

302827

N:25

2Ej



UNIVERSIDAD MOTOLINIA, A.C.

ESCUELA DE QUIMICA
CON ESTUDIOS INCORPORADOS A LA U. N. A. M.

DESARROLLO Y OPTIMIZACION DE UNA
FORMULACION DE TABLETAS CON ALTO
CONTENIDO DE ACTIVOS POR COMPRESION
DIRECTA.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
VERONICA TORRES LUNA

MEXICO, D. F.

1994

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

I N D I C E

	PAGINA
CAPITULO I	
INTRODUCCION	1
1.1 Planteamiento del Problema	1
1.2 Objetivo	2
1.3 Hipótesis	2
CAPITULO II	
GENERALIDADES	3
2.1 Monografía del Acetaminofén Granular	5
2.2 Monografía del Naproxeno Sódico	7
2.3 Manufactura de Tabletas por Compresión Directa	9
2.4 Optimización de Formulaciones	20
CAPITULO III	
PARTE EXPERIMENTAL	25
3.1 Diagrama de Flujo	25
3.2 Material, Materias Primas, Equipo y Software	26
3.2.1 Material de Laboratorio	26
3.2.2 Materias Primas	26
3.2.3 Equipo	27
3.2.4 Software	27
3.3 Metodología	27
3.3.1 Preselección de Excipientes	27
3.3.2 Caracterización Física de Excipientes y Activos	28
3.3.3 Planteamiento de los Diseños Experimentales	31
3.3.3.1 Etapa I: Selección de Excipientes	32
3.3.3.2 Etapa II: Desarrollo de Formulación	33
3.3.3.3 Etapa III: Optimización de Formulación	34
3.3.4 Manufactura de Tabletas	35
3.4 Análisis Estadístico	39
CAPITULO IV	
RESULTADOS Y DISCUSIONES	41
4.1 Resultados	41
4.1.1 Preselección de Excipientes	41
4.1.2 Etapa I	46
4.1.3 Etapa II	57
4.1.4 Etapa III	73

I N D I C E
(CONTINUACION)

	PAGINA
4.2	82
4.2.1	82
4.2.2	83
4.2.3	86
4.2.4	90
CAPITULO V	
CONCLUSIONES	95
CAPITULO VI	
APENDICE	96
6.1	96
6.1.1	96
6.1.2	99
6.1.3	102
BIBLIOGRAFIA	104

Perseverar, es pasar del entusiasmo fácil al compromiso generoso y constante, reforzado por la firme voluntad de alcanzar la cima.

El presente trabajo se realizó en el Departamento de Investigación y Desarrollo del Laboratorio Syntex, S.A. de C.V., División Farmacéutica bajo la dirección del M. en C. Carlos Ramos M. a quien le doy mi más sincero agradecimiento no solo por su entrega y ayuda en este trabajo sino también por los conocimientos profesionales que hasta hoy me ha brindado.

Agradezco de una manera especial al M. en C. Vicente Alonso P., por haberme dado la valiosa oportunidad de integrarme a su equipo de Investigación y Desarrollo en Syntex; además de ser una persona a quien admiro por su alta calidad humana que indiscutiblemente brinda a los demás.

Doy las gracias a mis compañeros y colaboradores Q.F.B. Fernando Bustos V. y Q.F.B. Enrique Jiménez O. por su apoyo profesional y asistencia técnica durante la realización del presente trabajo.

Agradezco a mis padres Blanca Estela y Eduardo Torres, por la ayuda moral y económica que me brindaron durante todos mis estudios; así como por los sacrificios que hicieron para ayudarme a concluir mis estudios profesionales.

Deseo que mis hermanos Erika Adriana, Karen Olivia, Mónica Edith y Eduardo, logren concluir sus estudios profesionales ya que no solo es el anhelo de mis padres sino también considero que constituye una de las armas para enfrentarse a la vida.

Finalmente agradezco a mi prometido Dr. Victor Manuel de Lachica Giles, quien siempre estuvo a mi lado aún en los momentos más difíciles durante la realización del presente trabajo.

