

40
205



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

**DESARROLLO DE MEZCLAS PARA COMPRESION
DIRECTA A TRAVES DEL DISEÑO TAMIZ Y
SIMPLEX CUADRATICO**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

**P R E S E N T A N :
JULIO CESAR JIMENEZ FERMAN
CARLOS OCTAVIO JUAREZ GONZALEZ**

**ASESOR:
M. EN C. VICENTE ALONSO PEREZ**

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1993

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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

Lista de figuras

Lista de tablas

| | PAGINA |
|---|-----------|
| I. Objetivos | 1 |
| II. Introducción | 3 |
| II.1 Manufactura de tabletas | 4 |
| II.2 Compresión directa | 6 |
| II.3 Diseños experimentales | 8 |
| II.4 Optimización experimental | 8 |
| II.5 Tipos de Diseños experimentales | 9 |
| II.6 Planeación de diseños experimentales | 12 |
| II.7 Diseños con mezclas | 13 |
| II.8 Diseños tamiz | 14 |
| II.9 Diseño Simplex Cuadrático para 4 o más componentes | 15 |
| II.10 Bondad de ajuste | 15 |
| II.11 Planteamiento del problema | 17 |
| III. Parte Experimental | 18 |
| III.1 Selección de variables independientes | 19 |
| III.2 Diseño experimental | 20 |
| III.3 Análisis estadístico | 24 |
| III.3.1 Cálculo de coeficientes de regresión | 24 |
| III.3.2 Cálculo de efectos | 25 |
| III.4 Materiales y métodos | 26 |
| III.4.1 Materiales | 26 |
| III.4.2 Método de manufactura | 26 |
| III.4.3 Procedimientos de evaluación para polvos | 27 |
| III.4.4 Evaluación de las tabletas | 28 |
| IV. Resultados y observaciones | 29 |
| IV.1 Coeficientes y efectos | 37 |
| V. Análisis de resultados | 73 |
| VI. Conclusiones | 78 |
| VII. Apéndices | 80 |
| A: Monografías | 81 |
| B: Construcción de Diseños Simplex | 90 |
| VIII. Bibliografía | 93 |

LISTA DE FIGURAS

| | PAGINA |
|--|--------|
| Fig. 1 Granulación húmeda | 5 |
| Fig. 2 Granulación seca | 5 |
| Fig. 3 Compresión directa | 5 |
| Fig. 4 Comportamiento de la densidad en función de la proporción de excipiente: a) densidad compactada, b) densidad aparente y c) densidad verdadera | 31 |
| Fig. 5 Comportamiento de la porosidad y compactación en función de la proporción de excipientes: a) porosidad aparente, b) porosidad total y c) compactación | 32 |
| Fig. 6 Representación gráfica de las respuestas para los excipientes del diseño tamiz: a) ángulo de reposo, b) velocidad de flujo y c) porcentaje de humedad | 34 |
| Fig. 7 Tendencia de los diferentes excipientes; función calculada siguiendo un modelo lineal de forma $y = b + mx$ | 35 |
| Fig. 8 Correlación entre las variables de respuesta | 36 |
| Fig. 9 Distribución de tamaño de partícula para mezclas tamiz | 41 |
| Fig. 10 Distribución de tamaño de partícula para mezclas tamiz | 42 |
| Fig. 11 Distribución de tamaño de partícula para mezclas tamiz (continuación) | 43 |
| Fig. 12 Efecto de la fuerza de compresión sobre la dureza para cada una de las mezclas | 44 |
| Fig. 13 Efecto de la fuerza de compresión sobre la dureza para cada una de las mezclas (continuación) | 45 |
| Fig. 14 Distribución de tamaño de partícula para mezclas del Diseño Simplex Cuadrático | 50 |
| Fig. 15 Distribución de tamaño de partícula para mezclas del Diseño Simplex Cuadrático (continuación) | 51 |
| Fig. 16 Distribución de tamaño de partícula para mezclas del Diseño Simplex Cuadrático (continuación) | 52 |
| Fig. 17 Distribución de tamaño de partícula para mezclas del Diseño Simplex Cuadrático (continuación) | 53 |
| Fig. 18 Gráficos de fuerza de compresión aplicada contra dureza adquirida sin transformación | 55 |
| Fig. 19 Efecto general de los excipientes del Diseño Simplex Cuadrático sobre las diferentes fuerzas de compresión sin transformar | 56 |
| Fig. 20 Efecto de la dureza adquirida a diferentes fuerza de compresión respecto a la proporción de cada excipiente en la formulación | 57 |
| Fig. 21 Efecto de la dureza adquirida a diferentes fuerzas de compresión respecto a la proporción de cada excipiente en la formulación (continuación) | 58 |
| Fig. 22 Tendencia de los diferentes excipientes ajustados a un modelo lineal y correlación entre las variables de respuesta ajustadas a diferentes modelos | 59 |

LISTA DE FIGURAS

| | PAGINA |
|---|--------|
| Fig. 23 Tendencia de los diferentes excipientes ajustados a un modelo lineal y correlación entre las variables de respuesta ajustadas a diferentes modelos (continuación) | 60 |
| Fig. 24 Superficies de respuesta óptimas para el Diseño Simplex Cuadrático | 65 |
| Fig. 25 Superficies de respuesta óptimas para el Diseño Simplex Cuadrático (continuación) | 66 |
| Fig. 26 Caracterización reológica del principio activo | 68 |
| Fig. 27 Promedio de valores ETA (relación entre señal-ruido) para cada nivel de los factores | 70 |
| Fig. 28 Gráficos de contorno que correlacionan dos variables independientes del arreglo ortogonal con el porcentaje de principio activo encontrado | 71 |
| Fig. 29 Gráficos tridimensionales que correlacionan dos variables independientes del arreglo ortogonal con el porcentaje de principio activo encontrado | 72 |

LISTA DE TABLAS

| | PAGINA |
|---|---------------|
| Tabla 1 Diseño tamiz ABCD para 10 excipientes | 21 |
| Tabla 2 Diseño Cuadrático Simplex para 6 excipientes | 22 |
| Tabla 3 Diseño ortogonal L_4^2 , para la optimización del proceso | 23 |
| Tabla 4 Resultados del diseño tamiz (reología) | 30 |
| Tabla 5 Resultados del diseño tamiz (reología, continuación) | 33 |
| Tabla 6 Coeficientes y efectos para el diseño tamiz | 37 |
| Tabla 7 Coeficientes y efectos para el diseño tamiz (continuación) | 37 |
| Tabla 8 Coeficientes y efectos para el diseño tamiz (continuación) | 37 |
| Tabla 9 Coeficientes y efectos para el diseño tamiz (continuación) | 38 |
| Tabla 10 Coeficientes y efectos para el diseño tamiz (continuación) | 38 |
| Tabla 11 Coeficientes y efectos para el diseño tamiz (continuación) | 38 |
| Tabla 12 Coeficientes y efectos para el diseño tamiz (continuación) | 39 |
| Tabla 13 Análisis de mallas para el diseño tamiz | 40 |
| Tabla 14 Relación fuerza de compresión contra dureza de la tableta | 44 |
| Tabla 15 Características de compresión de las mezclas del diseño tamiz | 47 |
| Tabla 16 Resultados del Diseño Simplex Cuadrático (reología) | 48 |
| Tabla 17 Análisis de mallas para el Diseño Simplex Cuadrático | 49 |
| Tabla 18 Relación fuerza de compresión contra dureza de la tableta | 54 |
| Tabla 19 Humedades de las mezclas del Diseño Simplex Cuadrático | 61 |
| Tabla 20 Especificaciones de las tabletas de las mezclas del Diseño Simplex Cuadrático | 62 |
| Tabla 21 Parámetros de análisis de regresión para las variables de respuesta del Diseño Simplex Cuadrático | 63 |
| Tabla 22 Condiciones propuestas para la obtención de mezclas ternarias | 64 |
| Tabla 23 Mezclas ternarias propuestas a partir del Diseño Simplex Cuadrático | 64 |
| Tabla 24 Resultados del Diseño ortogonal para porcentaje encontrado de principio activo | 69 |
| Tabla 25 Análisis de varianza | 69 |
| Tabla 26 Condiciones óptimas estimadas | 69 |

I. OBJETIVOS

I. OBJETIVOS

General:

Desarrollar mezclas ternarias para compresión directa a través del diseño tamiz y simplex cuadrático.

Optimizar un proceso farmacéutico mediante un diseño ortogonal.

Particulares:

1. Seleccionar excipientes de uso común en la industria farmacéutica para procesos de compresión directa.
2. Obtener diferentes formulaciones de mezclas ternarias mediante el diseño tamiz y diseño simplex cuadrático.
3. Aplicar la mezcla más adecuada en la optimización de una formulación de un producto de compresión directa.

II. INTRODUCCION

II. INTRODUCCION

En la industria farmacéutica muchos de los productos manufacturados son el resultado de 2 ó 6 más ingredientes o componentes por lo que es importante el estudio de las propiedades tanto de las mezclas como de los materiales puros. Uno de esos componentes es el excipiente farmacéutico, que se puede definir como aquel constituyente de una forma farmacéutica excluyendo el principio activo.

En términos generales, independientemente del tipo de proceso a seleccionar se deberán conocer las diferentes características físicas y fisicoquímicas del principio activo, en función de las cuales se deberán seleccionar los vehículos apropiados, tanto diluentes, aglutinantes, desintegrantes y lubricantes.

Es bien sabido que existen diferentes procesos para obtener granulados que cubran especificaciones adecuadas para obtener una tableta con propiedades físicas y fisicoquímicas requeridas.

II.1 Manufactura de Tabletas

Las tabletas se pueden manufacturar por 3 diferentes procesos(1):

a) Granulación vía húmeda: sigue siendo el método más utilizado. En este proceso, se forman los granulados por humectación de los ingredientes previamente mezclados, después son secados, tamizados y comprimidos a tabletas. Se elige el empleo de este método cuando la tableta contiene una baja dosis de activo o cuando el activo es de una densidad muy baja, por lo que no se puede utilizar una fracción alta de excipientes. (Fig. 1)

b) Granulación vía seca: es el método de elección en los casos en que el activo es hidrófilo o termosensible. Por esta vía, los ingredientes premezclados son compactados en grandes gránulos ("siugs"). Los gránulos son entonces molidos, tamizados y comprimidos a tabletas. El método es muy utilizado en la granulación de aspirina y tabletas efervescentes. (Fig. 2)

Figura 1: Granulación Húmeda

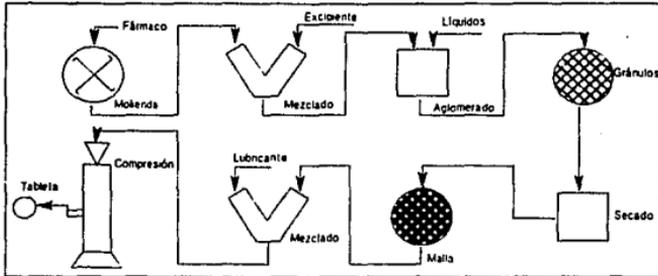


Figura 2: Granulación Seca

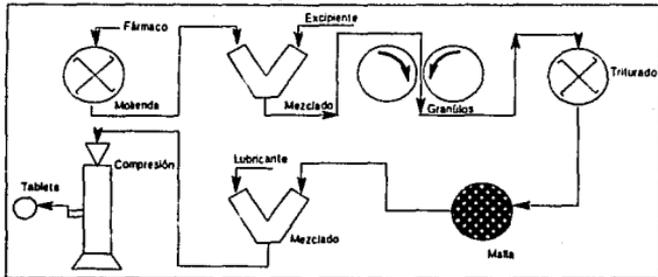
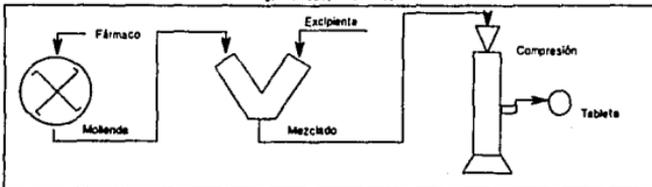


Figura 3: Compresión Directa



c) **Compresión directa:** las tabletas se obtienen como su nombre lo indica por compresión directa de los activos premezclados con los excipientes disponibles. Estas mezclas incluyen todos los demás ingredientes de la formulación (desintegrantes, lubricantes, deslizantes) y no requiere de un tratamiento anterior para tabletear (Fig 3).

Las características funcionales y los parámetros de las partículas pueden ser modificados y funcionalizados con respecto a la calidad de las tabletas (aparición, estabilidad, friabilidad, fuerza de rompimiento, desintegración y solubilidad), o bien, a la biodisponibilidad del agente terapéutico(2). Considerando los diferentes parámetros y las tecnologías de tableteo, los sistemas integrados de excipientes ofrecen nuevas posibilidades de optimización(3,4).

II.2 Compresión Directa. Ventajas y Desventajas

La compresión directa ha sido ampliamente aceptada, y continuamente aumenta su popularidad ya que presenta varias ventajas:

- **Economía :** por la disminución de equipo de manufactura y espacios para el mismo, menos consumo de energía y diversos gastos indirectos, por lo que se reducen los costos de producción aumentando las utilidades por las ventas del producto.

- **Elimina calor y humedad en el proceso de manufactura,** otorgando una mayor estabilidad al producto.

- **Optimiza la desintegración de la tableta.**

Sin embargo, también presenta sus desventajas, entre ellas tenemos:

- **Incompatibilidad del principio activo en sus propiedades reológicas con las de los excipientes** (diferencias en cuanto a densidades, tamaños de partícula, velocidad de flujo, etc).

- **Posibilidad de poder comprimir una formulación donde el principio activo (considerando sus características de compresión), se encuentra en una proporción mayor a la de los diluentes.**

- **El principio activo preferentemente debe ser preprocesado para compresión directa y los diluentes siempre deben estar preprocesados.**

- **Poca investigación en el desarrollo de nuevos excipientes.**

La aplicación exitosa del proceso de compresión directa en el tableteo farmacéutico, depende del desarrollo de las características de los excipientes, tales como:

- buen flujo
- alta compresibilidad
- solubilidad
- contenido de humedad
- higroscopicidad
- características estructurales
- estructura de las partículas
- fisiológicamente inerte y,
- químicamente compatible con los principios

activos(1,2)

Otras consideraciones que se deben de tomar en cuenta, desde el punto de vista de equipo y proceso para compresión directa, son las siguientes:

- Equipo de mezclado de alta o baja velocidad de corte.
- Tiempo de mezclado.
- Carga del principio activo.
- Como sacar el producto final de la máquina.
- Tiempo de mezclado con el lubricante.
- ¿Mezcla geométrica o directa de principio activo?
- Tamaño de partícula del principio activo en relación

a los excipientes.

- Tamaño de partícula de los excipientes con respecto al peso promedio final.

En la etapa de compresión se pueden mencionar algunos aspectos como:

- Alimentación de tolvas.
- Tipo de alimentación de la máquina tableteadora:
 - 1) Alimentación forzada.
 - 2) Alimentación a través de estrella.
 - 3) Alimentación abierta.
- Relación fuerza de compresión-dureza.

Se deberá establecer como parámetro fundamental de calidad para la aprobación y validación del proceso y producto terminado la uniformidad de contenido y la prueba de disolución.

Un excelente ejemplo se establece en el trabajo de Thwaites y colaboradores(5), estableciendo la importancia de controlar y validar los tiempos de mezclado.

II.3 Diseños Experimentales

Al realizar un estudio en el cual se desea encontrar mezclas adecuadas para un fin determinado, es conveniente incluir un número grande de componentes-variables para asegurar que queden incluidas las que tienen mayor importancia.

La estrategia comúnmente empleada consiste en preparar y determinar las propiedades de una serie de mezclas de composición establecida hasta encontrar la combinación que brinde los mejores resultados. En la práctica este proceso es frecuentemente subjetivo e ineficiente, por lo que se debe diseñar una estrategia que lleve a la obtención de datos lo más objetivo posible.

Uno de los puntos básicos en el diseño de experimentos es la selección sistemática de la composición de la mezcla a realizar, en función de los parámetros a evaluar. En lo que respecta al análisis de las mezclas, se estudia el conjunto de parámetros estadísticos necesarios para determinar la composición óptima de las mezclas ternarias a las que se desea alcanzar(9,11).

II.4 Optimización Experimental

La optimización experimental es una clase de diseños de experimentos que nos proporcionan un medio de alcanzar condiciones óptimas de operación permitiendo cambiar más de un factor a la vez.

La optimización de una función puede encontrar una máxima o mínima respuesta, según sea requerida. Normalmente el máximo buscado no será el máximo global, sino será un máximo de la región específica en el rango de los factores.

Existen reportes de estudios de la aplicación de técnicas matemáticas, nuevas para la industria farmacéutica, en la optimización de formulación de tabletas(6).

Las técnicas de optimización están bien documentadas. Schwartz y colaboradores(7) desarrollaron una técnica con propiedades óptimas que pueden ser obtenidas a través de análisis de datos computarizados(7).

Para la obtención de datos experimentales de un diseño estadístico apropiado se puede derivar un modelo matemático, el cual puede ser resuelto por una técnica de optimización que nos lleve a condiciones óptimas.

II.5 Tipos de Diseños Experimentales

La metodología experimental de diseño de superficie de respuesta se considera como un diseño experimental eficiente para utilizarse en optimización de procesos(6,19). Estos diseños se emplean para hacer predicciones del valor de una variable dependiente, dando cualquier valor de las variables independientes dentro de la región experimental. Para estos diseños se requiere un número mayor de experiencias, en comparación con los diseños factoriales y los de tamiz para un mismo número de variables independientes(32). En la mayoría de los problemas de metodología de superficie de respuesta, la forma de la relación entre la respuesta y las variables independientes es desconocida. Sin embargo, estos modelos pueden aproximarse a las funciones verdaderas, las cuales pueden ser ajustadas a una curva polinomial de bajo orden en una pequeña región de interés que fue definida por el rango experimental de las variables independientes. Una superficie de respuesta obtenida de un diseño experimental puede ser de primer orden y por lo tanto seguir las propiedades de proporcionalidad y adición. Los diseños de superficie de respuesta disponibles para este orden, incluyen el Simplex, Simplex supermodificado, Factorial fraccionado, Plackett-Burman, entre otros(6,31).

Los diseños simplex son muy populares en el uso de modelos de mezclas(9); estos presentan las siguientes características:

- Las mezclas o puntos experimentales cubren toda la región de interés (arreglo o red).
- Se puede estimar con precisión los coeficientes (b's) del modelo propuesto.
- Es posible estimar el error experimental.
- Se puede estimar "bondad de ajuste" del modelo propuesto.

Red.- Es un arreglo ordenado que consiste de una serie de puntos uniformemente distribuido en un simplex (región experimental).

El diseño factorial fraccionado (FF) 2^{k-p} , son subgrupos de planes factoriales completos. Los patrones de confusión de efectos de diversos órdenes son claramente definidos para un diseño factorial fraccionado.

Los diseños Plackett-Burman, son multifactoriales a dos niveles, y existen en múltiplos de cuatro llegando a tener hasta 200 corridas. Su patrón de confusión es complejo.

El patrón de confusión nos indica las diferentes formas en que los efectos de cada componente, ya sea entre sí o entre las interacciones de diferentes órdenes, pueden ser confundidos.

Los diferentes diseños mencionados anteriormente, han sido aplicados por diversos investigadores para entender los efectos e interacciones que presentan los múltiples factores en el desarrollo de nuevas formulaciones(8,9,10,11,12).

Por otro lado, no siempre los datos se pueden ajustar a modelos de primer orden, es decir, si existe una curvatura significativa en la superficie verdadera, la respuesta se ajustará a un polinomio de segundo orden(6), los cuales poseen la siguiente fórmula(6):

$$y = b_0 + \sum b_i X_i + \sum_{i=j} b_{ij} X_i X_j$$

donde:

$X_i X_j$ son variables independientes

b_0 y b_i son coeficientes de regresión de primer orden y,

b_{ij} son coeficientes de regresión de segundo orden

Un diseño de segundo orden requiere que cada uno de los factores cuantitativos, puedan asumir al menos tres niveles. En adición, el número de corridas experimentales puede ser tan grande o igual al número de coeficientes en el modelo de segundo orden para dar lugar a las variables independientes. Al mismo tiempo se considera el uso de un diseño que lleve a un máximo de resultado con un mínimo de experimentos.

Los diseños para modelos de segundo orden incluyen el factorial, optimización computarizada, Box-Behnken y un diseño de composición central basado en un factorial, factorial fraccionado, diseños simplex y arreglos ortogonales(6).

Los puntos experimentales correspondientes al diseño Box-Behnken tienden a llenar una región esférica o más bien un poliedro, por lo que no contienen ningún punto en los extremos de la región cúbica formada por un plan factorial, por lo cual se prefiere cuando en estos puntos es imposible realizar un experimento debido a restricciones físicas o de costo.

Los arreglos ortogonales (Taguchi) son una familia de diseños factoriales fraccionados que son equivalentes matemáticamente a las matrices de Hadamard, en donde las columnas y renglones están rearrreglados o reacomodados(13).

Las etapas sugeridas por este autor para diseño, conducción y análisis de un experimento son las siguientes(14):

Etapas planteadas.

- 1.- Selección de factores y/o interacciones a estimar.
- 2.- Selección del número de niveles de los factores.
- 3.- Selección del arreglo ortogonal
- 4.- Asignación de factores y/o interacciones a las columnas.
- 5.- Realizar los experimentos.
- 6.- Analizar resultados.
- 7.- Confirmar experimentación.

