn (Edits.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (6th ed., págs. 206-208). Pharmaceutical Press.
- Guo, L., Zhang, X., & Ma, H. (2022). Multimode ultrasonic extraction of polysaccharides from maca (*Lepidium meyenii*): Optimization, purification, and in vitro immunoregulatory activity. *Ultrasonics Sonochemistry*, 88.
- Guy, A. (2009). Cellulose Microcrystalline. En R. C. Rowe, P. J. Sheskey, & M. E. Quinn (Edits.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (6th ed., págs. 129-133). Pharmaceutical Press.
- Hapgood, K. P. (2009). Colloidal Silicon Dioxide. En R. C. Rowe, P. J. Sheskey, & M. E. Quinn (Edits.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (6th ed., págs. 185-188). Pharmaceutical Press.
- Honma, A., Fujiwara, Y., Takei, S., & Kino, T. (2022). The improvement of daily fatigue in women following the intake of maca (*Lepidium meyenii*) extract containing benzyl glucosinolate. *Functional Foods in Health and Disease*, 12(4), 175-187.
- Instituto Uruguayo de Normas Técnicas (UNIT). (2021). *Guía didáctica curso: Gestión por Procesos y Análisis de Datos*. Montevideo.
- Jafari, M. (2021). The truth about dietary supplements. En M. Jafari, *The truth about dietary supplements*. United States of America: Archangel Ink.
- Koken del Perú. (Julio de 2021). Ficha Técnica de maca orgánica micropulverizada Koken.
- Kuskoski, E. M., Roseane, F., García, A., & Troncoso, A. M. (2005). Propiedades Químicas y Farmacológicas del fruto Guaraná (*Paullinia cupana*). (U. d. Antioquia, Ed.) *VITAE*, 12(2), 45-52.

- Leonard, G. (2011). Lubrication of pharmaceutical powder/wall interfaces and electrstatic effects. *Powder Technology*(208), 54-62.
- Meneses Sánchez, C. (7 de enero de 2020). *El cultivo de guaraná, una forma ancestral en la forma de cultivo en la Amazonia de Brasil*. (E. Verde, Editor) Recuperado el enero de 2023, de <https://efeverde.com/cultivo-de-guarana-sostenible/>
- Ministerio de Agricultura y Riesgo, Gobierno del Perú. (noviembre de 2018). *MINAGRI promueve la producción y consumo de maca peruana*. Recuperado el enero de 2023, de <https://www.gob.pe/institucion/midagri/noticias/22729-minagri-promueve-la-produccion-y-consumo-de-maca-peruana>
- Ministerio de Salud Pública. (2018). *Anteproyecto de Normativa de Suplementos Dietarios*. Montevideo, Uruguay: MSP.
- Ministerio de Salud Pública de la República Oriental del Uruguay. (Febrero de 2022). Reglamento Bromatológico Nacional. 8va. IMPO centro de información oficial.
- Natufarma. (11 de mayo de 2021). Declaración de Alérgenos Guaraná E.S. VXF.
- Natufarma. (junio de 2022). Especificación de producto Guaraná E.S. 22 VXF. ET 703 Rev. 3.
- Staniforth, J. (1987). Order out of Chaos. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 39, 329-334.
- Twitchell, A. (2002). Chapter 13: Mixing. En M. E. Aulton (Ed.), *Pharmaceutics the science of dosage form design* (2nd ed., págs. 181-196). Churchill Livingstone.
- USP. (2020). <616>Bulk density tapped density of powders, <1059> Excipient performance, <1174> Powder Flow, <1216> Tablet Friability, <1217>Tablet breaking force, <2040> Disintegration and Dosolution, <2091> Weight variation of dietary supplement. En U. S. Convention, *USP 43, The United States Pharmacopeia. NF 38, The National Formulary*. (Vol. 5, págs. 6850-6853, 7528-7531, 7993-7997, 8137-8141, 8711-8719).
- Vila Jato, J. L. (2001). *Tecnología Farmacéutica* (Vol. I). Madrid: Síntesis S.A.