CAPITULO I

I N T R O D U C C I O N

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México, el mercado farmacéutico es una particularidad propia de la economía del país. Bajo tal perspectiva, cada laboratorio debe destinar recursos a la investigación de mercados y al desarrollo de medicamentos para que ambos en conjunto ofrezcan a la población medicamentos con precios adecuados y con las características de calidad, seguridad, eficacia y biodisponibilidad adecuadas al diagnóstico y uso particular (12,57,59).

En la actualidad la industria farmacéutica no sólo contempla estos factores al desarrollar un nuevo medicamento sino también trata de economizar al máximo el desarrollo de una formulación no sólo en cuanto a los futuros constituyentes de la formulación, sino también en cuanto al proceso de manufactura empleado para su fabricación, para ayudar de alguna forma a la economía de proceso así como a la rentabilidad del producto (47). Por ejemplo, la manufactura de tabletas por compresión directa, ofrece ésta economía de proceso, sin embargo; requiere que los constituyentes de la formulación posean las características de fluidez y compresibilidad necesarias para que se puedan comprimir directamente (51,52,53). Hasta nuestros días, los criterios para el desarrollo de tabletas por compresión directa han sido dirigidos hacia formulaciones con menos del 50% de activos, debido a que bajo estas condiciones, las características relevantes de la tableta quedan determinadas por los excipientes utilizados.

El Acetaminofén es un activo cristalino con baja densidad aparente, bajas propiedades compresibles y baja cohesividad. Con estas características el proceso actual de fabricación de las tabletas que contienen éste fármaco es a través de una granulación húmeda (4, 27, 33, 61). Sin embargo, en la actualidad el Acetaminofén ha sido tratado y convertido a gránulos para que de esta forma pueda ser comprimido directamente (48, 55, 62).

El presente trabajo expone la metodología utilizada para el desarrollo de una formulación de tabletas por compresión directa, conteniendo aproximadamente el 80% del peso total de la tableta de activos, utilizando excipientes capaces de impartir a la formulación las características requeridas para su compresión (51,52,53).

1.2 OBJETIVO

El objetivo de este trabajo se centró en el desarrollo y optimización de la formulación de una tableta conteniendo aproximadamente el 80% de dos activos constituidos por un analgésico y un antiinflamatorio, utilizando el proceso de compresión directa a través de la aplicación de diseños experimentales. Adicionalmente, la metodología presentada en este trabajo expone el proceso de desarrollo de medicamentos en una forma sistemática, secuenciada y con un alto soporte estadístico.

1.3 HIPOTESIS

La hipótesis de este trabajo fue que aplicando diseños de experimentos y técnicas de optimización como herramientas para el desarrollo de formulaciones así como utilizando excipientes para compresión directa, es posible obtener una formulación de tabletas por este proceso de manufactura con un alto contenido de activos.

CAPITULO II

G E N E R A L I D A D E S

Los fármacos se administran con mayor frecuencia por vía oral mediante formas farmacéuticas sólidas como tabletas y cápsulas. El uso de tabletas como forma práctica de dosificación se remonta a más de mil años, durante los cuales las técnicas de fabricación se han ido modificando para obtener la cantidad y calidad requerida de esta forma farmacéutica, que es la que con mayor frecuencia se prescribe en la actualidad.

Las tabletas son sólidos generalmente redondos y aplanados, aunque pueden adoptar diversas formas. En la actualidad existen tabletas masticables, efervescentes y recubiertas, entre otras; las cuales se dosifican por unidad y pueden administrarse por vía oral, sublingual, vaginal o endodérmica. Como resultado de estas características tan especiales, las tabletas tienen varias ventajas con respecto a otras formas farmacéuticas (35).

