

41/2e1

**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO**

**OPTIMIZACION DE TABLETAS CON UN ANTIPIRETICO  
Y UN ANTIINFLAMATORIO CON PROBLEMAS DE FRIABILIDAD A HUMEDADES BAJAS DEL GRANULADO**

**T E S I S**



**MARIA DE LA PAZ DIAZ ARREGUIN**

**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# INDICE

	Pág
1. Objetivos .....	1
2. Introducción .....	2
3. Generalidades	
3.1 Métodos de Manufactura de Tabletas .....	4
3.2 Reología de Granulados .....	7
3.3 Disolución .....	10
3.4 Efecto de la Humedad Relativa, Temperatura y Tiempo en las Propiedades de las Tabletas .....	12
3.5 Monografías .....	14
4. Diseño Experimental	
4.1 Diagrama de Flujo .....	21
4.2 Matrices Experimentales .....	22
5. Métodos	
5.1 Tamaño de Partícula .....	24
5.2 Densidades .....	24
5.3 Propiedades de Flujo .....	28
5.4 Pruebas Fisicoquímicas de las Tabletas .....	28
5.5 Disolución .....	27
5.6 Ensayo .....	28
5.7 Envejecimiento Acelerado .....	28
5.8 Método de Manufactura de las Tabletas .....	29
6. Resultados	
6.1 Caracterización de los Principios Activos .....	30
6.2 Matriz "A" .....	31
6.3 Matriz "B" .....	37
6.4 Matriz "C" .....	57
6.5 Caracterización de los Granulados .....	75
6.6 Envejecimiento Acelerado .....	76
7. Análisis de Resultados .....	94
8. Conclusiones .....	111
9. Bibliografía .....	113

## OBJETIVOS

1. Obtener una formulación que a humedad baja del granulado tenga friabilidad baja.
2. Determinar la influencia que tiene la humedad del granulado con los excipientes de la formulación en las propiedades finales de las tabletas.
3. Determinar el efecto que tienen la humedad, temperatura y tiempo en las propiedades finales de las tabletas.

## INTRODUCCION

En la actualidad, las tabletas son la formulación más utilizada para administrar principios activos. Debido a esto es importante que la formulación desarrollada no cause problemas durante el proceso de manufactura y además que sea económica.

Por lo general, se consideran varios parámetros para desarrollar la formulación de una tableta. En base a estos parámetros se trata de encontrar los niveles óptimos de cada uno de los factores de la formulación. Al variar los parámetros se obtienen respuestas de las variables, las cuales muchas veces se interrelacionan, por lo cual es importante conocer la relación y variación de estas medidas.

Cuando tenemos varias formulaciones, se debe determinar cual es la mejor manera de distinguir una de otra. A veces la elección de la 'mejor' formulación puede ser obvia, otras no y para su elección pueden utilizarse modelos matemáticos.

Para optimizar alguna formulación, es importante definir el tipo y el problema al que el formulador se enfrente y el tipo de variables a manejar. Mientras más variables se tengan que considerar, el trabajo de optimización de las mismas será mayor, pero lo importante es encontrar que relación existe entre una respuesta determinada y las variables. Desde el punto de vista experimental se puede considerar cualquier número de variables, pero la representación gráfica de más de dos variables contra una respuesta es imposible.

En este trabajo se pretende mejorar una formulación que contiene un antipirético y un antiinflamatorio; con los excipientes que se utilizan, es necesario que la humedad del granulado sea alta (mayor al 7%), para que las tabletas tengan friabilidad baja. Esta humedad tan

alta, causa problemas de flujo y en ocasiones el granulado se adhiere a los punzones; además se encontró que al disminuir la humedad del granulado, la friabilidad de las tabletas aumenta. Durante la realización de este trabajo se trata de determinar la influencia que tienen la humedad del granulado y los excipientes de la formulación en las propiedades finales de las tabletas.

### 3. GENERALIDADES

#### 3.1. Métodos de Manufactura de Tabletas

Como se sabe, las tabletas son la forma farmacéutica más utilizada; debido a esto, se han estudiado diversos métodos de manufactura. Se ha observado que el método a usar depende de las propiedades del principio activo a comprimir. En la mayoría de los casos, los principios activos no se pueden comprimir directamente sin la ayuda de excipientes debido a que no tienen las propiedades de flujo ni la adherencia adecuadas para dar una tableta dura. Las propiedades que debe de tener un polvo para que se comprima son:

- a. fluir fácilmente por la tolva y llenar uniformemente la matriz
- b. ser un polvo con la capacidad de adherirse fuertemente
- c. tener propiedades lubricantes para evitar que las tabletas se adhieran a los punzones o a la matriz
- d. liberar el principio activo después de su administración
- e. capacidad de ser comprimido a alta velocidad

Debido a que casi ningún principio activo cumple con las características antes mencionadas, existen 3 métodos de manufactura para proporcionarle al polvo esas propiedades. Estos métodos son:

1. Compresión Directa
2. Granulación vía Seca
3. Granulación vía Humeda

### 3.1.1. Compresión Directa (2,7)

Es el método que más recientemente se ha introducido. Pero, para utilizarlo es necesario que el polvo a comprimir tenga o sea un aglutinante muy fuerte, para que aún estando seco el polvo se adhiera fuertemente para obtener tabletas duras.

Una de las más grandes ventajas del método es que es menos tardado que los otros dos, y por lo tanto menos costoso. Pero, la desventaja es que la mayoría de los principios activos no pueden comprimirse directamente.

TAMIZAR -> MEZCLAR EN SECO -> COMPRIMIR

### 3.1.2. Granulación Vía Seca (2,7)

La granulación vía seca incluye dos métodos, 'precompresión' y 'slugging'. Estos métodos son muy útiles cuando el principio activo es sensible a la humedad y además no tiene las propiedades necesarias para comprimirse directamente.

TAMIZAR -> MEZCLAR EN SECO -> PRECOMPRIMIR -> TRITURAR ->

-> TAMIZAR -> COMPRIMIR

### 3.1.3. Granulación vía Húmeda (1,2,3)

Este es el método más antiguo y el más utilizado para la producción de tabletas, debido a que muy pocos principios activos se comprimen directamente; pero la desventaja es que tiene muchas etapas lo cual lo hace laborioso.

---

[1] Remington's Pharmaceutical Sciences

[2] Herbert A. Lieberman, Leon Lachman

[3] Joseph B. Schwartz

[7] Problem Solver and Reference Manual

El proceso de granulación puede definirse como: 'la producción de agregados de polvo o polvo-aglutinante para dar un material que fluya libremente y capaz de adherirse durante el proceso de compresión'. Los objetivos principales que se persiguen al realizar el proceso de granulación son:

1. Aumentar el tamaño de partícula
2. Mejorar las propiedades de flujo
3. Mejorar la compresibilidad
4. Aumentar la densidad del polvo
5. Producir partículas esféricas y uniformar el tamaño de partícula
6. Producir superficies hidrofílicas

La operación de granulación es muy complicada, debido a que todo factor asociado con el proceso, se convierte en una variable que debe controlarse. Las variables pueden dividirse en cuatro: propiedades del material seleccionado, equipo utilizado, proceso y tamaño del lote.

Una variable importante, que se encuentra dentro de las variables del proceso, es la humedad del granulado. El granulado debe comprimirse a humedades adecuadas ya que humedades mas altas o mas bajas de la determinada para cada granulado en especial, pueden causar problemas durante la compresión del polvo o afectar las propiedades de la tabletas. Por ejemplo, humedades bajas pueden producir tabletas con friabilidad muy alta y con tendencia a laminarse, exceso de finos, intervalos de tamaño de partícula muy grande y gránulos muy duros; mientras que una humedad muy alta puede dar tabletas muy duras con disolución y desintegración lentos, adherencia del granulado al punzon y/o a la matriz y malas propiedades de flujo. Por esto hay que

determinar la humedad adecuada para cada granulado a comprimir. (7,8,4)

Una de las grandes ventajas de este método es que no importan las propiedades físicas de los principios activos y excipientes.

TAMIZAR -> MEZCLAR EN SECO -> ADICIONAR EL FLUIDO GRANULANTE ->

-> MEZCLAR -> TAMIZAR EL GRANULADO HUMEDO -> SECAR ->

TAMIZAR EL GRANULADO SECO -> MEZCLAR -> COMPRIMIR

### 3.2. Reología de Granulados

El conocimiento de las propiedades reológicas de un granulado o polvo es importante, ya que de ellas van a depender las propiedades finales de las tabletas (disolución, desintegración, porosidad, friabilidad y dureza). (1)

Las propiedades reológicas que le interesa conocer a un formulador son:

1. tamaño de partícula promedio y la distribución
2. densidades
3. propiedades de flujo
4. compactabilidad

#### 3.2.1. Tamaño de partícula y Distribución de Tamaño de partícula (1,15,16,17)

Es muy difícil dar un tamaño de partícula exacto, debido a que no todas las partículas son esféricas. Existen varios métodos para determinar el tamaño de partícula y su distribución, éstos son:

- 
- |   |                                    |
|---|------------------------------------|
| [1] Remington's Pharmaceutical Sciences         | [4] Syntex Corporations            |
| [7] Problem Solver and Reference Manual         | [8] J.E. Ress and E. Shotton       |
| [15] N. Pilpel                                  | [16] F.G. Danish and E.L. Farrortt |
| [17] W.O. Opankunle, B.R. Bhutani and V. Bhatic |                                    |

1. maldado
2. microscopía
3. sedimentación

De éstos, el mas utilizado es el primero.

El tamaño de partícula puede afectar el peso de las tabletas, tiempo de desintegración, friabilidad, velocidad de flujo y cinética de secado del granulado. El tamaño del gránulo depende de los excipientes y de la malla a través de la que se hace pasar el granulado. Por lo general, se observa que si se aumenta la cantidad de solución aglutinante y el tiempo de mezclado, el tamaño del granulo aumenta.

Se ha encontrado que para aumentar la cantidad de finos en un granulado, la velocidad de flujo aumenta, pero si la cantidad de finos sobrepasa el límite, la velocidad de flujo disminuye.

### 3.2.2. Densidades (1,17,18)

La densidad del granulado puede influir en las propiedades de compresibilidad, en la porosidad de las tabletas y en sus propiedades de disolución.

Existen 3 tipos de densidades y se definen como:

1. Densidad Aparente: masa de las partículas dividida entre el volúmen, excluyendo espacios intra e interparticulares.
2. Densidad Real: masa de las partículas dividida entre el volúmen, excluyendo espacios interparticulares e incluyendo los intraparticulares.
3. Densidad Verdadera: masa de las partículas entre el volúmen, incluyendo espacios intra e interparticulares.

---

[1] Remington's Pharmaceutical Sciences  
[17] W.D. Opankunle, B.R. Bhutani and V. Bhatia  
[18] A. Gioia

Se ha encontrado que al aumentar la cantidad de fluido granulante, la densidad del granulado aumenta. Otro fenómeno observado, es que al disminuir la densidad aparente, la velocidad de flujo del granulado y el peso medio de las tabletas disminuye. Además se ha observado que cuando se aumenta la densidad, la porosidad del granulado disminuye y como consecuencia se obtienen gránulos más duros después del secado.

### 3.2.3. Propiedades de Flujo (1,14,15,16,18,20)

Se han encontrado cinco fuerzas que actúan entre las partículas:

1. fricción
2. tensión superficial
3. mecánicas (por ser partículas de forma irregular)
4. electrostáticas
5. cohesión

Para obtener una medida de estas fuerzas, de manera indirecta, se cuenta con los siguientes métodos:

- a. ángulo de reposo: estático y dinámico
- b. velocidad de flujo

A pesar de que ambos métodos nos dan idea de la magnitud de las fuerzas que actúan entre las partículas, no se ha encontrado relación alguna entre los valores de ángulo de reposo y velocidad.

- a. Ángulo de Reposo ( $\alpha$ ): casi siempre, el ángulo de reposo estático es mayor que el dinámico. Se ha encontrado que cuando  $\alpha$  es menor que 40 grados, el granulado fluye fácilmente, mientras que si  $\alpha$  es mayor a 50 grados, el granulado no

---

[1] Remington's Pharmaceutical Sciences

[14] D.J. Craik and B.F. Miller

[16] F.Q. Danish and E.L. Parrott

[20] R.G. Hegde, J.L. Rheingold, S. Welch and C.T. Rhodes

[15] N. Pilpel

[18] A. Gioia

tiene propiedades de flujo buenas. Generalmente, el ángulo de reposo disminuye al disminuir el tamaño de partícula (hasta un límite), al aumentar la concentración de lubricante y disminuir la humedad del granulado.

- b. Velocidad de flujo: la velocidad de flujo puede incrementarse al disminuir el tamaño de partícula (hasta cierto límite), aumentando la concentración de lubricante o aumentando la densidad del granulado. Si la velocidad de flujo no es buena, la alimentación de la matriz no es adecuada y el peso de las tabletas varía mucho.

En conclusión, mientras más se conozcan las propiedades del granulado, se podrá predecir de manera más precisa el comportamiento del granulado durante el proceso de compresión, así como algunas de las propiedades finales de las tabletas.

### 3.3. Disolución (9,10)

Para que un principio activo realice su efecto terapéutico, primero necesita disolverse. Antes se pensaba que si la tableta se desintegraba en un determinado intervalo de tiempo, el principio activo estaba disponible; ahora se sabe que no solo basta que se desintegre, sino que el principio activo debe de disolverse. La disolución del principio activo de una forma farmacéutica sólida se efectúa antes, durante y después de la desintegración.

El esquema general de disolución es el siguiente:

TABLETA      desintegración                      desintegración  
----->      GRANULOS      ----->      PARTICULAS

---

[9] C.Carmella, P. Colombo, U. Conte, A. La Manna  
[10] J.W. Mauger, D. Chilko, S. Howard



granulante debe de tener la capacidad para hacer la superficie del polvo hidrofílico.

c. Efecto de los lubricantes

Generalmente, al aumentar la concentración de lubricante, la velocidad de disolución disminuye. Esto es debido a que la mayoría de los lubricantes son hidrofóbicos y por lo tanto, tienden a disminuir la velocidad de disolución.

d. Efecto de la fuerza de compresión

Al aumentar la fuerza de compresión se observa un aumento en la dureza de las tabletas, lo cual provoca que la velocidad de disolución disminuya. Si la fuerza de compresión es muy alta, se presenta el efecto contrario.

e. Efecto del tamaño del gránulo

El tamaño del gránulo tiene poco efecto, si los gránulos son relativamente suaves y se desintegran fácilmente. Si los gránulos son duros y se desintegran lentamente entonces, el tamaño del gránulo es importante, un aumento en el tamaño del gránulo causará disminución en la velocidad de disolución.

La prueba de disolución es muy útil e importante pero, no tiene validez si no existe un estudio de correlación 'in vivo-in vitro'.

3.4. Efecto de la Temperatura, Humedad y Tiempo  
en las Propiedades de las Tabletetas

El envejecimiento de las tabletetas, puede crear problemas originados por cambio físicos y químicos. Estos cambios son responsables de que se altere la biodisponibilidad (21). Esto es importante, debido a que en ocasiones los productos se distribuyen en

---

[21] N. Sarisuta and E.L. Parrott

lugares con climas húmedos y temperatura alta y se pueden alterar las propiedades de las tabletas mientras se encuentran almacenadas antes de su venta.

La prueba para evaluar este efecto, recibe el nombre de 'Pruebas de Envejecimiento Acelerado'. Esta prueba consiste en almacenar las tabletas en ambientes con humedades relativas altas y diferentes temperaturas, durante un determinado intervalo de tiempo. Pasado el tiempo establecido, se le realizan a las tabletas las pruebas de variación de peso, dureza, friabilidad, desintegración y disolución. Las diferencias que existan entre los datos iniciales y finales dependerá del tipo y propiedades de los excipientes y principios activos. Mientras menor sea la diferencia, mejor será la formulación (21,23,24,22).

Para obtener un ambiente con humedad controlada, se utilizan desecadores que contienen soluciones saturadas de sales; dependiendo de la sal que se use para hacer la solución saturada, se obtienen diferentes humedades relativas; por ejemplo:

SAL	%HR
cloruro de litio	11.3
acetato de potasio	21.6
cloruro de calcio	31.0
óxido de cromo	40.0
nitrato de magnesio	52.8
cloruro de sodio	75.3
sulfato de litio	87.8
fosfato de sodio dibásico	95.0

---

[21] N. Sarisuta and E.L. Parrott

[22] J.C. Callahan

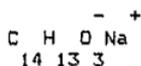
[23] K.A. Khan, P. Musikabhumma and J.P. Warr

[24] K. Umprayn and R.W. Mendes

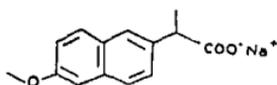
### 3.5. Monografías

#### 3.5.1. Naproxen Sódico (4,11)

a. Fórmula:



FM 252.23 g/mol



b. Descripción: polvo blanco cristalino.

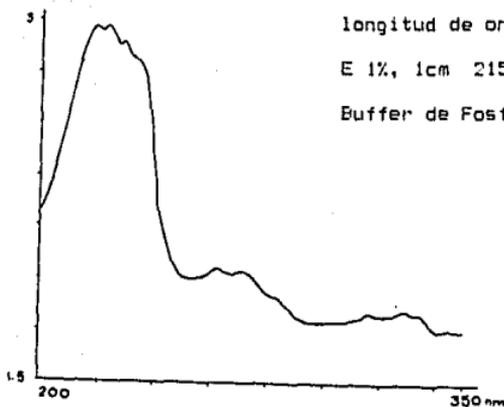
c. Propiedades físicas: Tf 245.5-250.0 °C.

UV solución 1/50000 de NaOH 0.1% en MeOH

longitud de onda máxima 272 nm

E 1%, 1cm 215.7.

Buffer de Fosfatos pH 7.4.



Soluble en agua y metanol. Insoluble en

Cloroformo, tolueno y benceno.

Higroscópico.

---

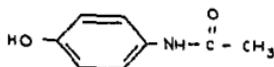
[4] Syntex Corporation

[11] Syntex Corporation

- d. Rutas de degradación: demetilación y oxidación catalizada por ácidos.
- e. Estabilidad: térmicamente estable, poco sensible a la luz.
- f. Usos: antiinflamatorio, analgésico.

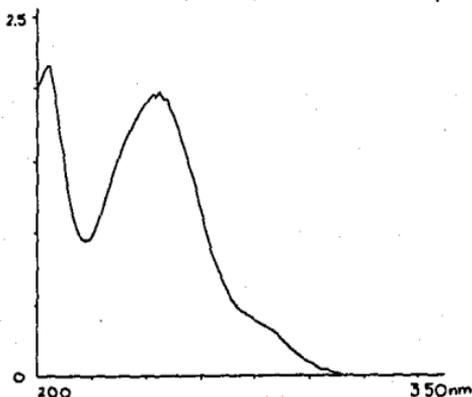
### 3.5.2. Acetaminofén (5,12)

- a. Fórmula:  $C_8H_9NO_2$  PM 151.16 g/mol



- b. Descripción: polvo blanco cristalino, inodoro con sabor amargo.
- c. Propiedades Físicas: Tf 169-171 °C.

UV en EtOH longitud máxima 249, 250, 290 nm  
en buffer de fosfatos pH 7.4.




---

[5] Index Merck  
[12] Analytical Profiles of Drug Substances

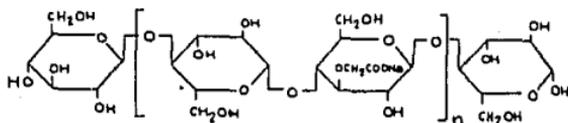
Solubilidad 11.3 mg/ml de agua  
 1:8 etOH y MeOH  
 1:13 acetona  
 1:10 polietilenglicol  
 1:40 glicerol  
 1:50 cloroformo  
 insoluble en benceno y éter.

d. Rutas de degradación: hidrólisis por catalisis ácido-básica.

e. Usos: antipirético.

### 3.5.3. Carboximetil celulosa Sódica (NaCMC) (6)

a. Fórmula:  $\left[ \underset{6}{C} \underset{7}{H} \underset{2}{O} (\underset{3-x}{OH}) (\underset{2}{OCH} \underset{x}{COONa}) \right]_n$  PM 90000-700000



b. Descripción: polvo amarillo pálido, inodoro, higroscópico.

c. Propiedades físicas: Tf 252 °C (con descomposición).

Densidad 0.75 g/cm<sup>3</sup>.

Forma geles al disolverse en agua.

Insoluble en disolventes orgánicos.

d. Estabilidad: en solución con pH 2-10 es estable. Incompatible con ácidos, bases fuertes, y sales de aluminio, mercurio y zinc.

e. Usos: agente aglutinante.

### 3.5.4. Gelatina Acida de Hueso (6,5)

- a. Gelatina tipo A, producida por hidrólisis acida.
- b. Descripción: sólido amarillento brillante, inodoro.
- c. Propiedades físicas: pH de una solución 1% : 3.8-6.0.

Gelifica en solución acuosa a temperaturas menores de 30 °C.

Densidad: 1.325 g/cc.

Soluble en agua caliente.

Insoluble en disolventes orgánicos.

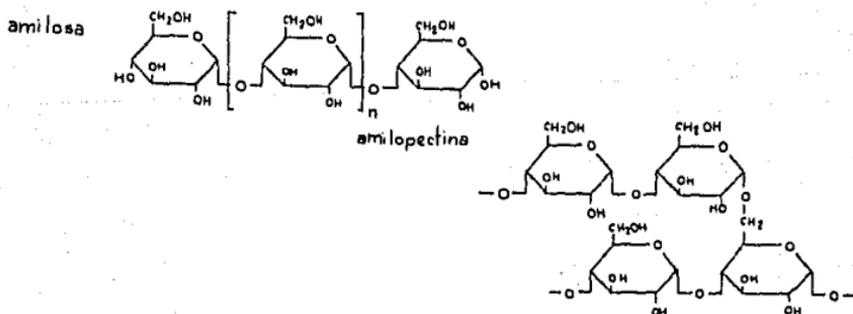
- d. Estabilidad: precipita con ácidos y bases fuertes.
- e. Usos: agente aglutinante.