Existen artículos reportados de estudios en los que el fenómeno se ajusta a diseños de segundo orden, entre ellos tenemos a J.G. McGurk y colaboradores(8), los cuales utilizan un diseño factorial completo para optimizar una formulación de cápsulas de gelatina dura con el uso de dos principios activos de diferentes tamaños de partícula(3), así mismo como otros diseños y paquetes estadísticos computacionales utilizados por diversos autores(6,15,16,17,18,19,20).

Las técnicas estadísticas hasta ahora, han sido difíciles de aplicar, porque requieren un gran conocimiento de estadística y muchas horas de cálculos manuales y elaboración de gráficas. Recientes avances en computación han facilitado el uso de la estadística para eliminar los cálculos manuales y automatización en la producción de gráficas, facilitando el entendimiento de las técnicas involucradas. Existen paquetes computacionales que auxilian al formulador en la planeación del desarrollo, diseño experimental y análisis de datos. Tales paquetes son eficientes ya que minimizan el tiempo de interpretación y análisis de datos, y además, maximizan el beneficio de un determinado estudio.

II.6 Planeación de Diseños Experimentales

A continuación se presenta una guía general de los diferentes puntos involucrados en la planeación de diseños experimentales estadísticos(8):

1. Definir claramente el problema.
2. Identificar las variables independientes y sus posibles intervalos.
3. Decidir el propósito del estudio - si el objetivo es optimizar un gran número de variables independientes será necesario realizar un estudio tamiz. Esto permitirá una reducción de las variables no críticas del sistema.
4. Identificar las variables dependientes a ser medidas.
5. Seleccionar un modelo matemático (por ejemplo, lineal o cuadrático) el cual describa la relación entre las variables independientes y las dependientes.
6. Estimar el error experimental.
7. Seleccionar un diseño apropiado. Esto es, decidir cuales combinaciones de las variables independientes serán estudiadas.
8. Realizar el número de experimentos necesarios de acuerdo al tipo de diseño seleccionado.
9. Analizar los datos y optimizar lo que se produce.

II.7 Diseños con Mezclas

Los diseños de experimentos con mezclas tienen dos características que los hacen diferentes del resto de los diseños experimentales:

1. La respuesta obtenida de una mezcla depende de la proporción de los componentes en ella y no de la cantidad total de la mezcla.
2. La fracción aportada por cada uno de los componentes no puede ser variada en forma independiente uno de otro. La proporción de los componentes X_i ($i=1,2,\dots,q$) en la mezcla deben tomar valores entre 0 y 1. Además, la suma de estos debe ser igual a 1.

Una buena estrategia experimental consiste en efectuar experimentos bajo un diseño tamiz con el fin de encontrar de entre las variables de importancia potencial, aquellas que tienen mayores efectos. De esta búsqueda pueden resultar (normalmente) de tres a cinco variables para estudiarse más en detalle.

Este tipo de diseños son de gran utilidad, sobre todo en las primeras etapas de una investigación. Su función es la de identificar las variables importantes a partir de una larga lista de factores con probable influencia en un proceso.

Estos diseños son muy eficientes debido a que:

- No requieren efectuar muchas corridas experimentales.
- Se utilizan todos los datos para estimar cada efecto.
- Los efectos principales se manifiestan libremente, sin mezclarse unos con otros.
- Los efectos de interacción no se pueden aislar en una primera etapa de los efectos principales.

II.8 Diseños Tamiz

Los diseños tamiz nos permiten cuantificar los efectos de las variables y desarrollar ecuaciones lineales de predicción, para estimar las respuestas de un sistema dentro de la región experimental estudiada.

Los resultados de un diseño tamiz para variables independientes son analizados mediante el ajuste de los datos a un modelo lineal, que tiene la forma siguiente:

$$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_qx_q$$

donde:

x_i 's = variables independientes,
(niveles +1 y -1).

b_i 's = coeficientes del modelo lineal.

El efecto relativo de las variables se establece al ordenar el valor de los coeficientes b_i 's en orden absoluto.

Se asocia poca importancia a una variable cuando este valor es pequeño; el signo del coeficiente muestra la dirección del efecto de la variable, pudiendo aumentar o disminuir las respuestas.

Al decir que una variable no tiene "importancia" significa que ya sea tanto alto o bajo el valor de x_i , los valores de las respuestas no cambian significativamente (son casi constantes).

II.9 Diseño Simplex Cuadráticos para cuatro o más componentes

En la construcción de un diseño simplex cuadrático se involucran las siguientes mezclas:

| Tipos de mezclas | No. de puntos |
|-------------------------------|-------------------|
| 1° Componentes puros | q |
| 2° Binarios (50/50) | $q(q-1)/2$ |
| 3° Centroide promedio | 1 |
| 4° Mezclas de prueba | q |
| 5° Mezclas adicionales prueba | Según necesidades |

Los resultados obtenidos de componentes puros y binarios se utilizan para calcular el modelo cuadrático y los otros para estimar la "bondad de ajuste".

II.10 Bondad de Ajuste

La bondad de ajuste de un modelo es determinada por medio de las diferencias entre las respuestas observadas y las estimadas en cada uno de los puntos de prueba. La varianza de bondad de ajuste se calcula mediante la siguiente expresión:

$$S^2_{LF} = 1/r [(Y_{o1}-Y_{p1})^2 + (Y_{o2}-Y_{p2})^2 + \dots + (Y_{or}-Y_{pr})^2]$$

donde:

- Y_{o1} = valor promedio de la respuesta observada en el i-esimo punto de prueba.
- Y_{p1} = valor de la respuesta estimada en el i-esimo punto de prueba, dicho estimado será calculado a partir del modelo resultante sin la inclusión de los puntos de prueba.
- r = número de puntos de prueba.

Para demostrar si el modelo ajusta a los datos experimentales se compara la varianza de bondad de ajuste (S^2_{LF}) con el error de la varianza del promedio de las respuestas por medio de la relación F, donde

$$F = S^2_{LF}/S^2_{\text{error}}$$

donde:

$$S^2_{\text{error}} = S^2_Y = S^2_{\text{ponderada}}/n$$

n = número de observaciones hechas en cada punto de prueba.

La varianza del error ponderado se determina mediante el cálculo de la desviación estándar de las observaciones en cada formulación duplicada y después ponderando las desviaciones estudiadas de todas las formulaciones como se había hecho anteriormente.

$$S^2_p = \frac{(n_1-1)S^2_1 + (n_2-1)S^2_2 + \dots + (n_k-1)S^2_k}{(n_1-1) + (n_2-1) + \dots + (n_k-1)}$$

donde:

K_k = número de formulaciones con repetición.
 S^2_1 = varianza de las observaciones en la formulación 1.
 gl = grados de libertad
 = $(n_1-1) + (n_2-1) + \dots + (n_k-1)$

Cuando el valor de la relación F no excede el valor F tabulado para r y gl referidos a un nivel de probabilidad deseado, entonces se puede concluir que el modelo representa bien la superficie de respuestas considerando el error experimental de los datos.

La fórmula general para generar los puntos de prueba es:

| Mezclas de prueba diseños simplex | | | | |
|-----------------------------------|------------|------------|-----|------------|
| Mezcla | X_1 | X_2 | ... | X_q |
| 1 | $(q+1)/2q$ | $1/2 q$ | ... | $1/2 q$ |
| 2 | $1/2 q$ | $(q+1)/2q$ | ... | $1/2 q$ |
| . | . | . | ... | . |
| . | . | . | ... | . |
| q | $1/2 q$ | $1/2 q$ | ... | $(q+1)/2q$ |

En todos los casos el orden de corrida se asigna aleatoriamente para que los datos obtenidos tengan validez estadística.

J.A. Cornell(9) es uno de los investigadores que ha aplicado el uso de estos tipos de diseños, para estudiar sistemas de mezclas de tres componentes.

Las mezclas de compresión directa es un campo de aplicación de tales diseños, al igual que otros procesos farmacéuticos.

En el mercado existe una amplia gama de excipientes para compresión directa, los cuales se deben seleccionar de acuerdo a las características del producto que se deseen obtener.

Una de las limitantes para compresión directa son las características del principio activo, así pues podemos encontrar productos en los cuales la proporción de activo es mayor que la de los diluentes, influyendo grandemente en las características de estos(21).

II.11 Planteamiento del Problema

Desarrollar formulaciones con mezclas ternarias de excipientes para compresión directa cuya característica es que el contenido de principio activo es menor al 10 % en la formulación, por lo que las propiedades del granulado y las tabletas dependerán mayoritariamente de las características de los excipientes.

El desarrollo de estas mezclas se llevará a cabo mediante el uso de diferentes diseños estadísticos para la obtención de mezclas y optimización de procesos, todo esto a nivel piloto.

III. PARTE EXPERIMENTAL

III.1 Selección de variables independientes

Por sus buenas características para compresión directa se eligieron los siguientes diluentes:

- Manitol
- Lactosa Spray Dried
- Instant Sugar
- Avicel PH 102
- Sorbitol Instant
- Mu-tab
- Carboxi Metil Celulosa
- Vampress F-1
- Ludipress
- Almidon Starx 1500

(Ver monografías en Apéndice A)

Se les determinó tanto puros como en mezcla las siguientes características:

- Densidad (aparente, compactada, verdadera).
- Angulo de reposo.
- Velocidad de flujo.
- Distribución de tamaño de partícula.
- Humedad en los granulados.

Para la compresión de las mezclas, se les evaluó:

- Relación fuerza de compresión-dureza.
- Dureza.
- Tiempo de desintegración.
- Friabilidad.
- Y para mezclas óptimas: ensayo de activo.

Con la densidad aparente (D_A) y la densidad compactada (D_C) se realizó el cálculo de la porosidad aparente (P_A) mediante la fórmula:

$$P_A = \left(1 - \frac{D_A}{D_C}\right) \times 100$$

y con la densidad aparente (D_A) y la densidad verdadera (D_V) se calculó la porosidad total (P_T) con la fórmula siguiente:

$$P_T = \left(1 - \frac{D_A}{D_V}\right) \times 100$$

III.2 Diseño Experimental

Para evaluar las variables independientes seleccionadas y sus interacciones se analizaron estadísticamente: aplicando un diseño tamiz para 10 componentes tipo ABCD y un simplex cuadrático para 6 componentes.

Para el primer diseño se requirió la experimentación de 31 formulaciones (Tabla 1), que se construyó como se indica en el apéndice B, de las cuales se determinaron los coeficientes y efectos principales de cada uno de los excipientes y de esta manera eligir los 6 mejores.

Estos últimos fueron evaluados mediante un diseño simplex cuadrático con 28 puntos experimentales, los cuales se realizaron por duplicado y el punto central por triplicado, dando un total de 57 experimentos (Tabla 2).

A todas las mezclas se les agregó 1% de estearato de magnesio como lubricante y 2% de AC-DI-SOL como desintegrante.

Para la optimización del proceso, se utilizó un arreglo ortogonal L_4^3 , teniendo como variables de proceso: velocidad de mezclado, tiempo de mezclado y tipo de desintegrante. Como variable de respuesta se fijó el porcentaje de activo tanto en el granulado como en las tabletas. Para este diseño se experimentaron 4 formulaciones (Tabla 3).

TABLA 1: Diseño Tamiz ABCD para 10 excipientes

| ORDCOR MEZCLA (*) | Excipientes | | | | | | | | | |
|-------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| | X ₁ | X ₂ | X ₃ | X ₄ | X ₅ | X ₆ | X ₇ | X ₈ | X ₉ | X ₁₀ |
| Vértica | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 9** | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Puntos interiores | 11 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 |
| 12 | 0.05 | 0.55 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 |
| 13 | 0.05 | 0.05 | 0.55 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 |
| 14 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.55 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 |
| 15 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.55 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 |
| 16 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.55 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 |
| 17 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.55 | 0.05 | 0.05 | 0.05 |
| 18 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.55 | 0.05 | 0.05 |
| 19 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.55 | 0.05 |
| 20 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.55 |
| Efectos finales | 21 | 0 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0.11 |
| 22 | 0.11 | 0 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0.11 |
| 23 | 0.11 | 0.11 | 0 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0.11 |
| 24 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0.11 |
| 25 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0.11 |
| 26 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0.11 |
| 27 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0 | 0.11 | 0.11 | 0.11 |
| 28 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0 | 0.11 | 0.11 |
| 29 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0 | 0.11 |
| 30 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0 |
| Centroide | 31 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |

* Como la corrida es aleatoria, no se coloca un orden específico para cada experimento.

** Este punto experimental se realizó por quintuplicado, para inferir parámetros estadísticos.

Donde:

| | | | |
|----------------|---------------------|-----------------|-----------------------|
| X ₁ | Manitol | X ₆ | Nu-tab |
| X ₂ | Lactosa spray dried | X ₇ | Carboximetil celulosa |
| X ₃ | Sugar Instant | X ₈ | Vampress F-1 |
| X ₄ | Avicel PH 102 | X ₉ | Ludipress |
| X ₅ | Sorbitol Instant | X ₁₀ | Almidón starx 1500 |

TABLA 2: Diseño Cuadrático Simplex para 6 excipientes

| ORDCOR (*) | MEZCLAS (**) | EXCIPIENTES | | | | | |
|---------------------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | | X ₁ | X ₂ | X ₃ | X ₄ | X ₅ | X ₆ |
| Componentes puros | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Mezclas binarias | 7 | 0.5 | 0.5 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 8 | 0.5 | 0 | 0.5 | 0 | 0 | 0 |
| | 9 | 0.5 | 0 | 0 | 0.5 | 0 | 0 |
| | 10 | 0.5 | 0 | 0 | 0 | 0.5 | 0 |
| | 11 | 0.5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.5 |
| | 12 | 0 | 0.5 | 0.5 | 0 | 0 | 0 |
| | 13 | 0 | 0.5 | 0 | 0.5 | 0 | 0 |
| | 14 | 0 | 0.5 | 0 | 0 | 0.5 | 0 |
| | 15 | 0 | 0.5 | 0 | 0 | 0 | 0.5 |
| | 16 | 0 | 0 | 0.5 | 0.5 | 0 | 0 |
| | 17 | 0 | 0 | 0.5 | 0 | 0.5 | 0 |
| | 18 | 0 | 0 | 0.5 | 0 | 0 | 0.5 |
| | 19 | 0 | 0 | 0 | 0.5 | 0.5 | 0 |
| 20 | 0 | 0 | 0 | 0.5 | 0 | 0.5 | |
| 21 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.5 | 0.5 | |
| Centroide promedio | 22 | 0.167 | 0.167 | 0.167 | 0.167 | 0.167 | 0.167 |
| Mezclas de prueba Simplex | 23 | 0.6 | 0.08 | 0.08 | 0.08 | 0.08 | 0.08 |
| | 24 | 0.08 | 0.6 | 0.08 | 0.08 | 0.08 | 0.08 |
| | 25 | 0.08 | 0.08 | 0.6 | 0.08 | 0.08 | 0.08 |
| | 26 | 0.08 | 0.08 | 0.08 | 0.6 | 0.08 | 0.08 |
| | 27 | 0.08 | 0.08 | 0.08 | 0.08 | 0.6 | 0.08 |
| | 28 | 0.08 | 0.08 | 0.08 | 0.08 | 0.08 | 0.6 |

Donde:

X₁ Sorbitol Instant
 X₂ Avicel PH 102
 X₃ Vanpress F-1
 X₄ Ludipress
 X₅ Lactosa Spray Dried
 X₆ Nu-tab

* Como la corrida es aleatoria, no se coloca un orden específico para cada experimento.

** La mezcla 22 se realizó por triplicado; todas las demás por duplicado (mezclas A, B).

TABLA 3: Diseño ortogonal L_4^2 , para la optimización del proceso.

| Corrida | Tiempo de mezclado | Velocidad de mezclado | Desintegrante |
|---------|--------------------|-----------------------|---------------|
| 1 | 1 | 1 | 1 |
| 2 | 2 | 2 | 1 |
| 3 | 1 | 2 | 2 |
| 4 | 2 | 1 | 2 |

Donde:

| Variable | Nivel 1 | Nivel 2 |
|----------------------------|----------|-----------------|
| Tiempo de mezclado(min) | 3 | 6 |
| Velocidad de mezclado(RPM) | 180 | 300 |
| Desintegrante | Primojel | Polyplasdone XL |

III.3 Análisis Estadístico

La obtención de los diseños experimentales y el análisis de los datos obtenidos, se generaron mediante los paquetes estadísticos computacionales: Design Expert, Strategy y CSS (22, 23, 24).

Los coeficientes y efectos obtenidos para las diferentes variables independientes relacionados con alguna variable de respuesta, se generan a partir de las siguientes consideraciones:

III.3.1 Cálculo de coeficientes de regresión

$$Z = W_3*(centroide) + W_5*(vértice total) + W_6*(interior total) + W_7*(total efecto final)$$

donde:

W_3 es un factor de corrección para un modelo lineal (para un tamiz de 10 componentes es igual a 0.0323)
 W_5 es un factor de corrección para un modelo lineal (para un tamiz de 10 componentes es igual a -0.0470)
 W_6 es un factor de corrección para un modelo lineal (para un tamiz de 10 componentes es igual a -0.0074)
 W_7 es un factor de corrección para un modelo lineal (para un tamiz de 10 componentes es igual a 0.0411)
 Z es un factor de corrección para todo el diseño
 centroide es la respuesta de la mezcla central
 vértice total es la sumatoria de todas las respuestas de las mezclas de los puntos vértices
 interior total es la sumatoria de todas las respuestas de las mezclas de los puntos internos
 total efecto final es la sumatoria de todas las respuestas de las mezclas de los puntos de efectos finales

$$b = W_1*(vértice_1) + W_2*(interior_1) + W_4*(efecto final_1) + Z$$

donde:

b es el coeficiente de regresión
 W_1 es un factor de corrección para un modelo lineal (para un tamiz de 10 componentes es igual a 0.7937)
 W_2 es un factor de corrección para un modelo lineal (para un tamiz de 10 componentes es igual a 0.3961)
 W_4 es un factor de corrección para un modelo lineal (para un tamiz de 10 componentes es igual a -0.088)

vértice_i es el valor de la respuesta de una mezcla
 vértice_i
 interior_i es el valor de la respuesta de una mezcla
 interior_i
 efecto final_i es el valor de la respuesta de una mezcla
 de efecto final_i
 Z es un factor de corrección para todo el diseño

III.3.2 Cálculo de efectos

A partir de los coeficientes, se calcula el efecto que tiene cada excipiente sobre cada variable, haciendo uso de la ecuación siguiente:

$$E_i = (q-1)^{-1}[qb_i - b_{total}]$$

$$b_{total} = b_1 + b_2 + \dots + b_{10}$$

donde:

E_i es el efecto para el excipiente i
 q es el número de excipientes
 b_i es el coeficiente para el excipiente i

III.4 Materiales y Métodos

III.4.1 Materiales:

Principio activo: Agente Antiasmático

Excipientes:

- Manitol
- Lactosa Spray Dried
- Instant Sugar
- Avicel PH 102
- Sorbitol Instant
- Nu-tab
- Carboxi Metil Celulosa
- Vampress F-1
- Ludipress
- Almidon Starx 1500

Desintegrante:

- AC-DI-SOL
- Polyplasdone XL
- Primojel

Lubricante:

- Estearato de Magnesio
- Acido Esteárico

III.4.2 Método de manufactura.

El siguiente método se utilizó para elaborar todas las formulaciones:

1. Se pesaron las materias primas en una balanza Ohaus (Mod. GT4800) de acuerdo al diseño experimental.

2. Las formulaciones se mezclaron en un mezclador en "V" (1.5 kg. de capacidad) durante 1.5 minutos con AC-DI-SOL y posteriormente 0.5 minutos con estearato de magnesio.

3. Se evaluaron todas las formulaciones de acuerdo a los procedimientos que se describen posteriormente.

4. Se comprimieron todas las formulaciones en una tableteadora Stokes (Mod. B2) a un peso de 200 ± 10 mg; las mezclas del diseño tamiz se comprimieron ajustando la máquina tomando como referencia una formulación establecida (peso: 200 ± 10 mg y dureza de 14 ± 4 USC*) y, para el diseño simplex cuadrático cada mezcla se ajustó a una dureza adecuada. Las tabletas se evaluaron de acuerdo a los procedimientos descritos posteriormente.

* 1.4 USC equivale a 1.0 Kp

5. Para la optimización del proceso se pesaron principio activo y excipientes de acuerdo al diseño propuesto, se mezclaron a 3 y 6 minutos con una velocidad de 5.5 y 7.5 unidades del mezclador de alta velocidad (Littleford, Mod. M-5-G); los granulados obtenidos se comprimieron a un peso de 100 ± 5 mg, a una dureza de 5-10 USC.