Durante décadas se ha procurado el desarrollo del campo farmacéutico, la tecnología farmacéutica y la manufactura de productos; siendo los requisitos para las formas farmacéuticas, entre otros, los siguientes: estabilidad, fácil de manufacturar, adecuado perfil biofarmacéutico, que cuente con estudios de eficacia y seguridad y que sea de calidad físicoquímica; es decir que la forma de dosificación contenga la cantidad adecuada del fármaco para liberarse en el sitio y tiempo adecuado, con la cantidad y velocidad adecuada, así como su e incluyendo estudios de (12,57).

Estos requerimientos pueden únicamente alcanzarse con un conocimiento amplio del fármaco y de la forma farmacéutica para diseñar tanto un adecuado desarrollo del medicamento (formulación) así como proceso de manufactura (producción y control de calidad del producto final).

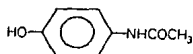
Las características funcionales y los parámetros de las partículas pueden ser modificados y optimizados con respecto a la calidad de las tabletas como apariencia, friabilidad, dureza, desintegración y solubilidad o bien a la

biodisponibilidad del activo. Así, independientemente del tipo de proceso a seleccionar al desarrollar un medicamento, se deben conocer las diferentes características físicas y fisicoquímicas del principio activo alrededor de los cuales se deben seleccionar los excipientes apropiados; tanto diluentes, aglutinantes, desintegrantes y lubricantes. Así, para las tabletas en que el activo mismo representa la porción principal del peso total de la tableta es necesario que el ó los activos posean las características físicas requeridas para que la formulación se pueda comprimir directamente. Para efectos de estudio se tomaron en cuenta las características de los activos que constituyen a la formulación a desarrollar para obtener una formulación con las características adecuadas a las necesidades establecidas por sus especificaciones (12).

Las características físicas y químicas de los activos que se utilizaron se presentan a continuación en las monografías 2.1 y 2.2 .

2.1 MONOGRAFIA DE ACETAMINOFEN GRANULAR

ACETAMINOFEN GRANULAR (60)

Fórmula condensada: $C_9H_9NO_2$

Peso molecular: 151.16

Nombre químico: N-(4-Hidroxifenil) acetamida

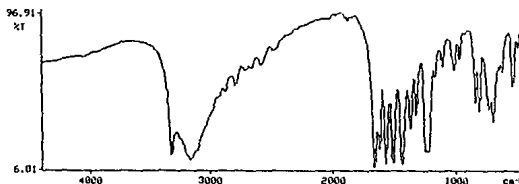
DESCRIPCION

- Polvo blanco
- Granular
- Inodoro
- Sabor ligeramente amargo

CARACTERÍSTICAS	ENSAYO	ESPECIFICACIONES
FÍSICAS	-Humedad	0.6-1.6%
	-pH	5.5-6.5
QUÍMICAS	-Punto de fusión	168°-172°C
	-Residuo en ignición	máx. 0.14%
	-Agua	0.6-1.6%
	-Distribución del Tamaño de Partícula	MALLA 60:máx.25%
		MALLA 100:máx.70%
		MALLA 200:máx.95%
QUÍMICAS	-Cloruros	< 0.014%
	-Sulfatos	< 0.02%
	-Metales pesados	máx. 0.001%
	-Valoración	87.5-92.5%
	-p-Aminofenol libre	máx. 0.005%

IDENTIFICACION

ESPECTRO INFRARROJO



Efectos Terapéuticos

El Acetaminofén tiene efecto analgésico y antipirético que no difiere mayormente de los de la aspirina, sin embargo, sus efectos antiinflamatorios son débiles. Actúa como analgésico en casos de dolor de cabeza, dismenorrea, mialgias, neuralgias dolores artríticos y reumáticos (28).

Dosis

La dosis usual del Acetaminofén es de 325 mg a 650 mg de 4 a 6 veces al día si es necesario. Para niños menores de 1 año la dosis pediátrica usual es de 60 mg (28).