### 3.5.4. Goma de Tragacanto (5,6)

- a. Descripción: polvo amarillo pálido, inodoro e insípido.
- b. Propiedades físicas: forma un gel en el agua.
- c. Usos: agente aglutinante.

### 3.5.6. Almidón de Maíz (5,6)

- a. Formula:  $(C_6H_{10}O_5)_n$



[5] Index Merck

[6] Handbook of Pharmaceutical Excipients

b. Descripción: polvo blanco, inodoro e insípido.

c. Propiedades físicas: Densidad: 0.49 g/cc.

Solubilidad: 0.063 mg/ml de agua, formando  
geles.

0.030 mg/ml etOH.

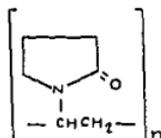
Tamaño de partícula: 10.25  $\mu$ m.

d. Usos: aglutinante.

### 3.5.7. Polivinil pirrolidona (PVP) (6)

a. Fórmula:  $[C_4H_5NO]_n$

PM 10000-70000



b. Descripción: polvo blanco, inodoro, higroscópico.

c. Propiedades físicas:

	K29/32	K85/90
PM	40000	360000
Viscosidad	7 mPa.s	500 mPa.s
Densidad	0.368 g/ml	0.225 g/ml.

Solubilidad: soluble en agua y etanol. Insoluble en éter  
y acetato de etilo.

d. Estabilidad: incompatible con salicilatos y resinas.

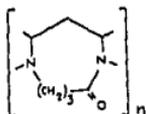
e. Usos: agente aglutinante.

---

[6] Handbook of Pharmaceutical Excipients

### 3.5.8. Poliplasdone XL (6)

a. Fórmula:  $[C_7H_{10}N_2O]_n$



b. Descripción: polvo blanco.

c. Propiedades físicas: Insoluble en agua, pero forma geles con ella.

e. Usos: agente desintegrante.

### 3.5.9. AcDiSol (6)

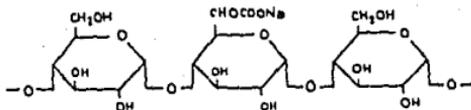
a. Descripción: polvo blanco, higroscópico.

b. Propiedades físicas: Insoluble en agua, pero forma geles con ella.

c. Usos: agente desintegrante.

### 3.5.10. Primojel (6)

a. Fórmula:



b. Descripción: polvo blanco, inodoro e insipido.

c. Propiedades físicas: Densidad 0.794 g/cc.

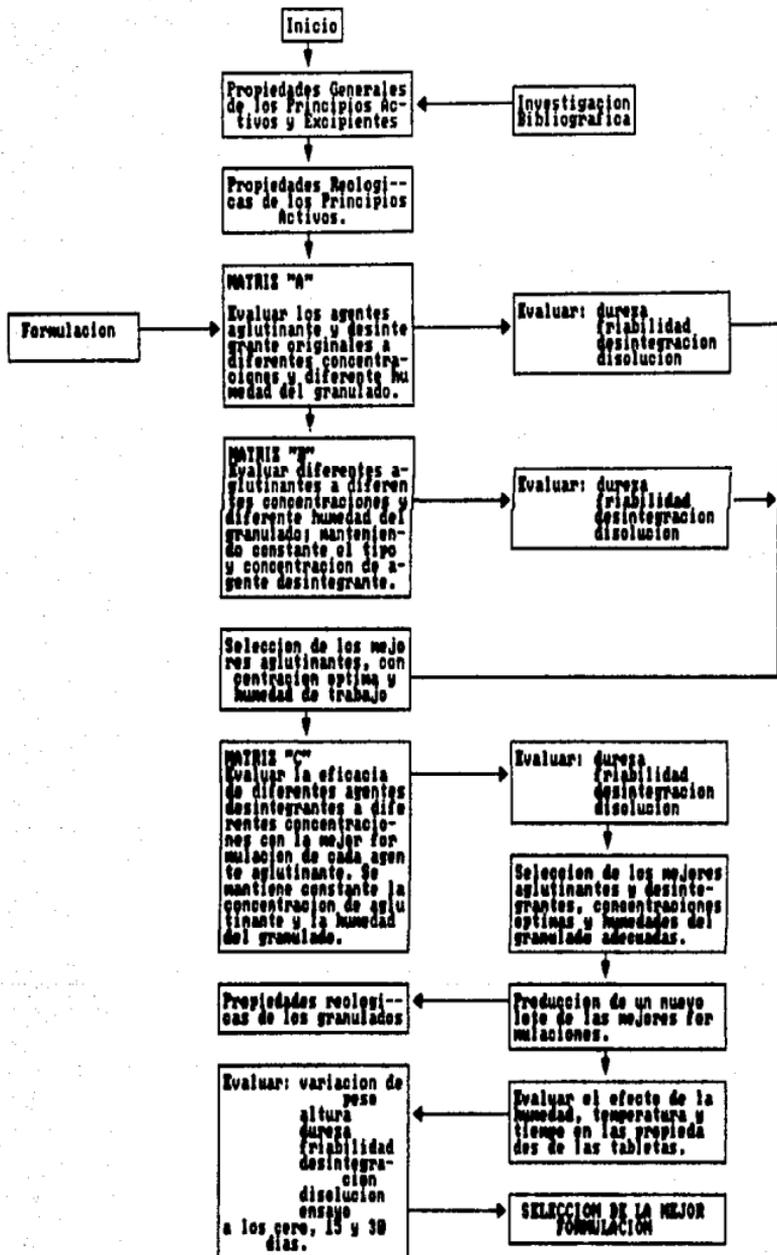
pH de una solución al 2% : 7.0-7.5 .

Gelifica con agua.

e. Usos: agente desintegrante.

#### 4. DISEÑO EXPERIMENTAL

##### 4.1 Diagrama de Flujo



## 4.2 Matrices Experimentales

### 4.2.1 Caracterización de los Principios Activos

Estas pruebas se realizaron para conocer las propiedades reológicas de los principios activos.

- tamaño de partícula promedio ( $\bar{X}$ )
- distribución de tamaño de partícula
- media de superficie ( $\bar{X}_s$ )
- media de volumen ( $\bar{X}_v$ )
- media de volumen de superficie ( $\bar{X}_{vs}$ )
- media de peso ( $\bar{X}_w$ )
- densidad aparente ( $d_a$ )
- densidad real ( $d_r$ )
- densidad verdadera ( $d_t$ )
- porosidad ( $P$ )
- espacio vacío ( $EV$ )
- compactabilidad ( $\%C$ )
- ángulo de reposo ( $\alpha$ )
- velocidad de flujo ( $UF$ )

### 4.2.2 Matrix "A"

Matrix propuesta para estudiar a los agentes aglutinante y desintegrante originales de la formulación.

		Almidón									%HR
		2%			3%			4%			
		2-4	5-7	8-10	2-4	5-7	8-10	2-4	5-7	8-10	
Poli plas dine XL	2%	1A		2A	3A		4A	5A		6A	
	3%		7A			8A			9A		
	4%	10A		11A	12A		13A	14A		15A	

Se evaluará dureza, friabilidad, tiempo de desintegración y disolución a las tabletas.

### 4.2.3 Matrix "B"

Esta matrix tiene como fin evaluar agentes aglutinantes diferentes al original.

		Aglutinantes															%HR
		PVP K85/90			Tragacanto			Gelatina			NaCMC			PVP K29/32			
		2-4	5-7	8-10	2-4	5-7	8-10	2-4	5-7	8-10	2-4	5-7	8-10	2-4	5-7	8-10	
1%	1B		2B	3B		4B	5B		6B	7B		8B	21B		22B		
2%		9B			10B			11B			12B				23B		
3%	13B		14B	15B		16B	17B		18B	19B		20B	24B		25B		

Se evaluará la dureza, friabilidad, tiempo de desintegración y disolución a las tabletas.

#### 4.2.4 Matriz "C"

Esta matriz se construirá tomando en cuenta las concentraciones de aglutinantes y humedades de granulado óptimas, para evaluar diferentes agentes desintegrantes al original.

	Desintegrantes								
	AcDiSol			Poliplas done XL			Primojel		
	1%	2%	3%	2%	3%	4%	2%	4%	6%
Almidon 3% HR=8-18%	1C		2C	3C		13A	4C	5C	
Gelatina 3% HR=2-4%	6C		7C	8C	17B	9C	18C	11C	
NaCMC 1% HR=2-4%	12C		13C	14C	7B	15C	16C	17C	
PVP K29/32 HR=2-4%	18C		19C	28C	24B	21C	22C	23C	

Se evaluará dureza, friabilidad, tiempo de desintegración y tiempo de disolución a las tabletas.

#### 4.2.5 Caracterización de los granulados

La caracterización de los granulados es útil para conocer las propiedades de flujo de los granulados.

- tamaño de partícula (X)
- distribución de tamaño de partícula
- medida de superficie (Xs)
- medida de volumen (Xv)
- medida de volumen de superficie (Xvs)
- medida de peso (Xw)
- densidad aparente (da)
- densidad real (dr)
- densidad verdadera (dt)
- porosidad (P)
- espacio vacío (EU)
- compactabilidad (%C)
- ángulo de reposo ( $\alpha$ )
- velocidad de flujo (VF)

#### 4.2.6 Envejecimiento Acelerado

Esta prueba es necesaria para conocer la estabilidad de las formulaciones

		T°C	
		18	37°
%HR	31%	19,21 C.1	19,21 C.4
	75%	19,21 C.2	19,21 C.5
	95%	19,21 C.3	19,21 C.6

Se evaluará variación de peso, dureza, friabilidad, tiempo de desintegración, tiempo de disolución y altura a las tabletas a los cero, 15 y 30 días; se realizará el ensayo solo a los cero días.

## 5. METODOS

### 5.1. Tamaño de partícula

- a. Colocar en forma ascendente las siguientes mallas:
- B, 150, 80, 60, 40, 35, 30 para acetaminofén
  - B, 325, 200, 150, 80, 60, 40 para Naproxén Sódico
  - B, 150, 80, 50, 35, 18, 16 para granulados.
- b. Colocar sobre la malla de mayor abertura 50.00 g de polvo y tapar.
- c. Colocar la pila de mallas en el 'Rotap' y someterla a agitación y golpeteo durante 5 minutos.
- d. Pesar el polvo de cada malla y de la base.
- e. Calcular:

- Media Aritmética  $X = \sum niX_i / N$

- Media de Superficie  $X_s = [ \sum niX_i^2 / N ]^{1/2}$

- Media de Volumen  $X_v = [ \sum niX_i^3 / N ]^{1/3}$

- Media de Volumen de Superficie  $X_{vs} = \sum niX_i^3 / \sum niX_i^2$

- Media de Peso  $X_w = \sum niX_i^4 / \sum niX_i^3$

### 5.2 Densidades

#### 5.2.1 Densidad Aparente (da)

- a. Pesar una probeta de 100 ml.
- b. Adicionar el principio activo o granulado hasta la marca de 100 ml y pesar.

$$da = \text{gr} / 100 \text{ ml}$$

### 5.2.2 Densidad Real (dr)

- a. Pesarse una probeta de 100 ml.
- b. Adicionar el principio activo o granulado hasta la marca de 100 ml y pesarse.
- c. Colocar en el 'Autotab' y dejar golpear hasta que el volumen sea constante. Anotar el volumen.

$$dr = gr / ml$$

### 5.2.3 Densidad Verdadera (dt)

- a. Pesarse el picnómetro de semisólidos.
- b. Llenar el picnómetro con agua destilada y pesarlo.
- c. Llenar el picnómetro con vaselina líquida y pesarlo.
- d. Vaciar la vaselina líquida.
- e. Colocar 3.0000 g del polvo en el picnómetro y adicionar vaselina líquida hasta la mitad del picnómetro; dejar reposar 10 min.; llenarlo con vaselina líquida y pesarse.

$$dt = BE / A + B + C - D \text{ en donde:}$$

A = peso del picnómetro vacío

B = Peso del polvo

C = Peso de la Vaselina

D = Peso del picnómetro +  
Vaselina + polvo

E = Densidad de la Vaselina

Con ayuda de las 'Densidades', calcular:

- a. Porosidad  $P = 1/da - 1 / dt$
- b. Espacio Vacío  $EV = [1/da - 1/dt] / [1/da]$
- c. % de Compactabilidad  $\%C = [dr - da/dr] * 100$

### 5.3 Propiedades de Flujo

#### 5.3.1 Angulo de Reposo (a)

- a. Medir el diámetro de la base.
- b. Poner el cilindro hueco sobre la base.
- c. Llenar el cilindro con el polvo.
- d. Levantar lentamente el cilindro.
- e. Medir la altura del cono formado (h).

$$\text{arc tg } (h/r)$$

#### 5.3.2 Velocidad de Flujo (VF)

- a. Pesar un papel 'Glassine'.
- b. Llenar el 'Flujómetro' con polvo.
- c. Dejar salir el polvo durante 3 seg.
- d. Pesar la cantidad de polvo que quedo en el papel.

$$VF = \text{gramos de polvo} / 3 \text{ segundos}$$

### 5.4 Pruebas Fisicoquímicas de las Tabletas

#### 5.4.1 Peso Promedio (lím 700 ± 15 mg)

- a. Pesar individualmente diez tabletas.
- b. Obtener el peso promedio, límite inferior y límite superior.

#### 5.4.2 Dureza (lím 14-18 USC)

- a. Con ayuda de un durómetro obtener la dureza de 10 tabletas.
- b. Calcular dureza promedio, límite inferior y límite superior.

#### 5.4.3 Altura

- a. Medir con un Vernier la altura de 10 tabletas.
- b. Calcular altura promedio, límite inferior y límite superior.

#### 5.4.4 Friabilidad (lím F ≤ 0.6%)

- a. Pesar 10 tabletas juntas.
- b. Ponerlas en el 'Fragilizador' y dejar que de 100 vueltas.
- c. Limpiar el polvo de las tabletas y pesarlas.

$$\%F = (P_i - P_f/P_i) * 100$$

#### 5.4.5 Desintegración (lím máx. 30 min.)

Medio: agua destilada.

Temperatura: 37 °C .

Volúmen: 700 ml.

- a. Poner una tableta en cada celda y colocar las muelas.
- b. Poner la canastilla en el aparato.
- c. Anotar el tiempo en el que la última tableta se desintegró.

#### 5.5 Disolución

Aparato de Disolución Tipo II (paletas): Hanson Research Corporation  
Modelo 72R.

Medio: Buffer de fosfatos pH 7.4; T = 37 °C ± 2 .

Volumen: 900 ml.

Velocidad de Agitación: 75 rpm.

Muestras: Cada 5 minutos durante 60 minutos.

- a. Colocar las tabletas en el medio.
- b. Tomar muestras cada 5 min., durante 60 min.
- c. Analizar las muestras en un espectrofotómetro Hewlett Packard B451A por análisis de multicomponentes en un rango de 200 a 350 nm.

## 5.6 Ensayo

Análisis Cuantitativo por HPLC.

Fase Móvil: Buffer de acetatos pH 5.8: meOH (50:50).

Estandar Interno: Metil parabeno.

Cromatógrafo de Líquidos: Waters 712D. WISP .

Bomba: modelo 6000A.

Inyector: 10 µl cada nueve minutos.

Detector: de onda fija modelo 440 (254 nm).

Integrador: 3390A Hewlett Packard.

Columna: 811098 nucleosil C18.

Flujo 1.0 ml/min.

Presión: 1000 psi.

## 5.7. Envejecimiento Acelerado

Condiciones: TA: 95%, 31% y 75% de HR

37 °C: 95%, 31%, 75% de HR.

Soluciones Saturadas: Fosfato dibásico de sodio (95%)

Cloruro de sodio (75%)

Cloruro de calcio hexahidratado (31%).

- a. Colocar las tabletas con blister y sin blister dentro de los desecadores que les corresponda.
- b. Cerrar los desecadores y colocarlos a TA y 37 °C .
- c. Analizar las tabletas a los 15 y 30 días (peso promedio, altura, dureza, friabilidad, desintegración y disolución).

## 5.8 Método de Manufactura de las Tabletas

- a. Mezclar los principios activos y el diluyente en un mezclador Hobart durante cinco minutos.
- b. Formar el gel aglutinante usando como disolvente agua. Calentar si es necesario.
- c. Adicionar el gel a la mezcla de polvos y obtener una pasta homogénea.
- d. Tamizar el granulado húmedo en un granulador oscilante (malla 8).
- e. Secar el granulado a la humedad deseada en un horno con charolas (55 - 60 °C).
- f. Tamizar por malla 16.
- g. Mezclar con el desintegrante y lubricante.
- h. Comprimir en una tableteadora Killian a  $700 \pm 15$  mg de peso y 14-18 USC de dureza.

El tamaño del lote para las formulaciones de las matrices A, B y C fué de 350 gr por formulación; para la matriz D (envejecimiento acelerado) fué de cuatro kilogramos por formulación.

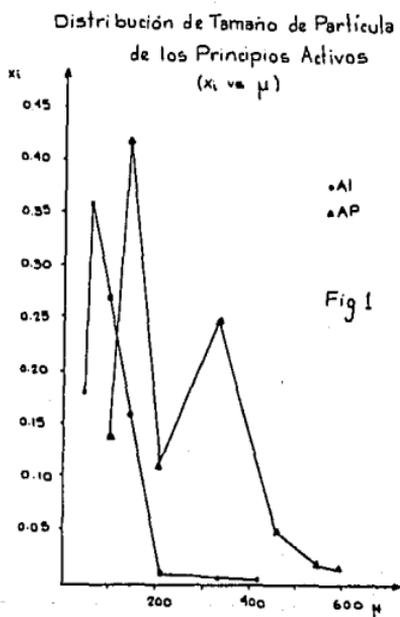
## 6. RESULTADOS

### 6.1 Caracterización de los principios activos

	$\bar{X}$ $\mu$	$X_s$ $\mu$	$X_v$ $\mu$	$X_{vs}$ $\mu$	$X_w$ $\mu$	$d_a$ g/ml	$d_r$ g/ml	$d_t$ g/ml	P	EU	%C	$\alpha$	UF
AI	04.13	4.50	1.00	0.30	0.31	0.55	0.68	1.39	1.11	0.61	19.50	54.69	0.36
AP	224.02	7.17	2.52	0.31	0.35	0.56	0.73	1.27	1.01	0.56	24.01	58.14	0.27

TABLA 1

fig 1 distribución de tamaño de partícula ( $X$  vs  $\mu$ )



## 6.2 Matriz "A"

No se pudo comprimir el granulado a una humedad mayor de 7.5%, debido a que el granulado se adhiere a la matriz y/o a los punzones.

### 6.2.1 Dureza

limite: 14-18 USC

		Almidón									%HR
		2%			3%			4%			
		2-4	5-7	7.5	2-4	5-7	7.5	2-4	5-7	7.5	
Poli glas dope XL	2%	14.0		16.5	13.0		15.0	9.7		15.8	
	3%		13.1			15.2			13.9		
	4%	10.7		13.8	13.5		16.5	13.2		16.4	

TABLA 2

fig 2 Interacción humedad:%desintegrante:%aglutinante  
DUREZA

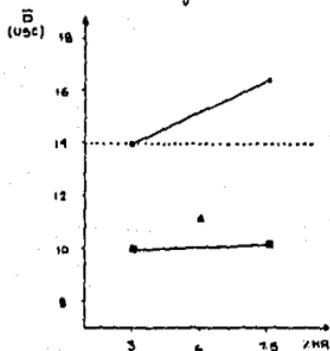
Interacción Humedad : % desintegrante : % aglutinante

DUREZA

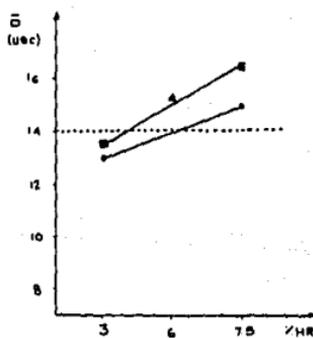
(Dvs%HR)

Fig 2

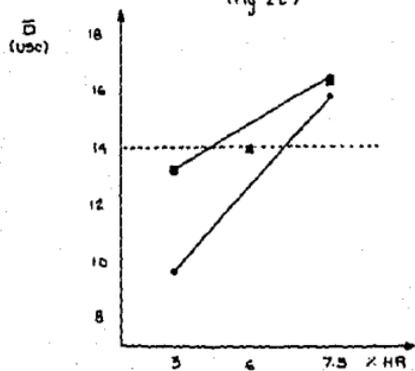
Almidón 2%  
(fig 2a)



Almidón 3%  
(fig 2b)



Almidón 4%  
(Fig 2C)



Clave :  
● 2%  
▲ 3% Poliplasdone XL  
■ 4%

### 6.2.2 Friabilidad

limite: %F <= 0.6%

		Almidón									%HR
		2%			3%			4%			
		2-4	5-7	7.5	2-4	5-7	7.5	2-4	5-7	7.5	
Polisac dona XL	2%	3.36		0.88	1.26		0.89	R		0.59	
	3%		2.09			0.68			2.41		
	4%	2.21		0.82	0.85		0.35	0.46		0.33	

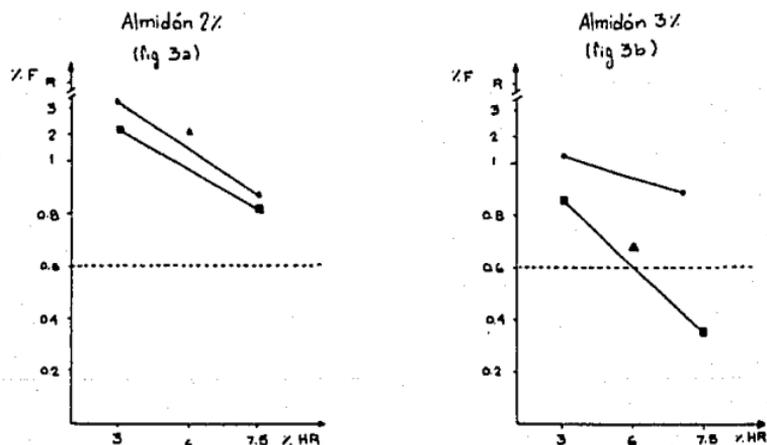
TABLA 3

fig 3 Interacción humedad: %desintegrante: %aglutinante  
FRIABILIDAD

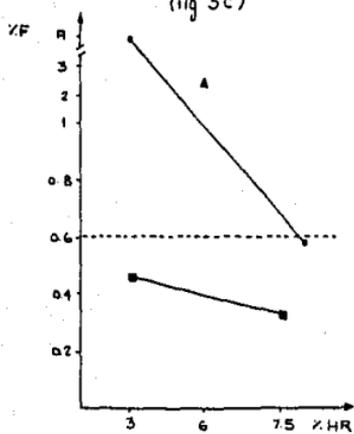
Interacción Humedad: %aglutinante: %desintegrante

FRIABILIDAD  
(%F<sub>90</sub>/HR)

Fig 3



Almidón 4%  
(fig 3c)



Clave:    • 2%  
          ▲ 3% Poliplasdone XL  
          ■ 1%

### 6.2.3 Desintegración

limite: las tabletas deben desintegrarse en no mas de 30 min.

