

Notas galénicas Operaciones farmacéuticas con los comprimidos (mezcla, granulación, compresión)

Ignacio Navascués

Traducciones Dr. Navascués, Madrid (España)

Francisco Hernández

Servicio de Traducción

Laboratorios Roche, Basilea (Suiza)

De una manera muy general, puede afirmarse que la industria farmacéutica se sirve de tres métodos para fabricar los comprimidos: la granulación por vía húmeda (*wet granulation*), la granulación por vía seca (*dry granulation*) y la compresión directa (*direct compression*).

Granulación

La granulación es una operación contraria a la división, que tiene como fin la aglomeración de sustancias finamente divididas o pulverizadas (*powder*) mediante presión o mediante la adición de un aglutinante (*binder*) disperso en un líquido (*binding solution*). El resultado perseguido es la obtención de un granulado (*granulate*) que constituya una forma farmacéutica definitiva (*final dosage form*) o un producto intermedio (*intermediate product*) para la fabricación de comprimidos (*tablets* o, mejor aún, *compressed tablets*), o que sirva de material de relleno (*fill*) para las cápsulas (*capsules*).

El granulado posee ciertas ventajas sobre el polvo: tiene buenas propiedades reológicas (*rheologic properties*) y de flujo (*flow*); previene la segregación de los componentes en las mezclas de polvos; disminuye la fricción y los efectos de la carga eléctrica; facilita el llenado homogéneo de envases (*packs*), cápsulas y matrices (*dies*) de

las prensas o máquinas de comprimir; proporciona dureza (*hardness*) a los comprimidos; fomenta la expulsión del aire interpuesto; reduce en grado significativo la producción de polvo, con el descenso consiguiente de los riesgos laborales; disminuye la higroscopicidad, y aumenta la velocidad de disolución (*dissolution rate*) y la densidad del producto. En una palabra, el granulado es fácilmente compresible.

La unión interparticular (*interparticulate bonding*) del granulado se puede lograr de dos formas: con un aglutinante o por la acción mecánica (presión o fuerza). En el primer supuesto, se requiere un líquido —agua u otro— que ligue (*bind*) el aglutinante con la(s) sustancia(s) que se desee granular. Ésta es la denominada granulación por vía húmeda que, a su vez, se clasifica en:

- a) acuosa (*aqueous granulation*), si se emplea agua;
- b) anhidra (*anhydrous granulation*), en el caso contrario.

Cuando se recurre a la acción mecánica, es decir, a la fuerza o a la presión de una máquina de comprimir (*tablet machine*) o de una compactadora (*compacting machine*) y no a un aglutinante, se habla de granulación por vía seca.

Los granulados se evalúan atendiendo a las características siguientes: propiedades organolépticas (color, olor, sabor, forma —redondeada o alargada—); dispersión granulométrica (*granulometric dispersion*), que debe ser mínima, con un tamaño homogéneo del grano; densidad aparente (*bulk density*) y volumen aparente (*bulk volume*); friabilidad (*friability*), es decir, resistencia a la erosión; comportamiento reológico, que se define por la capacidad de deslizamiento (*flow*) y de apilamiento (*pile*); humedad (*humidity, moisture*); capacidad de compresión, que interesa cuando el granulado se destina a la fabricación de comprimidos (se prefiere el granulado plástico, es decir, el que no recupera su forma original tras la deformación, a diferencia del elástico); capacidad de disgregación (*disintegration*) y de disolución (*dissolution*), así como relación entre el tamaño del granulado y el peso del comprimido.

Antes de describir cada una de las vías de granulación, repasaremos una de las etapas básicas en la elaboración de todo granulado: la operación de mezcla (*mix, blend*).

Mezcla de sólidos

La definición de la mezcla se ha basado tradicionalmente en la disposición aleatoria de los componentes, pero hoy es necesario incluir la colocación ordenada, pues una y otra influyen en las características finales de la forma farmacéutica. Si la definición de mezcla en castellano ofrece problemas, no menos complicado resulta separar los verbos ingleses *mix* y *blend* aplicados a la industria farmacéutica. Según *The American College Dictionary*, *to blend* significa *mix smoothly and inseparately together* y *to mix*, *to put together in one mass* o *assemblage with more or less thorough diffusion of the constituent elements among one another*. *To blend* no es sinónimo de *to homogenize* (homogeneizar: uniformizar la estructura o la composición). Es preferible considerar *blend* una forma de mezcla suave y usar el verbo mezclar o ligar, pues las diferencias entre *mix* y *blend* son mínimas. De hecho, los mezcladores (las mezcladoras) se denominan en inglés *mixers* o *blenders*.