Aspectos Farmacocinéticos

El Acetaminofén se absorbe rápida y casi totalmente en el tracto gastrointestinal. La concentración plasmática máxima se alcanza de 30 a 60 minutos y su vida media plasmática es de 1 a 4 horas dependiendo de la edad y constitución de cada individuo, con dosis terapéuticas. Tiene una distribución relativamente uniforme en casi todos los líquidos corporales. Su unión a proteínas plasmáticas es variable, y en promedio aproximadamente el 25% se une a éstas. Se excreta rápidamente en gran cantidad por la orina, cerca del 3% inalterado y el remanente después de una conjugación en el hígado es eliminado en forma de glucurónido (28).

Efectos Colaterales

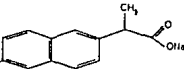
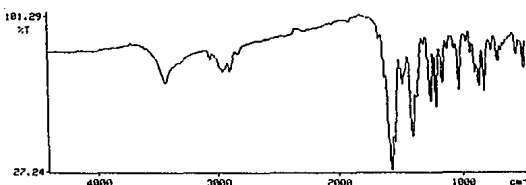
En las dosis terapéuticas recomendadas, el Acetaminofén es generalmente bien tolerado. Se pueden presentar ocasionalmente erupciones cutáneas y otras reacciones alérgicas.

La erupción es generalmente eritematosa o urticaria, pero a veces es más seria y puede acompañarse de fiebre y lesiones mucosas. En casos aislados el uso del Acetaminofén ha provocado neutropenia, pancitopenia y leucopenia (28,37).

Los síntomas de sobredosis incluyen; vómito, hemorragia gastrointestinal, daños al hígado, edema cerebral y necrosis renal tubular.

El uso prolongado del Acetaminofén no produce cianosis o metahemoglobinemia.

2.2 MONOGRAFIA DE NAPROXENO SODICO

NAPROXENO SODICO (60)		
		
Fórmula condensada: $C_{14}H_{13}NaO_3$ Peso molecular: 252.24 Nombre químico: Sal sódica del ácido 2-Naftalenacético		
DESCRIPCION		
-Polvo blanco -Cristalino -Inodoro -Sabor amargo-picante		
CARACTERISTICAS	ENSAYO	ESPECIFICACIONES
FISICAS	-Pérdida al secado -Rotación específica -Punto de fusión -Distribución del Tamaño de Partícula	máx 1.0% 63.0°-68.5° 251°-254°C No menos del 95% serán < 250 Micras
QUIMICAS	-Metales pesados -Valoración -Naproxeno libre	< 0.002% < 98.0-102.0% máx. 1.0%
IDENTIFICACION		
ESPECTRO INFRARROJO		
		

Efectos Terapéuticos

El Naproxeno Sódico, es un agente antiinflamatorio, analgésico y antipirético; siendo ampliamente utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide y osteoartritis. Inhibe la síntesis de prostaglandinas al igual que los analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (28).

Dosis

La dosis usual del Naproxeno Sódico es de 250 mg a 375 mg 2 veces al día. Por su larga vida media, la dosis inicial y de mantenimiento más común de Naproxeno Sódico es de 250 mg (28).

Aspectos Farmacocinéticos

El Naproxeno Sódico, se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal. La rapidez, pero no el grado de absorción, depende de la presencia de alimentos en el estómago. La vida media de éste en el plasma es de 12 a 15 horas y se liga casi totalmente (98% a 99%) a las proteínas del plasma en las dosis terapéuticas normales. El Naproxeno Sódico y sus metabolitos se excretan casi totalmente por la orina, en donde aproximadamente el 30% del activo sufre 6-desmetilación y casi todo este metabolito se excreta como glucurónido u otros conjugados (28).

Efectos Colaterales

La incidencia de efectos secundarios gastrointestinales y sobre el sistema nervioso central es aproximadamente igual, aunque el Naproxeno Sódico se tolera mejor que la Indometacina en ambos casos.

Las complicaciones gastrointestinales abarcan desde la dispepsia relativamente leve, molestias gástricas y ardores; hasta náuseas, vómitos y hemorragia gástrica (28,37).

Los efectos secundarios del sistema nervioso central van desde somnolencia, cefalea, mareos y sudoración hasta fatiga, depresión y ototoxicidad.