		Almidón									%HR
		2%			3%			4%			
		2-4	5-7	7.5	2-4	5-7	7.5	2-4	5-7	7.5	
Poli rias done XL	2%	7.5		7.5	8.0		8.5	7.5		9.0	
	3%		6.0			7.0			7.0		
	4%	4.5		4.5	5.0		5.0	5.0		5.5	

TABLA 4

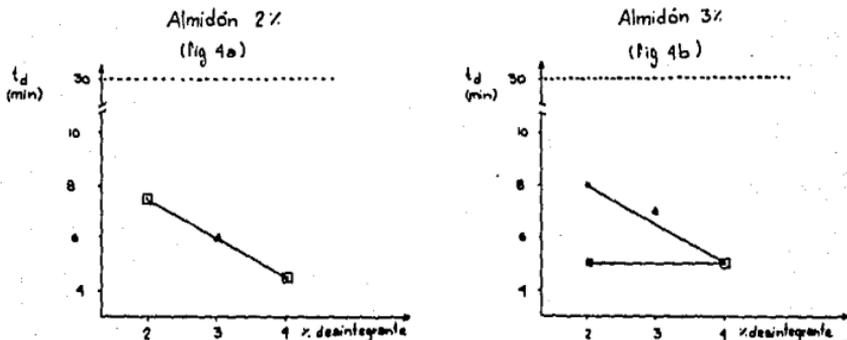
fig 4 Interacción humedad: %desintegrante: %aglutinante  
TIEMPO DE DESINTEGRACION

Interacción humedad: %desintegrante: %aglutinante

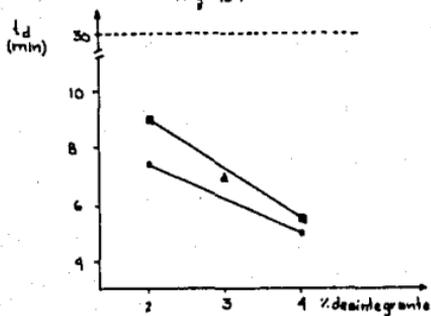
TIEMPO DE DESINTEGRACION

( $t_d$  vs % desintegrante)

FIG 4



Almidón 4%  
(fig 4c)



Clave: ● 2-4%  
▲ 5-7% HR  
■ 7.5%

### 6.3 Matriz "B"

Se encontró que todas la tabletas que fueron hechas con PVP K85/90, tenían superficie rugosa, debido a lo cual se descartaron.

Otro fenómeno observado, fue que todas las formulaciones con Goma de Tragacanto y aquella que tenían NaCMC y una humedad del granulado mayor a 4%, no pueden comprimirse porque el granulado se adhiere a los punzones y/o a la matriz. Estas siete formulaciones también se descartaron.

#### 6.3.1 Dureza

	Aglutinantes										%HR
	PVP K85/90			Gelatina			NaCMC	PVP K29/32			
	2-4	5-7	8-10	2-4	5-7	8-10	2-4	2-4	5-7	8-10	
1%	13.8		15.2	14.8		13.4	14.5	14.4		12.2	
2%		15.1			10.7				14.1		
3%	15.0		12.3	15.6		9.6	14.8	16.9		10.9	

TABLA 5

Lim: 14-18 USC

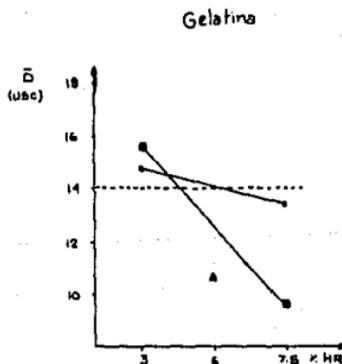
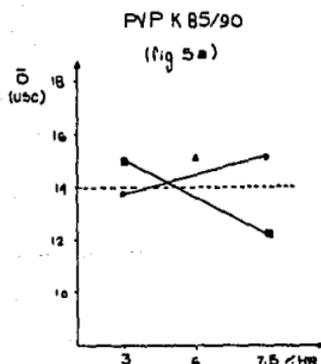
fig 5 Interacción humedad: %aglutinante: tipo de aglutinante  
DUREZA

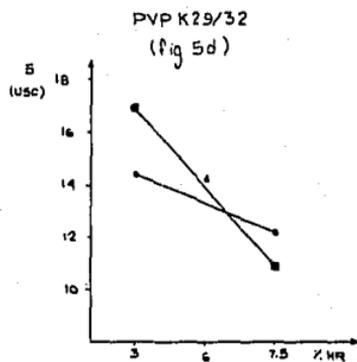
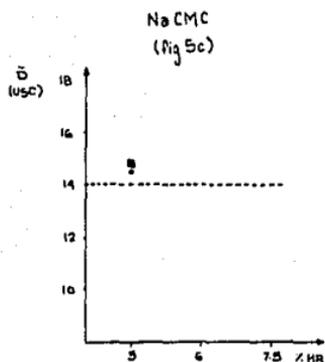
Interacción humedad: %aglutinante: tipo de aglutinante

DUREZA

( $\bar{D}$  vs %HR)

Fig 5





Clave :  
 ● 1%  
 ▲ 2% aglutinante  
 ■ 3%

### 6.3.2 Friabilidad

		Aglutinantes									%HR
		PVP K85/90			Gelatina			NaCMC	PVP K29/32		
		2-4	5-7	8-10	2-4	5-7	8-10	2-4	2-4	5-7	8-10
1%		0.40		0.43	0.50		0.42	0.58	0.73		0.51
2%			0.41			0.47				0.48	
3%		0.44		0.56	0.41		0.66	0.41	0.43		0.58

TABLA 6

lim: F  $\leq$  0.6%

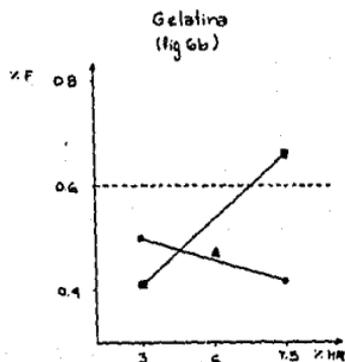
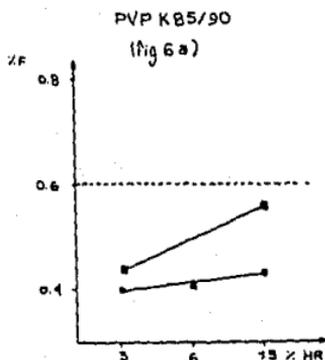
fig 6 Interacción humedad: %aglutinante: tipo de aglutinante  
FRIABILIDAD

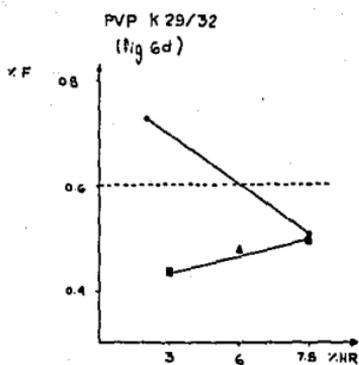
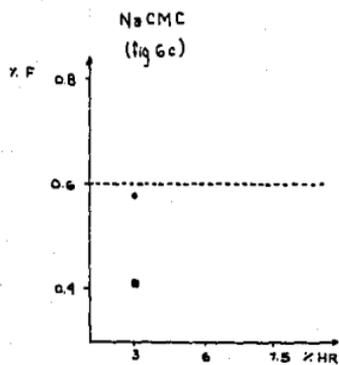
Interacción humedad: % aglutinante: tipo de aglutinante

FRIABILIDAD

(%F vs %HR)

Fig 6





Clave : • 1%  
 ▲ 2%  
 ■ 3% aglutinante

### 6.3.3 Desintegración

		Aglutinantes										
		PVP K85/90			Gelatina			NaCMC		PVP K29/32		
		2-4	5-7	8-10	2-4	5-7	8-10	2-4	2-4	5-7	8-10	%HR
1%		10.25		9.50	8.00		8.75	5.25	7.00		6.75	
2%			12.25			9.25				8.50		
3%		15.25		15.0	10.25		10.0	7.00	10.25		11.25	

TABLA 7

lim: todas las tabletas deben desintegrarse en menos de 30 min.

fig 7 Interacción humedad: %aglutinante: tipo de aglutinante  
TIEMPO DE DESINTEGRACION

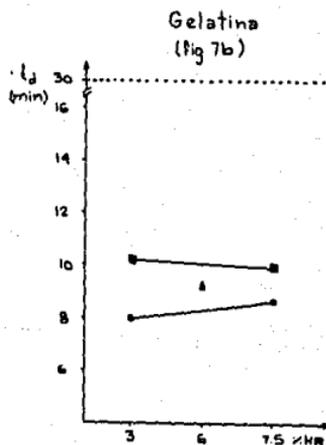
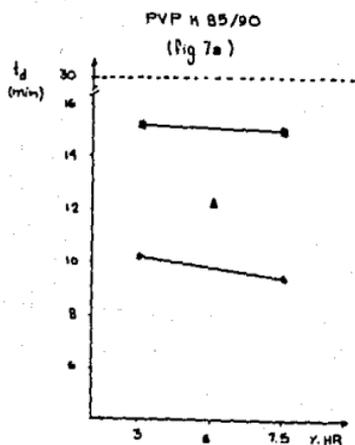
NOTA: las formulaciones con numeros en negrillas, son a las que se les hara disolucion.

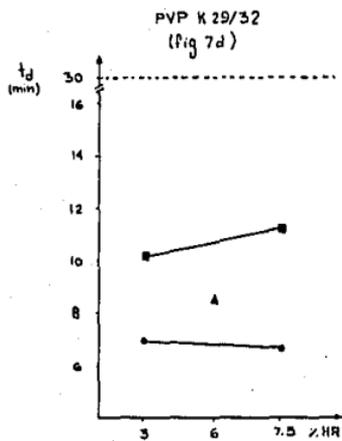
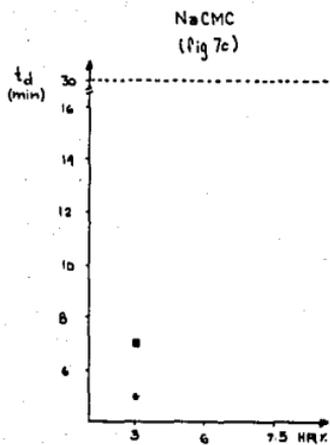
Interacción humedad: % aglutinante : tipo de aglutinante

TIEMPO DE DESINTEGRACION

( $t_d$  vs %HR)

Fig 7





Clave : ● 1%  
 ▲ 2% aglutinante  
 ■ 3%

### 6.3.4 Disolución a 75 RPM

lim: debe disolverse mínimo el 75% en 45 min.

#### 6.3.4.1 Matriz "A"

		Almidón					
		3%	4%			%HR	
		7.5	2-4	5-7	7.5		
Poli	75%	10.4	11.3		11.8	AI	
		9.9	10.5		10.0	AP	
plas	4%	tote	20.0	15.0		15.0	AI
			20.0	20.0		20.0	AP
done	XL	%dis	88.6	87.5		86.7	AI
			91.5	89.7		94.1	AP

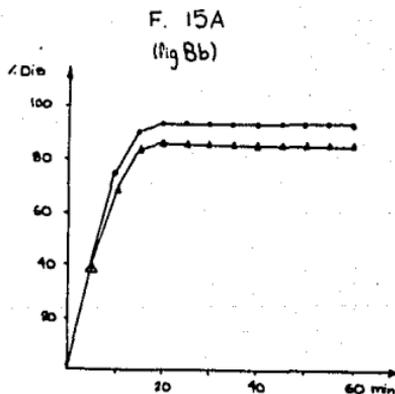
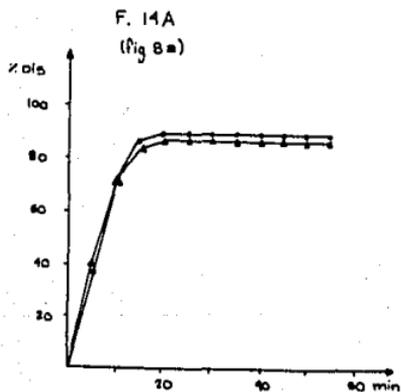
TABLA 8

fig 8 perfiles de disolucion  
(% dis vs t)

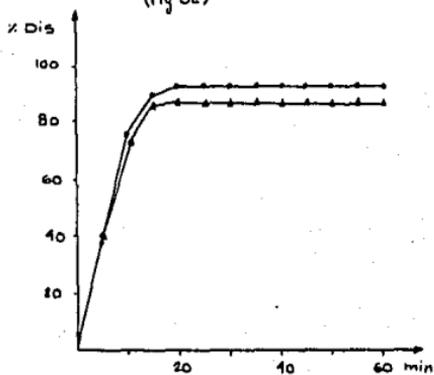
Perfiles de Disolución, MATRIZ 'A'

(% Dis vs t)

Fig 8



F. 13A  
(Fig 8a)



Clave: • AP  
▲ AI

## 6.3.4 Disolución a 75 rpm

lim: debe disolverse mínimo el 75% en 45 min.

## 6.3.4.1 Matriz "B"

		Aglutinantes					
		gelatina		NaCMC	PVP K29/32		%HR
		2-4	5-7	2-4	2-4	5-7	
1%	t75%	19.4		12.2			HxNa
		16.6		10.8			Acet
	tcte	35.0		20.0			HxNa
		35.0		20.0			Acet
	%dis	85.0		87.9			HxNa
		94.1		99.6			Acet
2%	t75%		19.8			17.7	HxNa
			19.9			16.5	Acet
	tcte		40.0			40.0	HxNa
			40.0			40.0	Acet
	%dis		87.5			89.3	HxNa
			89.1			95.4	Acet
3%	t75%	14.7		15.2	17.5		HxNa
		16.8		14.7	17.4		Acet
	tcte	40.0		25.0	35.0		HxNa
		40.0		25.0	40.0		Acet
	%dis	87.8		90.0	92.1		HxNa
		90.2		92.8	95.1		Acet

TABLA 9

Fig 9 perfiles de disolución  
(% dis vs t)

Fig 10 perfil de disolución F 17B

Fig 11 perfil de disolución F 7B

Fig 12 perfil de disolución F 24B

Fig 13 Interacción humedad-%aglutinante-tipo aglutinante  
t75% AIFig 14 Interacción humedad-%aglutinante-tipo aglutinante  
t75% APFig 15 Interacción humedad-%aglutinante-tipo aglutinante  
tcteFig 16 Interacción humedad-%aglutinante-tipo aglutinante  
%Dis

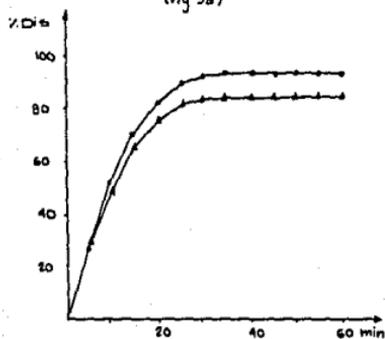
Perfiles de Disolución. MATRIZ 'B'

(% Dis vs t)

Fig 9

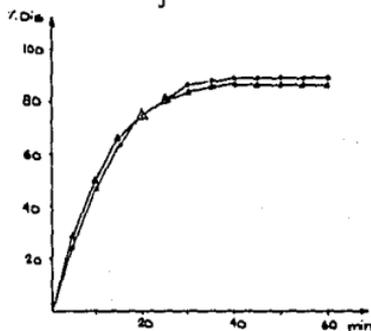
F. 5B

(Fig 9a)



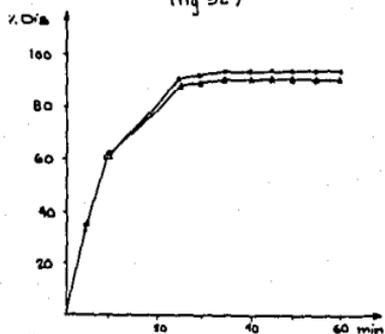
F. 11B

(Fig 9b)



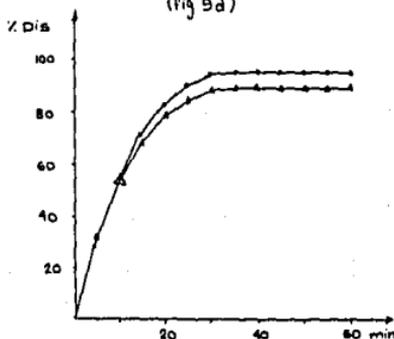
F. 19B

(Fig 9c)



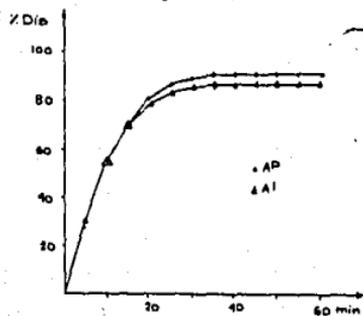
F. 23B

(Fig 9d)

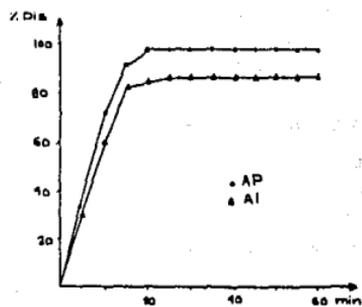


Clave: • AP  
▲ AI

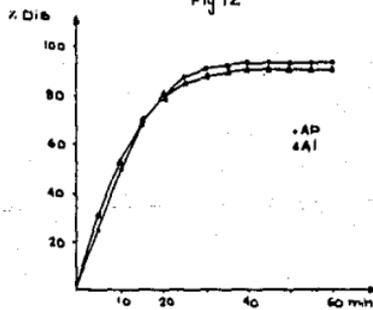
Perfil de Disolución  
F. 17 B  
(% Disvel)  
Fig 10



Perfil de Disolución  
F. 7 B  
(% Disvel)  
Fig 11



Perfil de Disolución  
F. 24 B  
(% Disvel)  
Fig 12



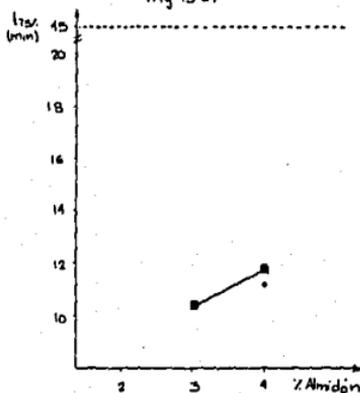
Interacción humedad: % aglutinante: tipo de aglutinante

175% DEL A1

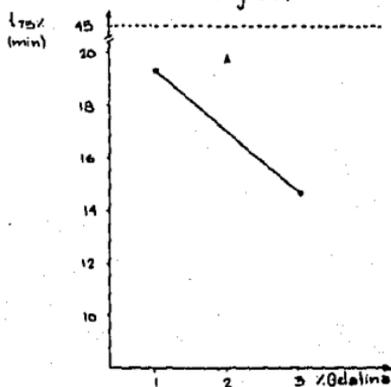
(175% vs % aglutinante)

Fig 13

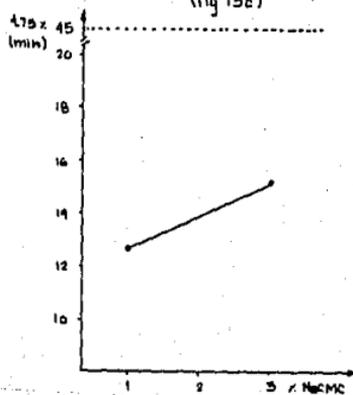
Almidón  
(Fig 13a)



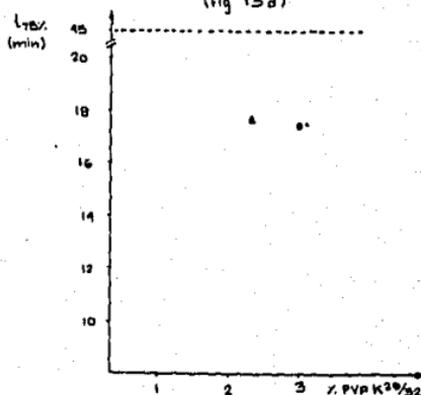
Gelatina  
(Fig 13b)



NaCMC  
(Fig 13c)



PVPK 29/32  
(Fig 13d)

