



# Formulación de un granulado de acetaminofén y cafeína mediante el método de granulación húmeda, para uso oral

Development of Acetaminophen and Caffeine granules using the wet granulation method for oral use

CARILYS L GONZÁLEZ BECERRA<sup>1</sup>, GLEDYS K MORA SÁNCHEZ<sup>2</sup>, MARÍA Y BERRÍOS DELFÍN<sup>3</sup>, MICHELLE D SILVEIRA GARCÍA<sup>4</sup>, WANDER CAIRES<sup>5</sup>, MARISABEL BOR<sup>6</sup>, JOSÉ D DE SOUSA<sup>7</sup>

## Resumen

En el presente trabajo se desarrolló un granulado de administración oral, a base de acetaminofén 650 mg y cafeína 20 mg, mediante el método de granulación húmeda, con el objetivo de obtener una forma farmacéutica sólida con buenas propiedades fisicoquímicas. Se seleccionaron excipientes adecuados para garantizar la estabilidad, la fluidez, la disolución y la uniformidad del producto final. La primera etapa consistió en asegurar la calidad del granulado obtenido mediante controles de las materias primas, acetaminofén y cafeína. Los ensayos realizados incluyeron la determinación de sus propiedades organolépticas, forma y tamaño, propiedades de flujo, pérdida por secado, porcentaje de pureza, entre otros. Seguidamente, se formuló el granulado mediante el método de granulación húmeda, descrito en Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 1987. Finalmente, se realizaron los controles correspondientes establecidos en los textos oficiales del producto terminado, tales como la determinación de la forma y el tamaño, el índice de compresibilidad, la densidad, la friabilidad, el tiempo de disolución, el pH, el contenido de humedad y el contenido de principios activos por HPLC. Los resultados obtenidos demostraron que el granulado desarrollado cumple con los parámetros establecidos, ofreciendo una alternativa eficaz e innovadora para el tratamiento sintomático del dolor y la fiebre. Este estudio aporta valor a la tecnología farmacéutica, al proponer una combinación no comercializada localmente de dos principios activos ampliamente utilizados, y resalta la viabilidad de esta formulación como opción terapéutica de rápida acción y fácil administración.

**Palabras clave:** Granulado, granulación húmeda, cafeína, acetaminofén, biodisponibilidad, análisis farmacéutico

## Abstract

In this research, an oral granule containing 650 mg of acetaminophen and 20 mg of caffeine was developed using the wet granulation method. The goal was to obtain a solid dosage form with good physicochemical properties. Appropriate excipients were selected to ensure the stability, fluidity, dissolution, and uniformity of the final product. The first stage of this work involved ensuring the quality of the granules obtained by inspecting the raw materials, specifically acetaminophen and caffeine. The tests performed included determining their organoleptic properties, shape and size, flow properties, loss on drying, and purity percentage, among others. The granules were then formulated using the wet granulation method described in Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* (1987). Finally, the finished product underwent the respective controls established in the official texts: determination of shape and size, compressibility index, density, friability, dissolution time, pH, moisture content, and determination of active ingredient content by HPLC. The results obtained demonstrated that the developed granules met the established parameters, offering an effective and innovative alternative for the symptomatic treatment of pain and fever. This study adds value to pharmaceutical technology by proposing a locally unmarked combination of two widely used active ingredients and by highlighting the formulation's viability as a fast-acting, easy-to-administer therapeutic option.

**Keywords:** Granules, wet granulation, caffeine, acetaminophen, bioavailability, pharmaceutical analysis

Facultad de Farmacia "Dr. Jesús María Bianco", Mención Tecnología Industrial. Laboratorio de Análisis de Medicamentos. Universidad Central de Venezuela, Caracas-Venezuela. Correspondencia: mberriodelfin@gmail.com

Orcid: <sup>1</sup>0009-0001-1099-3187

<sup>2</sup>0009-0008-6907-8275

<sup>3</sup>0009-0008-2694-4401

<sup>4</sup>0009-0007-8845-3037

<sup>5</sup>0009-0004-2962-2572

<sup>6</sup>0009-0009-4422-9054

<sup>7</sup>0009-0001-7722-8527

DOI: [10.5430/RFFUCV.2025.88.2.15](https://doi.org/10.5430/RFFUCV.2025.88.2.15)

Disponible: [http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev\\_ff](http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff)