Otras reacciones menos comunes son prurito y diversos problemas dermatológicos, aunque también se conocen algunos casos de ictericia.

2.3 MANUFACTURA DE TABLETAS POR COMPRESION DIRECTA

Teniendo en su mayoría activos con características poco compresibles como por ejemplo; el Naproxeno Sódico, existen diferentes procesos para obtener granulados que cubran las especificaciones requeridas para fabricar tabletas con propiedades físicas y fisicoquímicas adecuadas. Así, las tabletas se pueden manufacturar por tres diferentes procesos (24):

a) Granulación Vía Húmeda:

Es el proceso más usado y más general para preparar tabletas. Consiste en formar gránulos al humectar los ingredientes previamente mezclados, después secados, tamizados y comprimidos a tabletas; abarcando generalmente en conjunto ocho pasos. Este se considera como el proceso más utilizado para la obtención de tabletas (Figura 1).

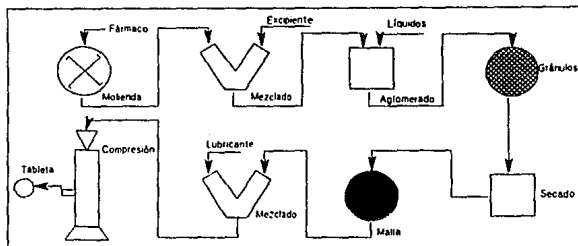


Figura 1. Esquema que representa la producción de tabletas por el proceso de Granulación Vía Húmeda.

b) Granulación Seca, Precompresión ó Doble compresión: Consiste en formar grandes gránulos al premezclar los ingredientes siendo después molidos, tamizados y comprimidos a tabletas; abarcando generalmente en conjunto siete pasos. Este proceso es empleado cuando los componentes activos son hidro ó termosensibles y cuando los constituyentes de las tabletas poseen suficientes propiedades cohesivas intrínsecas (Figura 2).

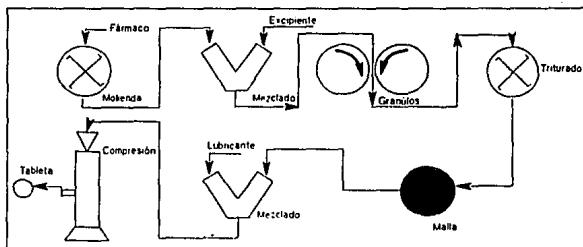


Figura 2. Esquema que representa la producción de tabletas por el proceso de Precompresión ó Doble Compresión.

c) Compresión Directa:

Consiste en obtener tabletas por compresión directa de los activos premezclados con los excipientes y no se requiere de un tratamiento anterior para tabletear; abarcando en conjunto generalmente tres pasos (Figura 3).

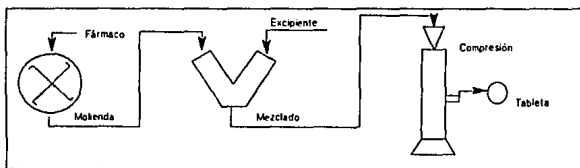


Figura 3. Esquema que representa la producción de tabletas por el proceso de Compresión Directa.

De estos tres procesos de fabricación de tabletas, hasta los años cincuentas, la mayoría de las tabletas producidas en el mundo fueron fabricadas por el proceso de granulación vía húmeda, ya que el propósito primario del paso de granulación es producir una mezcla de flujo libre y compresible.

Además, este proceso fue más utilizado debido a que el término de compresión directa fue usado por mucho tiempo para identificar la compresión de un compuesto cristalino (usualmente sales inorgánicas con estructuras cristalinas como el Cloruro de Sodio ó el Bromuro de Potasio), los cuales tienen la propiedad de compactarse bajo altas fuerzas de compresión sin la adición de otras sustancias. Sin embargo pocas sustancias poseen estas propiedades de flujo, cohesión y lubricación bajo presión para formar compactos; y aún cuando los compactos se forman, usualmente los tiempos de

desintegración y disolución pueden ser prolongados, demorando la liberación del activo y la posibilidad de causar problemas fisiológicos como ha ocurrido con las tabletas de Cloruro de Potasio (63). Además, la efectividad de la mayoría de los medicamentos es pequeña para este tipo de compresión directa, siendo no práctico para la mayoría de las sustancias; por lo que hoy en día son pocos los activos que se comprimen con la definición clásica de la literatura.