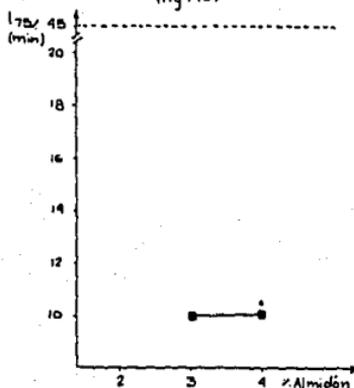


Clave: • 3%  
 ▲ 6% HR  
 ■ 7.5%

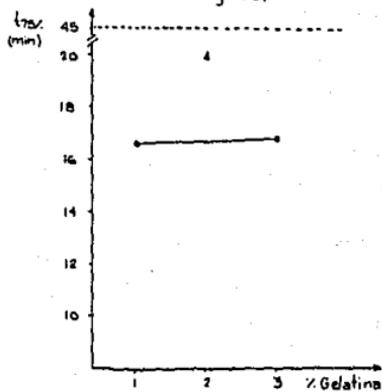
Interacción humedad: % aglutinante: tipo de aglutinante  
 t<sub>75%</sub> del AP  
 (t<sub>75%</sub> vs % aglutinante)

Fig 14

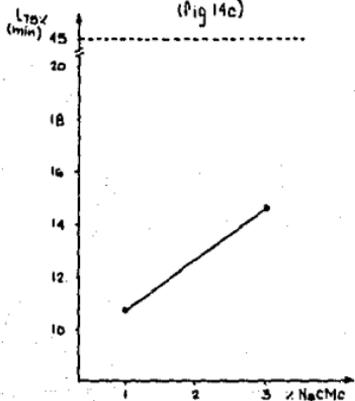
Almidón  
 (Fig 14a)



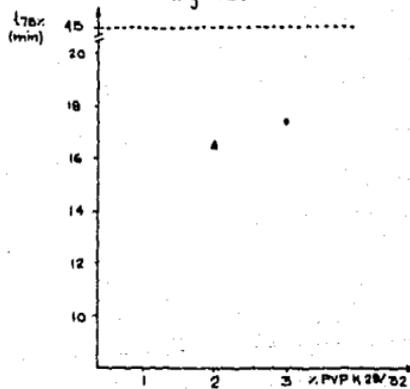
Gelatina  
 (Fig 14b)



NaCMC  
 (Fig 14c)



PVP K 29/32  
 (Fig 14d)

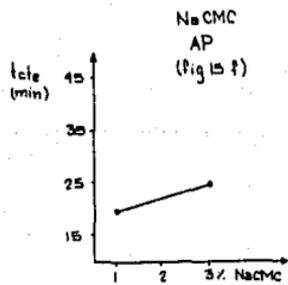
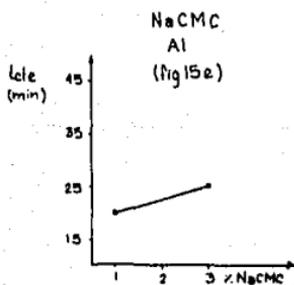
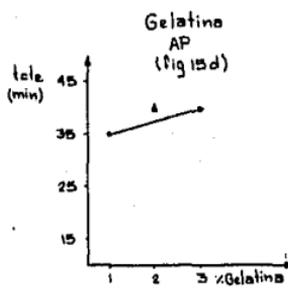
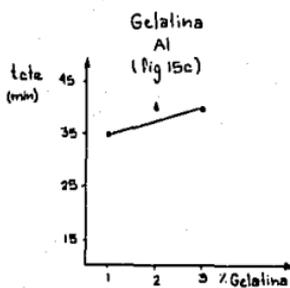
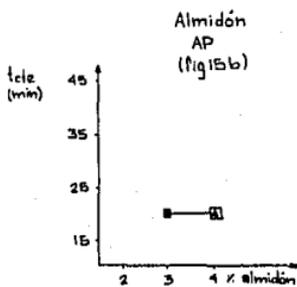
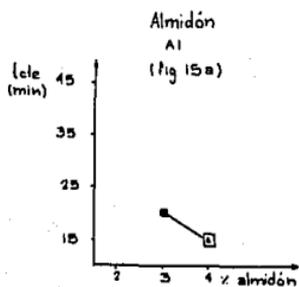


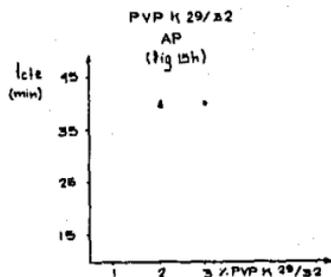
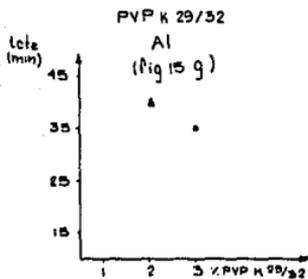
Clave: • 3%  
 ▲ 6% HR  
 ■ 7.5%

Interacción humedad :  $\chi$  aglutinante : tipo de aglutinante

tcte de los AI y AP  
(tcte vs  $\chi$  aglutinante)

Fig 15



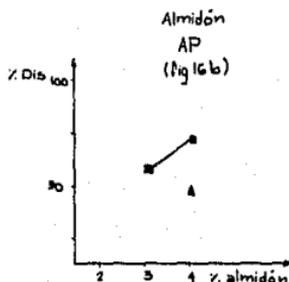
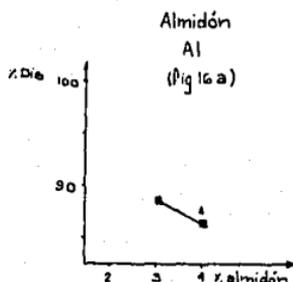


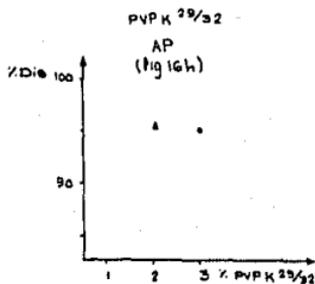
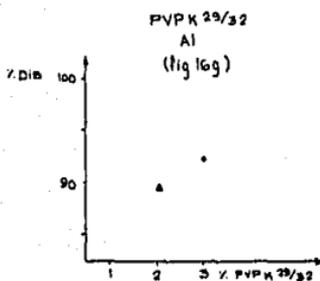
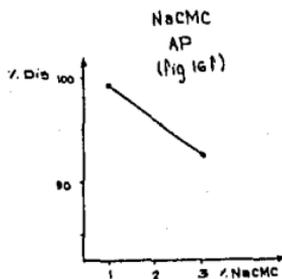
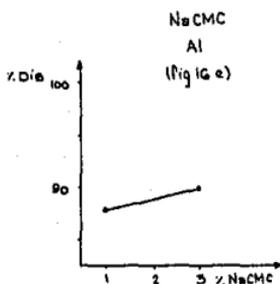
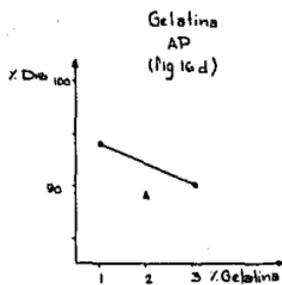
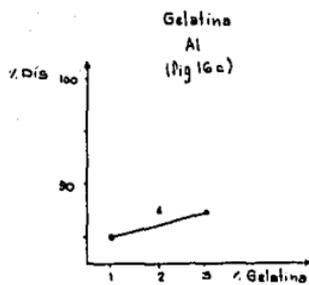
Clave: • 3%  
▲ 6% HR  
■ 7.5%

Interacción humedad : % aglutinante : tipo de aglutinante

% Dis  
(% Dis vs % aglutinante)

Fig 16





Clave : ● 3%  
▲ 6% HR  
■ 7.5%

### 6.3.5 Disolución a 50 rpm

lim: debe disolverse mínimo el 75% en 45 min.

	75 RPM			50 RPM			
	t75%	tcte	%Dis	t75%	tcte	%Dis	
Almidón 3% + Poli- plasdone XL 4% H 7.5 (13A)	10.4	20.0	88.6	12.9	25.0	91.7	NxNa
	10.9	20.0	91.5	12.9	40.0	98.1	Acet
Gelatina 3% H 2-4% (17B)	14.7	40.0	87.8	20.0	40.0	92.7	NxNa
	16.8	40.0	90.2	15.8	40.0	93.7	Acet
NaCMC 1% H 2-4% (7B)	12.7	20.0	87.9	14.0	25.0	88.2	NxNa
	10.8	20.0	99.6	13.0	30.0	97.8	Acet
PVP K29/32 H 2-4% (24B)	17.5	35.0	92.1	16.6	45.0	93.0	NxNa
	17.4	40.0	95.1	20.4	45.0	94.5	Acet

TABLA 10

Fig 17 Perfil de disolución F 13A

Fig 18 Perfil de disolución F 17B

Fig 19 perfil de disolución F 7B

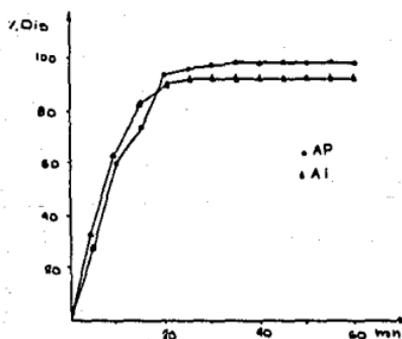
Fig 20 perfil de disolución F 24B

Fig 21 Efecto de la velocidad de agitación  
t75%, tcte, %Dis

Perfil de Disolución F 13A

(%Dis vs t)

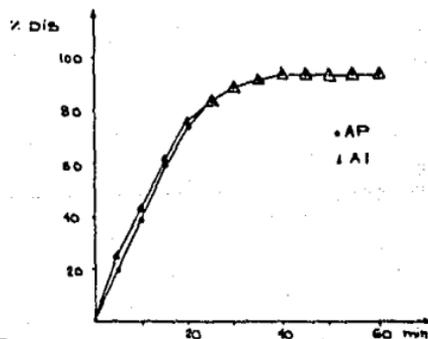
Fig 17



Perfil de Disolución F 17B

(%Dis vs t)

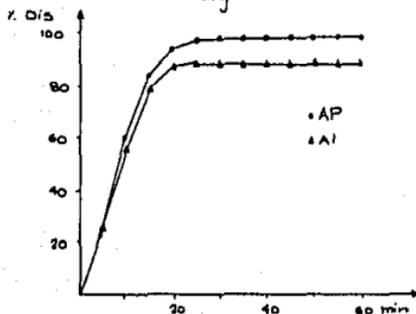
Fig 18



Perfil de Disolución F 7B

(% Dis vs t)

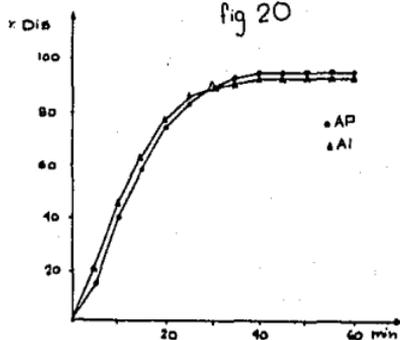
fig 19



Perfil de Disolución F 24B

(% Dis vs t)

fig 20



Efecto de la Velocidad de Agitación

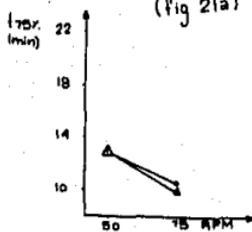
t<sub>75%</sub>, t<sub>90%</sub>, % Dis

fig. 21

t<sub>75%</sub> vs vel. agitación

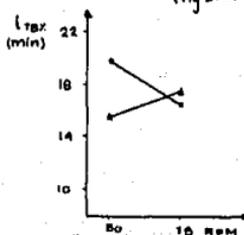
F. 13A

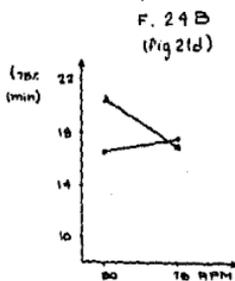
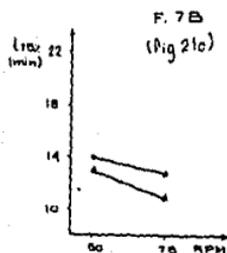
(fig 21a)



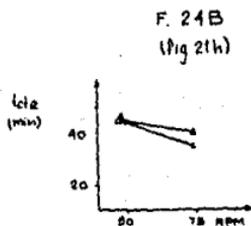
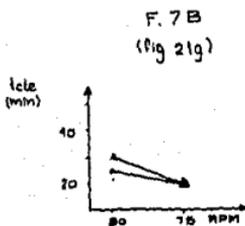
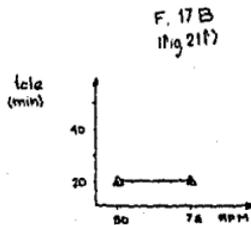
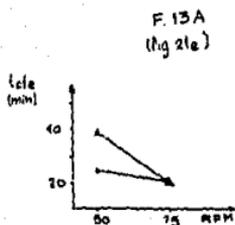
F. 17B

(fig 21b)

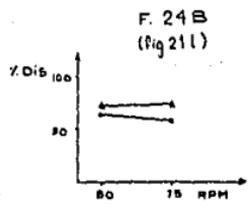
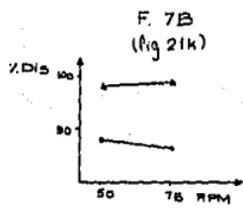
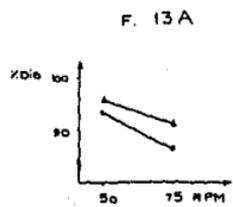
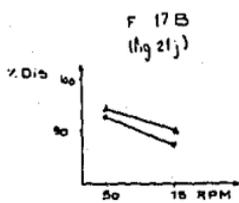




Time vs vel. agitación



% Dis vs vel. agitación



Clave: • AI  
▲ AP

### 6.4 Matriz "C"

Durante la realización de esta matriz se observó lo siguiente:

- Almidón + AcDiSol o Primojel no pueden tabletearse a HR)4%, se adhieren a los punzones.
- NaCMC + Primojel 4% no se comprimó, las tabletas no tienen dureza. Todas las formulaciones se adhieren un poco al punzón inferior.
- Gelatina + Poliplasdone XL 4% da tabletas que flotan durante la prueba de disolución.

#### 6.4.1 Dureza

límite: 14 - 18 USC

		Desintegrante								
		AcDiSol			Poliplasdone XL			Primojel		
		1%	2%	3%	2%	3%	4%	2%	4%	6%
Almidón 3% HR 7.5%		10.6		11.6	14.3		16.3	9.0	6.2	
Gelatina 3% HR 2-4%		16.3		11.7	17.5	15.6	16.7		15.1	15.9
NaCMC 1% HR 2-4%		14.5		10.6	14.3	14.5	15.2	15.8		
FVP N29/32 3% HR 2-4%		17.1		16.8	17.8	16.9	16.2		17.3	16.1

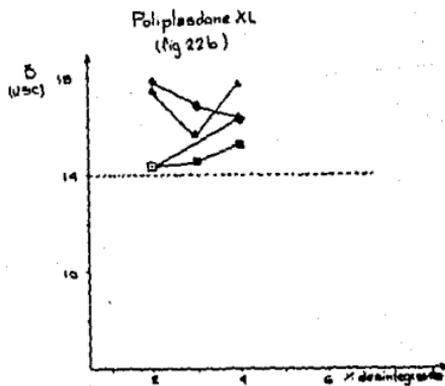
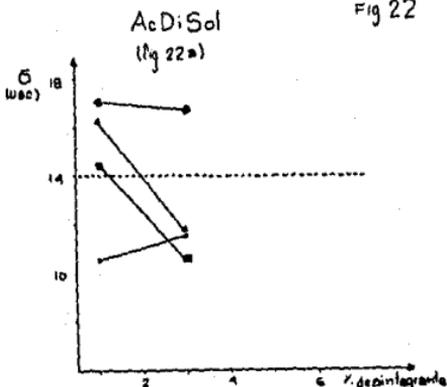
TABLA 11

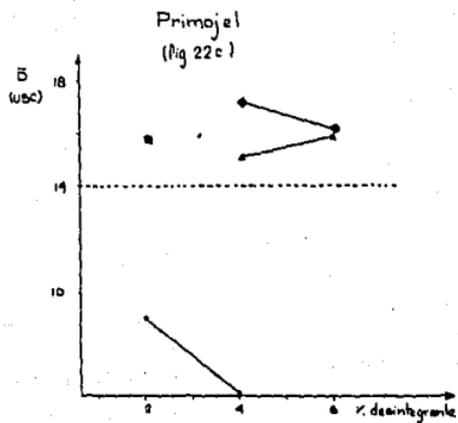
Fig 22 Interacción %desintegrante - tipo desintegrante  
DUREZA

Interacción % Desintegrante : tipo de desintegrante

DUREZA  
(5 vs % desintegrante)

Fig 22





- Clave:
- Almidón 3%
  - ◻ Gelatina 3%
  - Na CMC 1%
  - ◉ PVP K 29/32 3%

### 6.4.2 Friabilidad

límite:  $F < 0.6\%$

	Desintegrante								
	AcDiSol			Poliplasdone XL			Primojel		
	1%	2%	3%	2%	3%	4%	2%	4%	6%
Almidón 3% HR 7.5%	R		R	0.51	0.41	0.35	4.2	R	
Gelatina 3% HR 2-4%	0.36		0.47	0.30	0.41	0.34		0.23	0.29
NaCMC 1% HR 2-4%	0.41		0.73	0.51	0.58	0.58	0.43		
PVP K29/32 3% HR 2-4%	0.30		0.34	0.35	0.43	0.32		0.37	0.53

TABLA 12

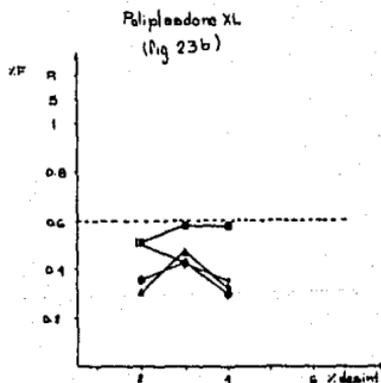
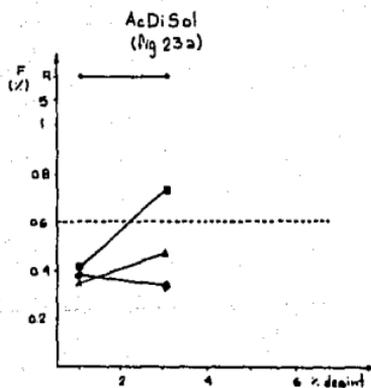
fig 23 Interacción %desintegrante - tipo desintegrante  
FRIABILIDAD

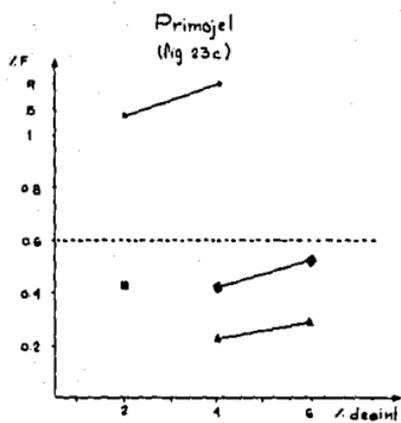
Interacción tipo de desinte grante : % desintegrante

FRIABILIDAD

(%F vs % desintegrante)

Fig 23





Clave : ● Almidón 3%  
 ■ Gelatina 3%  
 ▲ NaCMC 1%  
 ◆ PVPK 25/32 3%

### 6.4.3 Desintegración

límite: máximo 30 min

	Desintegrantes								
	AcDiSol			Poliplasdone XL			Primojel		
	1%	2%	3%	2%	3%	4%	2%	4%	6%
Almidón 3% HR 7.5%	9.50		7.50	10.00		5.00	9.50	6.45	
Gelatina 3% HR 2-4%	10.50		10.25	11.75	10.25	9.75	12.00	8.75	
NaCNC 1% HR 2-4%	8.50		7.25	7.45	5.25	5.00	10.00		
PVP K29/32 3% HR 2-4%	7.25		5.50	9.45	10.25	8.00		11.00	9.00

TABLA 13

Nota: Los números en negrilla indican las formulaciones a las que se les hara disolución.