8. ANEXOS

8.1. ANEXO I – PRUEBA DE SOLUBILIDAD

Materiales:

- ✓ Balanza. Marca/Modelo: T-SCALE; Apreciación 0,01 g
- ✓ Agitador. Marca: OVAN. Modelo: MM90 E.
- ✓ Pastilla magnética
- ✓ Vaso de bohemia. Marca: Schott Duran. Capacidad 1000 mL

La caracterización complementaria se basó simplemente en la observación y comportamiento del producto, dada una cantidad conocida de producto, en una cantidad conocida de agua.

Detalles de la caracterización:

- ✓ Adicionar 2,0 g de maca + 500 mL de agua en vaso de bohemia.
- ✓ Colocar pastilla magnética de agitación en el vaso de bohemia.
- ✓ Ubicar el vaso de bohemia en el agitador.
- ✓ Encender agitador y agitar durante 1 minuto.

Notas de la caracterización realizada:

Al finalizar la agitación se observa que la maca prácticamente se disolvió toda en agua, el aspecto de la solución es turbia y se evidencian unas pequeñas partículas que quedan sedimentadas en el fondo del vaso, partículas insolubles.

Se concluye que la maca es parcialmente soluble en agua.



8.2. ANEXO II – ÁNGULO DE REPOSO

Técnica basada en recomendaciones de USP 43 <1174> Powder Flow – Angle of repose

Materiales:

- ✓ Soporte
- ✓ Embudo de vidrio labbox 90 mm
- ✓ Papel milimetrado
- ✓ Tapón (Trozo de papel film ó trozo de papel aluminio)
- ✓ Regla milimetrada
- ✓ Muestra de polvo de 30 g por cada repetición

1. Colocar el soporte sobre la parte trasera de la mesada (contra la pared) de modo que la pinza quede paralela al eje de la base de soporte (en adelante eje X) y perpendicular al eje de la pared (en adelante eje Y).
2. Colocar el embudo en el soporte, con el orificio de descarga a una distancia de aproximadamente 6 cm de la superficie plana de base (se selecciona esta altura porque dada la cantidad de polvo a ensayar se cumple con el requerimiento de que parte superior de la pila de polvo que se forma se ubique a una altura del embudo entre unos 2-4 cm para minimizar el impacto de la caída de polvo en la parte superior del cono).
3. Verificar que el embudo queda bien sujeto y que no presenta movimientos.
4. Colocar papel milimetrado en el plano del eje X y otro papel milimetrado en el plano del eje Y.
5. Pesar 30 g aproximadamente del polvo que se desea realizar medida de ángulo de reposo.
6. Colocar un tapón en el orificio de descarga del embudo.

NOTA: En caso de no tener tapón se puede confeccionar uno con papel film ó con papel aluminio.

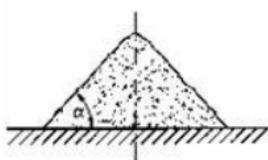


7. Verter el contenido de polvo en el embudo.
8. Quitar el tapón, asegurando que el embudo no sufre movimientos.
9. Realizar un golpe leve con un dedo sobre la boca del cono del embudo, cuidando que el mismo no sufra movimientos.
10. Observar cómo cae el polvo (si es que cae).
11. Si el polvo cae, medir los dos diámetros que aplican a la pila de polvo que se formó, utilizar de referencia el papel milimetrado y usar como apoyo la regla y registrar los valores.
12. Medir la altura de la montaña del polvo que cayó y registrar el valor, usar de referencia la regla y el papel milimetrado.
13. Tomar nota de la forma de la pila de polvo, si la cima es chata, si es simétrica, etc.
14. Realizar dos réplicas de los pasos del 5. al 13., dejar registro de los valores de diámetros y alturas asociados con cada repetición correspondientes al número de réplica.
15. Calcular el ángulo de reposo (α) para cada réplica e informar el promedio en el caso que sean concordantes los valores.