III.4.3 Procedimientos de evaluación para polvos:

a) Densidad aparente: se pesó una muestra de aproximadamente 20 g de polvos, midiéndosele el volumen en una probeta de 50 ml.

b) Densidad compactada: a la muestra anterior se compactó en un Dual autotap (Quanta-Chrome, Mod. DA-1) con 2000 golpes, a la cual se le determinó su densidad con la relación de su peso y su volumen final.

c) Densidad verdadera: se pesó una muestra de aproximadamente 30 g de polvos, midiéndosele el volumen verdadero en un estereocicnómetro (Quanta-Chrome, Mod. SPY-3), encontrando su densidad verdadera con la relación peso-volumen verdadero.

d) Angulo de reposo: se pesó una muestra de aproximadamente 50 g de polvos, la cual se colocó en un tubo de 5 cm de diámetro que se encontraba montado en una base de caucho; el tubo se retiraba de la base rápidamente permitiendo el flujo del polvo. Se midió la altura que alcanzaba el polvo; con esta y con el radio de la base, se determinó el ángulo de reposo con la relación tangente del ángulo.

e) Velocidad de flujo: se pesó una muestra de aproximadamente 50 g de polvos, colocándose en un flujómetro de polvos (Erweka, Mod. GDT), encontrándose la velocidad de flujo con la relación peso-tiempo de flujo.

f) Porcentaje de humedad: una muestra de los polvos se analizó en termobalanza automatizada (Computrac, Mod. MA-5A).

g) Distribución de tamaño de partícula: una muestra conocida de polvos se analizó para el diseño tamiz en un Ro-tap (CE-TYLER, Mod. B) con 5 minutos de acción, utilizándose las mallas 100 200 y 400; y para el simplex cuadrático se usó un ATM-SONIC SIFTER (ATM Corporation Sonic Sifter, Mod. L3 P, Serie E) con 8 minutos de operación, con una amplitud de vibración de 8 y golpes intermitentes, utilizándose las mallas 100 y 325. El cambio de mallas se realizó debido a que el equipo Ro-tap se encontraba en mantenimiento y el segundo equipo no contaba con las mismas mallas que el anterior.

h) Relación fuerza de compresión-dureza: se pesó una muestra de aproximadamente 700 mg de polvo comprimiéndose con 3 fuerzas de compresión diferentes (500, 1000 y 1500 psi) aplicadas durante 5 segundos en una prensa hidráulica (Carver Press, Mod. C).

III.4.4 Evaluación de las tabletas.

a) Peso: este se determinó en una balanza analítica (Ohaus, Mod. GA 200).

b) Dureza: se midió en durómetro digital (Key, Mod. PTB 301).

c) Friabilidad: esta se determinó haciendo uso de un fragilizador (ELECSA, Mod. FE 2-30).

d) Tiempo de desintegración: se usó un desintegrador de canastilla con 6 celdas (ELECSA, Mod. D).

e) Ensayo de principio activo (esta evaluación es única para la aplicación de la optimización del proceso). El activo se analizó en HPLC (Waters, Mod. M 490).

IV. RESULTADOS Y OBSERVACIONES

RESULTADOS Y OBSERVACIONES

Los resultados se presentan de acuerdo al desarrollo de cada diseño mostrado en las tablas 1, 2, y 3.

DISEÑO TAMIZ.

Tabla 4: Resultados del diseño tamiz (reología)

| Mezcla | Densidad aparente (g/ml) | Densidad compactada (g/ml) | Densidad verdadera (g/ml) | P _A (%) | P _T (%) |
|--------|-----------------------------|-------------------------------|------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1 | 0.50 | 0.68 | 2.07 | 26.47 | 75.85 |
| 2 | 0.63 | 0.75 | 1.84 | 16.00 | 65.76 |
| 3 | 0.45 | 0.57 | 2.28 | 21.05 | 80.26 |
| 4 | 0.33 | 0.48 | 2.28 | 31.25 | 85.53 |
| 5 | 0.40 | 0.50 | 1.95 | 20.00 | 79.49 |
| 6 | 0.72 | 0.83 | 1.95 | 13.25 | 63.08 |
| 7 | 0.61 | 0.81 | 2.10 | 24.69 | 70.95 |
| 8 | 0.72 | 1.01 | 2.45 | 28.71 | 70.61 |
| 9 | 0.51 | 0.62 | 1.79 | 17.74 | 71.51 |
| 10 | 0.65 | 0.83 | 1.80 | 21.69 | 63.89 |
| 11 | 0.57 | 0.77 | 1.97 | 25.97 | 71.07 |
| 12 | 0.63 | 0.79 | 1.94 | 20.25 | 67.53 |
| 13 | 0.53 | 0.67 | 2.20 | 20.90 | 75.91 |
| 14 | 0.43 | 0.57 | 2.11 | 24.56 | 79.62 |
| 15 | 0.54 | 0.66 | 2.03 | 18.18 | 73.40 |
| 16 | 0.74 | 0.89 | 1.98 | 16.85 | 62.63 |
| 17 | 0.63 | 0.81 | 2.06 | 22.22 | 69.42 |
| 18 | 0.74 | 1.00 | 2.41 | 26.00 | 69.29 |
| 19 | 0.57 | 0.71 | 2.12 | 19.72 | 73.11 |
| 20 | 0.53 | 0.67 | 1.91 | 20.90 | 72.25 |
| 21 | 0.62 | 0.76 | 2.01 | 18.42 | 69.15 |
| 22 | 0.61 | 0.77 | 1.87 | 20.78 | 67.38 |
| 23 | 0.63 | 0.79 | 1.87 | 20.25 | 66.31 |
| 24 | 0.68 | 0.83 | 2.18 | 18.07 | 68.81 |
| 25 | 0.62 | 0.80 | 1.99 | 22.50 | 68.84 |
| 26 | 0.61 | 0.75 | 2.04 | 18.67 | 70.18 |
| 27 | 0.63 | 0.77 | 1.96 | 18.18 | 67.86 |
| 28 | 0.58 | 0.74 | 1.95 | 21.62 | 70.26 |
| 29 | 0.62 | 0.78 | 2.13 | 20.51 | 70.89 |
| 30 | 0.61 | 0.77 | 2.01 | 20.78 | 69.65 |
| 31 | 0.63 | 0.79 | 1.97 | 20.25 | 68.02 |

donde:

P_A es porosidad aparente
P_T es porosidad total

Ver figuras 4 y 5.

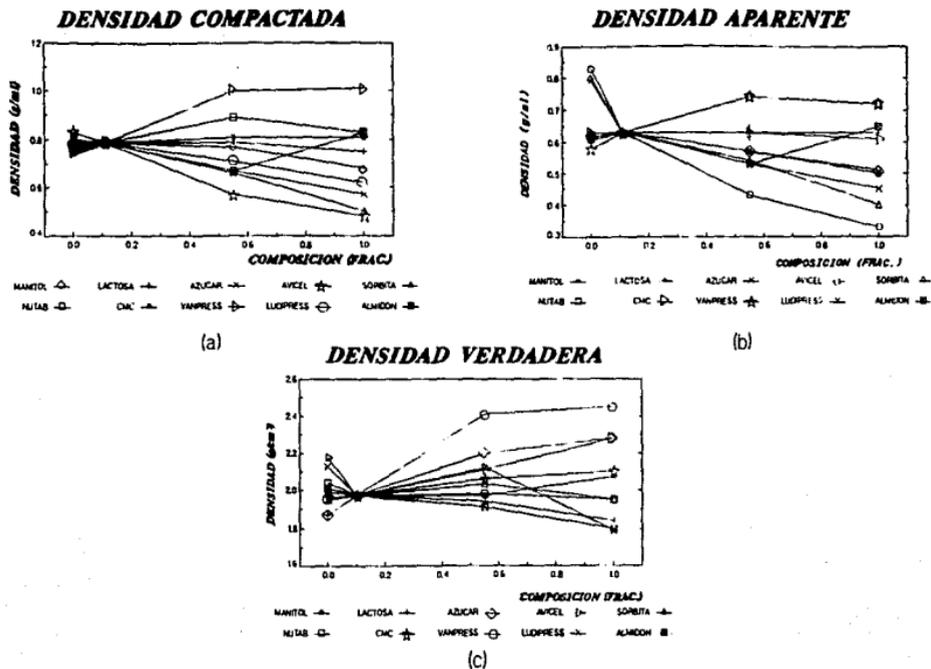
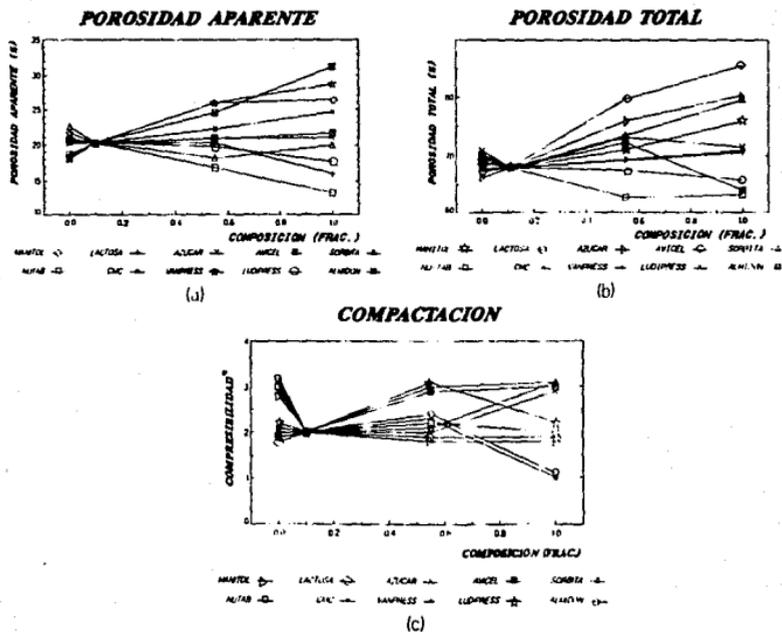


Fig. 4. Comportamiento de la densidad en función de la proporción de excipiente: a) densidad compactada, b) densidad aparente y c) densidad verdadera



* ASIGNACION ARBITRARIA DE VALORES: 1=NO CUMPRIME, 2=FUERZADA O A MANO, 3=COMP NORM

Fig. 5. Comportamiento de la porosidad y compactación en función de la proporción de excipientes: a) porosidad aparente, b) porosidad total y c) compactación.

En la tabla 5 se muestran los resultados de otros parámetros reológicos y humedad para el diseño tamiz.

Tabla 5: Resultados del diseño tamiz (reología, continuación)

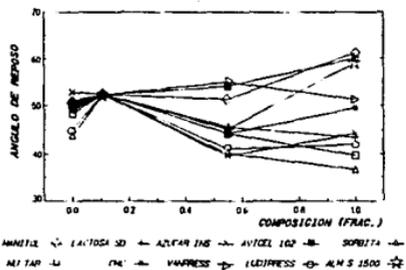
| Mezcla | Humedad (%) | Angulo de reposo (°) | Velocidad de flujo (g/s) | Diámetro promedio (micras) |
|--------|-------------|----------------------|--------------------------|----------------------------|
| 1 | 0.25 | 61.24 | 0.57 | 55 |
| 2 | 5.39 | 43.48 | 8.46 | 61 |
| 3 | 0.25 | 44.36 | 6.02 | 91 |
| 4 | 4.37 | 60.02 | 2.72 | 56 |
| 5 | 0.65 | 36.53 | 4.59 | 127 |
| 6 | 0.50 | 39.89 | 9.60 | 113 |
| 7 | 6.21 | 49.49 | 6.02 | 53 |
| 8 | 8.18 | 51.22 | 19.49 | 46 |
| 9 | 0.87 | 42.10 | 6.88 | 76 |
| 10 | 5.00 | 58.92 | 2.58 | 53 |
| 11 | 3.54 | 51.22 | 3.01 | 52 |
| 12 | 5.43 | 45.63 | 6.74 | 57 |
| 13 | 1.37 | 39.89 | 6.59 | 61 |
| 14 | 3.56 | 54.03 | 2.72 | 54 |
| 15 | 4.46 | 40.18 | 6.31 | 61 |
| 16 | 3.12 | 44.36 | 9.17 | 62 |
| 17 | 4.43 | 44.36 | 6.16 | 53 |
| 18 | 6.47 | 54.89 | 1.72 | 44 |
| 19 | 1.81 | 41.16 | 6.59 | 61 |
| 20 | 5.43 | 45.21 | 7.66 | 49 |
| 21 | 1.20 | 45.21 | 5.59 | 52 |
| 22 | 2.37 | 50.88 | 4.73 | 51 |
| 23 | 3.06 | 52.82 | 4.30 | 51 |
| 24 | 1.87 | 49.49 | 5.73 | 51 |
| 25 | 6.50 | 43.92 | 4.01 | 50 |
| 26 | 2.78 | 48.39 | 4.01 | 50 |
| 27 | 6.84 | 49.13 | 5.16 | 51 |
| 28 | 4.14 | 50.19 | 5.16 | 57 |
| 29 | 3.60 | 50.88 | 4.01 | 51 |
| 30 | 4.98 | 49.84 | 5.88 | 54 |
| 31 | 5.47 | 52.19 | 5.16 | 51 |

Ver figura 6.

Las diferentes tendencias de los excipientes con respecto a algunas variables reológicas se muestran en la figura 7. De ella se puede inferir que efecto tiene cada excipiente sobre cada variable. Por ejemplo, Sorbitol con respecto al ángulo de reposo; Sorbitol tiende disminuir el ángulo a medida que aumenta su porcentaje en una mezcla, sin embargo al estar éste combinado con el resto de los excipientes en una proporción menor, su efecto sobre el ángulo de reposo se ve disminuido.

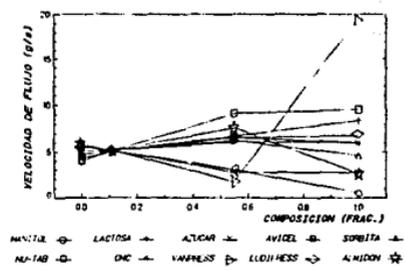
Por otro lado, mediante análisis automatizados ajustados a un polinomio de segundo orden, se determinó la correlación que existe entre las variables de respuesta de los granulados. Estas correlaciones, son exclusivas para las mezclas estudiadas (figura 8).

ANGULO DE REPOSO



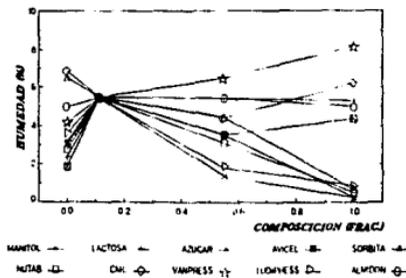
(a)

VELOCIDAD DE FLUJO



(b)

% DE HUMEDAD



(c)

Fig. 6. Representación gráfica de las respuestas para los excipientes del diseño tamiz: a) ángulo de reposo, b) velocidad de flujo y c) porcentaje de humedad.

Fig.7 Tendencia de los diferentes excipientes; función calculada siguiendo un modelo lineal de forma $y = b + mx$.

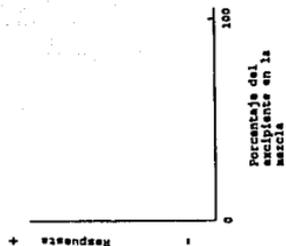
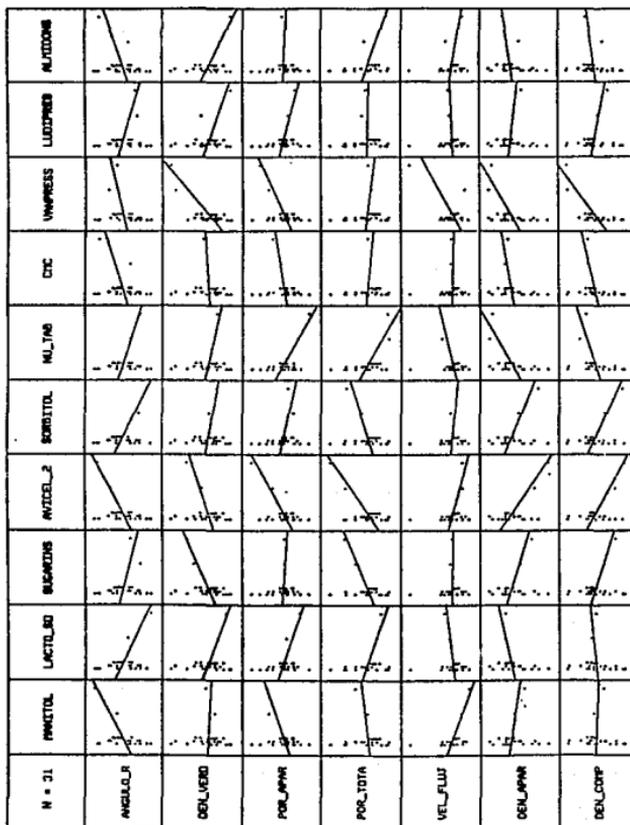
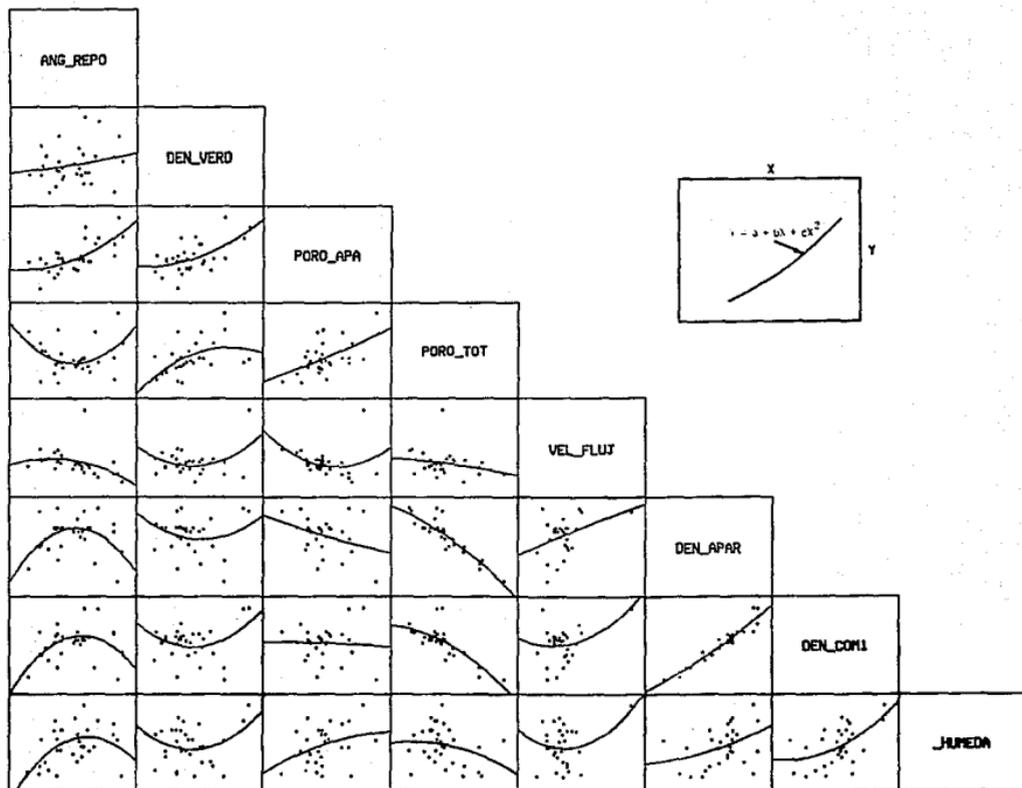


Fig. 8. Correlación entre las variables de respuesta
Polinomio de segundo orden.



IV.1 COEFICIENTES Y EFECTOS

Se analizaron los datos bajo un modelo de regresión lineal, obteniéndose los siguientes coeficientes y efectos para cada uno de los excipientes relacionados con una variable de respuesta (tablas 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12).