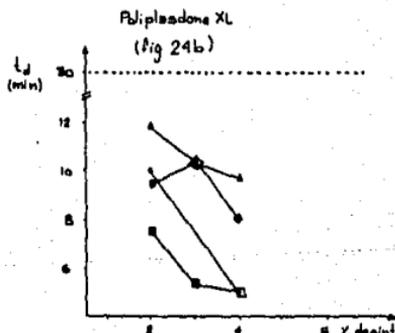
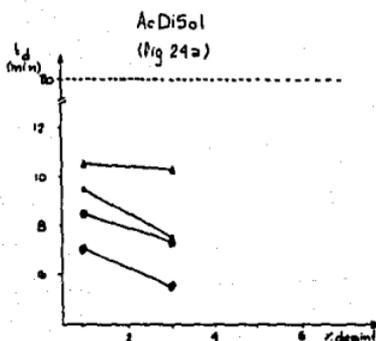
Fig 24 Interacción tipo desintegrante - %desintegrante tiempo de desintegración

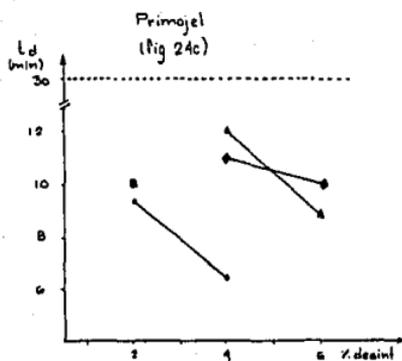
Interacción tipo de desintegrante: % de desintegrante

TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN

( $t_d$  vs %desintegrante)

Fig 24





- Clave:
- Almidón 3%
  - ▲ Gelatina 3%
  - NaCMC 1%
  - ◆ PVP K 29/32 3%

### 6.4.4 Disolución a 75 RPM

Límite: mínimo 75% en 45 minutos.

		desintegrantes									
		Ac Di Sol			PoliplasdoneXL			Primojel			
		1%	2%	3%	2%	3%	4%	2%	4%	6%	
Almidón 3% HR=7.5%	t75%				15.1		10.4				AP
					14.6		9.9				AI
	tcte				50		20				AP
					50		23				AI
	%Dis				87.4		88.4				AP
				91.0		93.3				AI	
Gelatina 3% HR=2 a 4%	t75%	17.0		20.6	26.4	14.7	27.4		20.9	19.4	AP
		16.9		19.7	25.5	16.8	27.4		20.2	19.6	AI
	tcte	30		35	50	35	50		40	35	AP
		35		35	50	35	50		40	35	AI
	%Dis	92.1		89.6	89.7	87.8	90.9		90.2	91.9	AP
	93.4		93.5	93.8	91.0	92.7		94.4	92.6	AI	
NaCMC 1% HR=2 a 4%	t75%	13.7		13.8	12.2	12.7	12.3	3.9			AP
		12.8		13.8	12.2	10.8	12.3	3.9			AI
	tcte	25		25	25	23	25	25			AP
		25		30	25	20	20	30			AI
	%Dis	90.8		92.6	90.5	86.6	86.8	5.8			AP
	96.5		96.9	96.2	97.8	92.1	2.4			AI	
PVP K29/32 3% HR=2 a 4%	t75%			13.7	14.9	17.5	13.5		15.6	15.8	AP
				16.4	13.4	15.8	17.4	13.1	16.0	14.5	AI
	tcte	30		25	30	35	25		30	25	AP
		30		25	30	35	25		30	25	AI
	%Dis	87.7		87.4	89.9	91.0	87.5		86.9	81.7	AP
	90.0		90.8	89.5	93.4	91.7		88.9	87.4	AI	

fig 25 Perfiles de disolución

tabla 14

fig 26 Perfil de disolución F 6C

fig 27 Perfil de disolución F 12C

fig 28 Perfil de disolución F 19C

fig 29 Perfil de disolución F 21C

fig 30 Interacción tipo de desintegrante-% desintegrante t75% AI

fig 31 Interacción tipo de desintegrante-% desintegrante t75% AP

fig 32 Interacción tipo de desintegrante-% desintegrante tcte

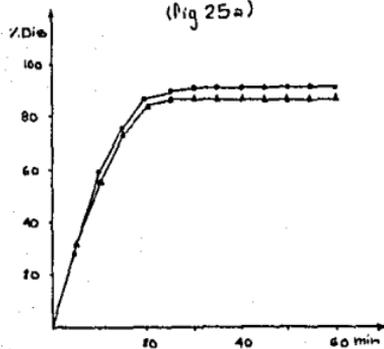
fig 33 Interacción tipo de desintegrante-%desintegrante %Dis

Perfiles de Disolución

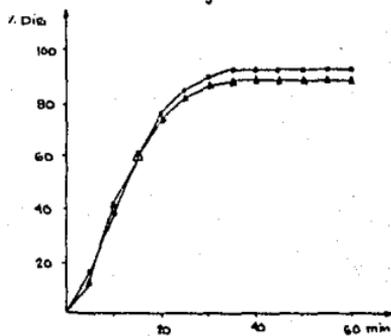
(% Dis vs t)

Fig 25

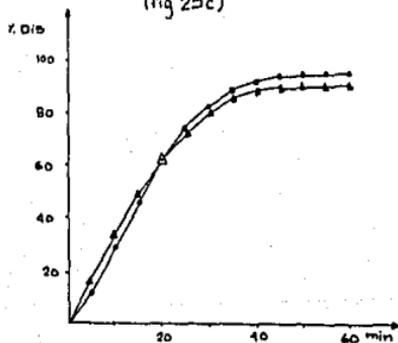
F. 3C  
(Fig 25a)



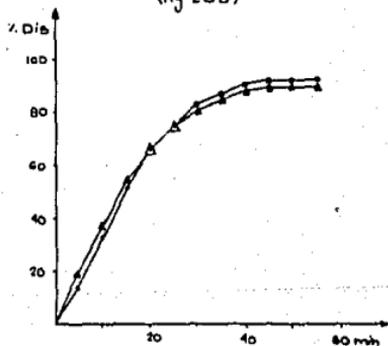
F. 7C  
(Fig 25b)



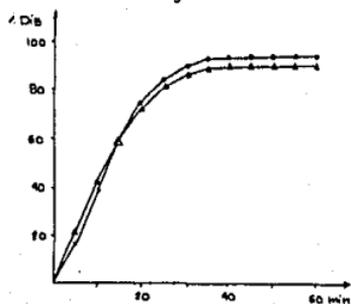
F. 8C  
(Fig 25c)



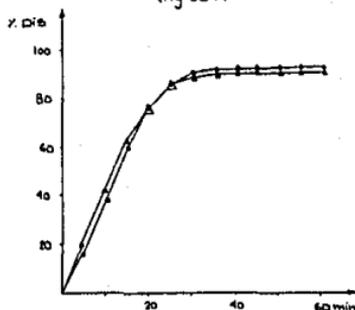
F. 9C  
(Fig 25d)



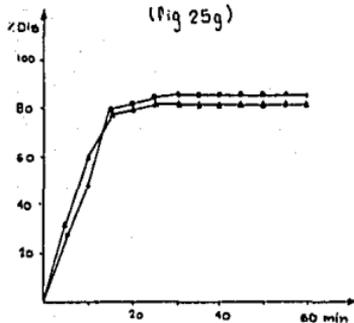
F. 10C  
(fig 25e)



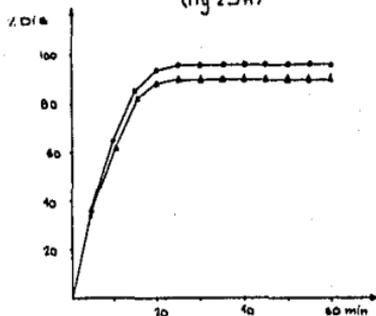
F. 11C  
(fig 25f)



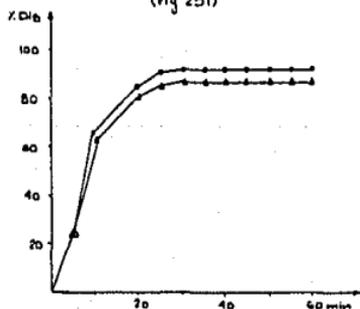
F. 13C  
(fig 25g)



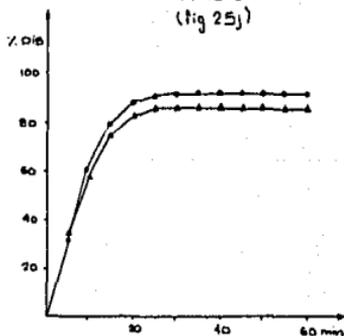
F. 14C  
(fig 25h)



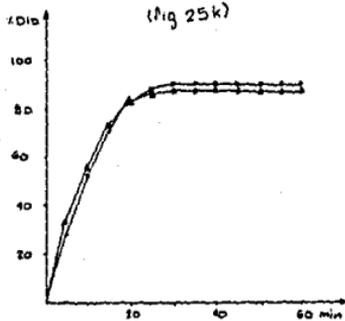
F. 15C  
(fig 25i)



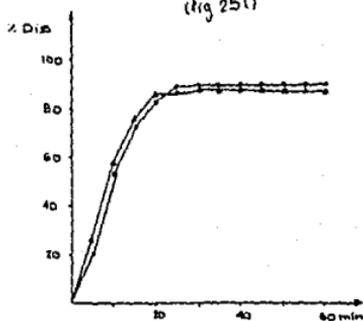
F. 16C  
(fig 25j)



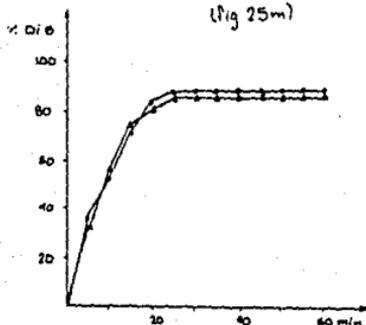
F. 18C  
(fig 25k)



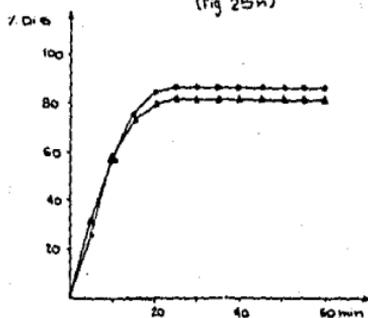
F. 20C  
(fig 25l)



F. 22C  
(fig 25m)



F. 23C  
(fig 25n)

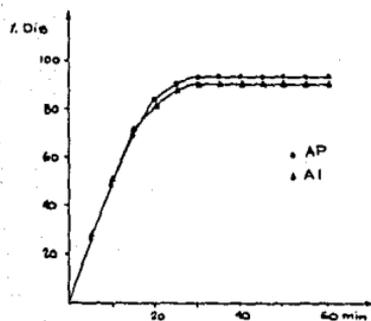


Clave: • AD  
▲ AI

Perfil de Dedución FGC

(% Dis vs t)

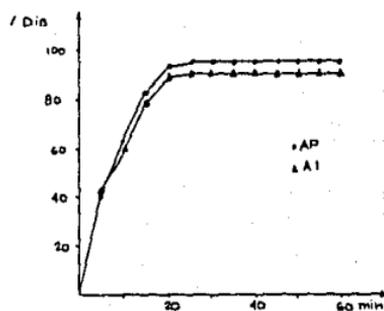
Fig 26



Perfil de Disolución F 12C

(% Dis vs t)

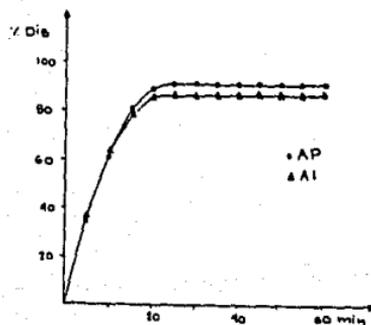
Fig 27



Perfil de Disolución F 19 C

(% Dis vs t)

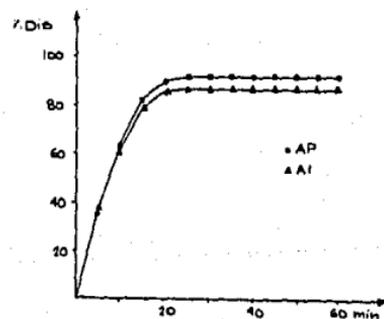
Fig 28



Perfil de Disolución F 21C

(% Dis vs t)

Fig 29

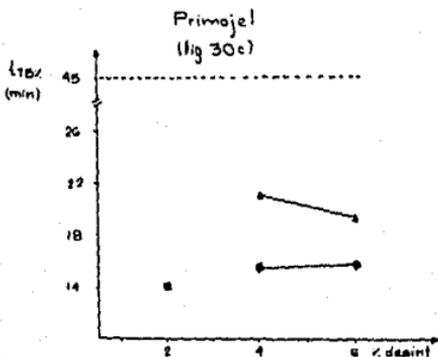
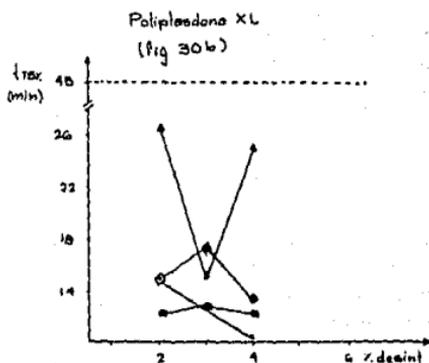
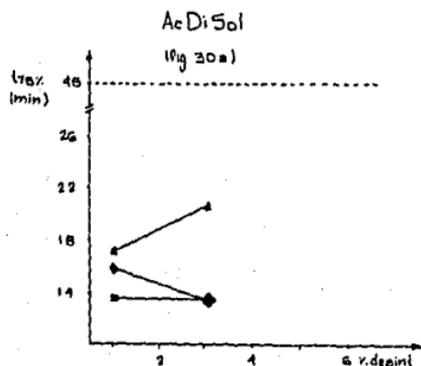


Interacción tipo de desintegrante : % desintegrante

$t_{75\%}$  del AI

( $t_{75\%}$  vs desint%)

Fig 30

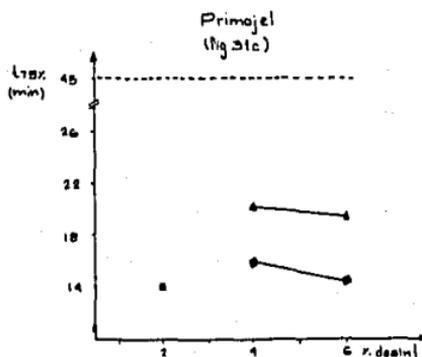
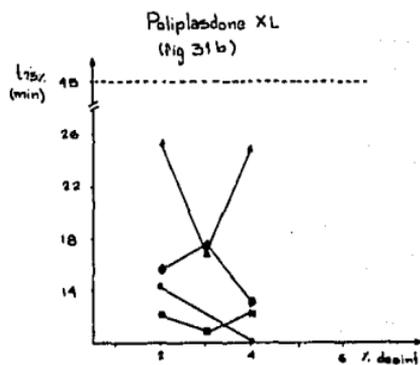
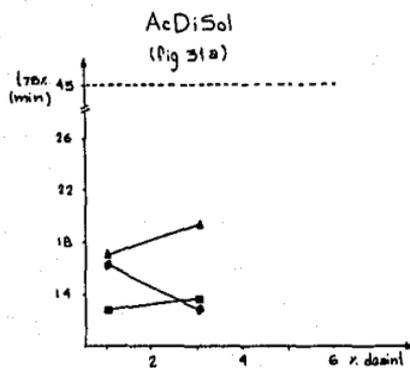


Clave: ● Almidón 3%  
▲ Gelatina 3%  
■ NaCMC 1%  
◆ PVPK 25/32 3%

Interacción tipo de desintegrante : % desintegrante

175% del AP  
(175% vs % desint.)

Fig 31



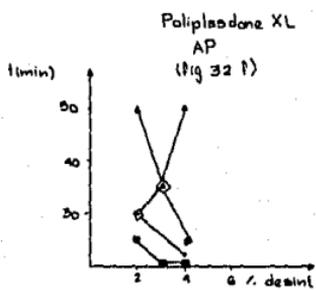
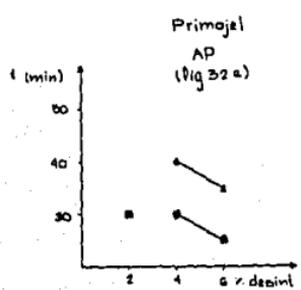
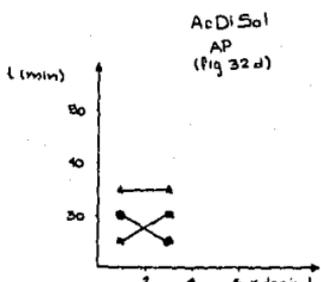
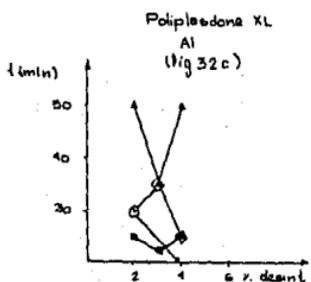
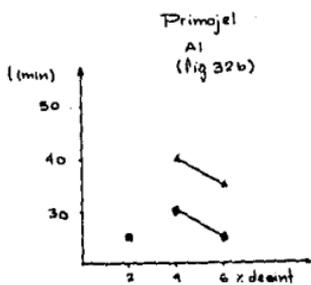
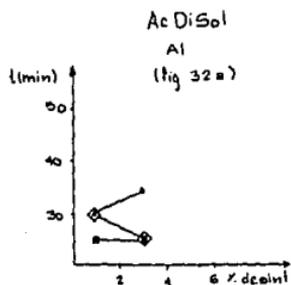
Clave: ● Almidón 3%  
▲ Gelatina 3%  
■ NaCMC 1%  
◆ PVP K 25/52 3%

Interacción tipo de desintegrante : % desintegrante

t<sub>cl</sub>

(clave % desint)

Fig 32



CLAVE :

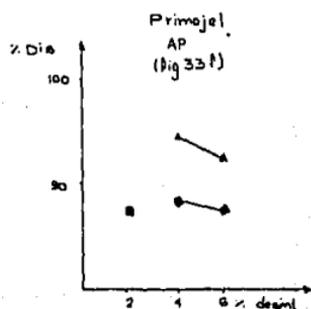
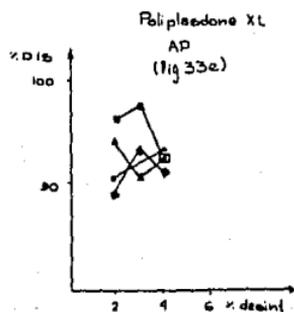
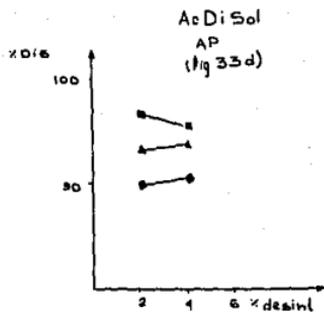
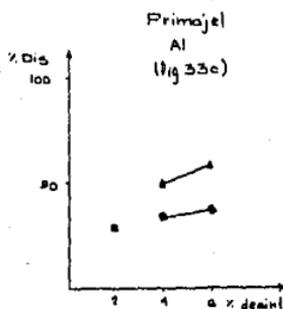
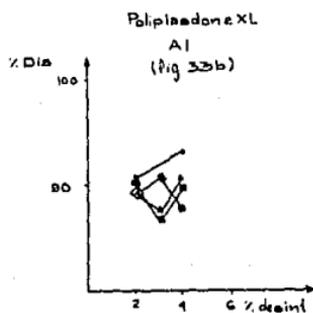
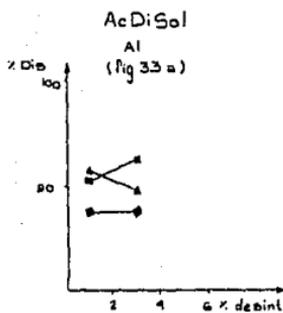
- Almidón 3%
- ▲ Gelatina 3%
- NaCMC 1%
- PVP K 25/32 3%

Interacción tipo de desintegrante: % desintegrante

% Disuelto

(% Dis vs % desintegrante)

Fig 33



Clave: ● Almidón 3%  
▲ Gelatina 3%  
■ NaCMC 1%  
◆ PVP K 29/32 3%

### 6.4.5 Disolución a 50 RPM

	75RPM			50 RPM			
	t75%	tcte	%Dis	t75%	tcte	Dis	
NaCMC 1% + AcDiSol 1 HR=2 a 4%	13.7	25	90.8	20.1	45	96.1	AI
	12.8	25	96.5	19.8	50	98.4	AP
PVP K29/32 3% + AcDiSol 3% HR=2 a 4%	13.7	25	87.4	19.9	35	85.1	AI
	13.4	25	90.8	20.9	45	88.3	AP
PVP K29/32 3% + Polipiasdone HR=2 a 4% XL 4%	13.5	25	87.5	21.1	35	84.6	AI
	16.1	35	91.7	21.4	50	89.7	AP
Gelatina 3% + AcDiSol 1% HR=2 a 4%	17.0	30	92.1	35.8	-	-	AI
	19.9	35	93.4	36.9	-	-	AP

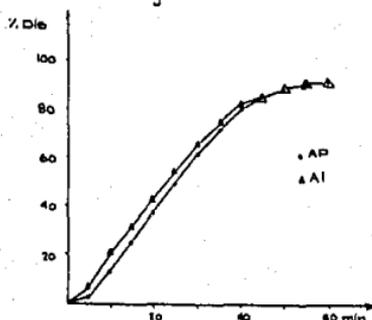
tabla 15

- fig 34 Perfil de disolución F 6C
- fig 35 Perfil de disolución F 12C
- fig 36 Perfil de disolución F 19C
- fig 37 Perfil de disolución F 21C
- fig 38 Efecto de la velocidad de agitación

Perfil de Disolución F 6C

(% Dis vs t)

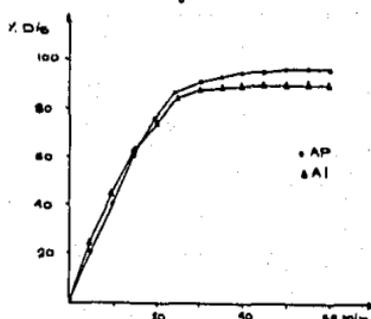
Fig 34



Perfil de Disolución F 12C

(% Dis vs t)

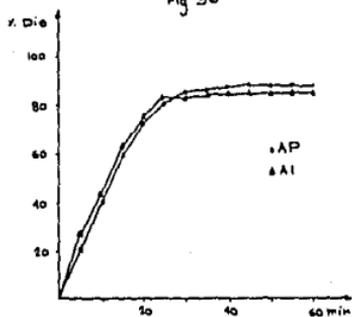
(Fig 35)



Perfil de Disolución F 19C

(% Dis vs t)

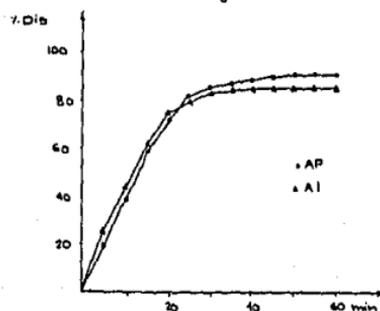
Fig 36



Perfil de Disolución F 21C

(% Dis vs t)