Recepción: 22/10/2025

Aprobación: 05/11/2025

## Introducción

En la industria farmacéutica, la mayor variedad de formas de dosificación es la de las formas farmacéuticas sólidas, entre ellas se encuentran polvos, tabletas, cápsulas y granulados, siendo estos últimos aglomerados preparados a partir de partículas de polvo más pequeñas. Tienen forma irregular y pueden elaborarse en forma esférica. Generalmente, su tamaño corresponde a un rango de tamiz de 4 a 12 mallas, aunque pueden producirse en distintos tamaños según la aplicación. Estos gránulos pueden emplearse directamente por sus propiedades terapéuticas o bien con fines farmacéuticos, como en la fabricación de tabletas (Allen, 2011). La granulación es una parte del proceso tecnológico que busca mejorar el flujo de materiales en polvo, formando esferas o, de forma regular, agregados de mayor tamaño llamados gránulos. Aunque pueden usarse directamente como forma de dosificación, su función principal es el paso intermedio en la obtención de otras formas sólidas de dosificación (Abraham y Casillas, 2014). El proceso comienza tras mezclar el fármaco en polvo con los excipientes necesarios (desintegrantes y materiales de relleno), de modo que se obtenga una distribución uniforme de los ingredientes. Después de la granulación, el producto puede mezclarse con otros excipientes (desintegrantes, lubricantes) antes de la compresión de la tableta o de la rellena de la cápsula (Abraham y Casillas, 2014).

La elección del método de granulación dependerá, por un lado, de la aplicación que se quiera dar al granulado y, por otro, de las propiedades fisicoquímicas del principio activo y de los excipientes de la formulación, en particular de su sensibilidad

a la humedad y al calor (Summers y Aulton, 2004).

La granulación vía húmeda es uno de los métodos más utilizados en la industria farmacéutica como paso previo a la fabricación de comprimidos; dicho método se basa en la adición de un agente aglutinante (Lassa, 2016; Según Navascués y Hernández, 2002; citado por Archila, 2022). Es fundamental comprender a fondo los distintos fenómenos durante la granulación para diseñar los procesos. Se considera la granulación como una combinación de sólo tres grupos de procesos de velocidad (Iveson y col., 2001): humectación y nucleación, consolidación y crecimiento, y atrición y rotura.

En este contexto, el acetaminofén (también conocido como paracetamol) es un principio activo ampliamente utilizado en formulaciones farmacéuticas, como granulados, comprimidos, suspensiones y soluciones. Su uso está respaldado por un sólido perfil de eficacia, seguridad y tolerabilidad, lo que le confiere una posición destacada entre los analgésicos y antipiréticos de elección. Actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas mediante el bloqueo de las ciclooxigenasas-3 en el sistema nervioso central (COX-3), una isoforma de la ciclooxigenasa presente en el cerebro, lo que reduce la síntesis de prostaglandinas implicadas en la percepción del dolor y la regulación de la temperatura; además, induce la regulación de la temperatura corporal por su acción sobre el centro termorregulador hipotalámico contribuye a la antipiresis, facilitando la disipación del calor corporal (Farré y col., 2004). Se ha descrito también un efecto antinociceptivo y constrictor de los vasos sanguíneos cerebrales que podría explicar

el alivio del dolor observado en pacientes con cefaleas de tipo vascular (Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", 2025).

Debido a su eficacia en el alivio de dolores leves a moderados y de la fiebre, el acetaminofén juega un papel crucial en el tratamiento de diversas condiciones clínicas, como las enfermedades tropicales, como el dengue, en el que se utiliza como tratamiento sintomático para aliviar la fiebre y el malestar general asociado a esta enfermedad (Scott, 2025). También se ha establecido como analgésico de elección durante el embarazo, dado que otros analgésicos presentan riesgos tanto para la madre como para el feto (Hernández, 2024).

El acetaminofén suele formularse como monocomponente, pero también se emplea en combinación con otros principios activos, entre los que destaca la cafeína. Esta asociación se utiliza con el objetivo de potenciar el efecto analgésico del acetaminofén, especialmente en el tratamiento de cefaleas tensionales, migrañas y otros cuadros de dolor leve a moderado, por lo que su uso en conjunto resulta razonable para lograr un efecto más rápido en la fiebre y en el dolor más intenso. En este contexto, la formulación de una combinación de acetaminofén y cafeína representa una oportunidad novedosa para mejorar el efecto terapéutico en el paciente, ya que, a pesar de su efecto sinérgico, actualmente no existen productos farmacéuticos disponibles comercialmente que ofrezcan la combinación de estos dos principios activos en forma de granulado (Szumilo y col., 2017).