Se conocen tres mecanismos esenciales de mezcla: a) por convección (*convection, macromixing*), en la que un grupo de partículas de un componen-

te se traslada en bloque a regiones ocupadas por otro; b) por difusión (*diffusion, minimixing*), cuando se produce la transferencia de partículas aisladas de un componente a regiones ocupadas por otro, y c) por cizallamiento (*shear*), categoría ésta que no deja de ser una variante de la convectiva.

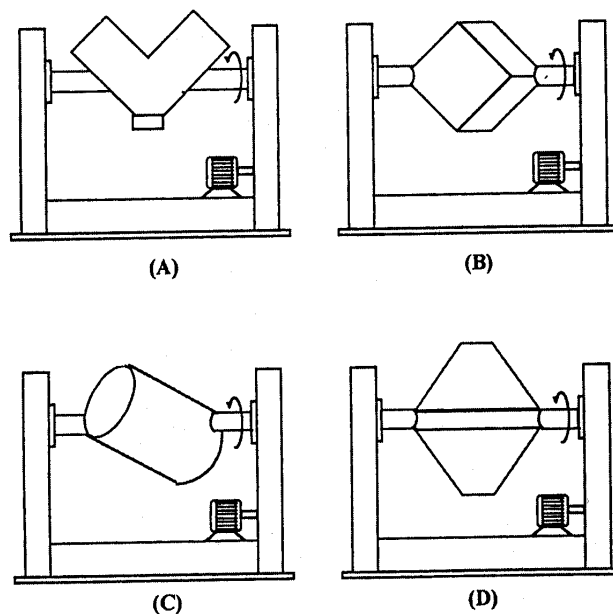
Dispositivos mezcladores de sólidos (*blenders, mixers*)

Se puede hablar de dos grandes clases de mezcladores:

1. Inmóviles o estáticos (*fixed-shell mixers, stationary shell mixers*).
2. Móviles, de contenedor (*shell, body, drum*) móvil, giratorios o de caída libre (*tumbling mixers, tumbler mixers*).

En esta segunda categoría se distinguen por su forma las siguientes clases:

- a) en uve o en V (*V-shaped blender, twin-shell blenders*)
- b) cúbicos (*cube blenders*)
- c) cilíndricos (*barrel blenders*)
- d) troncocónicos o bicónicos (*double-cone blenders*).



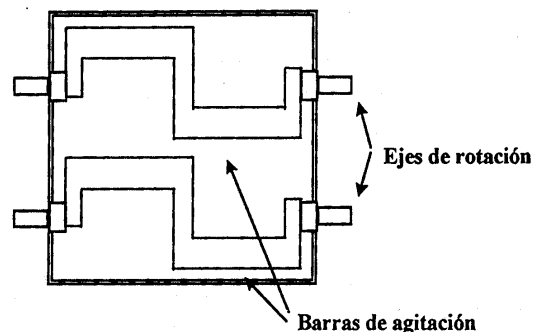
Los mezcladores móviles operan sobre todo por difusión. Los troncocónicos se utilizan para la producción industrial, y los mezcladores en V, para trabajos de pequeña o mediana escala. Los otros dos tipos apenas se emplean hoy en la industria farmacéutica. Es costumbre dividir estos aparatos en a) simples y b) complejos, si incorporan algún dispositivo agitador (*shaker, agitator*), como un eje de palas o aspas (*blade shaft*) para agilizar el proceso. Entre las ventajas de estos aparatos se encuentran la facilidad para la carga y descarga de los componentes (*easy to load and unload*), su cómoda limpieza (*easy to clean*) y el mantenimiento mínimo que requieren (*minimal maintenance*).

Existe un modelo especial de mezclador-agitador móvil llamado *Turbula*, que está dotado de un recipiente cilíndrico al que se imprime un complicado movimiento tridimensional que genera fuertes turbulencias en su interior, con lo que aumenta la eficiencia y se acorta el tiempo de mezcla.