Emplear la siguiente ecuación:

$$\tan(\alpha) = \text{altura} / 0,5 \text{ diámetro (base)}$$

NOTA: Para el diámetro utilizar en cada caso el promedio que aplica según las dos medidas.



16. Caracterizar el tipo de flujo según el valor de ángulo de reposo a partir de la siguiente tabla:

Propiedades de Flujo	Ángulo de Reposo (grados)
Excelente	25-30
Buena	31-35
Adecuada - no requiere ayuda	36-40
Aceptable – puede colgarse	41-45
Pobre – debe agitarse, vibrar	46-55
Muy pobre	56-65
Muy, muy pobre	>66

Tabla extraída de USP

8.3. ANEXO III – DENSIDAD APARENTE Y DENSIDAD COMPACTADA

Técnica basada en recomendaciones de USP 43 <616> Bulk density and tapped density of powders

Materiales:

- ✓ Probeta graduada x 50 mL
- ✓ Muestra de polvo (15-20) g por cada repetición
- ✓ Paño de tela

1. Verificar que la probeta se encuentra limpia, sanitizada y seca.
2. Pesar en balanza aproximadamente entre 15-20 g de producto.
3. Tarar la probeta vacía.
4. Verter el contenido de producto pesado en el punto 2. En forma de fina lluvia dentro de la probeta.
5. Registrar la masa que indica la balanza como m_1 y registrar el volumen en mL que ocupa el polvo vertido en la probeta, como $V_{0,1}$

Nota: El cociente entre masa/volumen = Densidad aireada

6. Tomar un paño de tela seco, doblarlo hasta generar una superficie de aproximadamente 15 cm x 15 cm.
7. Apoyar el paño doblado sobre la mesada de trabajo.
8. Realizar 60 golpes continuos de modo que la base de la probeta impacte sobre el paño de tela. Para este paso tener en cuenta que la probeta impacte desde una altura aproximada de 10 cm respecto a la posición del paño.

Nota: Se sugiere realizar 1 golpe x segundo a efectos de que el ensayo se lleve a cabo en un período aproximado de golpeteo x 1 min.

9. Registrar el volumen que ocupa el polvo luego de finalizar el punto 8. Registrarlo como $V_{f,1}$.
10. Realizar el cálculo para densidad compactada siendo: m/V_f .
11. Realizar dos réplicas de los pasos del 1. al 10, dejar registro de las masas y los volúmenes asociados con los subíndices correspondientes al número de réplica.
12. Promediar los valores obtenidos para las densidades en el caso que sean concordantes.

8.4. ANEXO IV – ENSAYO DE FRIABILIDAD

Tamaño de muestras y frecuencias que aplican al ensayo:

Para puesta a punto ensayar 10 tabletas.

Repetir ensayo cada 1 h de proceso de compactación.

Realizar ensayo de controles de línea 10 tabletas al inicio, medio y fin del proceso de compactación.

Técnica basada en USP 43, <1216> Tablet Friability

- ✓ Balanza. Marca: OHAUS. Modelo: PA323. Apreciación 0,001 g
- ✓ Friabilómetro. Marca: Phamachine India.
- ✓ Muestra x 10 tabletas (se define esta cantidad por recomendación de farmacopea dado que el peso individual de cada tableta es de 1050 mg, superior a 650 mg).