Por lo tanto, el objetivo de esta investigación fue desarrollar un granulado, conforme a las buenas prácticas de

manufactura, contentivo de acetaminofén 650 mg y cafeína 20 mg, para aliviar el dolor y el malestar en adultos. Para ello, se diseñó la fórmula cuali-cuantitativa del granulado de acetaminofén 650 mg con cafeína 20 mg. A partir de la fórmula, se elaboró la formulación del granulado mediante el método de granulación vía húmeda. Se evaluaron distintas propiedades fisicoquímicas del granulado formulado.

## Materiales y Métodos

El diseño fue experimental, prospectivo y de corte transversal. Se empleó el método de granulación por vía húmeda hasta el proceso de regranulación, en el cual se incluyen las siguientes operaciones unitarias: pulverización (de las diferentes materias primas), tamización, mezclado sólido-sólido (del principio activo y de los diluyentes), mezclado sólido-líquido (con la dispersión aglutinante), granulación, secado y regranulación. Este proceso se llevó a cabo según el método descrito en Remington Farmacia (1987).

Este proceso se desarrolló en las siguientes etapas: la primera etapa se basó en asegurar la calidad del granulado a obtener mediante ciertos controles aplicados a la materia prima. La segunda etapa consistió en realizar el granulado propuesto mediante el método de granulación húmeda descrito en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (1987). En la tercera etapa se realizaron los controles correspondientes establecidos en los textos oficiales del producto terminado: determinación de la forma y el tamaño, propiedades de flujo, friabilidad, tiempo de disolución, pH, contenido de humedad y determinación del contenido por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

## Materiales

Se emplearon las siguientes sustancias químicas para la formulación: acetaminofén, cafeína, lactosa, polivinilpirrolidona (PVP), agua purificada, ácido cítrico, citrato de sodio, Aerosil, sacarina, sorbitol, colorante amarillo #6 y esencia de naranja. En la Tabla I se presentan el uso y las concentraciones.

**Tabla I.**

Fórmula cuali-cuantitativa de la formulación

Ingrediente	Peso(g/10g)	Concentración de uso %	Peso (g) lote	Uso
Acetaminofen	0,65	6,50	32,50	Principio activo
Cafeína	0,02	0,20	1,00	Principio activo
Ácido Cítrico	0,20	2,00	10,00	Buffer
Citrato de sodio	0,20	2,00	10,00	
Lactosa monohidratada	5,73	57,26	286,30	Diluente
Sorbitol	3,00	30,00	150,00	Diluente
Saborizante de naranja	0,01	0,10	0,50	Saborizante
Sacarina	0,05	0,50	2,50	Edulcorante
Colorante Amarillo # 6	0,004	0,04	0,20	Colorante
PVP K-90	0,11	1,10	5,50	Aglutinante
Aerosil	0,03	0,30	1,50	Deslizante
<b>TOTAL</b>	<b>10,00</b>	<b>100,00</b>	<b>500,00</b>	-

## EQUIPOS EMPLEADOS PARA LA FORMULACIÓN

Balanza galénica OHAUS, tamices de números 8, 16, 45, 60 y 80, receptáculo, equipo de tamices vibratorios Tyler, Agitador de Propela Heidolph Type: R2R1, Granulador oscilante Stokes/M900.44.00, Estufa/Lecho Estático Stokes/38B y Friabilador marca Vankel®.

## Métodos

**Granulación húmeda.** La granulación húmeda es uno de los métodos más utilizados en la industria farmacéutica para la preparación de formas sólidas orales,

especialmente de comprimidos. Este proceso permite mejorar las propiedades de flujo y compresión de los polvos, facilitar su manejo y asegurar la uniformidad del contenido de principio activo.

La granulación húmeda consiste en agregar un líquido aglutinante a una mezcla de polvos para formar aglomerados o gránulos. Estos gránulos presentan una mayor cohesión, un tamaño uniforme y características físicas adecuadas para el proceso de compresión.