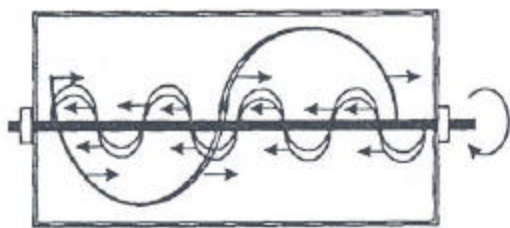
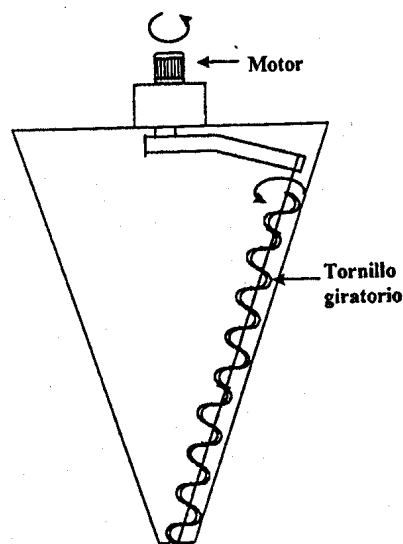
La otra categoría de mezcladores, los inmóviles o estáticos, pueden llevar el recipiente (*mixing bowl*) en posición horizontal o vertical. La mayoría dispone de aspas o palas internas para agilizar la mezcla (*fixed-shell moving-blade mixers*). En el grupo de los horizontales se encuentran los mezcladores de cintas (*ribbon blenders*), llamados así por tener dos cintas helicoidales que giran sobre el mismo eje (*shaft*) en el interior de la cámara de mezcla (*mixing chamber*). La primera se mueve despacio en un sentido y la otra gira con rapidez en dirección contraria. Se obtiene así una mezcla convectiva. Este aparato no resulta idóneo para materiales friables, y tiene el inconveniente de dejar zonas muertas (*dead spots, dead space*), sin mezclar, en los extremos de la cámara.

Otro mezclador de características similares tiene un agitador de aspas con forma de Z (*sigma-*

blade blender) y produce, además, un efecto de amasado (amasadora, *malaxator, mass mixer*). Hay modelos con «doble Z» (*double sigma-blade*). Se utilizan para la premezcla de materiales destinados a la granulación por vía húmeda y para amasar (*knead*) masas humectadas. La geometría de las aspas reduce al mínimo las zonas muertas.



El mezclador estático de contenedor troncocónico, orbital y con tornillo interno (*screw mixer*) es muy utilizado. Dispone de un recipiente cónico de mezcla, en el que se inserta un tornillo sinfín que efectúa un movimiento planetario (*planetary*). Los componentes se mezclan por difusión y convección. Resulta útil para muchos productos farmacéuticos.



Existen, por último, mezcladores estáticos muy sencillos, con tabiques incompletos que actúan como deflectores. El mecanismo de la mezcla es convectivo y se emplean para materiales que puedan segregarse con facilidad.

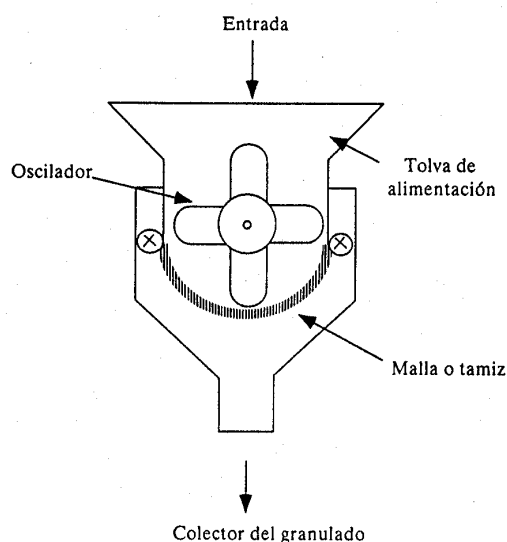
Granulación por vía húmeda (*wet granulation*)

Se trata del método más utilizado en la industria farmacéutica como etapa previa de la fabricación de los comprimidos. Se basa en la adición de un aglutinante (*binder*) disperso en un líquido para formar una disolución o una suspensión. Casi siempre se emplea agua; a veces, alcohol u otro disolvente orgánico.