Tabla 6. Coeficientes y efectos para el diseño tamiz.

| Variable | Excipiente | Coefficiente | Efecto |
|------------------|---------------|--------------|--------|
| Angulo de reposo | MANITOL | 60.38 | 13.64 |
| | AVICEL PH 102 | 60.15 | 13.38 |
| | ALMIDON STARX | 55.75 | 8.50 |
| | CMC | 55.48 | 8.20 |
| | VANPRESS | 53.45 | 5.95 |
| | AZUCAR INST | 41.76 | -7.04 |
| | LUDIPRESS | 40.73 | -8.19 |
| | NUTAB | 40.30 | -8.67 |
| | SORBITOL | 36.54 | -12.84 |
| | LACTOSA | 36.47 | -12.93 |

Tabla 7. Coeficientes y efectos para el diseño tamiz.
(continuación)

| Variable | Excipiente | Coefficiente | Efecto |
|--------------------|---------------|--------------|--------|
| Velocidad de flujo | VANPRESS | 14.27 | 9.50 |
| | NUTAB | 9.49 | 4.18 |
| | LACTOSA | 7.56 | 2.04 |
| | LUDIPRESS | 6.31 | 0.65 |
| | AZUCAR INST | 5.60 | -0.13 |
| | CMC | 5.36 | -0.40 |
| | SORBITOL | 4.38 | -1.49 |
| | ALMIDON STARX | 3.16 | -2.84 |
| | AVICEL PH 102 | 1.33 | -4.88 |
| | MANITOL | -0.25 | -6.63 |

Tabla 8. Coeficientes y efectos para el diseño tamiz.
(continuación)

| Variable | Excipiente | Coefficiente | Efecto |
|--------------------|---------------|--------------|--------|
| Porosidad aparente | AVICEL PH 102 | 29.79 | 9.58 |
| | VANPRESS | 28.04 | 7.63 |
| | MANITOL | 26.53 | 5.96 |
| | CMC | 23.66 | 2.76 |
| | ALMIDON STARX | 20.53 | -0.71 |
| | AZUCAR INST | 20.07 | -1.23 |
| | SORBITOL | 17.96 | -3.57 |
| | LUDIPRESS | 16.96 | -4.68 |
| | LACTOSA | 15.77 | -6.01 |
| | NUTAB | 12.43 | -9.72 |

Tabla 9. Coeficientes y efectos para el diseño tamiz.
(continuación)

| Variable | Excipiente | Coeficiente | Efecto |
|---------------------|---------------|-------------|--------|
| Densidad compactada | VANPRESS | 1.09 | 0.38 |
| | NUTAB | 0.90 | 0.17 |
| | CMC | 0.85 | 0.12 |
| | ALMIDON STARX | 0.81 | 0.07 |
| | LACTOSA | 0.80 | 0.05 |
| | MANITOL | 0.73 | -0.02 |
| | LUDIPRESS | 0.66 | -0.10 |
| | AZUCAR INST | 0.60 | -0.16 |
| | SORBITOL | 0.54 | -0.23 |
| | AVICEL PH 102 | 0.49 | -0.29 |

Tabla 10. Coeficientes y efectos para el diseño tamiz.
(continuación)

| Variable | Excipiente | Coeficiente | Efecto |
|--------------------|---------------|-------------|--------|
| Densidad verdadera | VANPRESS | 2.49 | 0.50 |
| | AZUCAR INST | 2.28 | 0.27 |
| | AVICEL PH 102 | 2.22 | 0.20 |
| | CMC | 2.08 | 0.04 |
| | MANITOL | 2.01 | -0.03 |
| | SORBITOL | 1.94 | -0.11 |
| | NUTAB | 1.92 | -0.13 |
| | LUDIPRESS | 1.84 | -0.22 |
| | LACTOSA | 1.83 | -0.23 |
| | ALMIDON STARX | 1.78 | -0.29 |

Tabla 11. Coeficientes y efectos para el diseño tamiz.
(continuación)

| Variable | Excipiente | Coeficiente | Efecto |
|-------------------|---------------|-------------|--------|
| Densidad aparente | VANPRESS | 0.79 | 0.22 |
| | NUTAB | 0.78 | 0.21 |
| | LACTOSA | 0.67 | 0.09 |
| | CMC | 0.65 | 0.07 |
| | ALMIDON STARX | 0.64 | 0.06 |
| | LUDIPRESS | 0.55 | -0.05 |
| | MANITOL | 0.54 | -0.05 |
| | AZUCAR INST | 0.48 | -0.12 |
| | SORBITOL | 0.45 | -0.16 |
| | AVICEL PH 102 | 0.34 | -0.27 |

Tabla 12. Coeficientes y efectos para el diseño tamiz.
(continuación)

| Variable | Excipiente | Coefficiente | Efecto |
|--------------------|---------------|--------------|--------|
| Porosidad total | AVICEL PH 102 | 84.35 | 14.92 |
| | AZUCAR INST | 78.92 | 8.89 |
| | SORBITOL | 77.10 | 6.86 |
| | MANITOL | 73.26 | 2.60 |
| | LUDIPRESS | 70.48 | -0.49 |
| | CMC | 68.84 | -2.31 |
| | VANPRESS | 68.31 | -2.90 |
| | ALMIDON STARX | 64.21 | -7.45 |
| | LACTOSA | 64.02 | -7.66 |
| NUTAB | 59.71 | -12.45 | |

A cada uno de los puntos del diseño tamiz se les realizó una distribución de tamaño de partícula (Tabla 13 y figuras 9, 10 y 11).

Tabla 13. Análisis de salidas del diseño tamiz

| CORTE DE MALLA | % RETENIDO | | | | | |
|----------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | MEZCLA 1 | MEZCLA 2 | MEZCLA 3 | MEZCLA 4 | MEZCLA 5 | MEZCLA 6 |
| 100 | 1.60 | 29.44 | 82.49 | 16.77 | 97.51 | 97.00 |
| 100/200 | 29.13 | 48.60 | 12.47 | 43.65 | 1.99 | 1.60 |
| 200/400 | 65.77 | 18.16 | 4.43 | 34.52 | 0.20 | 0.90 |
| 400/POWDO | 3.50 | 3.79 | 0.60 | 5.06 | 0.30 | 0.50 |
| TOTAL | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 |
| | MEZCLA 7 | MEZCLA 8 | MEZCLA 9 | MEZCLA 10 | MEZCLA 11 | MEZCLA 12 |
| | 36.09 | 17.79 | 69.95 | 8.10 | 46.97 | 36.52 |
| | 19.24 | 4.42 | 18.99 | 40.90 | 20.30 | 37.41 |
| | 37.89 | 56.18 | 10.15 | 43.50 | 23.74 | 20.20 |
| | 6.78 | 21.61 | 0.90 | 7.50 | 8.99 | 5.87 |
| | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 |
| | MEZCLA 13 | MEZCLA 14 | MEZCLA 15 | MEZCLA 16 | MEZCLA 17 | MEZCLA 18 |
| | 62.39 | 32.27 | 75.65 | 73.61 | 41.15 | 32.67 |
| | 21.16 | 32.97 | 9.98 | 11.01 | 20.42 | 13.13 |
| | 12.14 | 27.37 | 10.08 | 11.71 | 30.94 | 26.85 |
| | 4.31 | 7.39 | 4.29 | 3.67 | 7.48 | 27.35 |
| | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 |
| | MEZCLA 19 | MEZCLA 20 | MEZCLA 21 | MEZCLA 22 | MEZCLA 23 | MEZCLA 24 |
| | 55.76 | 28.16 | 53.30 | 50.15 | 44.59 | 57.32 |
| | 24.65 | 32.21 | 21.60 | 19.04 | 22.65 | 19.64 |
| | 15.86 | 26.38 | 15.50 | 20.44 | 21.84 | 17.36 |
| | 3.74 | 13.24 | 9.60 | 10.37 | 10.92 | 9.69 |
| | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 |
| | MEZCLA 25 | MEZCLA 26 | MEZCLA 27 | MEZCLA 28 | MEZCLA 29 | MEZCLA 30 |
| | 41.96 | 42.30 | 49.65 | 50.56 | 49.35 | 52.85 |
| | 24.68 | 24.90 | 21.54 | 23.05 | 21.11 | 20.38 |
| | 22.28 | 21.50 | 18.81 | 21.13 | 18.89 | 19.38 |
| | 11.09 | 11.30 | 10.01 | 5.26 | 10.65 | 7.39 |
| | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 |
| | MEZCLA 31 | | | | | |
| | 49.90 | | | | | |
| | 21.40 | | | | | |
| | 17.80 | | | | | |
| | 10.90 | | | | | |
| | 100.00 | | | | | |

Fig. 9 . Distribución de tamaño de partícula para mezclas tamiz.

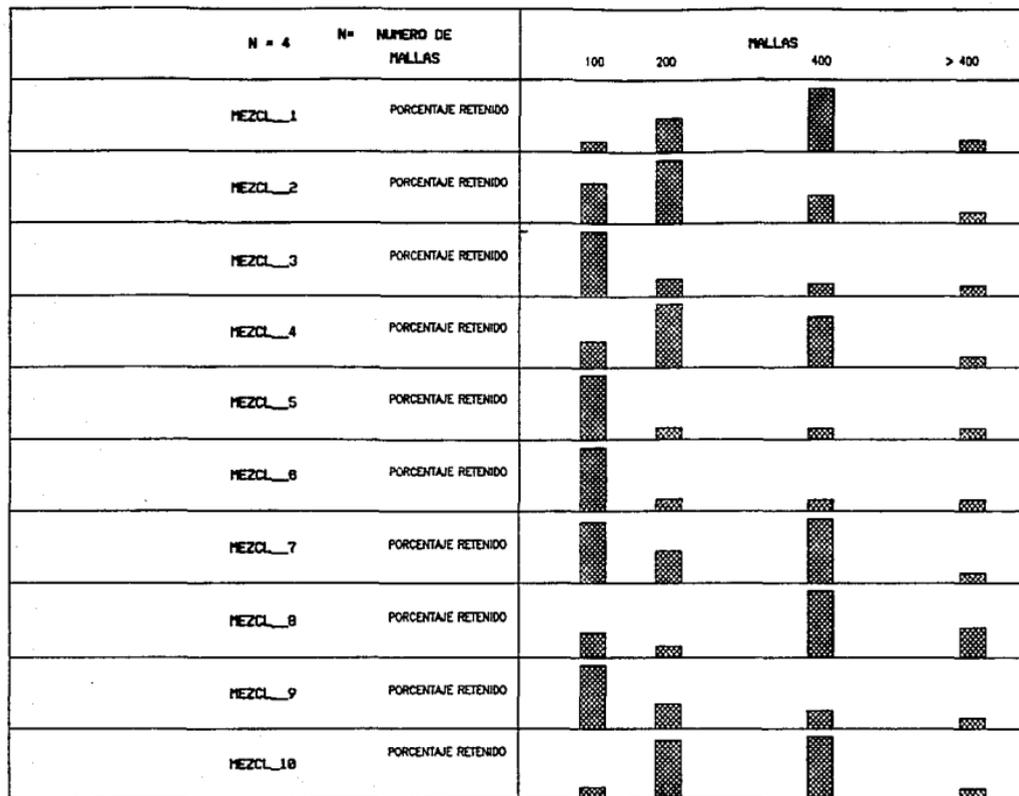


Fig. 10. Distribución de tamaño de partícula para mezclas tamiz.

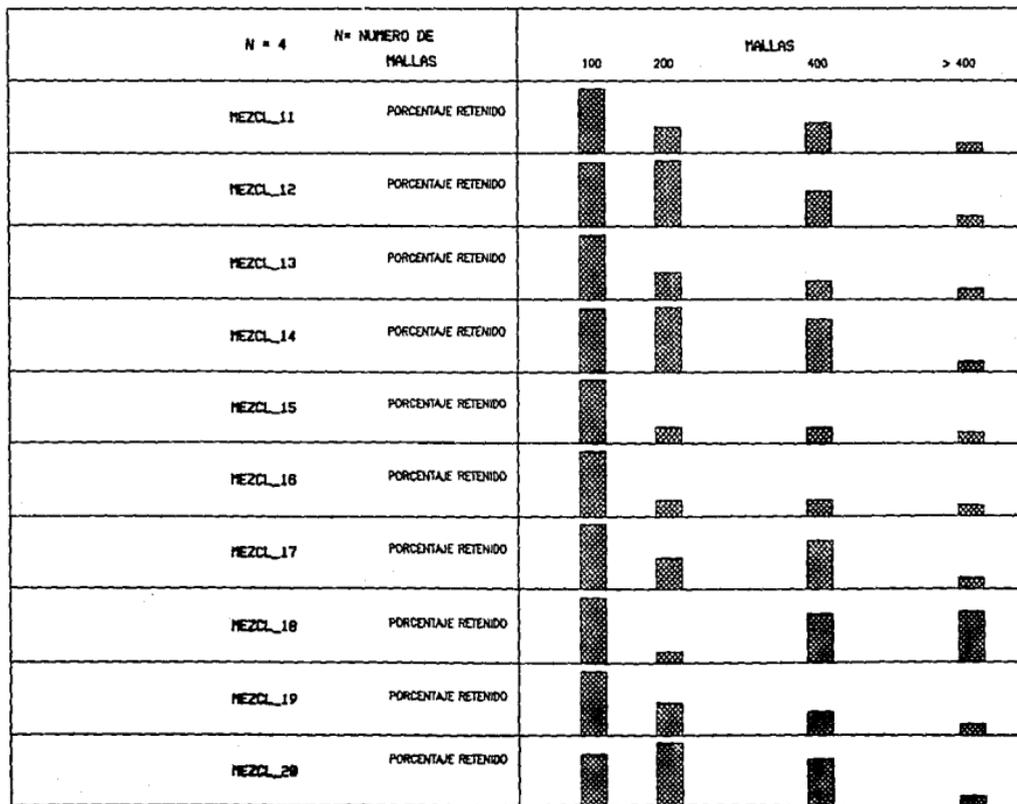
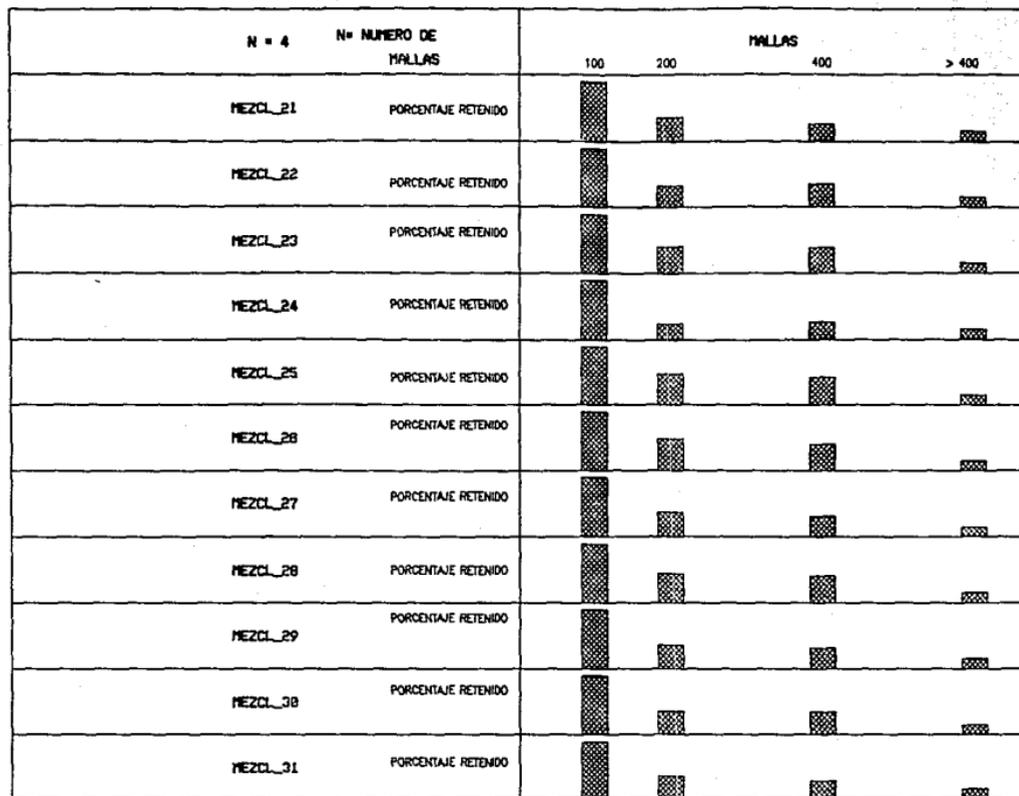


Fig.11 . Distribución de tamaño de partícula para mezclas tamiz.



A los granulados de las diferentes mezclas se les evaluó estudiando la relación fuerza de compresión contra dureza adquirida de la tableta:

Tabla 14: Relación fuerza de compresión contra dureza de la tableta

| Mezcla | Fuerza de compresión (psi) | | |
|--------|-------------------------------|-------|-------|
| | 500 | 1000 | 1500 |
| 1 | 7.94 | 12.16 | 4.58 |
| 2 | 11.32 | 19.46 | 23.78 |
| 3 | 9.12 | 13.70 | 14.42 |
| 4 | 30.56 | 33.02 | 33.16 |
| 5 | 50.00 | > 50 | > 50 |
| 6 | 13.98 | 17.18 | 19.30 |
| 7 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 8 | 16.56 | 24.20 | 28.14 |
| 9 | 11.02 | 24.52 | 29.00 |
| 10 | 2.72 | 3.54 | 3.82 |
| 11 | 5.94 | 11.98 | 13.38 |
| 12 | 6.90 | 15.30 | 17.00 |
| 13 | 9.68 | 14.04 | 14.34 |
| 14 | 22.26 | 29.66 | 30.44 |
| 15 | 23.18 | 23.58 | 26.66 |
| 16 | 8.54 | 12.18 | 12.16 |
| 17 | 6.88 | 7.42 | 8.20 |
| 18 | 6.78 | 16.83 | 18.30 |
| 19 | 10.18 | 20.32 | 20.72 |
| 20 | 3.66 | 4.74 | 4.70 |
| 21 | 8.40 | 13.96 | 14.16 |
| 22 | 7.20 | 12.28 | 13.94 |
| 23 | 7.14 | 11.80 | 11.82 |
| 24 | 5.78 | 11.12 | 12.78 |
| 25 | 7.22 | 12.00 | 12.70 |
| 26 | 7.26 | 14.08 | 15.82 |
| 27 | 9.70 | 14.58 | 16.70 |
| 28 | 7.24 | 11.46 | 12.38 |
| 29 | 14.06 | 10.48 | 15.88 |
| 30 | 6.54 | 12.24 | 13.00 |
| 31 | 9.72 | 14.38 | 14.90 |

Ver figuras 12 y 13.

Fig. 12. Efecto de la fuerza de compresión sobre la dureza para cada una de las mezclas.

! La dureza de las tabletas es mayor a 50 DBC

!! No adquirieron dureza

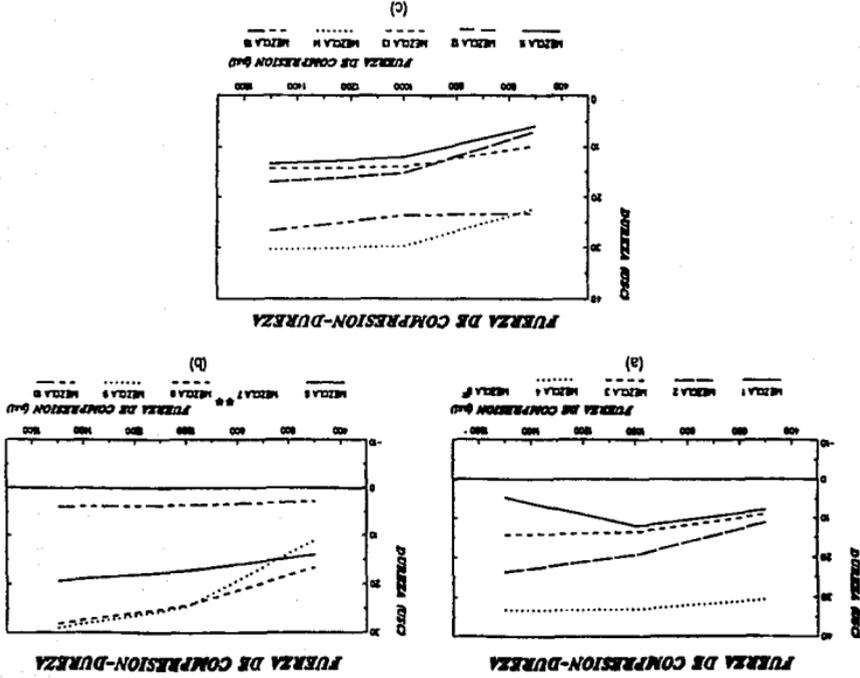
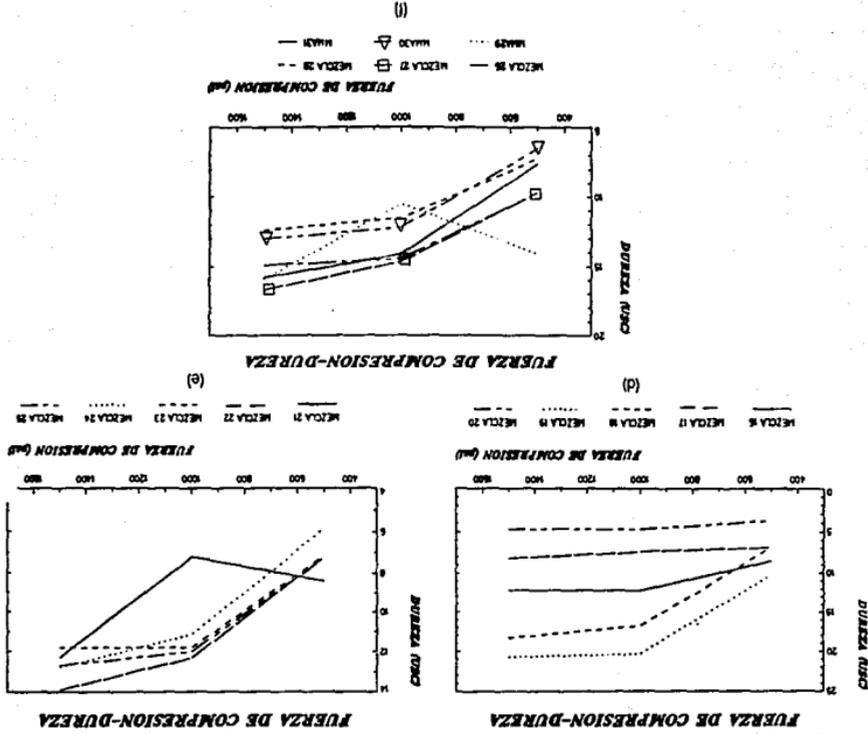


Fig. 13. Efecto de la fuerza de compresión sobre la dureza para cada una de las mezclas



A continuación se procedió a compactar las 21 mezclas y los 10 excipientes puros con las condiciones de una formulación establecida (peso: 200 ± 10 mg y dureza de 14 ± 4 USC), obteniéndose los resultados que se muestran a continuación:

Tabla 15: Características de compresión de las mezclas del diseño tamiz.

| Mezcla | Compactó | Peso Promedio (mg) | Dureza Promedio (USC) | Friabilidad (%) | Tiempo de desintegración (min) |
|--------|----------|--------------------|-----------------------|-----------------|--------------------------------|
| 1 | SI* | | | | |
| 2 | SI* | | | | |
| 3 | SI | 217.97 (8.79) | 6.23 (1.0) | 14.84 | 5.5-7 |
| 4 | SI | 163.12 (4.53) | 4.94 (1.6) | 0.03 | 0.3 |
| 5 | SI | 190.34 (3.66) | 22.97 (1.8) | 0.19 | 5.0 |
| 6 | SI* | | | | |
| 7 | SI* | | | | |
| 8 | SI | 309.52 (10.9) | 22.71 (2.5) | 0.14 | > 60 |
| 9 | SI* | | | | |
| 10 | NO | | | | |
| 11 | SI* | | | | |
| 12 | SI* | 279.86 (22.0) | 13.75 (2.1) | 3.54 | 30-50 |
| 13 | SI* | | | | |
| 14 | SI | 186.82 (8.30) | 3.23 (0.8) | 3.86 | > 60 |
| 15 | SI* | | | | |
| 16 | SI* | | | | |
| 17 | SI* | | | | |
| 18 | SI | 303.31 (3.91) | 16.97 (1.0) | 0.03 | > 60 |
| 19 | SI | 234.40 (2.55) | 8.28 (0.7) | 0.17 | > 60 |
| 20 | SI* | | | | |
| 21 | SI | 289.81 (1.83) | 10.77 (1.0) | 0.12 | > 60 |
| 22 | SI* | | | | |
| 23 | SI | 252.16 (2.41) | 4.80 (0.8) | 5.41 | 46-60 |
| 24 | SI* | | | | |
| 25 | SI* | | | | |
| 26 | SI | 241.65 (2.93) | 5.46 (1.1) | 1.15 | > 60 |
| 27 | SI+ | 289.03 (2.66) | 10.94 (0.9) | 0.03 | 9.0 |
| 28 | SI | 277.40 (2.58) | 8.95 (1.2) | 0.18 | 34-60 |
| 29 | SI* | | | | |
| 30 | SI | 266.26 (9.86) | 8.40 (1.0) | 3.90 | 35-45 |
| 31 | NO | | | | |

El valor que se muestra entre paréntesis es la desviación estándar.