**Granulometría.** La granulometría permitió el estudio y la medición del tamaño de las partículas que componen el material sólido, como polvos, gránulos o agregados. Es una herramienta fundamental para caracterizar materias primas y productos intermedios, ya que el tamaño de partícula influye directamente en propiedades como la fluidez, la disolución, la biodisponibilidad y la compresibilidad. Los parámetros granulométricos clave D10, D50, D90: diámetros que indican el tamaño por debajo del cual se encuentran el 10%, 50% y 90% de las partículas. La distribución de tamaño puede ser monomodal (una sola población) o polimodal (varias poblaciones) y el índice de polidispersidad mide la uniformidad del tamaño de partícula.

**Índice de compresibilidad.** El índice de compresibilidad es un parámetro físico utilizado para evaluar la capacidad de un polvo para compactarse y formar comprimidos. Este índice refleja la variación del volumen que experimenta un polvo al someterse a una fuerza de compactación. Se calcula a partir de la diferencia entre la densidad aparente (*bulk density*) y la densidad compactada (*tapped density*).

**Friabilidad.** La friabilidad es un parámetro físico que evalúa la resistencia mecánica de los comprimidos frente a la abrasión, el roce y la manipulación durante los procesos de fabricación, empaque, transporte y almacenamiento. Es una prueba crítica en el control de calidad de las formas farmacéuticas sólidas, especialmente de los comprimidos no recubiertos. La friabilidad mide la pérdida de masa que sufren los comprimidos al someterlos a un proceso de agitación controlada, simulando las condiciones de manejo industrial. Se expresa como un porcentaje de pérdida de peso.

**Pérdida por secado.** La pérdida por secado (también conocida como pérdida por desecación) es un método físico utilizado para determinar el contenido de humedad residual de una sustancia sólida, como polvos, gránulos o comprimidos. Es un parámetro crítico en el control de calidad de materias primas y de productos farmacéuticos, ya que la humedad puede afectar la estabilidad, la fluidez, la compresibilidad y la vida útil del producto. Este ensayo cuantifica la masa que se pierde cuando una muestra se somete a condiciones controladas de temperatura y tiempo, generalmente en una estufa de secado o mediante infrarrojos, hasta alcanzar un peso constante. La pérdida se atribuye principalmente a la evaporación de agua, aunque también puede incluir otros solventes volátiles si están presentes.

#### DETERMINACIÓN DEL PORCENTAJE DE PUREZA DEL ACETAMINOFÉN Y LA CAFEÍNA

Se determinó el porcentaje de pureza de acetaminofén y cafeína mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), empleando un cromatógrafo

de la marca Waters, conformado por un automuestreador modelo 717plus, una bomba modelo 600E y un detector de arreglo de diodos modelo 996 PDA. Programa Millennium32, para la adquisición y procesamiento de datos, Columna cromatográfica Xterra RP18 3,9 mm x 150 mm, 5  $\mu$ m. Balanza analítica OHAUS y pHmetro Sper Scientific.

## Resultados

### DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE LAS PARTÍCULAS DE ACETAMINOFÉN Y CAFEÍNA

Se utilizó el método del tamiz (granulometría) y se determinó el diámetro geométrico por triplicado, obteniéndose los resultados que se presentan en las Tablas II y III.

**Tabla II.**  
Tamaño promedio de las partículas de acetaminofén en micras

MUESTRAS DE ACETAMINOFÉN	D50	PROMEDIO D50
1	261,50	260,33
2	254,00	
3	265,50	

**Tabla III.**  
Tamaño promedio de las partículas de cafeína

MUESTRAS DE CAFEÍNA	D50	PROMEDIO D50
1	261,50	259,63
2	250,00	
3	267,40	

En función de los resultados obtenidos, se evidenció que el acetaminofén presenta un tamaño de partícula pequeño, con un promedio de 260,33 micras.

En función de los resultados obtenidos, se evidenció que la cafeína presenta un tamaño de partícula pequeño, con un promedio de 259,63 micras.

#### DETERMINACIÓN DE LAS PROPIEDADES DE FLUJO DEL ACETAMINOFÉN Y LA CAFEÍNA

#### Índice de compresibilidad

El acetaminofén presenta un índice de compresibilidad promedio de 42,51%, lo que indica propiedades de flujo deficientes. La cafeína presenta un índice de compresibilidad promedio de 28,40 %, lo que indica propiedades de flujo deficientes.