El método convencional sigue varios pasos. El primero consiste en el pesaje de los componentes. Después, se procede a la mezcla con un mezclador simple si se usa mucho más diluyente que fármaco o con un mezclador más complejo (con

dispositivo de amasado o agitación) si las cantidades son similares. Después de mezclar, se puede tamizar el material (*sift*), pero no es obligado. A continuación, viene el amasado o humectación (*wetting*); se añade entonces aglutinante para ligar y unir las partículas. En ocasiones, se utiliza un atomizador (*spray*) para este fin.

En la etapa siguiente, se procede a la granulación propiamente dicha. Esta operación se basa en pasar mediante presión la mezcla amasada o humectada a través de tamices (*screens*) con una determinada abertura de malla (*mesh*). Se recomienda usar mallas de acero inoxidable. Se conocen varios tipos de granuladores o granuladoras (*granulator*): rotativo o de húmedos (*rotating*) y oscilante (*oscillating*; véase figura). Este segundo tipo de granulador es el más utilizado. Dispone de una barra oscilante y de un tambor (*drum*) semicilíndrico.



Después de granular el material, hay que secarlo (*drying*). Esta operación persigue eliminar el líquido añadido para la humectación o el amasado. Durante ella, se corre el peligro de eliminar el agua propia de las sustancias de la mezcla. El grado óptimo de humedad corresponde al 2-3%. Para este fin se pueden emplear estufas secadoras (*drying oven*), equipos de lecho fluido (*fluid-bed*

dryers), radiaciones infrarrojas (*infrared dryers*), ondas de radiofrecuencia (*radiofrequency dryers*), vacío (*vacuum dryers*) y microondas (*microwave dryers*).

Por último, se granula y se tamiza de nuevo el material. Se puede lograr el tamaño deseado del granulado empleando varios tamices, de diámetro progresivamente menor.

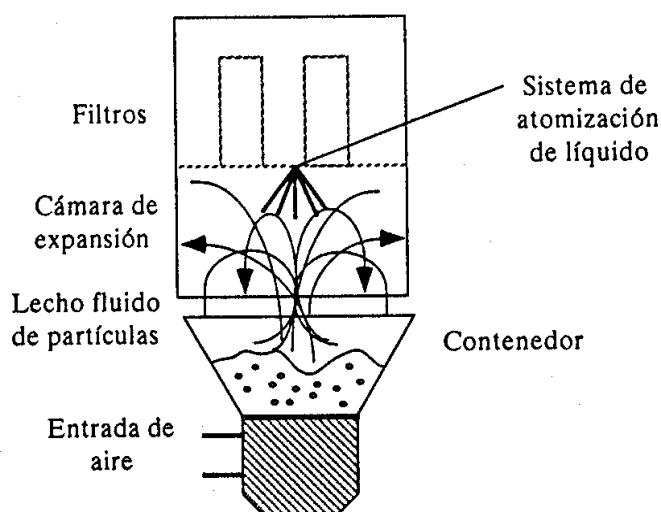
Sistemas de lecho fluido (*fluid-bed systems*)

Son sistemas muy empleados para la desecación y la granulación por vía húmeda. Por su originalidad, merecen un comentario aparte. Si un gas fluye hacia arriba a través de un lecho de partículas (*bed of particles*) con una velocidad superior a la velocidad de asentamiento (*settlement*) de éstas e inferior a la de transporte neumático, el sólido se mantiene parcialmente suspendido en el flujo de gas. La mezcla resultante entre el gas y los sólidos se asemeja a un líquido y, por ello, se dice que los sólidos están fluidizados.

Esta técnica sirve para secar sólidos granulares, porque cada partícula está rodeada del gas

desecante. Además, la mezcla se efectúa en condiciones uniformes de temperatura, composición y distribución de las partículas por tamaños en todo el lecho. Por ello, tiene ventajas sobre el secado convencional con bandeja (*tray*) cuando se trata de secar granulados destinados a la fabricación de comprimidos.