1. Encender el friabilómetro
2. Tomar una muestra de 10 tabletas
3. Pesar las 10 tabletas ($m_{promx10,1}$)
4. Colocar las tabletas en una de las ruedas del friabilómetro
5. Registrar en el equipo el valor inicial de peso
6. Presionar la opción de single drum y dar start
7. El equipo tiene una duración del ensayo de 4 minutos, lo cual representa unas 100 rotaciones, siendo una velocidad de trabajo de 25 rpm.
8. Una vez finalizado el ensayo observar el aspecto de las tabletas y registrar cualquier observación de fractura, rotura ó aspecto de deterioro inesperado.
9. Pesar las 10 tabletas post ensayo de friabilidad ($m_{promx10,2}$).
10. Introducir el valor en el equipo y registrar el valor de friabilidad

NOTA: Si bien el equipo calcula automáticamente el valor de friabilidad, se calcula como el % de pérdida en masa durante las condiciones a las que fue sometido en el ensayo.

$$\% \text{friabilidad} = \frac{[(m_{promx10,2}) - (m_{promx10,1})] \times 100}{(m_{promx10,1})}$$

8.5. ANEXO V – ENSAYO DE DUREZA

Tamaño de muestras y frecuencias que aplican al ensayo:

Puesta a punto (arranque) ensayar tira de 10 tabletas.

Controles de línea 5 tabletas cada 20 minutos de compactación.

Nota: únicamente en lote piloto se recomienda control cada 10 minutos.

Técnica basada en USP 43 <1217> Tablet Breaking Force

- ✓ Durómetro. Marca: Pharmachine India . Modelo: PI-PTHTP-50
- ✓ Tabletás
- ✓ Pincel

1. Verificar que el instrumento está en “0” y que la manija está en posición de inicio
2. Colocar la tableta orientando el largo en paralelo a la base del instrumento.
3. Girar la manija hasta generar la fractura de la tableta.
4. Registrar la dureza que indica el instrumento.
5. Retirar si quedaron pedazos de tableta fracturada y pasar el pincel.
6. Girar la manija hasta posición de inicio.
7. Repetir los pasos del 1 al 6 la cantidad de muestras que se desea analizar.



8.6. ANEXO VI – ENSAYO DE DESINTEGRACIÓN

Tamaño de muestras y frecuencias que aplican al ensayo:

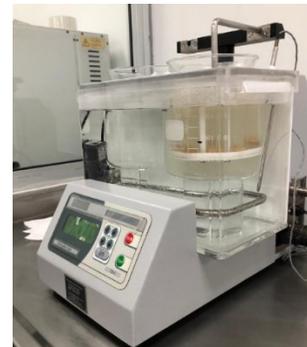
Para puesta a punto retirar 18 tabletas (ensayar 6 tabletas, en caso de requerir repetición ensayar 12 tabletas)

Realizar control de desintegración al inicio, medio y fin de la compactación.

Técnica basada en USP 43 <(2040) DISINTEGRATION AND DISSOLUTION OF DIETARY SUPPLEMENTS>

Materiales

- ✓ Balanza. Marca: OHAUS. Modelo: PA323. Apreciación 0,001 g
- ✓ Desintegrador. Marca: Pharmachine India. Modelo: PI-TD-2