#### Pérdida por secado

El porcentaje de humedad de cafeína y de acetaminofén se obtuvo mediante la pérdida de humedad por secado. El porcentaje de humedad de la cafeína fue del 0,20 %, lo que indica que se encuentra dentro de los parámetros establecidos en la monografía de la USP 42-NF37. El porcentaje de humedad del acetaminofén fue de 0,61 %, lo que indica que se encuentra fuera de los parámetros establecidos en la monografía de la USP 42-NF37. Sin embargo, para los fines de este estudio se utilizó, ya que la diferencia no representaba una variación significativa respecto del límite permitido.

#### DETERMINACIÓN DEL PORCENTAJE DE PUREZA DEL ACETAMINOFÉN Y LA CAFEÍNA

En las Tablas IV y V, y en las Figuras 1 y 2, se presentan los resultados de la determinación del porcentaje de pureza de acetaminofén y cafeína, mediante HPLC.

El acetaminofén tiene un porcentaje de pureza del 99,86%, por lo que se encuentra

**Tabla IV.**  
Determinación del porcentaje de pureza del acetaminofén

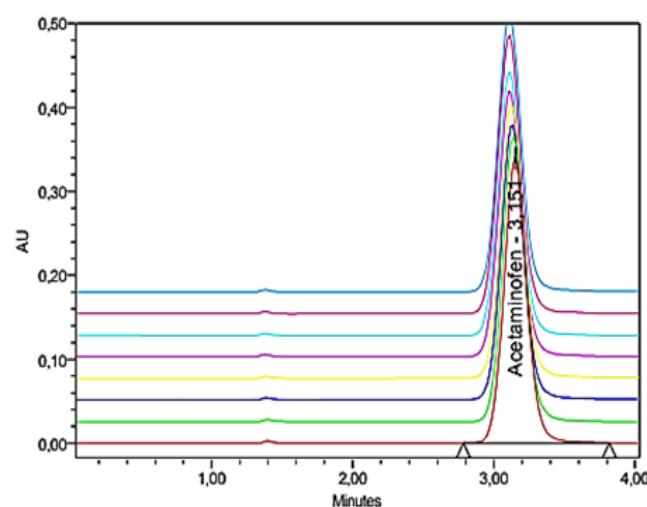
Muestra	$mx \pm 0,01$ (mg)	% Pureza
1	10,41	101,11
2	10,05	101,03
3	10,60	98,20
4	10,34	99,09
<b>Promedio</b>	<b>99,86</b>	
<b>Desviación estándar</b>	<b>1,31</b>	
<b>DER</b>	<b>1,31</b>	

DER: Desviación Estándar Relativa

**Tabla V.**  
Determinación del porcentaje de pureza de la cafeína

Muestra	$mx \pm 0,01$ (mg)	% Pureza
1	11,60	99,68
2	11,10	100,42
3	11,70	100,42
4	11,13	100,48
<b>Promedio</b>	<b>100,25</b>	
<b>Desviación estándar</b>	<b>0,37</b>	
<b>DER</b>	<b>0,37</b>	

DER: Desviación Estándar Relativa



**Figura 1.** Cromatograma obtenido para la determinación de la pureza del acetaminofén

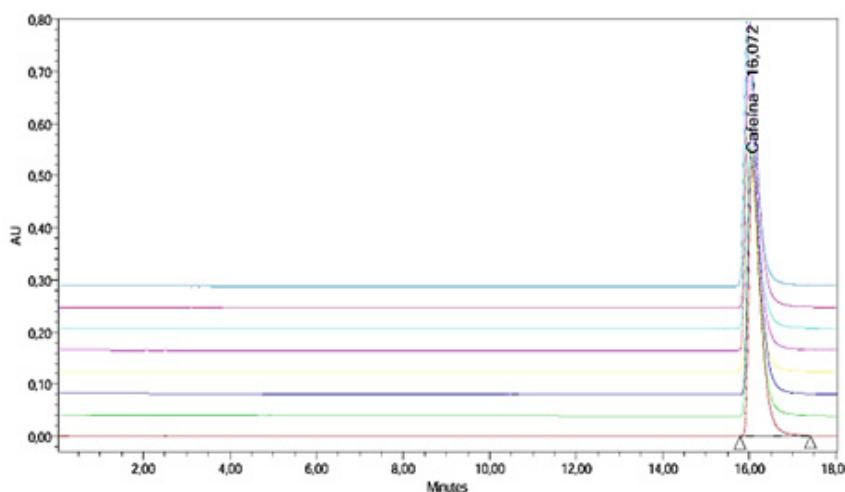


Figura 2. Cromatograma obtenido para la determinación de la pureza de la cafeína

dentro de los límites establecidos en la monografía de la USP 42-NF 37.