Estos sistemas permiten una granulación continua en el lecho fluido. Las sustancias quedan suspendidas en su interior por el aire que penetra a presión. Es un procedimiento rápido, con el que se obtiene un granulado muy homogéneo en la forma y el tamaño, y con el que se reduce el tiempo de fabricación.



La granulación con lecho fluido sigue los pasos siguientes:

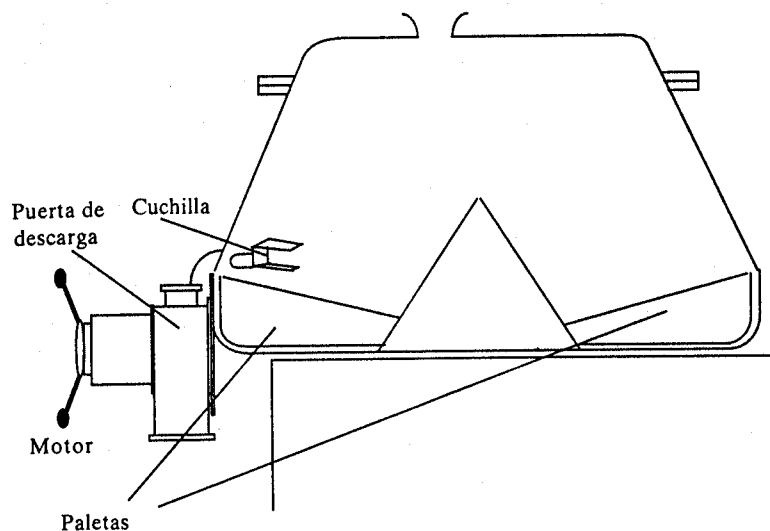
- Se coloca el polvo fino para la mezcla en una bandeja del aparato, agujereada por la parte inferior (*air-distribution plate*).
- Con un sistema de aspiración, se suspenden los sólidos dentro de la cámara.
- El aire filtrado y caliente va mezclando y secando el producto.
- Una vez mezclado, se pulveriza (*spray*) desde la parte superior de la cámara el líquido aglutinante con una tobera (*nozzle*). Este líquido moja la mezcla de los polvos en suspensión y recubre de aglutinante cada partícula.
- El aire caliente mantiene suspendido el mate-

rial y lo va secando.

- Tras pulverizar todo el líquido aglutinante, se procede al secado definitivo.

Granulador/mezclador supercortante, de gran velocidad (*high-shear high-speed mixer/granulator*)

Se trata de un modelo relativamente nuevo, muy rápido y eficaz para la mezcla y granulación de las sustancias farmacéuticas. El recipiente (*mixing bowl, chamber*) contiene tres paletas (*scraper-blade*) adosadas, que se mueven sobre un eje central en el plano horizontal, y una cuchilla (*chopper-blade*) o sistema de cuchillas que giran en el plano vertical.



Los componentes del granulado se mezclan primeramente por el giro de las paletas; luego se añade el líquido de granulación, que se mezcla con el polvo gracias al movimiento de las aspas. Cuando la masa está bien humectada, se conecta el sistema de cuchillas, cuyo objeto es romper la pasta para producir el granulado.

Existen también otros sistemas relacionados con la granulación por vía húmeda, basados, por ejemplo, en la transformación de polvos finos o granulados de fármacos y excipientes voluminosos en unidades más pequeñas y densas, con forma más o menos esférica y buenas propiedades de fluidez. Estas unidades se conocen como microgránulos o microesferas (*pellets*), y el proceso se denomina *peletización* o, mejor aún, *esferización* (*pelletization, spheronization*).

Granulación por vía seca (*dry granulation*)

Este método se basa en la mezcla; la compactación, con una prensa o con rodillos; el troceado o fragmentación, y, por último, la granulación (con tamización). Se aplica cuando los componentes de la mezcla son sensibles a la humedad, no pueden resistir las temperaturas elevadas de secado o no cuentan con suficiente unión o adhesión intrínsecas. Muchas veces, esta técnica recibe también

los nombres de precompresión (*precompression*) o de doble compresión (*double compression*). Con ella se eliminan algunos pasos de la granulación húmeda.