* No se obtuvieron tabletas con características de calidad adecuada (dureza baja, variación de peso, alta friabilidad y laminación).

+Se detuvo la máquina tableteadora debido a que empezó a forzarse.

Ver figura 5c.

Con los resultados del diseño tamiz, se ponderaron los 10 excipientes seleccionados inicialmente. De ellos, se seleccionaron 6, los cuales se volvieron a estudiar las variables fijadas por las mezclas, desarrollando el diseño simplex cuadrático mostrado en la tabla 2. Los parámetros de reología de estas mezclas, se observan en la tabla 16.

Tabla 16. Resultados del Diseño Simplex Cuadrático

| MEZCLA | ANGULO DE REPOSO (°) | DENSIDAD APARENTE (g/ml) | DENSIDAD COMPACTADA (g/ml) | DENSIDAD VERDADERA (g/ml) | POROSIDAD APARENTE (%) | POROSIDAD TOTAL (%) | VELOCIDAD DE FLUJO (g/seg) | DIAMETRO PROMEDIO (micras) |
|--------|----------------------|--------------------------|----------------------------|---------------------------|------------------------|---------------------|----------------------------|----------------------------|
| 1 | 35.865 | 0.438 | 0.523 | 2.008 | 16.177 | 73.962 | 5.285 | 109 |
| 2 | 60.510 | 0.380 | 0.494 | 2.102 | 23.215 | 76.479 | 3.070 | 55 |
| 3 | 41.557 | 0.624 | 0.882 | 2.357 | 29.164 | 62.588 | 0.931 | 45 |
| 4 | 39.110 | 0.547 | 0.652 | 1.938 | 16.199 | 66.336 | 6.065 | 70 |
| 5 | 50.157 | 0.687 | 0.806 | 2.087 | 14.768 | 61.376 | 5.436 | 69 |
| 6 | 39.823 | 0.762 | 0.861 | 2.077 | 11.464 | 58.532 | 9.434 | 101 |
| 7 | 49.708 | 0.527 | 0.682 | 2.068 | 22.630 | 67.020 | 4.256 | 63 |
| 8 | 58.183 | 0.670 | 0.861 | 2.156 | 22.157 | 60.077 | 4.046 | 48 |
| 9 | 34.008 | 0.511 | 0.605 | 1.929 | 15.429 | 68.648 | 6.438 | 85 |
| 10 | 44.863 | 0.591 | 0.712 | 2.009 | 16.977 | 64.522 | 7.180 | 78 |
| 11 | 28.371 | 0.566 | 0.664 | 2.138 | 14.803 | 68.888 | 6.986 | 105 |
| 12 | 56.909 | 0.521 | 0.724 | 2.049 | 27.948 | 63.765 | 0.917 | 48 |
| 13 | 55.827 | 0.471 | 0.591 | 2.051 | 20.320 | 71.202 | 2.529 | 58 |
| 14 | 47.985 | 0.489 | 0.615 | 2.171 | 20.438 | 71.696 | 3.029 | 60 |
| 15 | 55.941 | 0.554 | 0.686 | 1.992 | 19.234 | 65.322 | 3.438 | 58 |
| 16 | 50.747 | 0.691 | 0.934 | 2.123 | 25.999 | 55.967 | 1.147 | 49 |
| 17 | 53.943 | 0.708 | 0.954 | 2.104 | 25.836 | 54.510 | 1.033 | 49 |
| 18 | 49.648 | 0.767 | 1.004 | 2.101 | 23.297 | 51.670 | 1.210 | 48 |
| 19 | 44.664 | 0.618 | 0.746 | 1.974 | 17.168 | 62.224 | 7.224 | 69 |
| 20 | 43.981 | 0.645 | 0.772 | 1.914 | 16.363 | 59.505 | 7.880 | 76 |
| 21 | 44.446 | 0.654 | 0.753 | 1.859 | 13.120 | 58.371 | 7.961 | 75 |
| 22 | 49.656 | 0.644 | 0.795 | 1.808 | 18.946 | 54.711 | 2.994 | 65 |
| 23 | 44.301 | 0.522 | 0.651 | 1.953 | 19.674 | 66.659 | 6.861 | 66 |
| 24 | 58.635 | 0.475 | 0.604 | 2.148 | 21.313 | 71.889 | 2.183 | 55 |
| 25 | 54.378 | 0.711 | 0.970 | 2.102 | 26.736 | 53.832 | 0.791 | 48 |
| 26 | 45.711 | 0.587 | 0.717 | 1.995 | 18.136 | 64.080 | 6.292 | 63 |
| 27 | 47.785 | 0.685 | 0.819 | 2.081 | 16.291 | 60.651 | 4.468 | 63 |
| 28 | 45.293 | 0.700 | 0.831 | 1.974 | 15.753 | 57.799 | 6.400 | 64 |

Ver figuras 22 y 23.

A continuación se muestran en la tabla 17 y figuras 14, 15, 16 y 17 las distribuciones de tamaño de partícula para los puntos experimentales del diseño simplex cuadrático.

Tabla 17. Análisis de Mallas para el Diseño Simplex Cuadrático.

| CORTE DE MALLA | % RETENIDO | | | | | |
|----------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | MEZCLA 1 | MEZCLA 2 | MEZCLA 3 | MEZCLA 4 | MEZCLA 5 | MEZCLA 6 |
| 100 | 97.26 | 14.46 | 10.16 | 58.37 | 21.47 | 95.61 |
| 100/325 | 1.22 | 60.02 | 9.73 | 33.93 | 69.34 | 2.32 |
| 325/FONDO | 1.53 | 25.53 | 80.12 | 7.71 | 9.20 | 2.07 |
| TOTAL | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 |
| | MEZCLA 7 | MEZCLA 8 | MEZCLA 9 | MEZCLA 10 | MEZCLA 11 | MEZCLA 12 |
| | 57.82 | 55.16 | 80.87 | 58.29 | 96.70 | 11.80 |
| | 30.04 | 4.71 | 15.46 | 36.72 | 1.51 | 34.64 |
| | 12.15 | 40.14 | 3.68 | 5.00 | 1.79 | 53.57 |
| | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 |
| | MEZCLA 13 | MEZCLA 14 | MEZCLA 15 | MEZCLA 16 | MEZCLA 17 | MEZCLA 18 |
| | 38.18 | 18.60 | 44.42 | 39.87 | 19.48 | 53.41 |
| | 44.48 | 64.36 | 38.49 | 22.12 | 36.48 | 5.42 |
| | 17.35 | 17.05 | 17.10 | 38.02 | 44.05 | 41.18 |
| | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 |
| | MEZCLA 19 | MEZCLA 20 | MEZCLA 21 | MEZCLA 22 | MEZCLA 23 | MEZCLA 24 |
| | 46.77 | 81.66 | 67.80 | 63.38 | 76.18 | 33.55 |
| | 44.52 | 12.88 | 26.41 | 26.39 | 14.55 | 44.06 |
| | 8.72 | 5.47 | 5.80 | 10.23 | 9.28 | 22.40 |
| | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 |
| | MEZCLA 25 | MEZCLA 26 | MEZCLA 27 | MEZCLA 28 | | |
| | 34.21 | 58.12 | 36.39 | 74.52 | | |
| | 17.78 | 30.28 | 50.55 | 15.30 | | |
| | 48.02 | 11.61 | 13.07 | 10.19 | | |
| | 100.00 | | | | | |

Fig. 14.: Distribución de tamaño de partícula para mezclas del DSC.

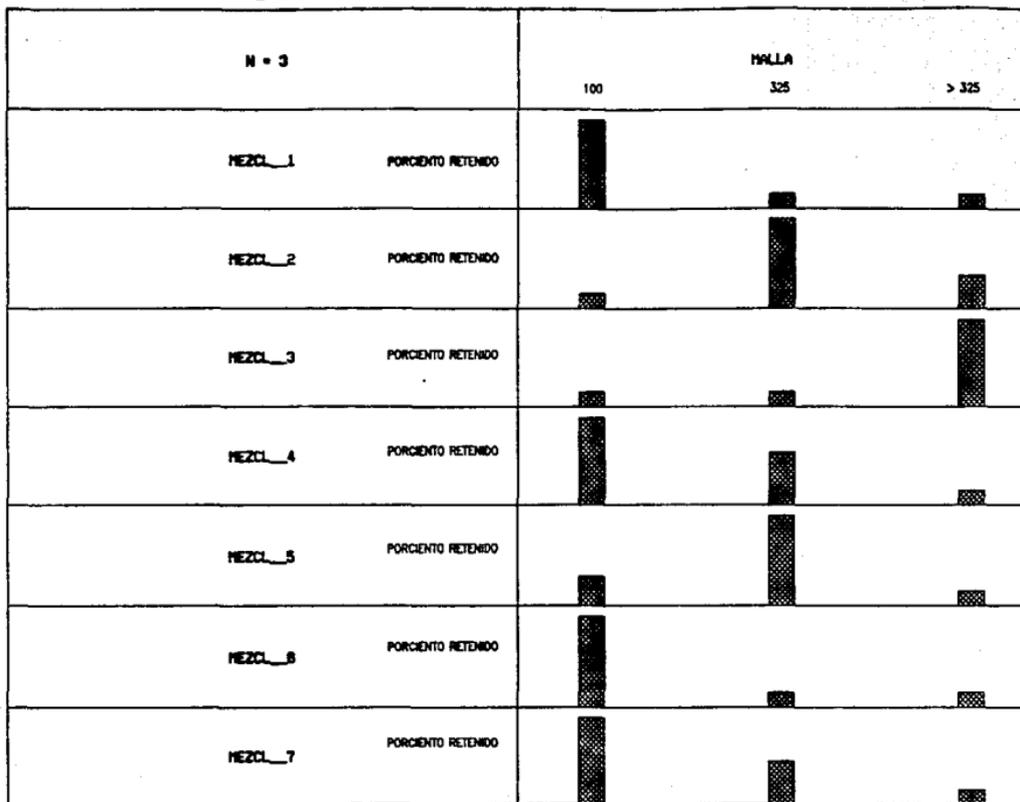


Fig. 15 : Distribución de tamaño de partícula para mezclas del DSC.

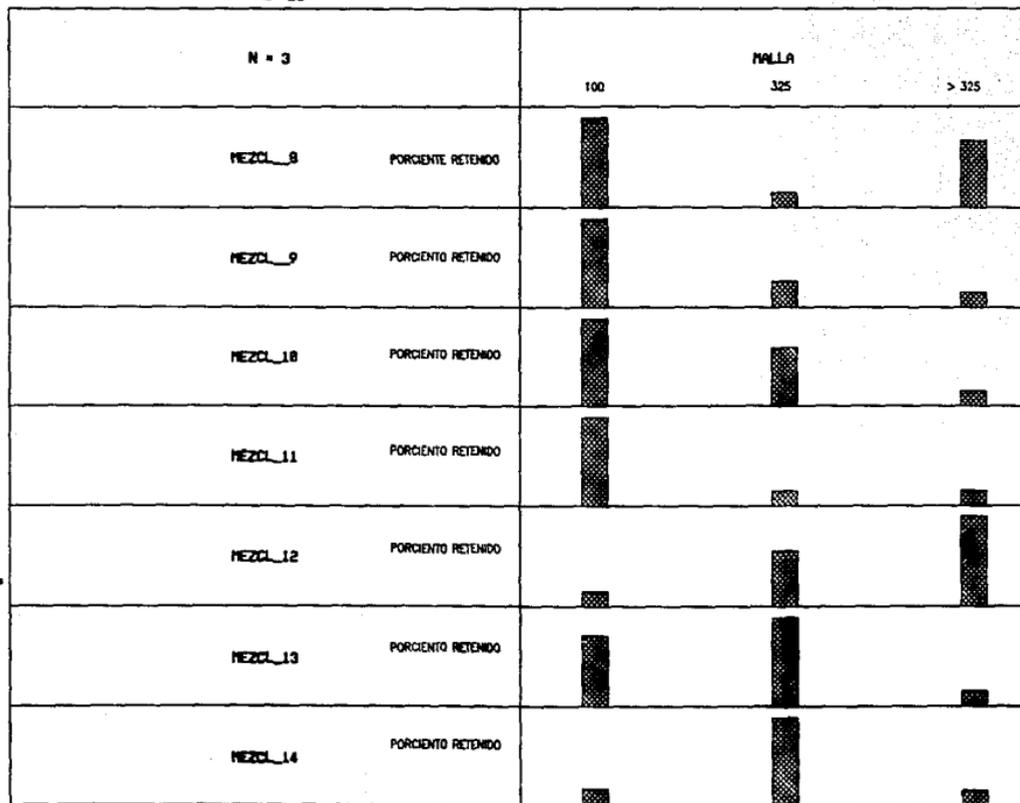


Fig. 16 : Distribución de tamaño de partícula para mezclas del DSC.

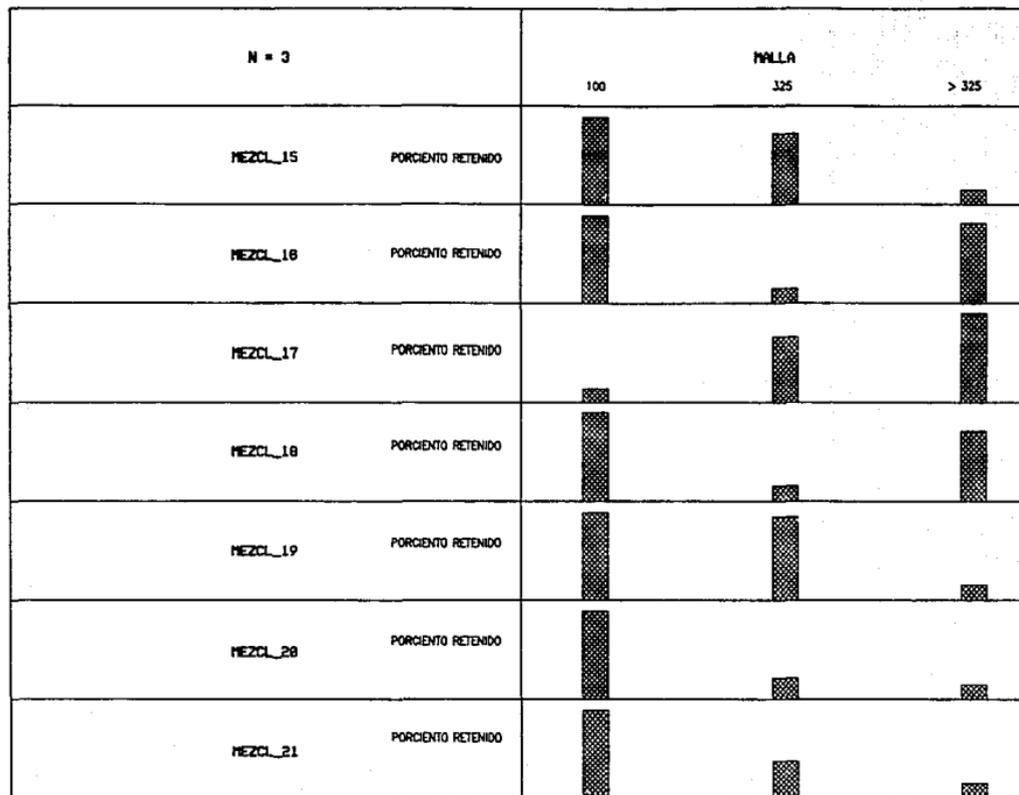
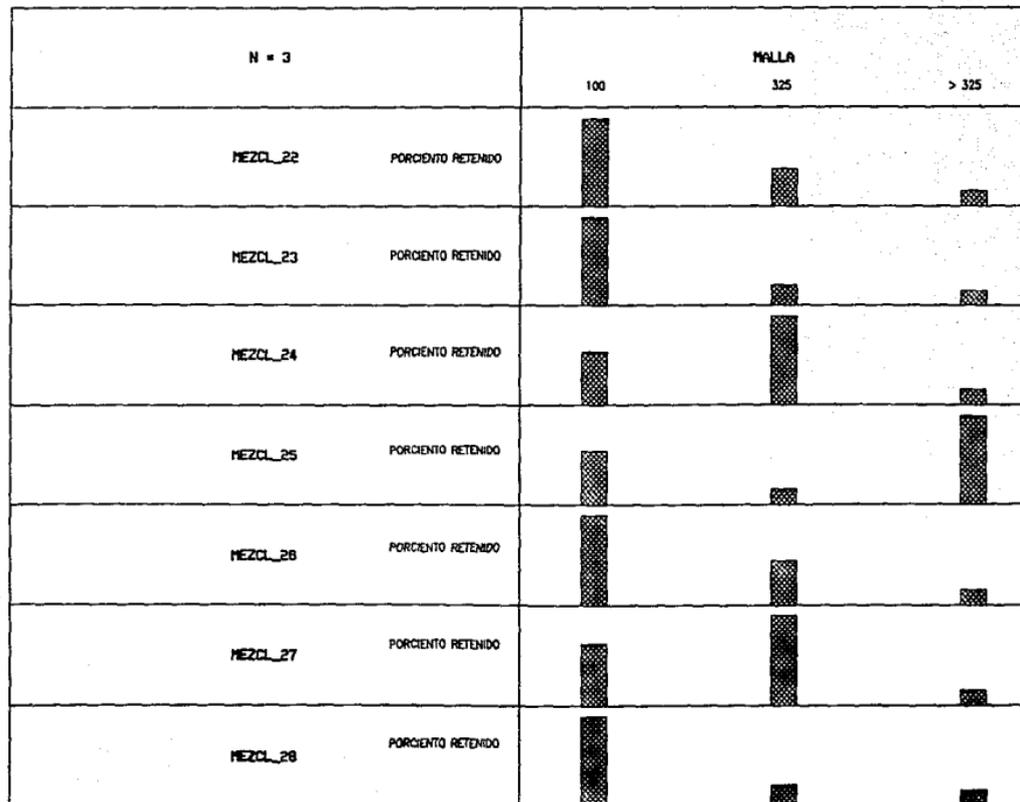


Fig. 17 : Distribución de tamaño de partícula para mezclas del OSC.



A los granulados de las diferentes mezclas del Diseño Simplex Cuadrático se les evaluó estudiando la relación fuerza de compresión contra dureza de la tableta.

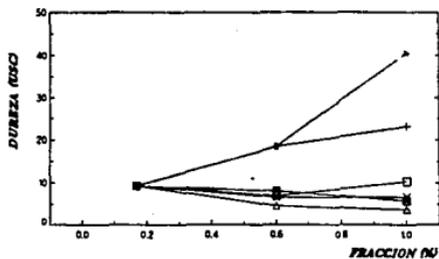
Tabla 18. Relación fuerza de compresión contra dureza de la tableta.

| Mezcla | Fuerza de compresión (psi) | | |
|--------|----------------------------|-------|-------|
| | 500 | 1000 | 1500 |
| 1 | 40.43 | 50.00 | 50.00 |
| 2 | 23.38 | 30.54 | 31.78 |
| 3 | 6.63 | 13.31 | 16.94 |
| 4 | 5.85 | 14.80 | 22.51 |
| 5 | 3.80 | 9.90 | 11.73 |
| 6 | 10.37 | 14.04 | 14.81 |
| 7 | 22.56 | 29.63 | 30.03 |
| 8 | 8.46 | 15.78 | 16.49 |
| 9 | 14.41 | 22.77 | 28.08 |
| 10 | 11.17 | 17.95 | 20.63 |
| 11 | 17.35 | 19.13 | 18.68 |
| 12 | 19.61 | 28.51 | 32.43 |
| 13 | 13.79 | 22.65 | 26.17 |
| 14 | 25.78 | 25.91 | 30.03 |
| 15 | 11.06 | 15.03 | 17.19 |
| 16 | 6.99 | 15.74 | 20.44 |
| 17 | 5.76 | 13.54 | 17.90 |
| 18 | 3.65 | 8.02 | 9.76 |
| 19 | 5.05 | 10.42 | 15.61 |
| 20 | 6.62 | 12.06 | 15.96 |
| 21 | 4.16 | 7.63 | 11.38 |
| 22 | 9.38 | 14.49 | 18.30 |
| 23 | 18.45 | 23.68 | 25.37 |
| 24 | 18.59 | 27.61 | 30.85 |
| 25 | 6.62 | 13.56 | 16.82 |
| 26 | 8.03 | 14.60 | 20.56 |
| 27 | 4.51 | 9.60 | 12.81 |
| 28 | 6.98 | 11.95 | 13.87 |

Para poder observar el efecto que tiene cada excipiente sobre la dureza de la tableta, se graficó la fracción de excipiente (0.000, 0.167, 0.600 y 1.000) contra la dureza de la tableta, para cada punto experimental.