Sin embargo, el término compresión directa en la actualidad se utiliza para definir el proceso por el cual las tabletas son comprimidas directamente como mezclas del ó los activos con los excipientes (incluyendo diluentes, desintegrantes y lubricantes) los cuales fluyen uniformemente dentro de la matriz y forman dentro de ella un firme compacto, el cual no requiere un pretratamiento de la mezcla de polvos con humedad y calor.

Por lo que, aunque no se involucran los procesos de granulación ó aglutinación, el proceso final de compresión puede ser llamado correctamente compresión directa. La primera discusión del significado del concepto de compresión directa fue presentado por Milosovitch en 1962.

Las ventajas del proceso de compresión directa son bien conocidas siendo las más importantes, el número reducido de pasos empleados durante el proceso, la eliminación del calor y la humedad. Las principales desventajas son, que se requiere de mezclas de polvos de flujo libre para una rápida y satisfactoria compresión (24).

Tomando en cuenta estas consideraciones, al desarrollar una formulación de tabletas, es importante tomar en cuenta no sólo las características físicas y químicas del activo sino también al escoger el proceso de fabricación, también es importante contemplar las ventajas y desventajas que presentan los procesos de fabricación de las tabletas para lograr obtener la mejor formulación. De acuerdo a esto, a continuación se mencionan las ventajas y desventajas que presentan los procesos de granulación vía húmeda y compresión directa para la obtención de tabletas.

Ventajas y Desventajas de la Granulación Vía Húmeda y la Compresión Directa.

Las ventajas que el proceso de granulación vía húmeda presenta son bien conocidas. El advenimiento del granulador de lecho fluido así como del equipo de secado, han hecho más eficiente este proceso de manufactura hoy en día. Dentro de sus ventajas se incluyen:

- a) Permite un manejo mecánico de los polvos sin pérdida durante el mezclado en equipos cerrados.
- b) Provee el flujo de polvos al incrementar el tamaño de partícula y su esfericidad.
- c) Incrementa y provee la uniformidad de densidades de los polvos.
- d) Provee cohesión durante y después de la compactación.
- e) Reduce el atrapamiento de aire.
- f) Reduce la formación de polvos finos y por lo tanto la contaminación cruzada.
- g) Permite la adición de excipientes en forma líquida.

Dentro de las desventajas del proceso de granulación vía húmeda se encuentran las siguientes:

- a) Tipo, concentración, proporción de adición, distribución y tiempo de mezclado del aglutinante cuando se encuentra en solución.
- b) Efecto de la temperatura, tiempo y velocidad de secado sobre la estabilidad del activo y distribución durante el proceso de secado.
- c) Tamaño del gránulo y segregación durante el proceso de secado y subsecuente granulación final.
- d) Cada uno de estos factores frecuentemente involucran un considerable esfuerzo de validación del proceso así como del equipo.
- e) Excesivo tiempo de proceso, se requiere un mayor número de materias primas y equipo.
- f) No se puede utilizar en aquellos activos que son afectados por el calor y la humedad.

Las ventajas del proceso de compresión directa se citan a continuación:

- a) La ventaja fundamental de este proceso es su economía. El ahorro del proceso consiste en reducir el número de áreas, tiempo de proceso así como del personal involucrado, menos pasos de manufactura así como equipo y menos procesos de validación.
- b) No requiere de humedad y calor, los cuales son indispensables para el proceso de granulación húmeda; y además evita las altas presiones de compactación que implica la producción de tabletas por doble compresión.
- c) Existen menos problemas de estabilidad química en las tabletas elaboradas por compresión directa en comparación con las de granulación húmeda, ya que la causa primaria de inestabilidad en las tabletas es la humedad.
- d) Optimización del tiempo de desintegración de la tableta, en el cual cada una de las partículas del activo son liberadas desde el núcleo de la tableta y se encuentran listas para su disolución y absorción.