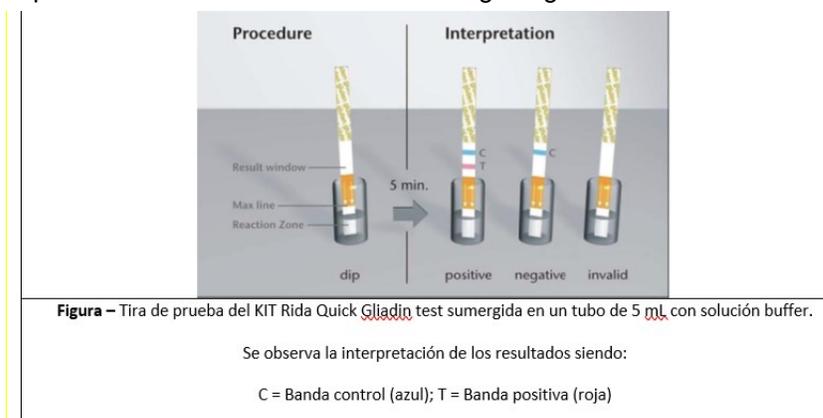
1. Conectar el equipo y colocar agua potable a temperatura ambiente en el cubo hasta la marca indicada en el mismo.
2. Sumergir y pegar en el cubo la bomba de circulación.
3. Colocar el termómetro dentro del agua y la tapa en el cubo.
4. Colocar los vasos de bohemia sobre las plataformas y verter dentro de los mismos agua, hasta la marca indicada en cada uno de ellos.
5. Encender el equipo y seguir las instrucciones de uso del equipo.
6. Colocar 6 tabletas en una de las canastillas.
7. Verificar que la temperatura del baño se encuentra en $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y sumergir la canastilla dentro de un vaso de bohemia.
8. Comenzar el ensayo y observar la forma en que se desintegran las tabletas, registrar si la desintegración ocurre de manera pareja.
9. Guardar registro del tiempo en el cual cada tableta se desintegra.
10. Dar por finalizado el ensayo una vez que se desintegran completamente las 6 tabletas.

Nota: A los 30 minutos se debe retirar la canastilla para verificar si todas las tabletas se desintegraron en caso que no haya finalizado antes el ensayo.

8.7. ANEXO VII – ANÁLISIS DE GLIADINAS

Test RIDA®QUICK Gliadin Art. No. R7003. Performance tested AOAC research institute, License number 101702.

1. Pesar 1g de muestra en un papel.
2. Colocar la muestra pesada en el punto 1. en un tubo de tapa rosca.
3. Agregar 10 mL de etanol 60% al tubo.
4. Tapar el tubo y agitar vigorosamente durante 30 segundos hasta homogeneizar la muestra.
5. Colocar el tubo en la centrifuga y equilibrarla completando los lugares opuestos con tubos de igual tamaño conteniendo agua.
6. Centrifugar a una velocidad de 3000 rpm durante 10 minutos.
7. Colocar en un tubo de 5 ml de plástico, 500 µL de la solución buffer.
Nota: utilizar una pipeta Pasteur que viene con el kit.
8. Agregar 3 gotas del sobrenadante de la muestra centrifugada utilizando otra pipeta Pasteur del kit en forma vertical y evitar que el líquido toque las paredes del tubo.
9. Agitar suavemente para homogeneizar.
10. Sumergir una tira de prueba con las flechas hacia abajo, cuidando de no sumergir por encima de la línea máxima según figura al final del presente documento.
11. Esperar 5 minutos y retirar la tira del tubo.
12. Leer e interpretar el resultado inmediatamente según figura.



8.8. ANEXO VIII – ENSAYO DE HUMEDAD

- ✓ Estufa a (105 ± 1) °C
- ✓ Balanza
- ✓ Bandeja para estufa
- ✓ Placas Petri de vidrio

1. Colocar sobre una bandeja placas limpias para realizar el análisis.
Nota: utilizar una placa por muestra
2. Colocar la bandeja en la estufa a 105°C y secar durante 1 h.
3. Retirar la bandeja de la estufa y dejar enfriar las placas hasta que lleguen a temperatura ambiente.
4. Tomar una placa y numerarla con un marcador permanente, anotar en la parte inferior de la misma el número de muestra al cual corresponde.
5. Repetir el paso 4. Para todas las placas.
6. Pesar las placas vacías y registrar su peso.
7. Colocar entre (10-15) g de polvo en la placa.
8. Pesar la placa con el producto y registrar el valor como $m_{inicial,x}$, siendo $x=n^{\circ}$ de placa.
9. Colocar la placa en la bandeja.
10. Repetir los pasos 8 y 9 para cada placa.
11. Colocar la bandeja nuevamente en la estufa.
12. Dejar secar durante 2 horas.
13. Retirar la bandeja de la estufa.
14. Dejar enfriar las placas hasta alcanzar temperatura ambiente.
15. Pesar cada placa y registrar en cada caso $m_{final,x}$, siendo $x=n^{\circ}$ de placa.
16. Calcular el % de humedad y expresar el resultado con dos cifras decimales.