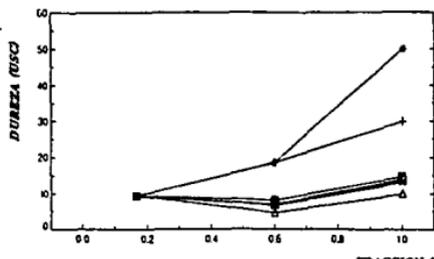
Ver figuras 18, 19, 20 y 21.

FUERZA APLICADA 500 psi



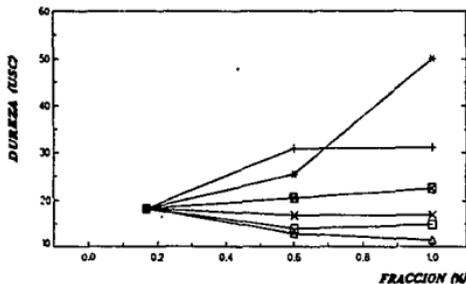
SORBITOL — AVCEL — VAMPRESS —
 LLODPRESS — LACTOSA SD — NUTAB —
 (a)

FUERZA APLICADA 1000 psi



SORBITOL — AVCEL — VAMPRESS —
 LLODPRESS — LACTOSA SD — NUTAB —
 (b)

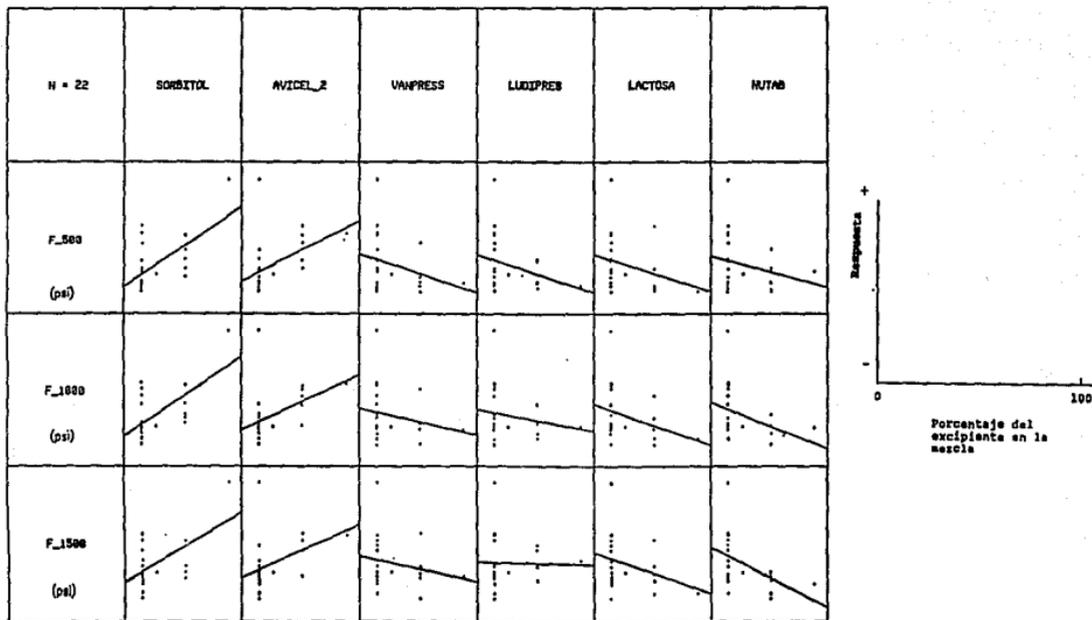
FUERZA APLICADA 1500 psi

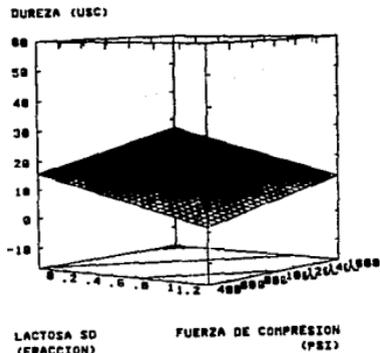


SORBITOL — AVCEL — VAMPRESS —
 LLODPRESS — LACTOSA SD — NUTAB —
 (c)

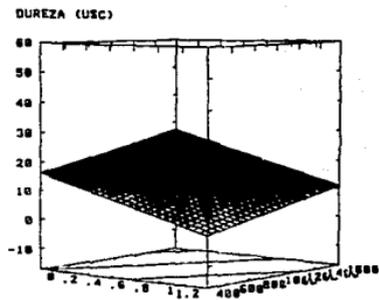
Fig. 18; Gráficos de fuerza de compresión aplicada contra dureza adquirida sin transformación.

Fig. 19. Efecto de los excipientes del Diseño Simplex Cuadrático sobre las diferentes fuerzas de compresión sin transformar.

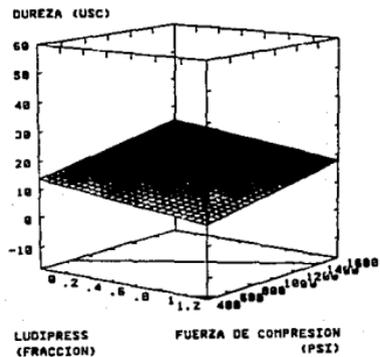




a)

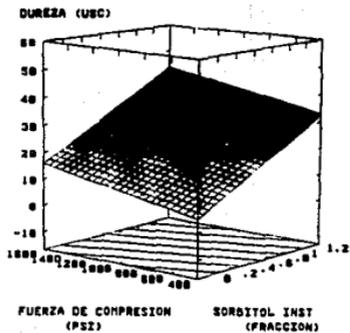


b)

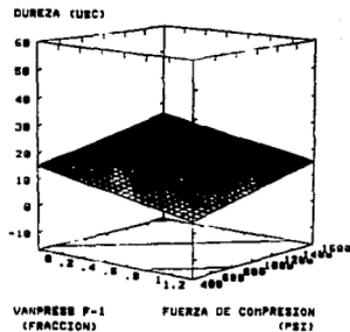


c)

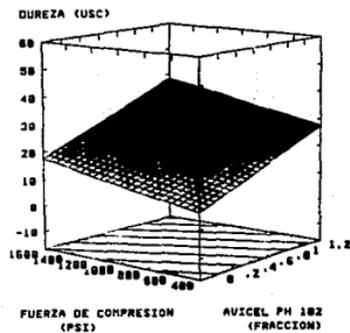
Figura 20. Efecto de la dureza adquirida a diferentes fuerzas de compresión respecto a la proporción de cada excipiente en la formulación.



a)



b)



c)

Figura 21. Efecto de la dureza adquirida a diferentes fuerzas de compresión respecto a la proporción de cada excipiente en la formulación.

Figura 22. Tendencia de los diferentes excipientes ajustados a un modelo lineal y correlación entre las variables de respuesta ajustadas a diferentes modelos.

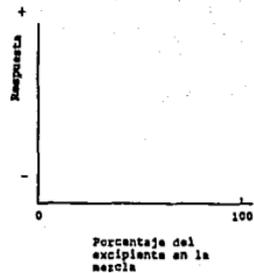
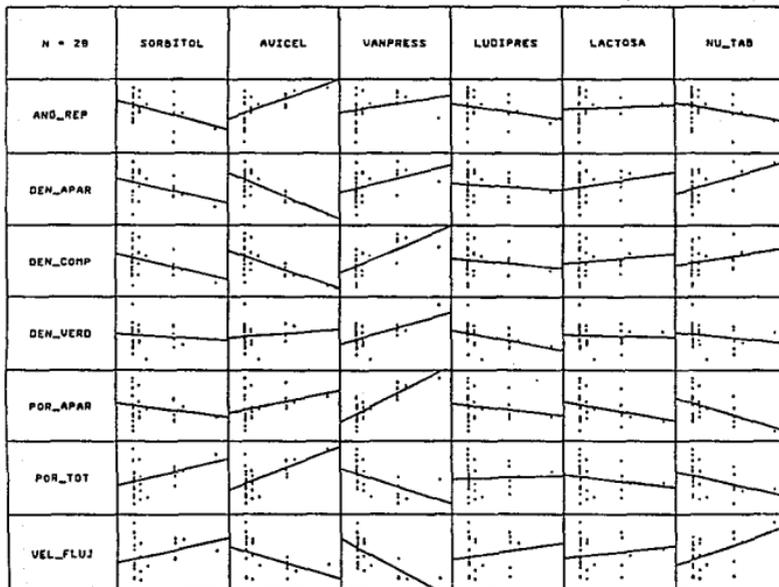
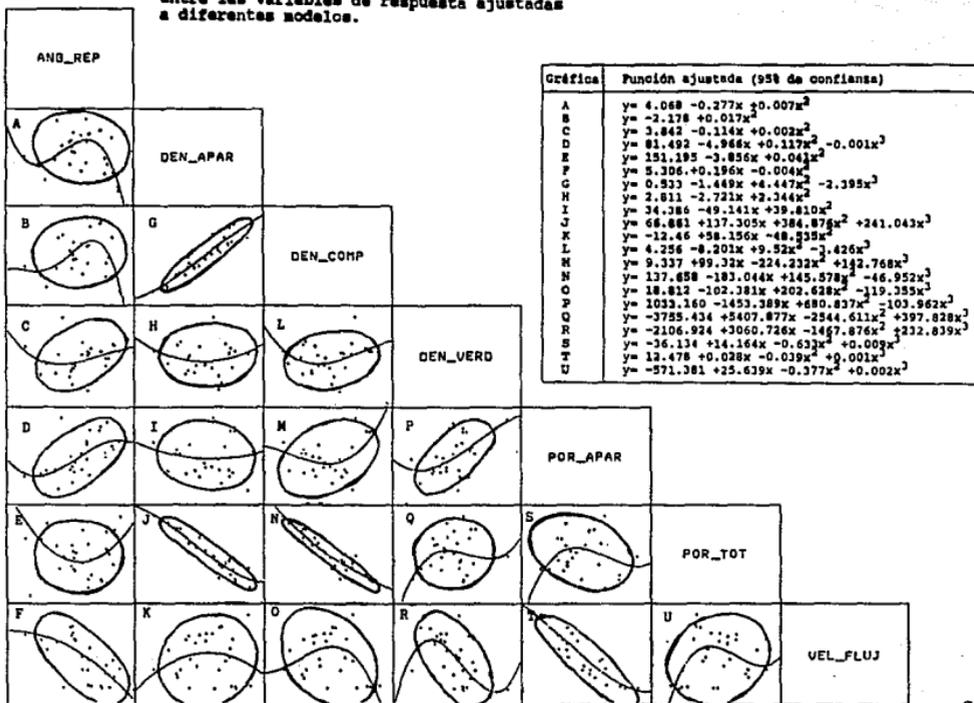


Figura 23. Tendencia de los diferentes excipientes ajustados a un modelo lineal y correlación entre las variables de respuesta ajustadas a diferentes modelos.



Se cuantificó la humedad de todas las mezclas del Diseño Simplex Cuadrático (tabla 19).

TABLA 19. Humedades de las Mezclas del Diseño Simplex Cuadrático.

| MEZCLA | HUMEDAD(%) |
|--------|------------|
| 1 | 0.61 |
| 2 | 4.12 |
| 3 | 5.45 |
| 4 | 1.30 |
| 5 | 0.25 |
| 6 | 0.62 |
| 7 | 1.82 |
| 8 | 2.84 |
| 9 | 0.84 |
| 10 | 0.61 |
| 11 | 0.52 |
| 12 | 4.43 |
| 13 | 2.45 |
| 14 | 2.12 |
| 15 | 2.04 |
| 16 | 2.90 |
| 17 | 3.00 |
| 18 | 5.03 |
| 19 | 1.08 |
| 20 | 0.81 |
| 21 | 0.42 |
| 22 | 2.00 |
| 23 | 1.00 |
| 24 | 3.00 |
| 25 | 3.83 |
| 26 | 1.44 |
| 27 | 1.14 |
| 28 | 1.10 |

A continuación se procedió a compactar las 57 mezclas y los 6 excipientes puros del Diseño Simplex Cuadrático, ajustando la máquina a las mejores características de dureza que presentaba cada fórmula, obteniéndose así la friabilidad y el tiempo de desintegración.

TABLA 20: Especificaciones de las tabletas de las mezclas del Diseño Simplex Cuadrático.

| Mezcla | Dureza (USC) | Friabilidad (%) | Tiempo de desintegración (min) |
|--------|-----------------|--------------------|--------------------------------------|
| 1 | 10.31 | 0.28 | 2.50 |
| 2 | 8.42 | 0.01 | 0.05 |
| 3 | 3.81 | 3.36 | 0.55 |
| 4 | 9.06 | 0.09 | 3.00 |
| 5 | 5.56 | 0.28 | 2.35 |
| 6 | 4.53 | 0.31 | 6.00 |
| 7 | 12.40 | 0.11 | 3.25 |
| 8 | 6.90 | 0.52 | 2.00 |
| 9 | 11.69 | 0.06 | 2.75 |
| 10 | 10.28 | 0.35 | 4.00 |
| 11 | 12.88 | 0.16 | 4.75 |
| 12 | 12.48 | 0.07 | 0.33 |
| 13 | 10.41 | 4.12 | 1.00 |
| 14 | 12.26 | 0.17 | 2.25 |
| 15 | 8.21 | 0.24 | 2.75 |
| 16 | 4.31 | 2.19 | 1.25 |
| 17 | 3.24 | 1.42 | 1.25 |
| 18 | 2.59 | 9.18 | 2.50 |
| 19 | 10.10 | 0.17 | 1.25 |
| 20 | 6.12 | 0.27 | 3.25 |
| 21 | 4.59 | 0.75 | 2.00 |
| 22 | 8.68 | 0.17 | 2.50 |
| 23 | 11.76 | 0.28 | 3.75 |
| 24 | 12.17 | 0.20 | 0.46 |
| 25 | 5.90 | 0.67 | 1.75 |
| 26 | 8.37 | 0.18 | 1.75 |
| 27 | 6.43 | 0.24 | 1.25 |
| 28 | 6.53 | 0.30 | 4.63 |

En la tabla 21 se observan los diferentes modelos adecuados para cada una de las variables de las mezclas del diseño simplex cuadrático. Estos modelos se obtuvieron a partir de los resultados obtenidos de la parte experimental de este diseño.

Tabla 21: Parámetros de análisis de regresión para las variables de respuesta del Diseño Simplex Cuadrático.

| Variable | Modelo* | Prob > F | Ecuación |
|---------------------------------|---------|----------|--|
| ANGULO DE REPOSO | L | 0.0065 | $\log_{10} Y = 1.55X_1 + 1.80X_2 + 1.73X_3 + 1.62X_4 + 1.69X_5 + 1.60X_6$ |
| | C | 0.9922 | |
| VELOCIDAD DE FLUJO | L | 0.0001 | $Y^{-2} = -0.15X_1 + 0.24X_2 + 1.30X_3 + 0.07X_4 + 0.08X_5$ |
| | C | 0.0091 | |
| DENSIDAD APARENTE | L | 0.0573 | $\log_{10} Y = -0.31X_1 - 0.40X_2 - 0.14X_3 - 0.25X_4 - 0.17X_5 - 0.13X_6$ |
| | C | 0.3850 | |
| DENSIDAD COMPACTADA | L | 0.0317 | $Y^{-0.5} = 1.30X_1 + 1.37X_2 + 0.97X_3 + 1.21X_4 + 1.12X_5 + 1.09X_6$ |
| | C | 0.5672 | |
| FUERZA DE COMPRESION 500 (psi) | L | 0.0018 | $Y^{0.25} = 2.33X_1 + 2.30X_2 + 1.56X_3 + 1.56X_4 + 1.45X_5 + 1.63X_6$ |
| | C | 0.9025 | |
| FUERZA DE COMPRESION 1000 (psi) | L | 0.0001 | $Y^{-0.25} = 0.41X_1 + 0.41X_2 + 0.53X_3 + 0.51X_4 + 0.56X_5 + 0.57X_6$ |
| | C | 0.7055 | |
| FUERZA DE COMPRESION 1500 (psi) | L | 0.0001 | $Y^{-0.25} = 0.41X_1 + 0.41X_2 + 0.50X_3 + 0.46X_4 + 0.52X_5 + 0.52X_6$ |
| | C | 0.9762 | |
| FRIABILIDAD | L | 0.0139 | $Y^{0.25} = 0.52X_1 + 0.48X_2 + 1.33X_3 + 0.67X_4 + 0.76X_5 + 0.94X_6$ |
| | C | 0.1056 | |
| TIEMPO DE DESINTEGRACION | L | 0.0001 | $Y^{-0.25} = 0.66X_1 + 1.37X_2 + 1.12X_3 + 0.81X_4 + 0.93X_5 + 0.60X_6$ |
| | C | 0.5523 | |
| DUREZA DE LAS TABLETAS | L | 0.0177 | $Y^{0.3} = 2.18X_1 + 2.23X_2 + 1.39X_3 + 1.93X_4 + 1.74X_5 + 1.56X_6$ |
| | C | 0.6371 | |

* L: Ajuste a un modelo lineal
C: Ajuste a un modelo cuadrático

Donde: X_1 Sorbitol Instant X_4 Ludipress
 X_2 Avicel PH 102 X_5 Lactosa SD
 X_3 Vanpress F-1 X_6 Nu-Tab

A partir de los modelos adecuados encontrados basados en su bondad de ajuste, probabilidad de que sea significativo, coeficiente de variación y el coeficiente de regresión para cada una de las variables de respuesta del diseño simplex cuadrático, se proponen algunas de las mezclas ternarias optimizadas con las condiciones de la Tabla 22.

Tabla 22: Condiciones propuestas para la obtención de mezclas ternarias.

| VARIABLE | NIVEL DE ACEPTACION | |
|-------------------------------------|---------------------|---------------|
| | INFERIOR (Lo) | SUPERIOR (Hi) |
| R1= Dureza de la tableta (USC) | 5.00 | 10.00 |
| R2= Friabilidad (%) | 0.00 | 0.60 |
| R3= Tiempo de desintegración (min) | 0.00 | 15.00 |
| R4= Angulo de reposo ($^{\circ}$) | 28.00 | 50.00 |
| R5= Velocidad de flujo (g/s) | 3.00 | 9.40 |
| R6= Densidad aparente (g/ml) | 0.44 | 0.65 |

Tabla 23: Mezclas ternarias propuestas a partir del Diseño Simplex Cuadrático

| MEZCLA TERNARIA | SORBITOL INSTANT (%) | AVICEL PH 102 (%) | LUDIPRESS (%) | LACTOSA SD (%) | NUTAB (%) |
|-----------------|----------------------|-------------------|---------------|----------------|-----------|
| A | 30 | 20 | | 50 | |
| B | | | 60 | 10 | 30 |
| C | 10 | | 80 | | 10 |
| D | | 20 | 20 | | 60 |
| E | 10 | 30 | | | 60 |
| F | | 25 | | 25 | 50 |
| G | 15 | | 40 | 45 | |
| H | | 10 | 50 | 40 | |

Los porcentajes son aproximados; sin embargo, se pueden modificar de acuerdo a las necesidades experimentales en base a las siguientes superficies de respuesta para cada mezcla ternaria (Figs. 23 y 24):

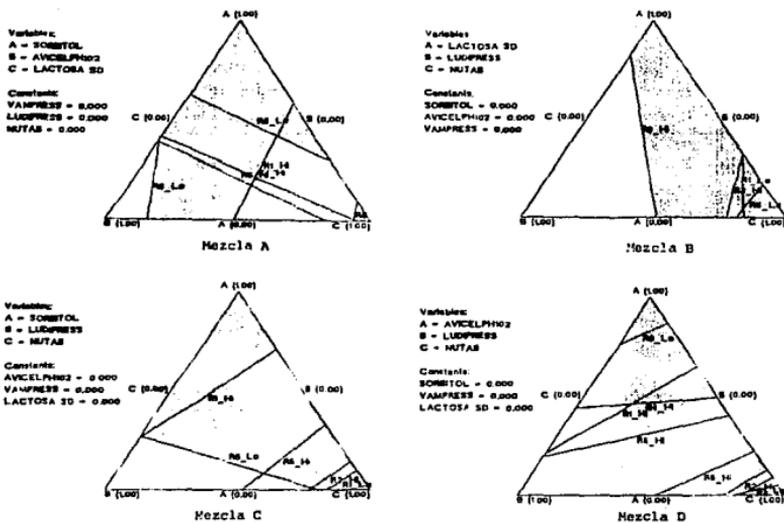


Figura 24 Superficies de respuesta óptimas para el diseño simplex cuadrático. En donde el área blanca es la zona óptima de la mezcla.