Fig 37

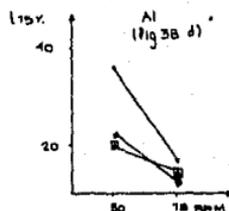
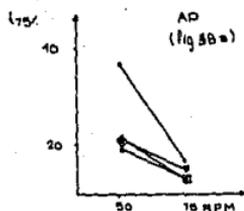


Efecto de la Velocidad de Agitación

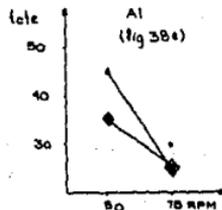
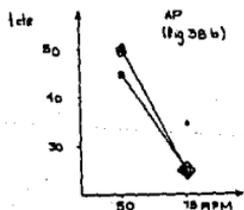
(Disolución a 50 RPM)

Fig 38

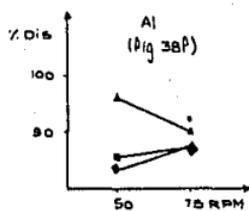
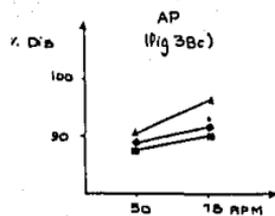
† 75% vs vel. agitación



† cte vs. vel. agitación



% Dis vs. vel. agitación



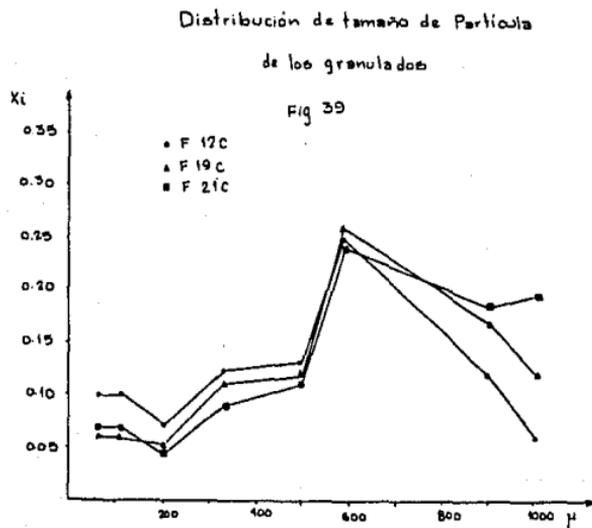
Clave :    ■ F 6C  
            ▲ F 12C  
            ● F 19C  
            ◆ F 21C

### 6.5 Caracterización de Granulados

	$\bar{X}$ $\mu$	$X_s$ $\mu$	$X_v$ $\mu$	$X_{vs}$ $\mu$	$X_w$ $\mu$	$d_a$ g/ml	$d_r$ g/ml	$d_t$ g/ml	P	EU	%C	$\xi$	UF g/seg
12C	482.07	9.35	2.75	0.24	0.26	0.71	0.68	1.44	0.71	0.58	11.12	58.87	81.33
19C	642.01	11.38	3.14	0.24	0.27	0.72	0.77	1.42	0.68	0.49	6.99	54.46	46.56
21C	678.22	11.70	3.12	0.22	0.24	0.70	0.77	1.42	0.73	0.51	8.99	52.43	36.20

tabla 16

fig 39 distribución de tamaño de partícula  
( $X_i$  vs  $\mu$ )



## 6.6 Envejecimiento Acelerado

La formulación 12C (NaCMC 1% + AcDiSol 1%) se elimina, debido a que se adhiere un poco al punzon inferior a pesar de que se le adicionó un 0.2% más de lubricante. Debido a esto, solo se trabajó con las formulaciones 19C (POP K29/32 3% + AcDiSol 3%) y 21C (POP K29/32 3% + Poliplasdone XL 4%).

### 6.6.1 Ensayo

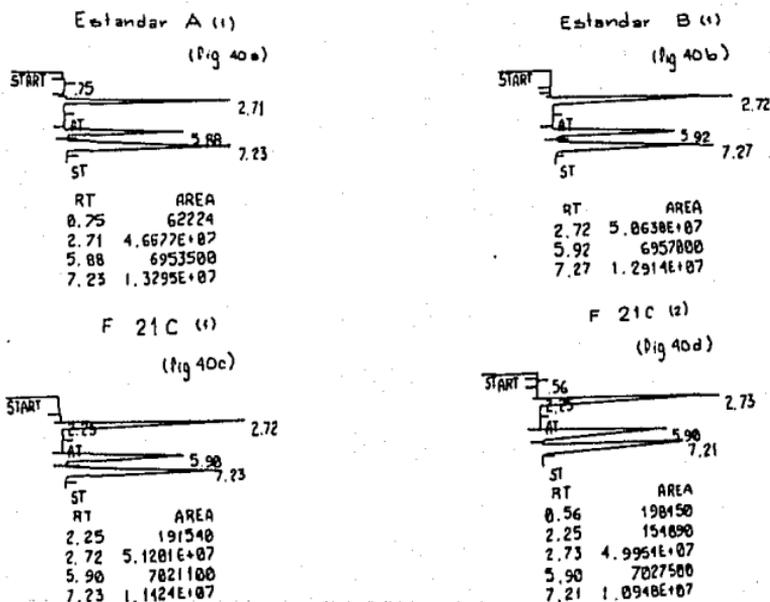
Formulación	%AI	%AP
19C	98.81	100.15
21C	97.67	98.11

tabla 17

fig 40 Cromatogramas

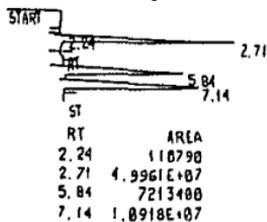
#### CROMATOGRAMAS

Fig 40



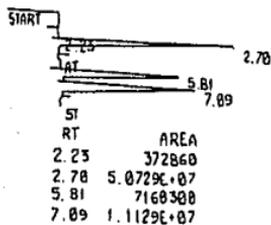
F 19 C (1)

(Fig 40a)



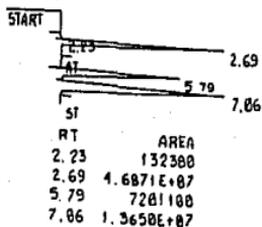
F 19 C (2)

(Fig 40 f)



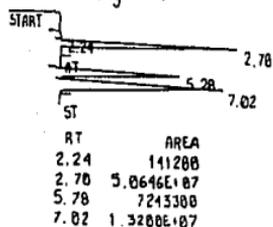
Estandar A (2)

(Fig 40 g)



Estandar B (2)

(Fig 40 h)



### 6.6.2 Variación de Peso

Límite: 685 a 715 mg

		T.A.						
		Blister			Nada			
		0	15	30	0	15	30	
%HR	31%	19C	702.6	705.5	700.7	702.6	703.8	699.9
		21C	701.4	699.1	700.9	701.4	700.9	701.5
	75%	19C	702.6	701.5	701.1	702.6	711.8	710.9
		21C	701.4	697.6	704.4	701.4	710.4	709.8
	95%	19C	702.6	709.5	705.9	702.6	712.3	716.2
		21C	701.4	700.0	706.3	701.4	723.7	724.9

		37 C						
		Blister			Nada			
		0	15	30	0	15	30	
%HR	31%	19C	702.6	697.1	700.7	702.6	699.8	698.6
		21C	701.4	704.8	703.4	701.4	700.3	698.4
	75%	19C	702.6	706.1	704.2	702.6	716.7	713.7
		21C	701.4	703.6	704.2	701.4	720.4	719.9
	95%	19C	702.6	712.4	713.7	702.6	741.5	760.7
		21C	701.4	705.6	705.0	701.4	740.2	-

tabla 18

fig 41 Efecto de HR-T-t  
VARIACION DE PESO

# Efecto de la HR:T:L

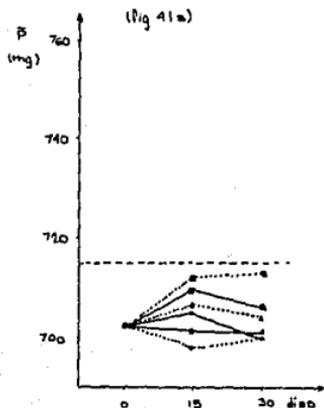
PE SO PROMEDIO

(P vs L)

Fig 41

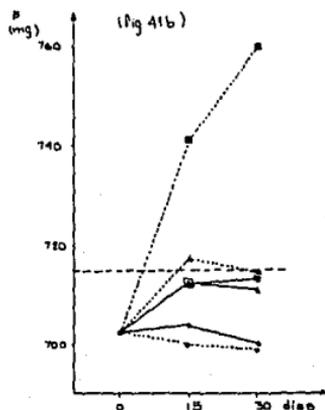
PVP K29/32 + AcDi Sol  
(con biotier)

(Fig 41a)



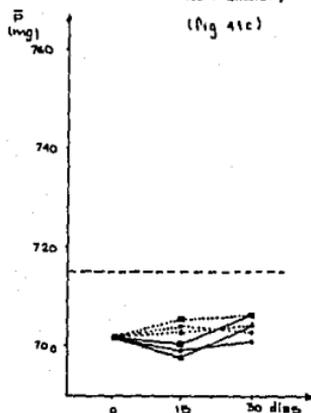
PVP K29/32 + AcDi Sol  
(sin biotier)

(Fig 41b)



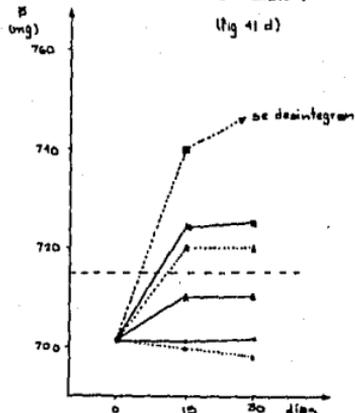
PVP K 29/32 + Polipledona XL  
(con biotier)

(Fig 41c)



PVP K 29/32 + Polipledona XL  
(sin biotier)

(Fig 41 d)



Clave: ● TA, 31% (-)  
○ 31°C, 21% (-)  
▲ TA, 75% (-)  
■ 31°C, 75% (-)

● TA, 95% (-)  
■ 31°C, 26% (-)

## 6.6.3 Dureza

Límite: 14-18 USC

		T.A.						
		Blister			Nada			
		0	15	30	0	15	30	
xHR	31%	19C	17.6	20.4	20.4	17.6	20.3	20.6
		21C	17.3	15.8	15.4	17.3	13.4	13.4
	75%	19C	17.6	18.0	18.9	17.6	12.2	12.8
		21C	17.3	8.8	9.0	17.3	6.0	5.8
	95%	19C	17.6	16.7	15.1	17.6	7.9	7.5
		21C	17.3	7.4	7.0	17.3	4.2	4.4

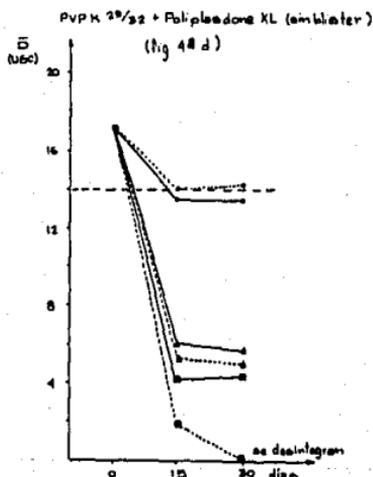
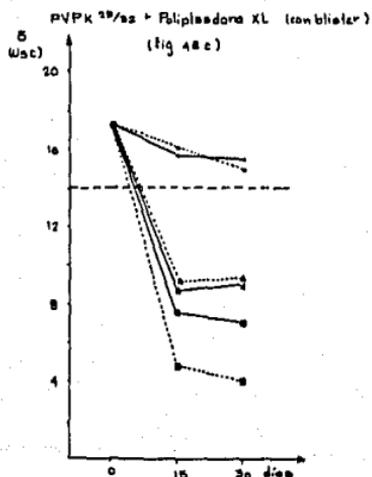
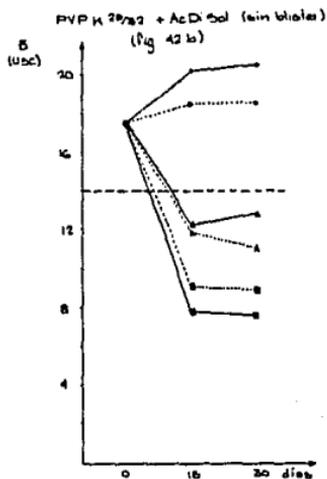
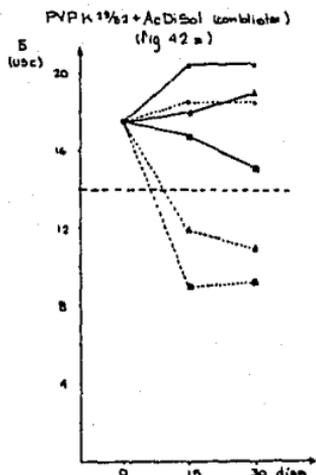
		37 C						
		Blister			Nada			
		0	15	30	0	15	30	
xHR	31%	19C	17.6	18.5	18.5	17.6	20.0	20.6
		21C	17.3	15.9	15.0	17.3	14.0	14.3
	75%	19C	17.6	12.1	11.0	17.6	9.5	10.0
		21C	17.3	9.2	9.3	17.3	5.3	4.9
	95%	19C	17.6	9.1	9.2	17.6	3.8	1.6
		21C	17.3	4.8	4.1	17.3	1.9	-

tabla 19

fig 42 Efecto de HR-T-t  
DUREZA

Efecto de la HR:T:1

DUREZA  
(D val)  
Fig 42



Clave: • TA, 31% (-)      ■ TA, 95% (-)  
• STC, 31% (-)      ■ STC, 95% (-)  
▲ TA, 75% (-)      ▲ STC, 75% (-)

## 6.6.4 Altura

Unidades: mm

		T.A.						
		Blister			Nada			
		0	15	30	0	15	30	
%HR	31%	19C	5.31	5.30	5.28	5.31	5.30	5.28
		21C	5.40	5.40	5.44	5.40	5.54	5.54
	75%	19C	5.31	5.31	5.31	5.31	5.34	5.34
		21C	5.40	5.46	5.46	5.40	5.74	5.74
	95%	19C	5.31	5.30	5.31	5.31	5.41	5.38
		21C	5.40	5.59	5.39	5.40	5.92	5.94

		37 C						
		Blister			Nada			
		0	15	30	0	15	30	
%HR	31%	19C	5.31	5.29	5.27	5.31	5.27	5.28
		21C	5.40	5.41	5.41	5.40	5.66	5.65
	75%	19C	5.31	5.29	5.39	5.31	5.34	5.28
		21C	5.40	5.54	5.54	5.40	5.66	5.67
	95%	19C	5.31	5.30	5.46	5.31	5.28	5.76
		21C	5.40	5.76	5.79	5.40	6.10	-

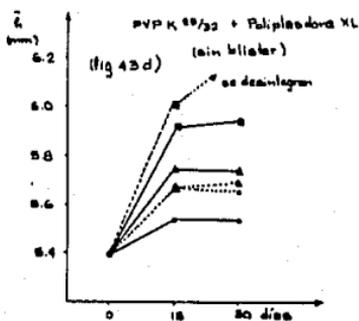
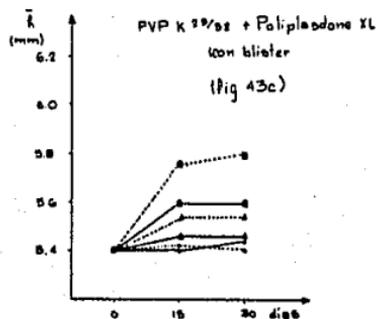
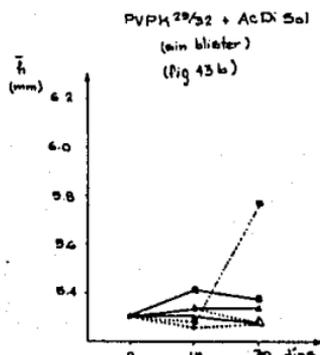
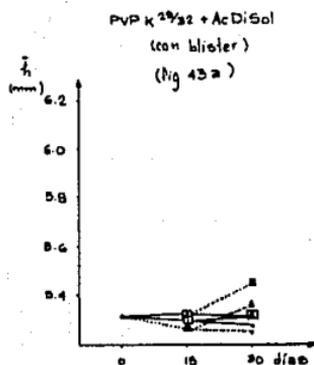
tabla 20

fig 43 Efecto de HR-T-t  
ALTURA

# Efecto de la HR : T : t

ALTURA  
(h. vs t)

Fig 43



- Clave :
- TA, 31% (-)
  - STC, 31% (-)
  - ▲ TA, 75% (-)
  - △ STC, 75% (-)
  - TA, 95% (-)
  - STC, 95% (-)

### 6.6.5 Friabilidad

Límite: F(0.6%)

			T.A.					
			Blister			Nada		
			0	15	30	0	15	30
%HR	31%	19C	0.38	0.38	0.34	0.38	0.24	0.20
		21C	0.44	0.48	0.48	0.44	0.57	0.62
	75%	19C	0.38	0.51	0.50	0.38	0.67	0.65
		21C	0.44	0.76	0.78	0.44	1.69	1.66
	95%	19C	0.38	0.53	0.55	0.38	1.10	1.24
		21C	0.44	1.01	1.01	0.44	R	R

			37 C					
			Blister			Nada		
			0	15	30	0	15	30
%HR	31%	19C	0.38	0.42	0.43	0.38	0.36	0.32
		21C	0.44	0.45	0.48	0.44	0.72	0.79
	75%	19C	0.38	0.59	0.61	0.38	1.28	1.33
		21C	0.44	1.44	1.02	0.44	R	R
	95%	19C	0.38	0.60	0.65	0.38	1.96	R
		21C	0.44	R	R	0.44	R	-

tabla 21

fig 44 Efecto de HR-T-t  
FRIABILIDAD

Interacción ZHR:T<sub>2</sub>L

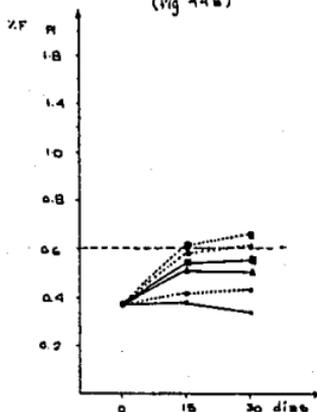
FRIABILIDAD

(x.F vs t)

Fig 44

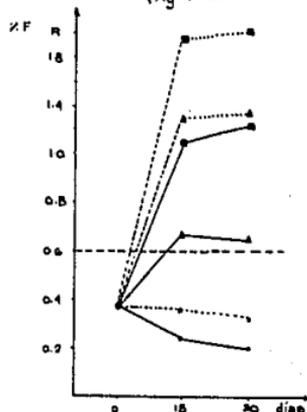
PVP K29/32 + AcDi Sol (con bioler)

(Fig 44a)



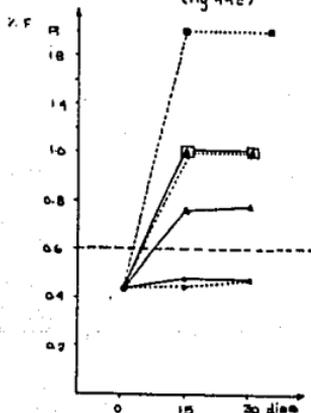
PVP K29/32 + AcDi Sol (sin bioler)

(Fig 44b)



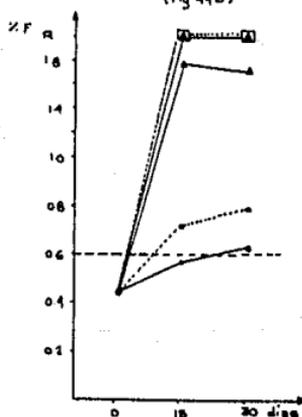
PVP K29/32 + Polipresdone XL (con bioler)

(Fig 44c)



PVP K29/32 + Polipresdone XL (sin bioler)

(Fig 44d)



Clave: ● TA, 31% (-)  
○ ST, 31% (- - -)  
▲ TA, 75% (-)

▲ ST, 75% (- - -)  
■ TA, 95% (-)  
■ ST, 95% (- - -)

### 6.6.6 Tiempo de Desintegración

Límite: máximo 30 min

		T.A.						
		Blister			Nada			
		0	15	30	0	15	30	
%HR	31%	19C	6.5	7.5	8.0	6.5	8.0	8.0
		21C	8.5	10.0	10.0	8.5	9.0	9.5
	75%	19C	6.5	8.5	8.0	6.5	8.0	8.5
		21C	8.5	10.0	10.5	8.5	9.0	8.5
	95%	19C	6.5	9.0	8.5	6.5	8.0	8.0
		21C	8.5	18.0	18.0	8.5	19.0	18.5