Se distinguen dos clases de granulación por vía seca: a) la precompresión o doble compresión propiamente dichas (*slugging*) y b) la compactación (*compacting, briquetting*) con rodillos (*rollers*). En el primer caso se obtienen unas preformas o lingotes (*slugs*), denominados tabloides en la obra traducida de Le Hir, y en el segundo, unas placas o láminas compactas, llamadas por algunos briquetas.¹

Compresión (*compression*)

Es ésta la etapa final, en la que se obtienen los comprimidos no recubiertos (*non-coated tablets*). Si se procede a su recubrimiento, el resultado de la compresión son los núcleos de los comprimidos (*kernel, tablet core*).

Con esta operación se busca una forma farma-

¹ Esta denominación aparece en el libro de Vila-Jato. No obstante, las autoras del capítulo denominan briquetas al resultado de la precompresión, cuando, en realidad, el proceso de *briquetting* se corresponde con la compactación mediante rodillos.

céutica (comprimidos) cuya dosificación resulte precisa, tenga una estabilidad máxima y cuya biodisponibilidad (*bioavailability*) propicie el mayor efecto terapéutico posible.

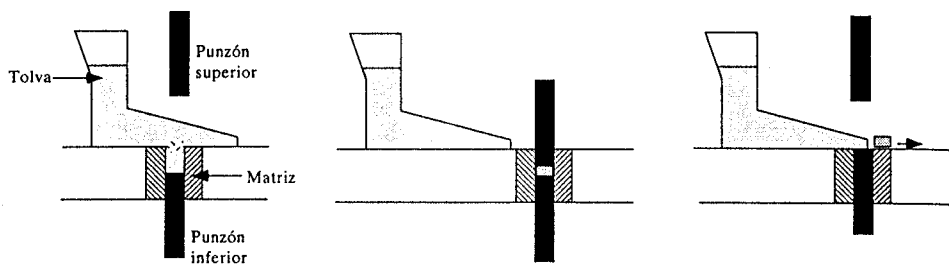
La técnica de la compresión es muy sencilla. Tan solo se necesitan dos punzones, uno superior (*upper punch*) y otro inferior (*lower punch*), y una matriz (*die*). Los punzones ejercen una fuerza axial sobre el granulado o el polvo. Se trata de piezas metálicas, casi siempre cilíndricas. La matriz es una pieza metálica perforada. Puede tener uno o varios orificios con una sección circular, triangular o de otro tipo.

La operación se basa en la compresión axial del granulado o del polvo dentro de la cavidad (cámara de compresión) de la matriz (*die cavity*). La forma de esta cavidad y la de las superficies de contacto de los punzones determinan el aspecto del comprimido: de bordes cóncavos, convexos, lisos, con bisel (*bevel*), con forma oblonga (parecido a las cápsulas, *oblong, caplet*), etcétera.

Las etapas esenciales del ciclo de la máquina de comprimir (prensa, comprimidora, tableteadora, compresora, *tablet machine, tableting machine*) comprenden la alimentación (*feed, supply*) del ma-

terial granulado o pulverulento con una tolva (*hopper*) dentro de la cámara de compresión de la matriz, la compresión entre los dos punzones y, por último, la expulsión (*ejection*, hoy la RAE admite también 'eyección') de la masa compactada fuera de la matriz.

Se conocen dos tipos principales de prensas: a) excéntricas o alternativas (*single-punch machine*) y b) rotatorias (*rotary tablet machine*). Las excéntricas o de tolva móvil cuentan con una sola matriz, dotada de una o más cámaras de compresión e insertada en una pieza llamada platina (*die platform, die plate*). La matriz no se mueve, pero la tolva sí lo hace. Con su movimiento facilita el enrasado del material sobrante de la alimentación y la expulsión definitiva del comprimido —a ella contribuye la zapata de la tolva (*feed shoe*)— una vez eyectado aquel con el ascenso del punzón inferior. Este tipo de prensas tiene un rendimiento bajo (200 comprimidos por minuto); se utiliza para trabajos de investigación y producciones de pequeña escala. Además, la tolva, al desplazarse, genera mucho polvo y no siempre elimina el aire interpuesto, con el riesgo consiguiente de que aparezcan comprimidos defectuosos.