Dentro de las desventajas del proceso de compresión directa se encuentran las siguientes:

- a) No puede utilizarse en aquellos activos poco compresibles que se dosifican en cantidades relativamente grandes.
- b) Las mezclas de compresión directa están sujetas a demezclarse y se debe a la carencia de humedad en las mezclas, lo cual origina un aumento de cargas electroestáticas que pueden propiciar el demezclado y/o segregación.
- c) Limitación de este proceso en tabletas coloridas, ya que no es satisfactorio éste proceso para obtener tabletas con uniformidad de color adecuada.
- d) La lubricación de las mezclas para compresión directa representa un paso crítico para el desarrollo de la formulación.
- e) La cantidad producida de polvos finos favorece el deterioro del equipo por la acumulación de estos polvos.

- f) Presenta problemas de uniformidad de contenido en aquellos casos en que el activo representa la menor proporción en la tableta.

Es importante tener en cuenta todos estos factores para poder seleccionar en forma adecuada el procedimiento a utilizar para la fabricación de tabletas, ya que durante el proceso de compresión por vía húmeda, las propiedades originales de los excipientes se modifican en forma importante; dando como resultado un nuevo material granular el cual hace posible la compresión de la tableta. Mientras que en el proceso de manufactura por compresión directa, los excipientes seleccionados para la formulación así como el o los activos que la constituyen deben de poseer adecuadas características de flujo y compactación para poder formar tabletas con las características requeridas. Así, la exitosa aplicación de la compresión directa como procedimiento de fabricación de tabletas depende en su mayoría de las propiedades de los excipientes, por lo que la búsqueda y selección de los excipientes constituye un paso crítico en la calidad final del producto.

Por tanto la manufactura por compresión directa comenzó a cobrar mayor importancia en el desarrollo de formulaciones hace un cuarto de siglo, cuando comenzaron a salir excipientes con buenas propiedades de flujo así como de compresión, ya que considerando los diferentes parámetros y las tecnologías de compresión, los sistemas integrados de excipientes ofrecen nuevas posibilidades de optimización.

Uso de Excipientes para Compresión Directa.

Los excipientes que intervienen en la formulación de una tableta deben reunir ciertas características generales como son: ser compatibles con el activo, ser química y físicamente estables, ser fisiológicamente inertes y además de no estar contraindicados a un segmento de la población. Entre estos componentes se encuentran sustancias aglutinantes, lubricantes, diluentes y desintegrantes (35,56).

Hace algunos años, Hess describió el problema de la selección de excipientes para uso internacional. Estos excipientes pueden presentar características físico-químicas adecuadas para el medicamento a desarrollar, pero numerosos factores adicionales deben de ser considerados: no deben presentar reacciones adversas, ser aprobados por las agencias regulatorias, tener propiedades físicas y químicas bien definidas, tener pureza analítica y microbiológica y estar disponibles internacionalmente (32).

En la fabricación de tabletas por compresión directa los excipientes utilizados deben cumplir con ciertos requisitos generales como son: ser sustancias que se puedan comprimir sin dificultad, que promuevan la desintegración y que den una adecuada apariencia al producto, conservando esta capacidad al ser mezclados con los principios activos y con los materiales que forman la tableta. Estos excipientes, particularmente los diluentes y aglutinantes, son excipientes especiales. En la mayoría de los casos éstos son materiales que han sido modificados en su proceso químico de obtención para impartir alta fluidez y compresibilidad. Así, las propiedades físicas y químicas de estos productos son extremadamente importantes para que ellos funcionen adecuadamente (36).