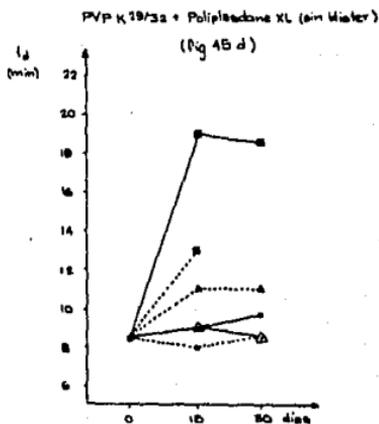
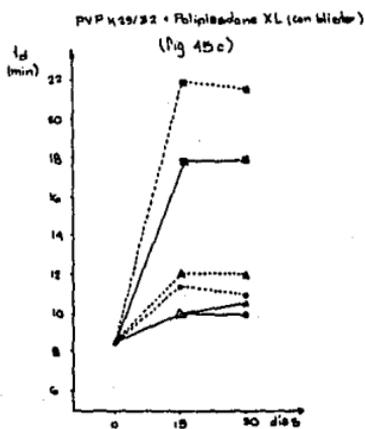
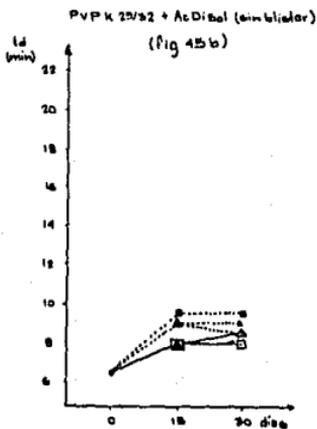
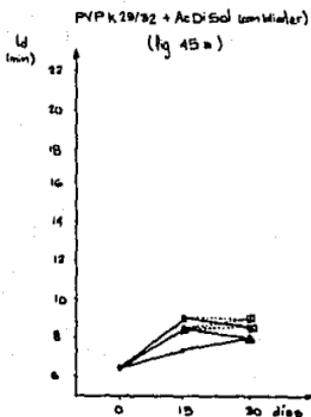
		37 C						
		Blister			Nada			
		0	15	30	0	15	30	
%HR	31%	19C	6.5	8.5	8.5	6.5	9.0	8.5
		21C	8.5	11.5	11.0	8.5	8.0	8.5
	75%	19C	6.5	8.5	9.0	6.5	9.0	9.0
		21C	8.5	12.0	12.0	8.5	11.0	11.0
	95%	19C	6.5	9.0	9.0	6.5	9.5	9.5
		21C	8.5	22.0	21.5	8.5	13.5	-

tabla 22

fig 45 Efecto de HR-T-t  
TIEMPO DE DESINTEGRACION

Efecto XHR: T:L  
 TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN  
 ( $t_d$  vs t)

Fig 45



- Clave:
- TA, 51% (-)
  - 37°C, 51% (-)
  - ▲ TA, 75% (-)
  - ▲ 37°C, 75% (-)
  - TA, 95% (-)
  - 37°C, 95% (-)

## 6.6.7 Disolución

Límite: mínimo 75% en 45 min

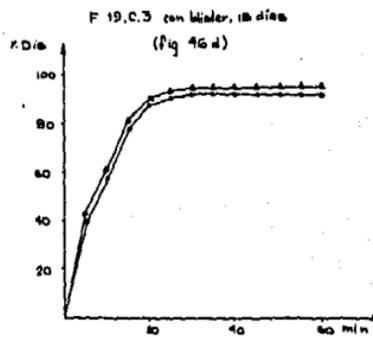
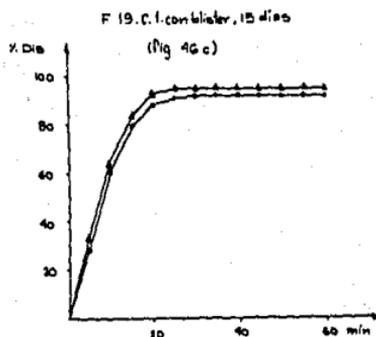
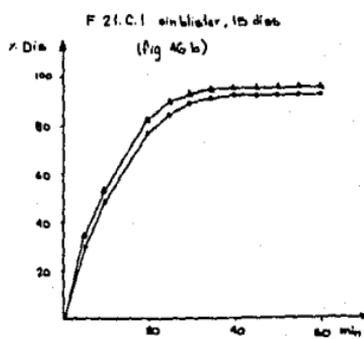
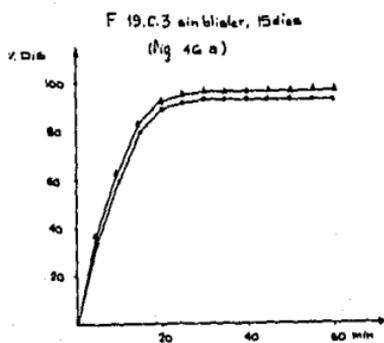
		T.A.						37 C							
		blister			nada			blister			nada				
		0	15	30	0	15	30	0	15	30	0	15	30		
31% HR	19C	t75%	13.7	12.8		13.7	14.6		13.7	13.4		13.7		14.6	AI
			13.4	13.8		13.4	15.7		13.4	14.2		13.4		13.8	AP
		tcte	30	30		30	30		30	30		30		30	AI
			30	30		30	30		30	30		30		30	AP
		%Dis	95.3	95.4		95.3	96.0		95.3	95.0		95.3		95.3	AI
			93.0	91.2		93.0	93.3		93.0	93.8		93.0		91.7	AP
	21C	t75%	16.1	16.2		16.1	17.5		16.1		16.4	16.1		16.5	AI
			18.4	17.4		18.4	20.1		18.4		18.6	18.4		18.3	AP
		tcte	40	40		40	40		40		40	40		45	AI
			40	45		40	40		40		45	40		45	AP
		%Dis	96.0	96.2		96.0	95.7		96.0		96.3	96.0		96.6	AI
			93.9	94.3		93.9	91.8		93.9		93.3	93.9		93.4	AP
95% HR	19C	t75%	13.7	13.5		13.7	13.2		13.7		13.6	13.7		13.0	AI
			13.4	14.1		13.4	13.8		13.4	14.4		13.4		14.3	AP
		tcte	30	30		30	30		30	30		30		30	AI
			30	30		30	30		30	30		30		30	AP
		%Dis	95.3	94.4		95.3	95.6		95.3	96.2		95.3		95.4	AI
			93.0	91.9		93.0	92.7		93.0	93.4		93.0		91.9	AP
	21C	t75%	16.1	18.6		16.1	18.3		16.1	19.0		16.1	16.5		AI
			18.4	19.9		18.4	19.5		18.4	20.1		18.4	18.0		AP
		tcte	40	45		40	45		40	55		40	45		AI
			40	50		40	50		40	55		40	45		AP
		%Dis	96.0	97.1		96.0	96.2		96.0	95.3		96.0	96.4		AI
			93.9	94.8		93.9	95.0		93.9	94.2		93.9	94.5		AP

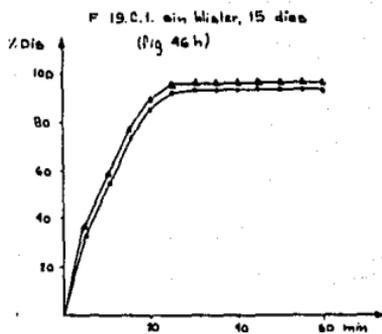
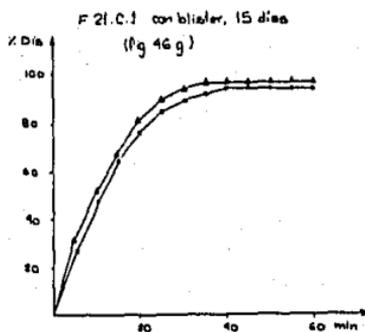
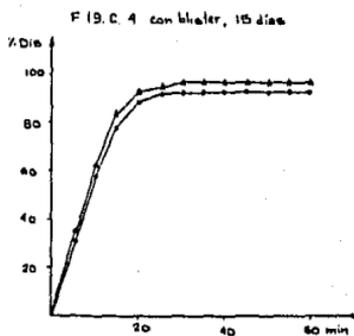
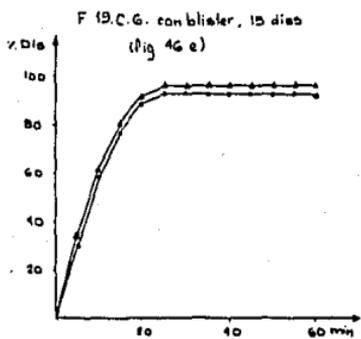
tabla 23

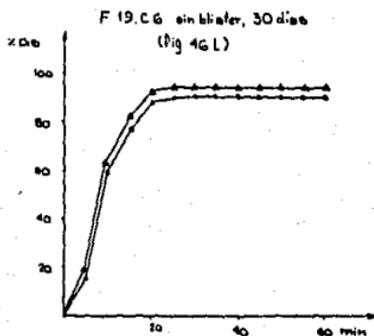
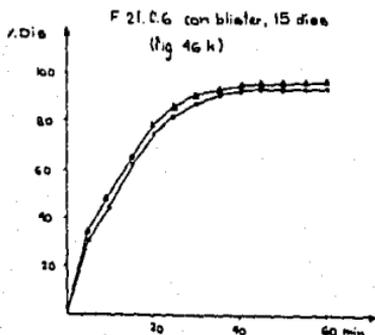
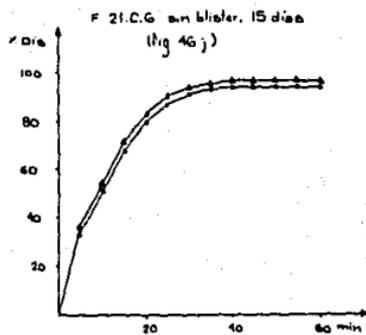
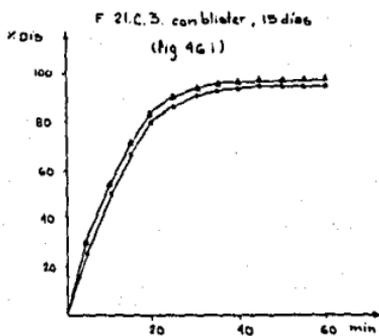
fig 46 Perfiles de Disolución  
(% Dis vs t)

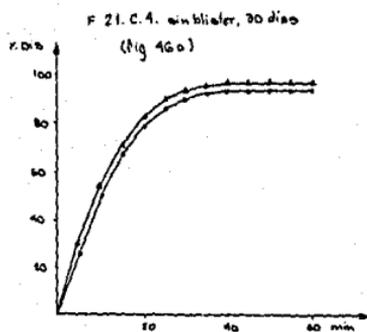
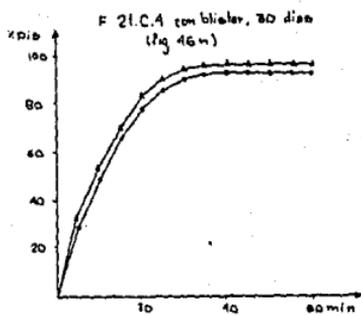
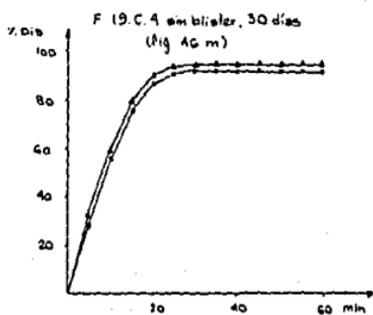
Perfiles de Disolución  
(% Dis vs t)

Fig 46









Clave :   • AP  
          ▲ A1

## CUADRO DE ABREVIATURAS

D	=	Dureza
%HR	=	Por ciento de Humedad Relativa
%F	=	Por ciento de Friabilidad
td	=	Tiempo de Desintegración
t75%	=	Tiempo en el cual se desintegra el 75 por ciento del Principio Activo
AI	=	Antiinflamatorio
AP	=	Antipirético
%Dis	=	Por ciento Disuelto a los 60 minutos
tcte	=	Tiempo despues del cual el por ciento disuelto se mantiene constante
TA	=	Temperatura Ambiente

## 7. ANALISIS DE RESULTADOS

### 7.1 Caracterización de los Principios Activos

Observamos que la densidad aparente de ambos principios activos es muy parecida, esto es importante porque nos indica que a la hora de mezclarlos va a ser muy difícil que se presente segregación. Las propiedades de flujo son buenas.

### 7.2 Matriz 'A'

#### 7.2.1 Dureza (D) (fig.2)

Con cualquier concentración de aglutinante y desintegrante la dureza (D) aumenta al aumentar el porcentaje de humedad relativa (%HR).

Con 2% de almidón (fig.2a) la dureza (D) disminuye al aumentar el porcentaje de desintegrante.

Con 3% y 4% de almidón (figs. 2b y 2c) la dureza (D) aumenta al aumentar el porcentaje de desintegrante.

Las formulaciones con Dureza (D)  $\geq 14$  USC son:

1A, 2A, 4A, 6A, 8A, 13A y 15A.

#### 7.2.2 Friabilidad (F) (fig. 3)

Con cualquier concentración de aglutinante y desintegrante el porcentaje de friabilidad (%F) disminuye al aumentar el porcentaje de humedad relativa (%HR).

Al aumentar el porcentaje de desintegrante, el porcentaje de friabilidad (%F) disminuye.

Las formulaciones con porcentaje de friabilidad (%F)  $\leq 0.6\%$  son:

6A, 13A, 14A, 15A

### 7.2.3 Tiempo de desintegración (td) (fig. 4)

Al aumentar el porciento de desintegrante, el tiempo de desintegración (td) disminuye.

El tiempo de desintegración (td) no se ve afectado por la humedad relativa del granulado.

Todas las formulaciones están dentro del límite, se desintegran en menos de 30 minutos.

Las formulaciones a las que se les hizo disolución fueron: 13A, 14A, 15A. A las formulaciones 1A, 2A, 4A y 8A no, porque tienen porciento de friabilidad (%F) alto y la 6A tampoco porque a pesar de que su dureza (D) y el porciento de friabilidad (%F) están dentro del límite, su tiempo de desintegración (td) es alto con respecto a las formulaciones 13A, 14A y 15A.

## 7.3 Matriz 'B'

### 7.3.1 Dureza (D) (fig. 5)

Al utilizar PVP K85/90 (fig 5a) observamos:

- a. con 1% : al aumentar el porciento de humedad relativa (%HR), la dureza (D) aumenta.
- b. con 3% : al aumentar el porciento de humedad relativa (%HR), la dureza (D) disminuye y el flujo se hace mas difícil.

Cuando usamos gelatina (fig. 5b) y PVP K29/32 (fig. 5d), un aumento en el porcentaje (%) de estos hace que la dureza (D) aumente pero, al aumentar el porciento de humedad relativa (%HR) la dureza (D) disminuye. Este efecto es más marcado al utilizar 3% de aglutinante.

Si utilizamos NaCMC (fig. 5c) la dureza (D) casi no aumenta

al aumentar el porcentaje de aglutinante.

Las formulaciones con dureza (D)  $\geq$  14 USC son:

5B, 7B, 17B, 19B, 21B, 23B, 24B.

### 7.3.2 Friabilidad (F) (fig. 6)

Al utilizar PVP K85/90 (fig. 6a), el porcentaje de friabilidad (%F) aumenta al aumentar el porcentaje de humedad relativa (%HR) y la concentración de aglutinante.

Cuando utilizamos gelatina (fig. 6b) y PVP K29/32 (fig. 6d) se observó que:

- a. Con 1%, el porcentaje de friabilidad (%F) disminuye al aumentar el porcentaje de humedad relativa (%HR).
- b. Con 3%, el porcentaje de friabilidad (%F) aumenta al aumentar el porcentaje de humedad relativa (%HR).

Con NaCMC (fig. 6c) se observa que al aumentar el porcentaje (%) de aglutinante, el porcentaje de friabilidad (%F) disminuye.

Las formulaciones con porcentaje de friabilidad (%F)  $\leq$  de 0.6% son:

5B, 6B, 7B, 11B, 17B, 19B, 22B, 23B, 24B Y 25B.

### 7.3.3 Tiempo de Desintegración (td) (fig. 7)

Se observó que al aumentar el porcentaje (%) de aglutinante, el tiempo de desintegración (td) aumenta.

También se observó que el porcentaje de humedad relativa (%HR) no afecta el tiempo de desintegración (td).

Todas las formulaciones tienen tiempo de desintegración (td) menores a 30 minutos.

Las tabletas con PVP K85/90 se descartan por tener aspecto desagradable.

De las formulaciones con gelatina, se eligieron la 5B, 11B y 17B por tener por ciento de friabilidad (%F) bajo, dureza (D) alta, tiempo de desintegración (td) bajos y por ciento de humedad relativa (%HR) bajo. La 6B no se eligió por tener por ciento de humedad relativa (%HR) alto.

De las que contiene NaCMC se eligieron las formulaciones 7B y 9B por las razones antes mencionadas.

Con PVP K29/32 se eligieron la 24B y 23B pero se descartaron la 21B por tener por ciento de friabilidad (%F) alto (>0.6%) y la 22B y 25B por tener por ciento de humedad relativa (%HR) alto.

Por lo cual, se les hará disolución a las formulaciones 5B, 7B, 11B, 17B, 19B, 23B y 24B.

### 7.3.4 Disolución a 75 rpm (figs. 13 a 16)

#### 7.3.4.1 t75% (figs. 13 y 14)

Cuando usamos almidón, el t75% del antiinflamatorio (AI) (fig. 13a) aumenta al aumentar el por ciento (%) de aglutinante; mientras que el t75% del antipirético (AP) (fig. 14a) no se ve afectado. El por ciento de humedad relativa (%HR) no afecta el t75%.

Al aumentar el por ciento (%) de gelatina, el t75% del antiinflamatorio (AI) (fig. 13b) disminuye y el del antipirético (AP) (fig. 14b) es constante. Al aumentar el por ciento de humedad relativa (%HR), el t75% aumenta.

Cuando aumentamos el por ciento (%) de NaCMC el t75% del antiinflamatorio (AI) (fig. 13c) y el del antipirético (AP) (fig. 14c) aumenta.

El t75% del antiinflamatorio (AI) (fig. 13d) y el del antipirético (AP) (fig. 14d) no se ven afectados ni por el por ciento

(%) de PVP K29/32, ni por el porcentaje de humedad relativa (%HR).

Todos los resultados están dentro del límite.

Almidón: t75% 13A < 15A < 14A para el antipirético (AP)

t75% 13A < 14A < 15A para el antiinflamatorio (AI)

Gelatina: t75% 5B < 17B < 11B para el antipirético (AP)

t75% 17B < 5B < 11B para el antiinflamatorio (AI)

NaCMC: t75% 7B < 19B para el antipirético (AP) y el antiinflamatorio (AI)

PVP K29/32: t75% 24B < 23B para el antipirético (AP)

t75% 24B = 23B para el antiinflamatorio (AI)

#### 7.3.4.2 t constante (tcte) (fig. 15)

Con almidón y PVP K29/32, al aumentar el porcentaje (%) de aglutinante el tcte del antiinflamatorio (AI) (figs. 15a y 15g) disminuye, mientras que el del antipirético (AP) (figs. 15b y 15h) se mantiene constante.

Al aumentar el porcentaje (%) de gelatina y NaCMC, el tcte del antiinflamatorio (AI) (figs. 15c y 15e) y el del antipirético (AP) (figs. 15d y 15f) aumenta.

Almidón: tcte. 13A > 14A = 15A para el antiinflamatorio (AI)

tcte. 13A = 14A = 15A para el antipirético (AP)

Gelatina: tcte. 17B = 5B < 11B para el antiinflamatorio (AI) y el antipirético (AP)

NaCMC: tcte. 7B < 19B para el antiinflamatorio (AI) y el antipirético (AP)

PVP K29/32: tcte 24B < 23B para el antiinflamatorio (AI) y el antipirético (AP)

### 7.3.4.3 Porcentaje Disuelto (%Dis) (fig. 16)

La humedad del granulado no afecta el porcentaje disuelto.

Cuando usamos almidón, el porcentaje disuelto del antiinflamatorio (fig. 16a) disminuye y el del antipirético (fig. 16b) aumenta, al aumentar el porcentaje de aglutinante.

Al aumentar el porcentaje de gelatina y NaCMC, el porcentaje disuelto (%Dis) del antiinflamatorio (AI) (fig. 16c y 16e) aumenta, y el del antipirético (AP) (figs. 16d y 16f) disminuye.

Con PVP K29/32, el porcentaje disuelto (%Dis) del antiinflamatorio (AI) (fig. 16g) aumenta y el del antipirético (AP) (fig. 16h) disminuye ligeramente, al aumentar el porcentaje de aglutinante.

Almidón: % Dis. 14A < 13A < 15A para el antipirético (AP)

% Dis. 15A < 14A < 13A para el antiinflamatorio (AI)

Gelatina: % Dis. 11B < 17B < 5B para el antipirético (AP)

% Dis. 5B < 11B < 17B para el antiinflamatorio (AI)

NaCMC: % Dis. 19B < 17B para el antipirético (AP)

% Dis. 7B < 19B para el antiinflamatorio (AI)

PVP K29/32 % Dis. 24B < 23B para el antiinflamatorio (AI) y el antipirético (AP)

#### En resumen:

Almidón: D 13A = 15A > 14A

%F 13A = 15A < 14A

td 13A = 14A < 15A

t75% AI 13A > 14A = 15A

AP 13A = 14A = 15A

tcte. AI 13A > 14A = 15A

AP 13A = 14A = 15A

Por lo tanto, la mejor formulación es la 13A, por que tiene: dureza alta, porcentaje de friabilidad, tiempo de desintegración, t75% y tcte bajos y porcentaje disuelto alto disuelto alto.

% Dis. AI 15A < 14A < 13A

AP 14A < 13A < 15A

Gelatina : D 17B > 5B > 11B

%F 17B < 11B < 5B

td 5B < 11B < 17B

t75% AI 17B < 5B < 11B

AP 5B < 17B < 11B

tcte. AI y AP

17B = 5B < 11B

% Dis. AI 17B > 11B > 5B

AP 5B > 17B > 11B

NaCMC: D 7B = 19B

%F 19B < 7B

td 7B < 19 B

t75% AI y AP

7B < 19B

tcte. AI y AP

7B < 19B

% Dis. AI 19B > 7B

AP 19B > 7B

PVP K29/32: D 24B > 23B

%F 24B < 23B

td 23B < 24B

Por lo tanto, la mejor formulación es la 17B, por que tiene:

Dureza (D) alta

Porcentaje de friabilidad (%F)

Tiempo de desintegración (td),

t75%, tcte bajos y

Porcentaje de disolución (%Dis) alto

Además tiene porcentaje de humedad relativa (%HR) bajo (3%)

Las dos formulaciones no difieren mucho en sus valores, pero los de la 7B son un poco mejores que los de la 19B. Por lo tanto la mejor formulación es la 7B.