8.9. ANEXO IX – VALORES OBTENIDOS PARA CONTROLES DE LÍNEA

1. Peso (mg)

Peso Promedio (mg) 10 tabletas	Peso Promedio (mg) 16 tabletas	Peso Individual (mg)			
1037,6	1039,6	1003	1049	1063	1077
1042,9	1051,9	1005	1049	1064	1077
1045,9	1053,2	1007	1050	1065	1077
1049,0	1059,6	1012	1050	1065	1078
1051,6	1069,5	1013	1050	1065	1079
1055,1	1075,0	1013	1051	1066	1080
1055,9		1015	1051	1066	1080
1056,0		1018	1052	1066	1080
1057,1		1018	1053	1066	1081
1058,5		1020	1055	1067	1081
1058,8		1020	1055	1067	1082
1059,1		1021	1056	1067	1083
1060,5		1023	1056	1067	1083
1062,2		1023	1056	1068	1083
1062,9		1027	1056	1068	1083
1066,1		1028	1056	1068	1084
		1029	1057	1068	1084
		1029	1058	1068	1084
		1029	1058	1069	1085
		1032	1058	1069	1085
		1034	1058	1069	1086
		1034	1059	1069	1087
		1034	1059	1069	1088
		1036	1059	1071	1089
		1036	1059	1072	1090
		1036	1059	1072	1090
		1040	1060	1072	1090
		1042	1060	1072	1092
		1043	1061	1073	1094
		1044	1062	1073	1095
		1046	1062	1075	1095
		1046	1063	1076	1097
		1047	1063	1076	1099
		1048	1063	1077	

2. Dureza (kP)

Dureza (kP)			
7,72	12,37	15,20	17,33
8,06	12,48	15,27	17,42
8,65	12,66	15,32	17,52
8,90	12,76	15,46	17,59
9,07	12,80	15,53	17,73
9,08	12,85	15,57	17,78
9,13	12,98	15,70	17,82
9,22	13,14	15,75	17,86
10,01	13,28	15,81	17,96
10,06	13,36	15,86	18,05
10,52	13,37	15,86	18,26
10,74	13,63	15,93	18,56
10,84	13,70	15,99	19,06
10,96	13,72	16,06	19,25
11,00	13,74	16,09	19,58
11,03	13,85	16,15	19,79
11,12	13,95	16,31	20,10
11,35	13,99	16,32	20,53
11,36	14,21	16,51	20,67
11,54	14,36	16,65	21,15
11,64	14,49	16,77	21,18
11,73	14,61	16,85	21,57
12,16	14,78	17,20	22,24
12,24	15,20	17,28	