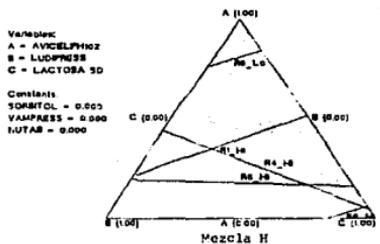
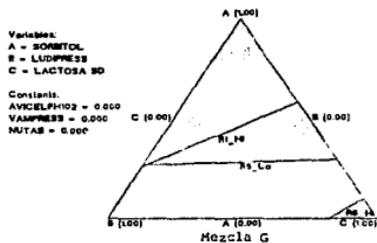
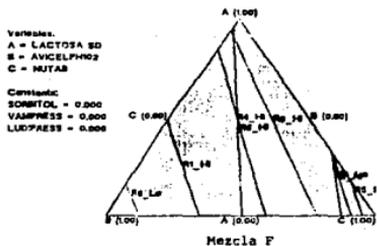
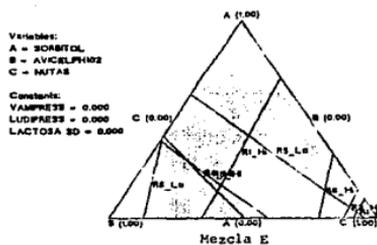


Figura 25 . Superficies de respuesta óptimas para el diseño símples cuadrático.
En donde el área blanca es la zona óptima de la mezcla.

Diseño ortogonal (Taguchi)

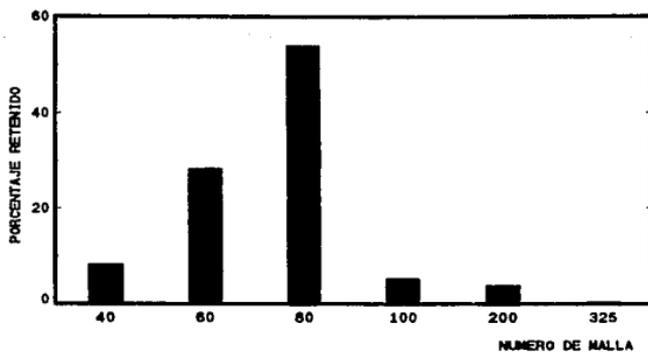
Aunque con el Nu-Tab se obtuvieron mejores superficies de respuesta no se incluyó para este diseño debido a que contiene estearato de magnesio y se comprobó por análisis de laboratorio que existe una interacción entre el estearato de magnesio y el principio activo, modificando los resultados de contenido del activo en la formulación; por lo explicado, se usó como lubricante ácido esteárico en lugar de estearato de magnesio.

Para este diseño, se empleó la siguiente formulación obtenida de la optimización a partir del diseño simplex cuadrático (figura 24: mezcla ternaria A) y de las características reológicas del principio activo (figura 26:

| Materia prima | Porcentaje de materia prima |
|------------------|-----------------------------|
| Principio activo | 1.38 |
| Sorbitol | 22.45 |
| Avicel PH 102 | 26.36 |
| Lactosa SD | 46.81 |
| Desintegrante* | 2.00 |
| Acido esteárico | 1.00 |
| Total | 100.00 |

* Se utilizó Polyplasdone XL o Primojel, según lo especificado en el diseño ortogonal.

Figura 26. Caracterización reológica del principio activo



| MALLA | PORCENTAJE RETENIDO | DENSIDAD APARENTE : 0.15 g/ml |
|-------|---------------------|--------------------------------|
| 40 | 8.21 | DENSIDAD COMPACTADA: 0.25 g/ml |
| 60 | 28.38 | NO FLUYE LIBREMENTE |
| 80 | 53.92 | DIAMETRO PROMEDIO: 168 micras |
| 100 | 5.22 | |
| 200 | 3.82 | |
| 325 | 0.45 | |

Una vez realizados los experimentos, se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 24. Resultados del diseño ortogonal para porcentaje encontrado de principio activo.

| Corrida | Tiempo de mezclado | Velocidad de mezclado | Desintegrante | Porcentaje de activo |
|---------|--------------------|-----------------------|---------------|----------------------|
| 1 | 1 | 1 | 1 | 101.74 |
| 2 | 2 | 2 | 1 | 95.32 |
| 3 | 1 | 2 | 2 | 90.77 |
| 4 | 2 | 1 | 2 | 96.83 |

Tabla 25. Análisis de varianza.

| Variable | Suma de cuadrados | p* |
|-----------------------|-------------------|--------|
| Desintegrante | 0.1825 | 0.0036 |
| Tiempo de mezclado | 0.0000 | |
| Velocidad de mezclado | 0.3178 | 0.0027 |

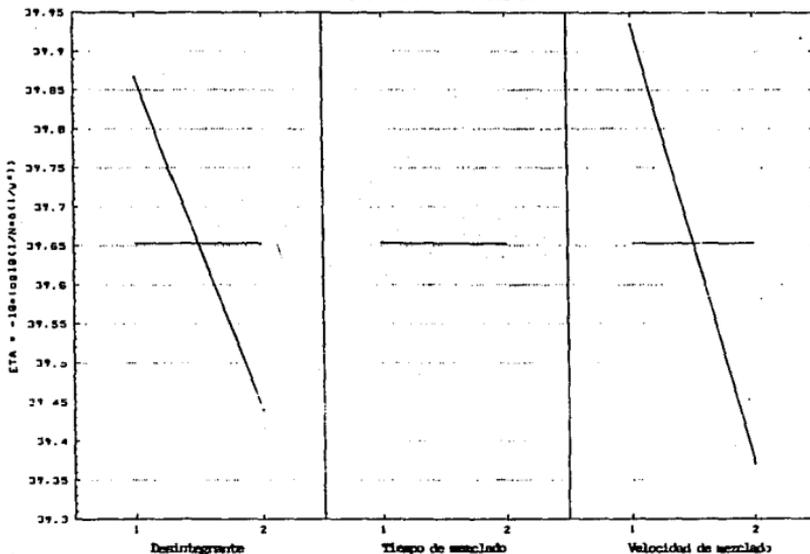
*Probabilidad de que la variable sea significativa eliminando el efecto del tiempo de mezclado.

Tabla 26. Condiciones óptimas estimadas.

| Variable | Nivel | Tamaño del efecto | Porcentaje de activo |
|----------------------------|----------|-------------------|----------------------|
| Desintegrante | Primojel | 0.2136 | 101.74 |
| Tiempo de mezclado (min) | 3.0 | 0.0012 | |
| Velocidad de mezclado(rmp) | 180 | 0.2819 | |

Ver figura 27.

Figura 27. Promedio de valores ETA para cada nivel de los factores.
 $\mu = 39.65314$ $\sigma = 4.4803920$



Los resultados del diseño ortogonal se analizaron considerando que el valor de respuesta más alto, es el mejor. Esto se calcula mediante la fórmula de ETA (relación señal-ruido), figura 27.

En las figuras 28 y 29 se muestran las superficies de contorno del diseño ortogonal que correlacionan dos variables independientes con el porcentaje de principio activo encontrado para cada punto experimental. En ellas se puede inferir el nivel de cada variable óptimo de manufactura para obtener características de calidad deseadas (Tabla 22). Por ejemplo, en éstas figuras, con las variables de proceso desintegrante y velocidad de mezclado, si se utilizan los niveles bajos (1 para ambas) se tienen las condiciones para obtener alrededor del 102% de principio activo. Sin embargo, no se debe descartar la otra variable del proceso (tiempo de mezclado) para proponer una optimización total.

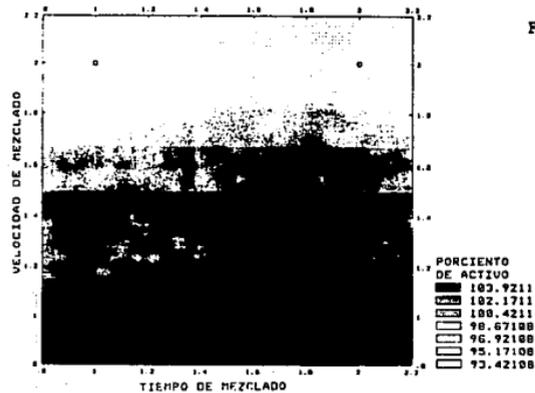
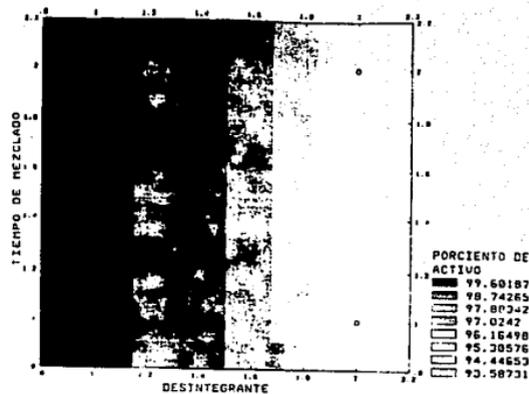
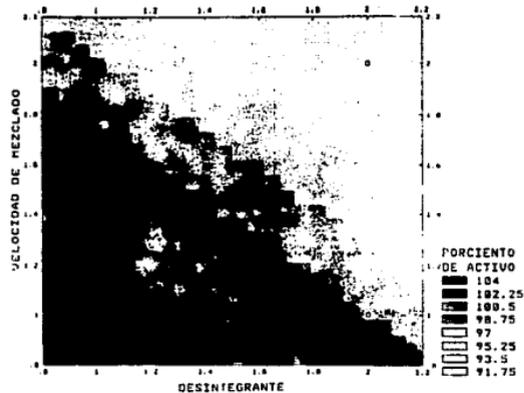


Figura 28. Gráficos de contorno que correlacionan dos variables independientes del arreglo ortogonal con el porcentaje de principio activo encontrado.

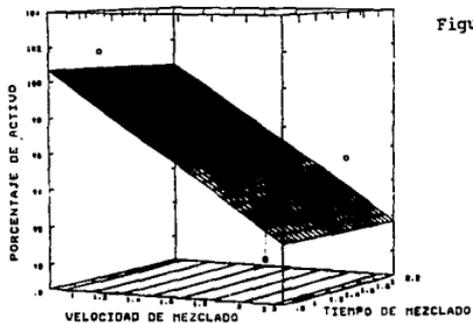
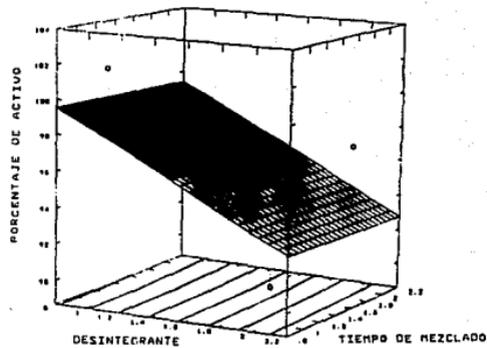
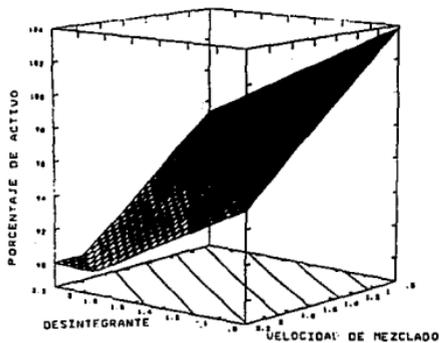


Figura 29. Gráficos tridimensionales que correlacionan dos variables independientes - del arreglo ortogonal con el porcentaje de principio activo encontrado.

V. ANALISIS DE RESULTADOS

ANALISIS DE RESULTADOS

El desarrollo de mezclas ternarias y optimización de proceso, se realizó mediante el uso de diseños experimentales, dividiéndose en tres fases: ponderación de variables de fórmula mediante un diseño tamiz, optimización de las fórmulas para mezclas ternarias utilizando un diseño simplex cuadrático y optimización de las variables de proceso para una formulación con principio activo mediante un diseño ortogonal.

En la ponderación de variables para el diseño tamiz se consideró que para poder ser seleccionado un excipiente, su efecto sobre la variable de respuesta debe ser alto, así como sus características de compresión adecuadas (uniformidad de peso, dureza, friabilidad, desintegración y facilidad de compresión según la figura 5 gráfica C).

A partir de las tablas de coeficientes y efectos para cada variable y excipiente (tablas 6 a 12), se observó que 6 excipientes concuerdan con las condiciones de selección, excepto el Avical PH 102, que no presenta características reológicas buenas pero sí de efectos notables sobre las porosidades, lo cual se comprueba con su facilidad de compresión.

Bajo el criterio anterior los excipientes que se seleccionaron son:

Sorbitol Instant

En la figura 12 gráfica A se observa que este excipiente es el que adquiere la mayor dureza aplicando la menor fuerza de compresión (500 psi), lo cual concuerda con la figura 5 gráfica C en donde se muestra que cuando se comprime sólo no presenta problemas el tableteado. Además tiende a disminuir el ángulo de reposo del granulado cuando se encuentra en una proporción mayor (figura 6 gráfica a) y como se observa en la figura 7 aumenta la velocidad de flujo en combinación con otros excipientes.

Avical PH 102

De igual forma que el sorbitol, a la menor fuerza de compresión probada adquiere durezas grandes por sus propiedades de alta cohesividad y tamaño de partícula que predomina entre las mallas 200 a 400 (figura 9, Mezcla 4). Este excipiente sólo y en mezclas compacta adecuadamente como se ve en la figura 5 gráfica C, sin encontrar problemas de variación de peso (tabla 15, mezcla 4), lo cual indica que no presenta problemas de velocidad de flujo, aunque la figura 6 gráfica b y figura 7 indican que cuando está sólo no es adecuada esta propiedad pero, cuando se mezcla con otros excipientes, fluye apropiadamente.

Vanpress F-1

Como se ve en la figura 12 (gráfica b, mezcla A) adquiere durezas considerables a las fuerzas de compresión utilizadas, pudiéndose compactar sólo y en mezclas (figura 5, gráfica c) sin presentar problemas de variación de peso significativa.

Este excipiente presenta un tamaño de partícula promedio de 46 micras, por lo que sólo tiende a aumentar el ángulo de reposo, pero, su velocidad de flujo es buena ya que contiene sílica coloidal.

Ludipress

Este excipiente presenta buenas características de dureza aplicando la menor fuerza de compresión experimental (figura 12, gráfica b) y compacta adecuadamente sólo y en combinación con otros excipientes (figura 5, gráfica c).

Mantiene una velocidad de flujo buena sólo y en mezclas, además tiende a disminuir el ángulo de reposo en mezclas (figura 5, gráficas a y b). Su tamaño promedio de partícula es de 76 micras (tabla 3).

Lactosa SD

La figura 12, gráfica a muestra que se pueden obtener tabletas adecuadas aplicando la menor fuerza de compresión probada, tal como se corrobora en la figura 5, gráfica c.

Sus características reológicas mostradas en la figura 7 son buenas en general, ya que disminuye el ángulo de reposo, aumentando la velocidad de flujo cuando se encuentra en una proporción en una mezcla.

Su tamaño promedio de partícula es de 61 micras.

Nu-Tab

En la figura 12, gráfica b para este excipiente se observan durezas entre 14 y 16 USC para diferentes fuerzas de compresión las cuales son adecuadas y presenta buenas características de compactación sólo y en mezclas (figura 5, gráfica c). Muestra además buenas características de velocidad de flujo y ángulo de reposo (figura 6, gráficas a y b).

Su tamaño promedio de partícula es de 113 micras.

Aunque los 4 excipientes restantes no se seleccionaron por no presentar las mejores características de compresión, esto no significa que no sean útiles en la producción de tabletas por compresión directa, ya que solo fueron probados en formulaciones donde la cantidad de principio activo es baja.

En el caso del ángulo de reposo necesitamos valores bajos de este, por lo tanto, cuando el efecto es menor el excipiente presenta las mejores características.

En la figura 9, se observa que existen pocas relaciones bien definidas entre las variables de respuesta reológicas; entre ellas tenemos la densidad aparente con la densidad compactada, densidad aparente con porosidad total, porosidad total con densidad compactada y ángulo de reposo con velocidad de flujo, las cuales se ajustan a un modelo cuadrático. Para las demás variables existe una dispersión notable de los resultados por lo que no se ajustan al modelo antes mencionado.

Para las variables de respuesta densidades, porosidad, y tamaño de partícula deben seleccionarse los excipientes de acuerdo a las características del principio activo a formular. Es decir, se puedan manejar mezclas de un diámetro promedio de 50 a 113 micras, aproximadamente (tabla 5 y figuras 9, 10 y 11) para el desarrollo de alguna fórmula.

Diseño Simplex Cuadrático

Una vez seleccionados los 6 excipientes del diseño tamiz, se evaluaron bajo el diseño simplex cuadrático. En el, se corrieron 22 puntos experimentales con 6 puntos de prueba. La figura 22 concuerda con la figura 7 respecto a la tendencia de los excipientes seleccionados en función de las variables de respuesta reológica.

La figura 19 presenta claramente el efecto de las diferentes fuerzas de compresión sobre cada excipiente, teniendo principalmente un efecto más significativo en Sorbitol Instant y Avicel PH 102. En estos dos excipientes se observa que cuando se encuentran al 100% en una formulación adquieren durezas mayores, sin embargo, en mezcla su dureza tiende a disminuir. La tendencia de los cuatro excipientes restantes y el sentido de su efecto es similar, es decir, cuando los excipientes se encuentran al 100%, en cada fuerza de compresión (500, 1000 y 1500 psi) tiende a disminuir su dureza, mientras que en mezcla tiende a aumentar.

Las Figuras 21 a y c confirman lo anterior; en ellas se aprecia que cuando el excipiente se encuentra en una proporción mayor en la mezcla se obtienen valores de durezas altos aún comprimiendo a fuerzas de compresión de 500 psi. Además, se observa que cuando se comprime a 1500 psi o a 500 psi, el valor de dureza aumenta en pocas unidades para la misma proporción de excipiente; esto nos asegura que un cambio significativo en la fuerza de compresión no altera grandemente la dureza adquirida por la tableta. Por ello es conveniente comprimir a bajas fuerzas de compresión y con un porcentaje elevado de excipiente.

En las figuras 20 y 21 b muestran pendientes no tan pronunciadas en el campo experimentado lo cual significa que a pequeños cambios de fuerza de compresión la dureza de la tableta no se ve altamente modificada. Este mismo efecto se aplica cuando se analiza la proporción de excipiente en la mezcla, ya que para obtener tabletas con durezas adecuadas, es necesario utilizar fuerzas de compresión altas y una fracción baja de excipiente.

Con los datos de las tablas 16 y 20 se obtuvieron los modelos adecuados que explican el comportamiento de cada una de las variables mostradas en la tabla 21. En esta tabla se compara la bondad de ajuste para un modelo lineal o cuadrático; en todos los casos el modelo lineal es el que explica mejor la variación de los excipientes, con la transformación adecuada para cada variable de respuesta. Estas ecuaciones están probadas con un nivel de confianza del 95%.

A partir de estos modelos se proponen 8 superficies de respuesta para mezclas ternarias en donde el área blanca representa la zona de mezclas en la que las respuestas son óptimas (figuras 24 y 25); esta zona está ajustada a especificaciones para obtener un producto de calidad adecuada, sin embargo, estas zonas óptimas se pueden modificar dependiendo de las necesidades del formulador.

Por ejemplo, en la tabla 23 la mezcla ternaria B se propone con 10% de Sorbitol Instant, 30% de Avical PH 102 y 60% de Nu-Tab.

En la figura 23 se presentan las diferentes correlaciones entre las variables de respuesta del diseño simplex cuadrático ajustando los datos a un modelo adecuado con 95% de nivel de confianza. Estos modelos podrían ser un auxiliar en el desarrollo de una formulación considerando las características del principio activo.

Diseño Ortogonal

Para la optimización del proceso se partió de la superficie de respuesta de la mezcla ternaria A (figura 24, Mezcla A) considerando las características reológicas del principio activo (figura 26) y sus interacciones con otros excipientes que contienen estearato de magnesio, ya que se ha comprobado la modificación del contenido de activo en la formulación cuando éste se presenta. No se consideran las características de compresión de este, debido a que se enmascaran por su baja concentración en la fórmula.

La tabla 25 muestra el análisis de varianza del diseño ortogonal para la optimización del proceso indicando efectos significativos para las variables velocidad de mezclado y desintegrante; el tiempo de mezclado fue una variable no significativa en el proceso (figura 27). Con los datos experimentales, en la figura 28, podemos observar los gráficos de contorno de las variables estudiadas de las cuales se infieren condiciones óptimas para el proceso confirmando lo anterior. De igual forma en la figura 29 se aprecia la influencia significativa del desintegrante y la velocidad de mezclado sobre el porcentaje de activo; otra interacción notable entre las variables, es la velocidad de mezclado con el tiempo de mezclado teniendo más significancia que la interacción desintegrante con tiempo de mezclado sobre el porcentaje de activo recuperado. De lo anterior se proponen las condiciones óptimas estimadas mostradas en la tabla 26.