Las máquinas rotatorias cuentan con varias matrices y punzones (*sets of punches and dies*). La tolva permanece fija, pero las matrices se mueven dentro de una platina móvil circular de acero. El trabajo de los punzones está controlado por los rodillos (*rollers*) de una rueda de oruga metálica (*pressure wheel*). La dureza de los comprimidos

se regula ajustando la separación entre los dos rodillos con un tornillo (*die lockscrew*). Estas máquinas son muy productivas y con ellas se ha llegado a fabricar hasta un millón de comprimidos por hora.

Las ilustraciones están tomadas de *Tecnología farmacéutica*, de José Luis Vila Jato.

Bibliografía

1. Le Hir A. Farmacia galénica. Barcelona: Masson; 1995.
2. Vila Jato JL. Tecnología farmacéutica. Vol. I: Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas. Madrid: Síntesis; 1997.
3. Vila Jato JL. Tecnología farmacéutica. Vol. II: Formas farmacéuticas. Madrid: Síntesis; 1997.
4. Faulí i Trillo C. Tratado de farmacia galénica. Madrid: Luzán 5; 1993.
5. Gennaro AR. (Ed.) Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 20.^a ed. Easton: Mack Publishing Company; 2000.
6. Lieberman HA, Lachman, L. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Vol. 2. Nueva York: Marcel Dekker; 1981.

Quando no es posible traducir del inglés siguiendo el DRAE

Juan Manuel Martín Arias

¿Es siempre posible para un traductor médico traducir del inglés al español siguiendo lo establecido en el Diccionario de la *Real Academia Española (DRAE)*?¹ A continuación pongo dos ejemplos encontrados en mi práctica reciente como traductor médico que apuntan a una respuesta negativa a esta pregunta.

Recientemente, me encontré el término inglés *irritative*. Consultado el diccionario de dudas de Fernando Navarro,² que se ha convertido en el instrumento más útil para mi trabajo como traductor, encuentro lo siguiente en la entrada *irritant*: «Los médicos de habla inglesa confunden con frecuencia los adjetivos *irritant* (irritante; que produce irritación) e *irritative* (irritativo; causado por irritación), que conviene seguir distinguiendo en español. • *irritant dermatitis* (dermatitis irritativa)».

Consultado el *DRAE*, me llevo una gran sorpresa cuando compruebo que en la lengua española existe el adjetivo *irritante* pero no así *irritativo*. De hecho, al escribir ahora mismo *irritativo*, el ordenador me lo ha subrayado para advertirme de que no existe tal vocablo en nuestro idioma. ¿Cómo traducir entonces el término inglés *irritative* y respetar la acertada distinción que hace F. Navarro entre *irritante* e *irritativo*? Al final, me lié la manta a la cabeza y traduje *irritative* por *irritativo*, a pesar de lo que dice el *DRAE* (en este caso, a pesar de lo que no dice el *DRAE*).

El segundo ejemplo lo encontré en un texto sobre cirugía ortopédica de la columna vertebral. El término inglés era *ream*. Ningún problema, *to ream* significa ‘escariar’, que el *DRAE* define como «agrandar o redondear un agujero utilizando herramientas adecuadas». Hasta aquí todo bien. Sin embargo, poco después me encuentro *disc reaming* a modo de epígrafe. Suponía que, existiendo el verbo ‘escariar’ existiría también el sustantivo ‘escariado’, ‘escariación’ o ‘escariamiento’. Para mi sorpresa, observo que no existe ninguno de estos sustantivos.

¿Cómo es posible? Al final, traduje *disc reaming* por ‘escariado del disco’. ¿Había una solución mejor? ¿Tendría que haber traducido *disc reaming* por ‘agrandamiento o redondeo del agujero del disco’? (Por cierto, el contexto no permitía saber si se trataba de agrandar o redondear el agujero realizado por el cirujano en el disco intervertebral.)

Podría poner otros muchos ejemplos de mi práctica profesional como traductor médico. Creo que los dos ejemplos que comentamos bastan para hacerse una idea de lo difícil que a veces nos resulta a los traductores preocupados por la corrección de nuestro idioma hacer las cosas bien.

¹ Real Academia Española. Diccionario de la lengua española (22.^a edición). Madrid: Espasa-Calpe; 2001.

² Navarro FA. Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2000. p. 269.