La cafeína posee un porcentaje de pureza de 100,25 %, por lo que se encuentra dentro de los límites establecidos en la monografía de la USP 42-NF 37.

### Determinación del tamaño de los gránulos

Una vez obtenido el granulado, se determinó su tamaño mediante el diámetro geométrico. El análisis se realizó por triplicado y los resultados se presentan en la Tabla VI, donde se observa que el valor promedio de D50 fue de 1540,17 micras.

### Determinación de las propiedades de flujo del granulado

Las propiedades de flujo del granulado se determinaron mediante la medición del índice de compresibilidad. El granulado presenta un índice de compresibilidad promedio de 11,83%, lo que indica excelentes propiedades de flujo.

### Determinación del tiempo de disolución del granulado

El tiempo de disolución del granulado se estimó experimentalmente, por triplicado, determinando el tiempo necesario para su completa disolución. El granulado presenta un tiempo de disolución promedio de 23,33 segundos.

### Determinación del contenido de humedad del granulado

Se determinó la humedad del granulado mediante la balanza de humedad. El análisis se hizo por triplicado y en distintos tiempos. A las 20 horas, el granulado tenía una humedad promedio de 0,87%, cumpliendo con lo establecido en la monografía oficial, según la cual debía contener una humedad menor al 2%.

### Determinación de la friabilidad del granulado

Se comparó la cantidad porcentual de granulado retenida en cada tamiz antes y después de someterlo al ensayo de friabilidad. El ensayo se realizó por triplicado. Los resultados se presentan en las Tablas VII, VIII y IX. En la Tabla X se presenta la comparación de los resultados en ambos casos, con base en el promedio del porcentaje de retenido en los tamices.

Los resultados del ensayo de friabilidad indican que el granulado presenta una resistencia mecánica moderada, ya

**Tabla VI.**

Promedio de D50 de las determinaciones del granulado, en micras

MUESTRAS DEL GRANULADO	D50	PROMEDIO D50
1	1540,50	1540,17
2	1535,00	
3	1545,00	

que, aunque se observan signos de fragmentación, la mayoría del material mantiene su tamaño inicial.

### Determinación de contenido del granulado

Se cuantificó el contenido de los principios activos en el granulado mediante HPLC, obteniéndose los resultados presentados en la Tabla XI y la Figura 3.

El granulado presenta un 105,53 % respecto a lo declarado de acetaminofén y un 98,68 % respecto a lo declarado de cafeína; es decir, ambos se encuentran dentro del límite establecido en la USP (90-110 %).

**Tabla VII.**

Determinación de la distribución del tamaño de los gránulos tras el ensayo de friabilidad (Primera determinación)

MALLAS	TAMAÑO ( $\mu$ )	RANGO DE TAMAÑO	PESO RETENIDO (g)	% PESO RETENIDO
16	1180	> 1180	2,7001	43,9591
45	350	350-1180	2,4612	40,0697
60	250	250-350	0,5120	8,3356
80	180	180-250	0,2680	4,3632
Receptáculo	-	< 180	0,2010	3,2724

**Tabla VIII.**

Determinación de la distribución de tamaño de los gránulos posterior al ensayo de friabilidad (Segunda determinación)

MALLAS	TAMAÑO ( $\mu$ )	RANGO DE TAMAÑO	PESO RETENIDO (g)	% PESO RETENIDO
16	1180	> 1180	2,6013	42,7867
45	350	350-1180	2,5233	41,5037
60	250	250-350	0,4732	7,7833
80	180	180-250	0,2543	4,1828
Receptáculo	-	< 180	0,2276	3,7436

**Tabla IX.**

Determinación de la distribución de tamaño de los gránulos posterior al ensayo de friabilidad (Tercera determinación)

MALLAS	TAMAÑO ( $\mu$ )	RANGO DE TAMAÑO	PESO RETENIDO (g)	% PESO RETENIDO
16	1180	> 1180	2,5093	41,5592
45	350	350-1180	2,4999	41,4035
60	250	250-350	0,5094	8,4367
80	180	180-250	0,2809	4,6523
Receptáculo	-	< 180	0,2384	3,9484