Por lo tanto, la mejor formulación es la 24B, además tiene porcentaje de humedad relativa (%HR) bajo (3%).

t75% AI 24B = 23B

AP 24B < 23B

tcte. AI y AP

24B < 23B

% Dis. AI y AP

23B > 24B

Las formulaciones 13A, 7B, 17B y 24B se sometieron a una prueba de disolución más rigurosa, la velocidad de agitación fué de 50 rpm. Esto fué con el fin de ver si en condiciones adversas estas formulaciones aún funcionan.

### 7.3.5 Disolución a 50 rpm (fig. 21)

#### 7.3.5.1 t75%

Con almidón (fig. 21a) y NaCMC (fig. 21c), el t75% disminuye al aumentar la velocidad de agitación; con gelatina (fig. 21b) el t75% del antiinflamatorio (AI) disminuye y el del antipirético (AP) aumenta; y con PVP K29/32 (fig. 21d) el t75% del antiinflamatorio (AI) aumenta ligeramente y el del antipirético (AP) disminuye.

#### 7.3.5.2 t constante (tcte)

Con almidón (fig. 21e), NaCMC (fig. 21g) y PVP K29/32 (fig. 21h), el t constante disminuye al aumentar la velocidad de agitación; mientras que con gelatina (fig. 21f) la velocidad de agitación no modifica el t constante (tcte).

#### 7.3.5.3 Porcentaje disuelto (%Dis)

Con almidón (fig. 21i) y gelatina (fig. 21j) el porcentaje disuelto (%Dis) disminuye al aumentar la velocidad de agitación; pero con NaCMC (fig. 21k) y PVP K29/32 (fig. 21l) el porcentaje disuelto

(%Dis) no varía de manera significativa.

De esta prueba de disolución podemos darnos cuenta que las cuatro formulaciones elegidas son buenas, ya que aun en condiciones drásticas los resultados obtenidos están dentro del límite.

#### 7.4 Matriz 'C'

##### 7.4.1 Dureza (D) (fig. 22)

Un aumento en el porcentaje de AcDiSol (fig. 22a) provoca que la dureza (D) disminuya al utilizar gelatina y NaCMC, aumenta con almidón y se mantiene constante con PVP K29/32.

Cuando usamos primojel (fig. 22c), al aumentar su concentración la dureza (D) disminuye cuando el agente aglutinante es almidón o PVP k29/32 y aumenta cuando es gelatina.

Al aumentar el porcentaje de poliplasdone XL (fig. 22b) la dureza (D) aumenta al utilizar almidon y NaCMC, disminuye con PVP K29/32 y con gelatina disminuye, llega a un mínimo y posteriormente aumenta.

Las formulaciones con dureza (D)  $\geq$  14 USC son: 3C, 13A, 6C, 8C, 9C, 17B, 10C, 11C, 12C, 14C, 7B, 15C, 16C, 18C, 19C, 20C, 21C, 24B, 22C y 23C.

##### 7.4.2 Friabilidad (F) (fig. 23)

Al aumentar el porcentaje de primojel (fig. 23c), la friabilidad (F) aumenta.

Cuando utilizamos AcDiSol (fig. 23a) con gelatina o NaCMC, el porcentaje de friabilidad (%F) aumenta al aumentar el porcentaje de desintegrante; mientras que con PVP K29/32 disminuye.

Quando usamos Poliplasdone XL (fig. 23b) con almidon, el porcentaje de friabilidad (%F) disminuye al aumentar el porcentaje de desintegrante; con NaCMC aumenta hasta un máximo y luego se mantiene constante; y con gelatina y PVP K29/32 aumenta hasta un máximo y luego disminuye.

Las formulaciones con porcentaje de friabilidad (%F)  $\leq$  0.6% son: 3C, 13A, 6C, 7C, 8C, 17B, 9C, 10C, 11C, 12C, 14C, 7B, 15C, 16C, 18C, 19C, 20C, 24B, 21C, 22C y 23C.

#### 7.4.3 Tiempo de desintegración (td) (fig. 24)

El tiempo de desintegración (td) disminuye al aumentar el porcentaje de desintegrante; excepto cuando usamos poliplasdone XL (fig. 24b) y PVP k29/32, en este caso el tiempo de desintegración (td) aumenta, llega a un máximo y posteriormente disminuye.

Todas las tabletas tienen tiempo de desintegración (td) menor de 30 minutos.

Se les hará la prueba de disolución a todas las formulaciones para ver la eficacia de los diferentes agentes desintegrantes usados.

#### 7.4.4 Disolución a 75 rpm (fig. 30 a 33)

##### 7.4.4.1 t75% (fig. 30 y 31)

Cuando utilizamos AcDiSol (figs. 30a y 31a) observamos que un aumento en su concentración provoca:

- a. Con PVP k29/32: disminución de t75% para el antiinflamatorio (AI) y el antipirético (AP).
- b. Con gelatina: aumento del t75% para el antiinflamatorio (AI) y el antipirético (AP).

- c. Con NaCMC: no hay variación para el antiinflamatorio (AI) y aumenta ligeramente el del antipirético (AP).

Al aumentar el porcentaje de poliplasdone XL (fig. 30b y 31b) obtuvimos:

- a. Con almidón: t75% disminuye para el antiinflamatorio (AI) y el antipirético (AP).
- b. Con gelatina: t75% disminuye hasta un mínimo y luego aumenta, para el antiinflamatorio (AI) y el antipirético (AP).
- c. Con NaCMC: t75% sufre un ligero aumento y luego disminuye para el antiinflamatorio (AI); el antipirético (AP) presenta el efecto contrario.
- d. PVP K29/32: t75% aumenta y luego disminuye para el antiinflamatorio (AI) y el antipirético (AP).

Cuando se aumentó el porcentaje de primojel se vió que el t75% disminuye al utilizar gelatina, pero con PVP K29/32 el t75% del antiinflamatorio (AI) casi no se altera y el del antipirético (AP) disminuye.

#### 7.4.4.2 t constante (tcte) (fig. 32)

Al aumentar el porcentaje de primojel (figs. 32b y 32e) el t constante (tcte) del antiinflamatorio (AI) y del antipirético (AP) disminuyen.

Cuando usamos AcDiSol (figs. 32a y 32d), un aumento en su concentración provoca:

- a. Con PVP K29/32 el t constante (tcte) del antiinflamatorio (AI) y del antipirético (AP) disminuyen.
- b. Con NaCMC el t constante (tcte) del antiinflamatorio (AI) no se modifica y el del antipirético (AP) aumenta.
- c. Con gelatina el t constante (tcte) del antiinflamatorio (AI) aumenta

y el del antipirético (AP) no se modifica.

Finalmente, al utilizar poliplasdone XL (figs. 32c y 32f) y aumentar su concentración se vio:

- a. Con almidón el t constante (tcte) del antiinflamatorio (AI) y del antipirético (AP) disminuyen.
- b. Con gelatina disminuye, llega a un mínimo y aumenta; mientras que con PVP K29/32 se presenta el efecto contrario.
- c. Con NaCMC, el t constante (tcte) del antiinflamatorio (AI) disminuye ligeramente y aumenta; mientras que para el antipirético (AP) disminuye, llega a un mínimo y se mantiene constante.

#### 7.4.4.3 Porciento disuelto (%Dis) (fig. 33)

Cuando aumentamos el porciento de primojel (figs. 33c y 33f) el porciento disuelto (%Dis) del antiinflamatorio (AI) aumenta y el del antipirético (AP) disminuye.

Al utilizar AcDiSol y aumentar su concentración tenemos:

- a. Con gelatina el porciento disuelto (%Dis) del antiinflamatorio (AI) disminuye y el del antipirético (AP) aumenta.
- b. Con NaCMC el porciento disuelto (%Dis) del antiinflamatorio (AI) aumenta y el del antipirético (AP) disminuye.
- c. Con PVP K29/32 el porciento disuelto (%Dis) del antiinflamatorio (AI) no se modifica y el del antipirético (AP) aumenta ligeramente.

Cuando aumentamos el porciento de poliplasdone XL se observó:

- a. Con almidón el porciento disuelto (%Dis) aumenta.
- b. Con gelatina el porciento disuelto (%Dis) disminuye y vuelve a aumentar.
- c. Con NaCMC el porciento disuelto (%Dis) del antiinflamatorio (AI) disminuye, llega aun mínimo y aumenta; el del antipirético (AP) aument

y luego disminuye.

d. Con PVP K29/32 el porcentaje disuelto (%Dis) aumenta y luego disminuye.

La formulación con almidón se eliminó por tener una humedad del granulado alta.

En resumen tenemos:

GELATINA: D    8C>9C>6C>11C>17B>10C>7C  
          %F    17B=7C<6C<9C<8C<12C<11C  
          td    11C<9C<7C=17B<6C<8C<10C  
          t75% AP: 6C<17B<11C<=7C<10C<9C<8C  
              AI: 6C<17B<11C<7C<10C<9C<8C  
          %Dis AP: 10C>8C>6C=7C>11C=9C>17B  
              AI: 11C>6C>9C>10C>8C=7C>17B  
          tcte AP: 6C=7C=17B=11C<10C<8C=9C  
              AI: 6C<7C=17B=11C<10C<8C=9C

Todas las formulaciones tienen dureza (D) y porcentaje de friabilidad (%F), dentro del límite pero el t75% y el t constante (tcte) es menor para la F 6C, además su porcentaje disuelto (%Dis) es alto.

La F 17B, que también tiene t75% y t constante (tcte) bajo, tiene dureza (D) baja, porcentaje de friabilidad (%F) bajo y el porcentaje disuelto (%Dis) más bajo, esto mismo sucede con la F 11C.

A las formulaciones 8C y 9C que tienen porcentaje disuelto (%Dis) alto, dureza (D) alta y porcentaje de friabilidad (%F) baja, su tiempo de desintegración (td), t75% y t constante (tcte) son más altos con respecto a las demás.

Por lo tanto, la mejor formulación con gelatina es la 6C.

NaCMC:    D    16C>15C>12C=7B>14C

%F 12C<16C<14C<15C=7B  
 td 15C<7B<14C<12C<16C  
 t75% AP: 7B<14C=15C<12C<16C  
 AI: 15C=14C<7B<12C<16C  
 %Dis AP: 7B>12C>14C>16C>15C  
 AI: 12C>14C>7B=15C>16C  
 tcte AP: 7B=15C<14C=12C<17C  
 AI: 7B<15C=14C=12C=17C

La mejor formulación con NaCMC es la 12C por que su porcentaje de friabilidad (%F) es bajo a pesar de que su dureza (D) no es de las mas altas. Tiene el porcentaje disuelto (%Dis) mas alto, pero sus t75%, t constante (tcte) y tiempo de desintegración (td) son de los mas altos; aún así son más bajos que con los otros dos aglutinantes.

PVPK29/32: D 20C>22C>18C>19C=24B>21C>23C  
 %F 21C<19C=20C<18C=22C<24B<23C  
 td 19C<18C<21C<23C<20C<24B<22C  
 t75% AP: 21C<19C<23C<20C<22C<18C<24B  
 AI: 21C<19C<20C<22C<23C<18C<24B  
 %Dis AP: 24B>21C>19C>18C>20C>22C>23C  
 AI: 24B>20C>18C>19C=21C>22C>23C  
 tcte AP: 19C=21C=23C<18C=20C=22C<24B  
 AI: 19C=21C=23C<18C=20C=22C<24B

Por lo tanto, las mejores formulaciones con PVP K29/32 son la F 19C y la F 21C, por tener el porcentaje de friabilidad (%F) bajo, a pesar de que su dureza (D) no es de las mas altas; su tiempo de desintegración (td), t75% y t constante (tcte) son de los mas bajos y

su porcentaje disuelto (%Dis) de los más altos. Esto no quiere decir que el resto de las formulaciones son malas, sino que estas dos resultaron mejores.

Se realizará la prueba de disolución a 50 rpm a las formulaciones 6C, 12C, 19C y 21C, para comprobar la eficacia de los desintegrantes en condiciones drásticas.

#### 7.4.5. Disolución a 50 rpm (fig. 38)

El t75% (figs. 40a y 40d) y el t constante (tcte) (figs. 38b y 38e) aumentan al disminuir la velocidad de agitación. En el caso de la F 6C (con gelatina), aumenta tanto el t constante (tcte) que en 60 minutos no se disuelven las tabletas completamente.

El porcentaje disuelto (%Dis) del antiinflamatorio (AI) (fig.38C) disminuye al disminuir la velocidad de agitación; mientras que el porcentaje disuelto (%Dis) del antipirético (AP) disminuye al utilizar PVP K29/32 y aumenta al utilizar NaCMC.

Por lo tanto, las formulaciones que se someterán a la prueba de Envejecimiento Acelerado son: 12C, 19C y 21C.

### 7.5 Envejecimiento Acelerado

#### 7.5.1 Variación de Peso (fig. 41)

El peso promedio de las tabletas no varía de manera significativa cuando estas fueron colocadas dentro de un blister (figs. 41a y 41c), el peso nunca estuvo fuera de los límites establecidos.

Las tabletas que no estaban dentro de un blister tienen una variación mayor, observándose una tendencia a aumentar el peso al aumentar el porcentaje de humedad relativa (%HR) del desecador. Las

tabletas que estuvieron en una humedad de 31% no varían de peso (en el caso de la F 19C, fig. 41b) o disminuyen de peso ligeramente (F 21C, fig. 41d). En el caso de la F 21C los aumentos de peso son más drásticos que para la F 19C.

Se observó que después de 15 días, las tabletas ya no son capaces de retener más humedad y por lo tanto su peso ya no varía; excepto cuando la humedad relativa (HR) es del 95% y la temperatura (T) = 37°C, en este caso el peso sigue aumentando después de los quince días.

#### 7.5.2 Dureza (D) (fig. 42)

La dureza (D) de las tabletas de la F 19C aumenta cuando el porcentaje de humedad relativa (%HR) es de 31%, estén o no las tabletas dentro de un blister; para la F 21C la dureza (D) disminuye ligeramente en las mismas condiciones.

En las demás condiciones la dureza (D) disminuye al aumentar el porcentaje de humedad relativa (%HR) y la temperatura (T); este efecto es más marcado en las tabletas sin blister. Si comparamos la F 19C con la 21C, observamos que los cambios de dureza (D) son más drásticos para la F 21C que para la 19C. Después de 15 días no hay cambio.

#### 7.5.3 Altura (fig 43)

Se observa el mismo comportamiento que con el peso.

#### 7.5.4 Friabilidad (F) (fig 44)

En el caso de tener humedad relativa (HR) = 31%, el porcentaje de friabilidad (%F) disminuye en la F 19C sin blister (fig 44b) y se mantiene constante en las F 19C con blister (fig 44a) y F 21C (fig 44c).

Con las demás humedades, el porcentaje de friabilidad (%F) aumenta al aumentar la humedad relativa (HR) y la temperatura (T).

Se observa menor variación en la F 19C con blister (casi todos los valores están dentro del límite). La F 21C sufre aumentos en el porcentaje de friabilidad (%F) mayores que la F 19C. Las variaciones son mayores en las tabletas sin blister que con él.

Después de 15 días la variación es mínima o nula.

#### 7.5.5 Tiempo de Desintegración (td) (fig 45)

Para la F 19C hay un aumento muy pequeño del tiempo de desintegración (td), ya sean las tabletas sin blister (fig 45b) o con él (fig 45a). El tiempo de desintegración (td) casi no varía entre las tabletas sin blister y con blister.

En el caso de la F 21C el tiempo de desintegración (td) aumenta un poco, pero a humedad relativa (HR) del 95% el aumento es muy grande. Casi no hay diferencia entre el tiempo de desintegración (td) de las tabletas con blister (fig 45c) y sin blister (fig 45d).

No se modifica después de 15 días.

#### 7.5.6 Disolución (tabla 23)

En el caso de la F 19C, el t75%, t constante (tcte) y el porcentaje disuelto (%Dis) no se modifican con respecto a los valores iniciales, ni a los 15 ni a los 30 días.

Para la F 21C, el t75% y el porcentaje disuelto (%Dis) no se modifican con respecto a los valores iniciales; pero el t constante (tcte) aumenta un poco, sobre todo en aquellas condiciones en las que el tiempo de desintegración (td) aumenta más.

## 8. CONCLUSIONES

1. Cuando se utiliza ALMIDON como agente aglutinante, la humedad del granulado debe estar entre 7 y 7.5%, para obtener tabletas con dureza mayor a 12 USC y friabilidad menor a 0.6%.

2. El PVP K29/32 es el aglutinante que da las tabletas con dureza mas alta.

3. La combinación de PRIMOJEL + GELATINA, da las tabletas con el porcentaje de friabilidad mas bajo, a pesar de que sus durezas no son altas.

4. El AcDiSol o el PRIMOJEL no se pueden utilizar con humedad del granulado mayor al 5%, debido a que con el exceso de humedad forma geles y provoca que el granulado se adhiera a la matriz y/o a los punzones.

5. Con los agentes aglutinantes utilizados, el AcDiSol y el POLIPLASDONE XL resultaron ser mejores desintegrantes que el PRIMOJEL.

6. El tiempo de desintegración de las tabletas aumenta con el efecto de la humedad relativa, temperatura y tiempo a pesar de que la dureza disminuye; esto es debido a que el PVP tiende a endurecer al absorber agua.

7. Después de la prueba de Envejecimiento Acelerado, se llegó a la conclusión de que la "mejor" formulación es la que tiene:

PVP K29/32 3% + AcDiSol 3% y HR= 2 a 4%

debido a que sus propiedades fisicoquímicas se deterioran menos con la humedad relativa, temperatura y tiempo que las de la formulación que contiene PVP K29/32 3% + POLIPLASDONE XL 4% y HR=2 a 4%.

## 9. BIBLIOGRAFIA

1. Remington's Pharmaceutical Sciences  
16 th edition, 1980  
pp 1553
2. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets  
Herbert A Lieberman and Leon Lachman  
Edited Marcel Dekker, Inc., 1980  
Vol I, pp 113-116  
Vol II, pp 185-236
3. Joseph B. Schwartz  
Granulación  
Drug Dev. and Ind. Pharm.  
14(14),2071-2090 (1988)
4. Syntex Corporation  
Physical Chemical Data
5. Index Merck  
10 th edition
6. Handbook of Pharmaceutical Excipients  
Am. Pharm. Assoc.  
USA 1986  
pp 45-48, 119-121, 153-162, 173-175, 331-332, 289-293, 234-239
7. Problem Solver and Reference Manual  
FMC
8. J.E. Rees and E. Shotton  
Reactions of Acetaminophen in Pharmaceutical Dosage Forms  
J. of Pharm. Sci.  
Vol 60, No 11, Nov 1971 (1704-1708)

9. C. Carmella, P. Colombo, U. Conte, A. La Manna  
 Tablet Disintegration Update: The Dinamic Approach  
 Drug Dev. and Ind Pharm.  
 13(12),2111-2145 (1987)
10. J.W. Mauger, D. Chilko, S. Howard  
 The Physics of Tablet Compression II. The Influence of Degree of  
 Compression on Properties of Tablets  
 Drug Dev. and Ind. Pharm.  
 12(7),969-992 (1986)
11. Syntex Corporation  
 Preformulation Book
12. Analytical Profiles of Drug Substances  
 Florey K.  
 Fairbrother J.E., Academic Press 1974, Vol 3
13. Dissolution Technology  
 Leeson L.; Cartensen J.T.  
 The Industrial Pharmaceutical Technology Section of the Academy  
 of the Pharmaceurical Sciences  
 pp 106-147 (1974)
14. D.J. Craik and B.F. Miller  
 The Flow Properties of Powder Under Humid Conditions  
 J. Pharm. Pharmacol.  
 1958, 10, 136T-144T
15. N. Pilpel  
 The Flow Properties of Magnesia  
 J. Pharm. Pharmacol.  
 1964, 16, 705-716

16. F.Q. Danish and E.L. Parrott  
Flow Rates of Solid Particulate Pharmaceuticals  
J. Pharm. Sci.  
Vol 60, No 4, April 1971, 548-554
17. W.D. Opankunle, B.R. Bhutani and V. Bhatia  
Surface Area Measurements in Compressed Powder Systems  
J. Pharm. Sci.  
Vol 64, No 6, Junio 1975, 1023-1026
18. A. Gioia  
Intrinsic Flowability: A New Technology for Powder-Flowability  
Classification  
Pharm. Tech.  
Feb 1980, 65-68
19. P. York  
Application of Powder Failure Testing Equipment in Assessing  
Effect of Glidants on Flowability of Cohesive Pharmaceutical  
Powder  
J. Pharm. Sci.  
Vol 64, No. 7, Jul 1975, 1216-1220
20. R.G. Hegde, J.L. Rheingold, S. Welch and C.T. Rhodes  
Studies of Powder Flow Using a Recording Powder Flowmeter and  
Measurement of the Dynamic Angle of Repose  
J. Pharm. Sci.  
Vol 74, No 1, Ene 1985 (11-15)
21. N. Sarisuta and E.L. Parrott  
Effect of Temperature, Humidity, and aging on the Disintegration  
and Dissolution of Acetaminophen Tablets

Drug Dev. Ind. Pharm  
14(13), 1877-1881 (1988)

22. J.C. Callahan

Equilibrium Moisture Content of Pharmaceutical Excipients  
Drug Dev. Ind. Pharm.  
8(3), 355-369 (1982)

23. K.A. Khan, P. Musikabhumma and J.P. Warr

The Effect of Moisture Content of Micricrystalline Cellulose on  
the Compressional Properties of Some Formulations  
Drug Dev. Ind. Pharm.  
7(5), 525-538 (1981)

24. K. Umprayn and R.W. Mendes

Hygroscopicity of Moisture Adsorption Kinetics of Pharmaceutical  
Solids: A Review  
Drug Dev. Ind. Pharm.  
14(12), 653-668 (1988)