VI. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- Existen en el mercado excipientes para compresión directa derivados de carbohidratos, celulosa y sales de fosfatos principalmente con diferentes características de compresión. Se seleccionaron 10 excipientes de uso común en la industria farmacéutica, tomando en cuenta el efecto que tiene cada uno sobre las variables de respuesta estudiadas, así como su facilidad de compresión; para poder obtener una fórmula compatible con el principio activo.

- El diseño estadístico experimental es una herramienta eficaz en la ponderación y selección de variables de estudio para la optimización de productos y procesos, basándonos en ello, fue posible desarrollar y proponer mezclas ternarias para compresión directa, con modelos matemáticos adecuados al entorno experimentado.

- Así mismo, se logró optimizar la fórmula y el proceso de obtención de una forma farmacéutica sólida para un agente antiinflamatorio.

- Si se desea obtener un producto con características de calidad adecuadas, las condiciones óptimas deben ser aplicadas sin desviación alguna.

VII. APPENDICES

APENDICE A: MONOGRAFÍAS

MONOGRAFÍAS

Nu-Tab (25)

Sinónimos: Azúcar de compresión directa, Azúcar compresible, Di-pac, Sugartab.

Otro producto con características similares es el denominado azúcar instantánea (Instant Sugar), que es producido por un proceso de aglomeración que la hace que fluya libremente y que tenga propiedades de compresión directa, que disuelva rápido y libre de polvo.

La fórmula empírica está compuesta de: $C_{12}H_{22}O_{11}$ y contiene no menos de 95% y no más de 98% de azúcar.

El Nu-tab es un compuesto de azúcar procesada de aproximadamente 4% de azúcar invertida y 0.1 a 0.2% de almidón de maíz y estearato de magnesio respectivamente.

Propiedades Típicas:

| | |
|----------------------|---|
| Densidad de granel: | Nu-tab aprox. 1.2 g/ml. |
| Solubilidad: | La porción de azúcar es completamente soluble en agua. |
| Tamaño de partícula: | Nu-tab 50% es retenido en malla 60 y 20% máximo pasa a través de malla 120. |

Incompatibilidades:

Los ácidos diluidos causan la hidrólisis de la azúcar a azúcar invertida. Los hidróxidos alcalinos reaccionan con el azúcar para formar sucratos.

| Uso | Concentración (%) |
|---|-------------------|
| Como aglutinante en seco | 5-20 |
| Como excipiente en tabletas masticables | 20-60 |
| Como endulzante en tabletas masticables | 10-50 |

Vanpress Fórmula Uno (26)

Composición:

Es una mezcla de productos naturales, de origen vegetal y mineral. Se compone esencialmente de polisacáridos a base de amilosa y amilopectina y de sales del ácido silícico. No contiene glucosa.

Especificaciones:

Cristales de color blanco grisáceo, sin olor y sin sabor.

Densidad aparente: 0.620 g/ml

Instant Sugar (25)

Descripción:

Instant sugar es sucrosa pura; es producida por un proceso especial de aglomeración, la cual posee libre flujo, directamente compresible.

Propiedades Típicas:

Densidad de granel: 450 Kg/m³

Análisis de mallas:

>750 um= 0.0 %
 >500 um= 3.4 %
 >315 um= 30.2 %
 >200 um= 59.0 %
 > 90 um= 90.0 %
 < 90 um= 10.0 %

Manitol (25)

Sinónimos: Mannita, Azúcar Manna.

Fórmula empírica: C₆H₁₄O₆.

Descripción:

El manitol es un alcohol hexanidrido relacionado con la manosa, es un isomérico del sorbitol y se presenta como un polvo cristalino blanco; tiene un factor edulcorante 1:2 en relación a la azúcar y es tan dulce como la glucosa.

Propiedades Típicas:

Densidad: 1.48 g/ml (picnómetro de helio).
 Densidad de granel: 0.401 g/ml.
 Densidad compactada: 0.58 g/ml (1250 golpes).
 Diámetro promedio: 88 milimicras.

El manitol es utilizado como un excipiente (10-90%); principalmente para fármacos que son sensibles a la humedad, se ha utilizado para la fabricación de tabletas masticables debido a su color negativo de solución, a su dulzor y su sensación agradable en la boca. Se ha desarrollado una forma granular para ser usado como vehículo para tabletas de compresión directa en productos liofilizados, acarreador (20-90%) y en suspensiones de hidróxido de aluminio para prevenir el endurecimiento se ha usado hasta un 7%. se recomienda para compresión directa en concentraciones que no excedan el 25% y los niveles de lubricación recomendables son 1% de estearato de calcio y 2% de estearato de magnesio y en preparaciones húmedas los aglutinantes recomendables son gelatina, metilcelulosa 400, pasta de almidón, povidona y sorbitol.

Sorbitol Instant (27)

Descripción: polvo ligeramente higroscópico, blanco, inoloro, con flujo libre.

Su fórmula molecular es $C_6H_{14}O_6$

Posee sabor dulce.

Propiedades Típicas:

Tiene poder edulcorante equivalente a la mitad de la azúcar, presenta flujo libre excelente para ser usado en compresión directa.

| | |
|----------------------|------------------------------------|
| Tamaño de partícula | <212 nm (malla 70) < 5% |
| | <500 nm (malla 35) < 80% |
| | >850 nm (malla 20) < 5% |
| Densidad de granel: | 0.38-0.46 g/ml |
| Densidad compactada: | 0.45-0.50 g/ml |
| Fluidez: | 7.15-8.5 g/seg |
| Área superficial: | (BET) 0.95-1.05 m ² /g. |

Una de las características más importantes de este producto es su habilidad para formar mezclas ordenadas estables con otros materiales por el simple procedimiento del mezclado.

Lactosa (25)

Sinónimos: Saccharum lactis, Azúcar de leche.

Fórmula empírica: $C_{12}H_{22}O_{11}$.

Descripción:

Se presenta como un polvo blanco o partículas cristalinas blanco-cremosas; se puede encontrar en tres formas: alfa monohidratada (conocida como alfa lactosa); alfa anhidra; beta anhidra (conocida como beta lactosa). Comercialmente la lactosa es la forma alfa monohidratada. La lactosa "spray-dried" contiene una proporción de material amorfo. La beta lactosa es más soluble y ligeramente más dulce que la forma alfa y solo se encuentra en la forma anhidra.

Propiedades Típicas:

| | |
|----------------------|---------------------------|
| Densidad de granel: | 1.42 g/ml ("spray-dried") |
| Densidad compactada: | 1.12 g/ml ("spray-dried") |

Usos:

Como diluyente y excipiente para cápsulas y tabletas, productos infantiles y veterinarios. Los grados de compresión directa son comúnmente usados en tabletas ya que presentan mayor fluidez y compresibilidad que la lactosa en polvo o cristalina. La compresibilidad depende del método de cristalización y relación de las formas amorfa/cristalina. Se puede combinar con celulosa microcristalina y almidón. Las concentraciones de lactosa generalmente usadas en estas formulaciones van de 65-85%.

Sinónimos: Gel de Celulosa; Celulosa Microcristalina; Avicel PH 101.

Descripción:

Polvo cristalino compuesto de partículas porosas, purificado, la celulosa parcialmente despolimerizada es blanca, inolora, sin sabor. Disponible en diferentes grados de tamaños de partículas con diferentes propiedades, por ejemplo, 101 y 102.

Propiedades Típicas:

Densidad: la densidad promedio de todos los tipos de celulosa microcristalina disponibles comercialmente es: densidad aparente 0.28 g/ml; densidad compactada 0.43 g/ml.
Tamaño de partícula: la celulosa microcristalina comercial (Avicel PH) es disponible en cuatro tipos:

| Tipo | Tamaño de partícula (micrómetros) | Análisis de tamaño de partícula | |
|--------|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------|
| | | Número de malla | Porcentaje retenido |
| pH-102 | 100 | 60 | < 8.0 |
| | | 200 | <45.0 |

| Uso | Concentración % |
|---|-----------------|
| Aglutinante (compresión directa y vía húmeda) | 5-20 |
| Desintegrante | 5-15 |
| Deslizante | 5-15 |
| Antiadherente | 5-20 |
| Diluyente para cápsula | 10-30 |

Comentarios:

Existen dos grados: uno coloidal y otro que es dispersable en agua, que contiene 8.5-11% de carboximetilcelulosa sódica. Productos químicos solubles en agua pueden ser adsorbidos por el material antes de la compresión.

Ludipress (28)

86

Descripción:

Granulado de fácil deslizamiento, de color blanco y de olor y sabor neutros.

Especificaciones:

| | | |
|---------------------|---------|----------|
| Lactosa monohidrato | PH.Eur. | 93±2% |
| Kollidon 30 (PVP) | USP | 3,5±0.5% |
| Kollidon CL (PVP) | USP | 3,5±0.5% |

Contenido total de agua (Karl Fischer) ≤ 6 %

Densidad aparente del producto 500±50 g/l

Densidad del producto compactado 600±50 g/l

Granulometría:

Para este producto son válidos los siguientes valores orientativos, los cuales están basados en mediciones realizadas en la torre de tamices:

| | |
|------------|---------|
| aprox. 5% | >400 um |
| aprox. 60% | >200 um |
| aprox. 80% | >100 um |

Usos:

Ludipress ha sido desarrollado especialmente para la compresión directa de tabletas, pero también resulta muy apropiado como sustancia de relleno para cápsulas de gelatina dura.

Carboximetilcelulosa Sódica (25)

Sinónimos: Glicolato Sódico de Celulosa, Carboximetilcelulosa, Carboximetilcelulosa Sódica.

Descripción: polvo granular higroscópico, inoloro, blanco y ligeramente amarillo.

Propiedades Típicas:

Densidad de granel 0.75 g/ml, humedad menos del 10%.

Usos:

Como agente aglutinante en solución o en estado sólido de 1-6%.

Almidón Starch 1500 (25)

Sinónimos: Almidón Compresible, Almidón 1500, Nacional 1551.

Descripción: polvo fino blanco, inoloro, con un ligero sabor característico.

Propiedades Típicas:

Tamaño partícula promedio: 52 milimicras
 Área superficial específica: 0.210 m²/g.
 Humedad: menor del 15%.

| Uso | Concentración % |
|----------------------------------|-----------------|
| Aglutinante (húmedo) | 5-10 |
| Aglutinante (compresión directa) | 5-20 |
| Desintegrante | 5-10 |
| Diluyente | 5-75 |

El almidón parcialmente pregelatinizado evita la adición de mas de 0.5% de estearato de magnesio como un lubricante en formulaciones de compresión directa debido a su efecto suavizante.

Primojel (29)

Sinónimos: Explotab, Almidón Carboximetílico de Sodio.

Descripción:

Polvo blanco, inoloro, sin sabor y con buen flujo. Gránulos ovales o esféricos de 30-100 um de diámetro con algunos gránulos esféricos de 10-35 um de diámetro.

Propiedades Típicas:

Distribución de tamaño de partícula:
 < 44 um: 71.0%
 44-74 um: 26.0%
 74-149 um: 3.0%
 Densidad aparente: 0.794 g/ml
 Velocidad de flujo promedio: 13 g/seg

| Uso | Concentración |
|--|---------------|
| Desintegrante en tabletas/cápsulas (Granulación vía húmeda o compresión directa) | 2-10.0% |

Descripción: Es un homopolímero, insoluble de N-vinil-2 pirrolidona, producida y proporcionada como polvos finos de color blanco. Este excipiente es referido comúnmente como crospovidona o polivinilpirrolidona (PVP).

Propiedades típicas:

| | |
|-------------------------------------|---|
| Tamaño de partícula: | 95<75 micras |
| Forma física: | Polvo de libre flujo |
| Color: | Blanco |
| Sabor: | Prácticamente sin sabor |
| Densidad: | 1.22 g/cm ³ |
| (Picnómetro comparativo de Beckman) | |
| Vinylpyrrolidona: | 0.1% máximo |
| Solubilidad: | Insoluble en agua, ácidos, álcalis y todos los solventes orgánicos. |

Propiedades de compresión y acción enlazante:

Debido a sus excelentes propiedades de flujo y de formabilidad plástica, los excipientes con Polyplasdone XL exhiben propiedades enlazantes. Por ello, se obtienen buenas características de compresibilidad en granulaciones húmedas. La resistencia a la dureza y a la abrasión no se ven modificadas por la adición de Polyplasdone XL como desintegrante en tabletas comparado como por ejemplo con el uso de almidón, preparaciones de celulosa y compuestos de pectinas. Los excipientes con Polyplasdone XL pueden también ser utilizados como agentes enlazantes-desintegrantes en tabletas para compresión directa sin el uso de lubricantes o enlazantes.

Disolución:

Cuando Polyplasdone XL se combina con ciertos excipientes, las tabletas se obtienen buenas características de dureza y abrasión, desintegración rápida y favorece la disolución.

Acido Esteárico (25)

Sinónimos: Acido octadecanoico, Cera Proiscol, Pristerene 4900 y 4901, Emersol 132, Diadem, Acido hidrofol 1870, 1865, 1855; Crosterene SB4010, 4020, 2100; SA4310.

Descripción: El ácido esteárico es una mezcla de ácido esteárico y ácido palmítico. El contenido del primero no es menos del 40.0%, y la suma de los dos no es menor al 90.0%. Polvo duro, blanco o ligeramente amarillo, algunas veces se presenta como un sólido cristalino. Su olor y sabor son suaves.

Propiedades Típicas:

Densidad aparente: 0.847 g/ml
Contenido de humedad: casi cero

| Uso | Concentración |
|---------------------------------------|---------------|
| Lubricante de tabletas | 1-3% |
| Ingrediente en recubrimiento entérico | - |
| Unguentos y cremas | ≤5-15% |

Estearato de Magnesio (25)

Sinónimos: Estearato metálico, Sal de magnesio.

Propiedades Típicas:

Densidad (He): 1.03-1.08 g/ml
Area superficial: 2.45-7.93 m²/g
Fluidez: su flujo es muy pobre, polvo cohesivo

| Uso | Concentración |
|---|---------------|
| Lubricante o antiadherente en tabletas y cápsulas | 0.25-2.0% |

APENDICE B: CONSTRUCCION DE DISEÑOS SIMPLEX

ARREGLO DEL DISEÑO SIMPLEX TAMIZ

| COMPONENTES DE DISEÑO | | | COMPOSICION | | | |
|-----------------------|-----------------|-----|--------------|--------------|-----|--------------|
| CODIGO | TIPO | No. | X_1 | X_2 | ... | X_q |
| A | VERTICE | 1 | 1 | 0 | ... | 0 |
| | | 2 | 0 | 1 | ... | 0 |
| | | . | . | . | ... | . |
| | | . | . | . | ... | . |
| | | q | 0 | 0 | ... | 1 |
| B | INTERIOR | 1 | $(q+1)/2q$ | $1/2q$ | ... | $1/2q$ |
| | | 2 | $1/2q$ | $(q+1)/2q$ | ... | $1/2q$ |
| | | . | . | . | ... | . |
| | | . | . | . | ... | . |
| | | q | $1/2q$ | $1/2q$ | ... | $(q+1)/2q$ |
| C | CENTROIDE | 1 | q^{-1} | q^{-1} | ... | q^{-1} |
| D | EFECTOS FINALES | 1 | 0 | $(q-1)^{-1}$ | ... | $(q-1)^{-1}$ |
| | | 2 | $(q-1)^{-1}$ | 0 | ... | $(q-1)^{-1}$ |
| | | . | . | . | ... | . |
| | | . | . | . | ... | . |
| | | q | $(q-1)^{-1}$ | $(q-1)^{-1}$ | ... | 0 |

El total de puntos para este diseño ABCD es $3q+1$, que se resume de la siguiente manera:

| CODIGO | No. DE MEZCLAS | DESCRIPCION |
|--------|----------------|---|
| A | q | Componentes puros |
| B | q | Puntos interiores: situados a la mitad de la distancia entre el vértice y el centroide dentro del simplex |
| C | 1 | Centroide |
| D | q | Puntos de efectos finales |

ARREGLO DEL DISEÑO SIMPLEX CUADRÁTICO

| COMPONENTES DE DISEÑO | | COMPOSICION | | | | |
|-----------------------|-----|-------------|------------|------|------------|------|
| TIPO | No. | X_1 | X_2 | ... | X_q | |
| COMPONENTES PUROS | 1 | 1 | 0 | ... | 0 | |
| | 2 | 0 | 1 | ... | 0 | |
| | q | 0 | 0 | ... | 1 | |
| BINARIO | 1 | 1/2 | 1/2 | ... | 0 | |
| | . | . | . | ... | . | |
| | . | . | . | ... | . | |
| | q | 0 | ... | 1/2 | 1/2 | |
| CENTROIDE | 1 | q^{-1} | q^{-1} | ... | q^{-1} | |
| MEZCLAS DE PRUEBA | 1 | $(q+1)/2q$ | | 1/2q | ... | 1/2q |
| | 2 | 1/2 q | $(q+1)/2q$ | ... | 1/2 q | |
| | . | . | . | ... | . | |
| | . | . | . | ... | . | |
| | q | 1/2 q | 1/2 q | ... | $(q+1)/2q$ | |

Los resultados obtenidos de componentes puros y binarios se utilizan para calcular el modelo cuadrático y los otros para estimar la "bondad de ajuste".

VII. BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

94

1. Remington Farmacia, tomo 2, Editorial Médica Panamericana 17^a edición. Buenos Aires, Argentina, 1987, pp 2193-94.
2. R. Hüttenrauch. Modification of starting materials to improve tableting properties. *Pharm. Ind.*, 45(4):435-440 (1983).
3. K. Friedrichs. *Technische Nachrichten*, 842, Fa. Fette/Schwarzenbek.
4. K.A. Khan and C.T. Rhodes. *Can. J. Pharm. Sci.*, 8(1):1-5 (1973).
5. P.M. Thwaites, A.B. Mashadi, W.D. Moore. An investigation of the effect of high mixing on the mechanical and physical properties of direct compression lactose. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 17(4): 503-517 (1991).
6. S. Dawoodbhai, E.R. Suryanarayan, C.W. Woodruff and C.T. Rhodes. Optimization of tablet formulations containing talc. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 17(10):1343-1371 (1991).
7. J.B. Schwartz, J.R. Flamholz and R.H. Press, *J. Pharm. Sci.*, 62:1165 (1973).
8. J.G. McGurk, D.W. Lendrem, C.J. Potter. Use of statistical experimental designs in laboratory scale formulation optimization and progression to plant scale. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 17(17):2341-2358 (1991).
9. J.A. Cornell. A comparison between two ten-points designs for studying three component mixture systems. *Journal of quality technology*, 18(1):january (1986).
10. H. Sucker. The use of optimization techniques in pharmaceutical development. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 15(566):1021-1028 (1989).
11. J.A. Cornell, J.W. Gorman. Fractional design plans for process variables in mixture experiments. *Journal of quality technology*, 16(1):january (1984).
12. J.W. Gorman, J.E. Hinman. Simple lattice designs for multicomponent systems. *Technometrics*, 4(4), november (1962).
13. P.J. Ross. *Taguchi techniques for quality engineering and tolerance design*. McGraw-Hill Book Co. 1988.

14. R.N. Kacker. Off line quality control, parameter design and the Taguchi methods. *Journal of quality technology*, 17(4):176-188 (1985).
15. N.R. Bohidar. Pharmaceutical formulation optimization using SAS. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 17(3):421-441 (1991).
16. J.L. Gómez-Amoza and N.G. Stanley-Wood. Relationships between flow properties, compression behavior and mechanical characteristics of prednisone-microcrystalline cellulose tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 17(9):1241-1254 (1991).
17. C.E. Bos, G.K. Bolhuis, C.F. Lerk, J.H. De Boer, C.A.A. Duineveld, A.K. Smilde and D.A. Doornbos. Optimization of direct compression tablet formulations for use in tropical countries. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 17(18):2477-2496 (1991).
18. F.C. Masilungan, C.D. Carabba and N.R. Bohidar. Application of simplex and statistical analysis for correction of pitting in aqueous film coated tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 17(4):609-615 (1991).
19. A.S. Hussain, Xuanqiang Yu and R.D. Johnson. Application of neural computing in pharmaceutical product development. *Pharmaceutical research*, 8(10) (1991).
20. G.A. Lewis and M. Chariot. Non classical experimental design in pharmaceutical formulation. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 17(12):1551-1570 (1991).
21. R.F. Shangraw. Compressed tablets by direct compression. *Pharma news*, 26-36, (1991).
22. Design Expert, Version 2, Software for design of experiments, Stat Ease, Inc.
23. Experiment Strategy package by Edgework Inc.
24. CSS: STATISTICA
CSS (Complete Statistical System)
Copyright 1986-1991 by Stat Soft, Inc.
25. Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association, Washington, D.C. U.S.A., pages 45-48, 53-55, 153-162, 173-175, 177-180, 296-297, 298-300, 304-308, 309-311, (1986).

26. Vanpress Fórmula uno, Información Técnica; Vanzone, S.A. de C.V.
27. Sorbitol Instant, Información Técnica, Merck-México, S.A., Junio de 1987.
28. Ludipress, Folleto Técnico BASF, Julio 1989.
29. Primojel, Folleto Técnico AVEBE.
30. Polyplasdona XL, Folleto Técnico GAF.
31. D.C. Montgomery, Design and Analysis of Experiments. Edit. John Wiley & Sons, Third Edition, New York, USA, 1991, pp 521-523.
32. J.G. Hernández, Seminario de Diseño de Experimentos, Impartido en Syntex S.A. de C.V., septiembre 1991, pp 125.