**Tabla X.**

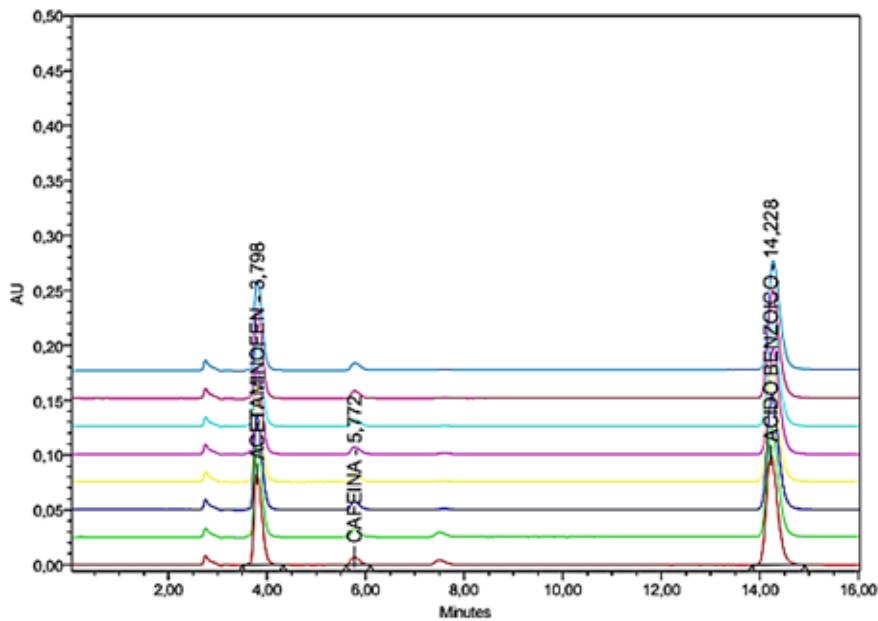
Comparación del porcentaje de peso retenido en cada tamiz  
antes y después del ensayo de friabilidad

MALLAS	TAMAÑO (μ)	RANGO DE TAMAÑO	PROMEDIO DE % RETENIDO ANTES DE FRIABILIDAD	PROMEDIO DE % RETENIDO DESPUÉS DE FRIABILIDAD
16	1180	> 1180	43,1537	42,7683
45	350	350-1180	42,9837	40,9923
60	250	250-350	7,2647	8,1852
80	180	180-250	3,2697	4,3994
Receptáculo	-	< 180	3,3283	3,6548

**Tabla XI.**

Determinación del contenido de acetaminofén y cafeína en el granulado

Muestra	mx (mg) ± 0,01	Acetaminofén (mg)	% con respecto a lo declarado Acetaminofén		% con respecto a lo declarado Cafeína
1	195,50	698,2130	107,38	20,22	101,09
2	195,73	678,2415	104,30	19,26	97,64
3	195,23	680,5225	104,39	19,43	97,46
4	195,90	689,6140	106,05	19,71	98,54
Promedio		686,6478	105,53	19,66	98,68
Desviación estándar		8,55		0,32	
DER		1,25		1,64	



**Figura 3.** Cromatogramas obtenidos para la determinación del contenido de acetaminofén y cafeína en el granulado

## Conclusiones

Se evidenció que el acetaminofén posee un tamaño de partícula pequeño y muy deficientes propiedades de flujo; asimismo, se determinó que la cafeína también presenta un tamaño de partícula pequeño y deficientes propiedades de flujo. Debido a estos resultados, se decidió utilizar el método de granulación húmeda.

Las propiedades de flujo del granulado final mejoraron sustancialmente respecto a las materias primas, con un índice de compresibilidad excelente que facilita su procesamiento industrial. La selección y proporción de excipientes empleados en la formulación permitieron obtener un granulado con propiedades fisicoquímicas adecuadas, destacando una excelente fluidez, baja friabilidad, un % de humedad adecuado y una distribución granulométrica uniforme.

Los resultados obtenidos en este estudio validan la metodología de granulación húmeda como un método efectivo para la preparación de granulados que contienen acetaminofén y cafeína, sentando las bases para futuras investigaciones y para el posible escalado industrial de la formulación. Los análisis fisicoquímicos realizados permitieron comprobar el cumplimiento de los criterios de calidad y constituyen un soporte que demuestra un excelente proceso tecnológico. El análisis por HPLC confirmó el contenido y la estabilidad química de los principios activos en la formulación, lo que evidenció la reproducibilidad del proceso de fabricación propuesto.