3. Friabilidad (%) y Desintegración (min)

Friabilidad (%)	Desintegración (min)
0,2	15
0,4	16
0,4	16
0,4	17
0,5	17
0,6	

8.10. ANEXO X – CONTROLES DE LOTE TERMINADO

8.10.1. Peso

INICIO			MEDIO I			MEDIO II			FINAL		
1010	1014	1014	1009	1013	1012	1017	1043	1021	1010	1007	1019
1014	1016	1019	1014	1019	1015	1031	1045	1030	1014	1016	1030
1016	1017	1022	1031	1024	1032	1044	1050	1039	1015	1017	1033
1025	1047	1027	1031	1032	1033	1044	1051	1041	1017	1024	1037
1026	1052	1030	1032	1040	1055	1051	1052	1053	1023	1034	1044
1042	1055	1047	1033	1041	1058	1056	1052	1059	1034	1041	1056
1050	1059	1048	1058	1042	1060	1058	1053	1060	1043	1054	1057
1052	1064	1052	1062	1050	1061	1058	1055	1068	1044	1057	1058
1054	1065	1052	1062	1056	1065	1059	1058	1069	1046	1059	1059
1062	1067	1058	1063	1061	1067	1061	1059	1071	1048	1062	1064
1064	1072	1064	1064	1062	1068	1067	1062	1071	1052	1063	1064
1069	1077	1068	1066	1063	1068	1076	1062	1072	1063	1065	1065
1073	1078	1071	1066	1065	1069	1078	1063	1073	1065	1070	1065
1080	1082	1071	1066	1065	1069	1081	1065	1076	1068	1073	1067
1083	1083	1072	1068	1067	1069	1082	1067	1076	1069	1073	1067
1084	1084	1074	1069	1071	1070	1083	1068	1079	1070	1075	1071
1085	1085	1078	1070	1074	1072	1087	1070	1080	1071	1076	1071
1088	1086	1080	1071	1077	1073	1090	1072	1081	1071	1079	1072
1095	1086	1084	1078	1080	1078	1090	1074	1083	1074	1081	1073
1096	1097	1099	1079	1082	1078	1094	1084	1085	1077	1089	1075

8.10.2. Dureza

INICIO	MEDIO I	MEDIO II	FINAL
8,58	9,97	10,8	9,71
11,18	11,02	11,2	11,34
11,55	12,43	11,27	11,42
14,42	12,78	12,49	12,19
15,08	12,94	13,06	12,49
15,20	13,93	13,09	12,69
16,02	14,42	13,45	13,32
16,84	14,58	14	14,52
19,24	14,94	14,45	16,01
21,42	15,31	14,81	17,56

8.10.3. Friabilidad

Friabilidad (%)			
INICIO	MEDIO I	MEDIO II	FINAL
0,0	0,2	0,2	0,3

8.10.4. Desintegración

Desintegración (min)			
INICIO	MEDIO I	MEDIO II	FINAL
18	17	18	16

8.11. ANEXO XI: EVALUACIÓN SENSORIAL

- ✓ Tomar 5 tabletas de cada fracción de compactación: inicio, medio y final del lote.
- ✓ Comparar visualmente las muestras por cada etapa del lote y evaluar homogeneidad y aspecto del color y entre las distintas etapas.
- ✓ Comparar visualmente al tacto la textura de una muestra de cada etapa del lote, verificar que es lisa al tacto.
- ✓ Comparar sensorialmente el olor de una muestra de cada etapa de compactación, verificar que presenta olor suave y agradable.
- ✓ Comparar el sabor de 1 muestra de cada etapa de compactación, para ellos deglutir una tableta, verificar que la sensación en boca es agradable.

NOTA: Para lote a escala producción se debe realizar la comparación contra muestra patrón, generada a partir del lote piloto.

8.12. ANEXO XII: CONTROL DE PESO TABLETAS

Tamaño de muestras y frecuencias que aplican al ensayo:

- ✓ Control de peso de tabletas, para puesta a punto (arranque) ensayar tira de 20 tabletas individual y 3 pesos promedio x 10 tabletas.
- ✓ Realizar control de peso promedio x 10 tabletas cada 10 minutos
- ✓ Realizar control de peso individual x 16 tabletas cada 30 minutos

1. Verificar que la balanza se encuentra nivelada
2. Abrir la puerta lateral de la balanza
3. Si el peso a controlar es individual proceder según punto 4. Si aplica control de peso promedio pasar al punto 6.
4. Para control de peso individual apoyar la tableta en el plato de la balanza y cerrar la puerta
5. Tomar registro de la medida.
6. Para control de peso promedio, tarar recipiente pequeño plástico limpio.
7. Una vez que la balanza se encuentra con el recipiente plástico e indica 0, colocar en el recipiente 10 tabletas y cerrar la puerta.

8. Registrar el valor de la medida dividido 10.