## Recomendaciones

Escalar el proceso de nivel piloto a nivel industrial, optimizando variables críticas del

proceso de granulación húmeda (como el tipo de granulador, la velocidad de mezclado y la de secado) mediante herramientas de análisis de riesgo y de control de calidad estadístico.

Emplear excipientes solubles para garantizar una rápida disolución de la formulación.

Para futuros trabajos de investigación sobre granulados, realizar un diseño factorial para obtener concentraciones de uso de excipientes más precisas, de modo que permitan garantizar mejores resultados.

Evaluar la compatibilidad de los ingredientes de la formulación con el sistema envase-cierre para evitar interacciones que puedan generar reacciones de degradación de los principios activos, afectando la estabilidad del granulado.

Realizar estudios de estabilidad natural y acelerada a largo plazo, siguiendo las directrices establecidas por la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) — específicamente los lineamientos ICH Q1A(R2) —, a fin de evaluar la viabilidad del producto durante su almacenamiento, determinar su vida útil y las condiciones óptimas de conservación.

## Agradecimientos

Agradecemos a los laboratorios de Tecnología Industrial y Análisis de Medicamentos de la Facultad de Farmacia, UCV, por facilitar los medios y recursos para el desarrollo de este proyecto de investigación. Los autores agradecen especialmente a los profesores Coromoto Rodríguez, Jesús Malhotra, Reynaldo

Guevara y al licenciado Luis Guzmán por su apoyo durante la ejecución de este proyecto.

## Referencias bibliográficas

- Abraham C, Casillas D. 2014. Elaboración de un video para la operación unitaria de granulación. Tesis de química farmacéutica. Universidad Autónoma Nacional de México, Facultad de Estudios Superiores de Zaragoza, México D.F.
- Allen L, Popovich N, Ansel H. 2011. Polvos y gránulos. En: Formas farmacéuticas de dosificación y sistemas de administración de fármacos. Eds: Troy D. Wolters Kluwer Health: Filadelfia, pp. 184-202.
- Archila A. 2022. Evaluación del uso de Amaranto (*Amaranthus cruentus* L.) como desintegrante en la formulación de comprimidos farmacéuticos orales de desintegración normal. Informe de Tesis. Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.
- Carr RL. 1970. Evaluación del flujo de polvos sólidos. British Chemical Engineering 15(12): 1541-1549.
- Farmacopea de los Estados Unidos. USP 32 - NF 27. The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, 2009.
- Farmacopea de los Estados Unidos. USP 42 - NF 37. The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, 2019.
- Farré M, Abanades S, Álvarez Y, Barral D, Roset PN. 2004. Paracetamol. Dolor. 19(1): 5-15.
- Gennaro A. 1987. Preparaciones farmacéuticas y su fabricación. En: Remington Farmacia. 17.<sup>a</sup> ed. Editorial Médica Panamericana S.A: Buenos Aires, Argentina, pp. 2188-2193.
- Helman J. 1982. Formas Compactadas de Polvos: Comprimidos y Granulados. En: Farmacotecnia teórica y práctica. Eds: Olivero J. Editorial continental: México DF, pp. 1687-1761.
- Hernández J. 2024. Uso de paracetamol durante el embarazo y riesgo en la población pediátrica. Medscape. Disponible en: <https://espanol.medscape.com/verarticulo/5912368?form=fpf>
- Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel". 2025. Informe anual de actividades. Cafeína. Disponible en: [https://inhrr.gob.ve/fichasfarma/archivos/20250206120433\\_1682.pdf](https://inhrr.gob.ve/fichasfarma/archivos/20250206120433_1682.pdf) citado el 14/05/2025.
- Iveson S, Litster J, Hapgood K, Ennis B. 2001. Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review. Powder Technology, 117(1-2), 3-39.
- Lassa F. 2016. Implementación de un procedimiento de fabricación de comprimidos de tamoxifeno en planta industrial. Tesis doctoral. Universidad de Navarra. Facultad de Farmacia y Nutrición. Pamplona, España.
- Scott D. 2025. Dengue Medication. Medscape. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/215840-medication?form=fpf>
- Summers M, Aulton M. 2004. Granulación. En: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. Elsevier: Madrid, pp. 368-378.
- Szumilo M, Belniak P, Swiader K, Holody, E, Poleszak E. 2017. Assessment of physical properties of granules with paracetamol and caffeine. Saudi Pharmaceutical Journal 25(6): 900-905.