El primer vehículo usado como excipiente de compresión directa fue la Lactosa Spray-Dried, aunque años después presentó problemas de compresibilidad y estabilidad; sin embargo se considera como el iniciador de la revolución del proceso de compresión directa. La Lactosa, es probablemente el excipiente comercial más comunmente usado en la compresión directa. Sin embargo es conocido como un material de fácil rompimiento y puede suponerse que cada proceso de alta energía involucrado en su obtención o uso puede dar como resultado una extensiva fracturación de partículas con las subsecuentes alteraciones en sus propiedades físicas y mecánicas; como fue demostrado por Thwaites et.al., en un estudio de diferentes formas cristalinas de Lactosa: α -Lactosa anhidra, α -Lactosa hidratada, β -Lactosa anhidra y Lactosa amorfa (22,29,31,41,55,58). Por varias razones, incluyendo el alto grado de mezclado, pureza y estabilidad, la Lactosa es uno de los excipientes más

utilizados en la manufactura de tabletas y cápsulas. Las lactosas que se utilizan en la compresión directa se dividen en dos grandes grupos:

- a. Agente de compresión
 - * Lactosa Spray-Dried (DCL 11)
 - * Lactosa Anhidra (DCL 21)

- b. Diluyente
 - * Lactosa Monohidratada

Las tabletas que contienen una fracción de Lactosa Anhidra exhiben una fuerza de rompimiento del gránulo cuatro veces más alta comparado con las tabletas que contienen Lactosa monohidratada y la desintegración de las tabletas preparadas con Lactosa Spray-Dried no es mayor a 15 minutos, mientras que utilizando Lactosa anhidra es mucho más rápida. Algunas formas de Lactosa satisfacen los requisitos de un excipiente para compresión directa. La Lactosa hidratada no fluye y su uso se limita a las formulaciones de tabletas preparadas con el proceso de granulación húmeda. La Lactosa anhidra y la Lactosa sacada al rocío tienen un buen flujo y compresibilidad por lo que pueden usarse en compresión directa siempre que exista un buen desintegrante y lubricante (20).

La Celulosa Microcristalina, constituye un grupo de excipientes ampliamente usados en los procesos de compresión directa. Existe numerosa información correspondiente a diferentes tipos de Celulosa, las cuales presentan diferentes propiedades de flujo y de aglutinación debido a sus diferentes tamaños y estructuras de sus partículas. Las cualidades más importantes de la Celulosa Microcristalina que hacen que sea de utilidad para la fabricación de tabletas por compresión directa, son: pureza, potencial de dilución, baja presión para la compresión, escasas necesidades de lubricante, rápida desintegración y disolución; ya que las tabletas que la contienen liberan más rápidamente al activo que otros excipientes para compresión directa.

Diversos estudios han demostrado que la compresibilidad de la Celulosa Microcristalina se ve escasamente afectada por la adición de lubricante, en comparación con otras celulosas (17,18,19,45).

El Sorbitol Instant, constituye uno de los excipientes de mayor aceptación para elaborar tabletas por compresión directa, ya que posee un alto grado de fluidez y compresibilidad, el cual provee a la tableta excelentes propiedades desintegrantes; sin embargo presenta diferentes formas polimórficas las cuales presentan problemas tanto en la compresión como en su estabilidad (1,21,30).

Otros excipientes para compresión directa que fueron introducidos comercialmente en los años 60s, incluyen: Almidón Starx 1500, un almidón parcialmente pregelatinizado; Emcompress, constituido por fosfato dicálcico; Ludipress, una mezcla de Lactosas y Kollidon, excipiente de flujo libre que presenta una fácil y rápida compactación; numerosos azúcares de compresión directa como el Nutab, Di-pac y Emdex (34,52).

Es importante conocer las características de los excipientes tales como el tamaño de partícula promedio, la distribución del tamaño de partícula y la densidad de las mezclas de los excipientes para compresión directa para disminuir la variación en las propiedades de flujo y compresibilidad. Además, también hay que considerar que las diferencias entre el tamaño de partícula entre los excipientes y activos pueden provocar un pobre mezclado, debido principalmente por diferencias de densidad. A continuación, se mencionan las características físicas más importantes que se deben medir en el desarrollo de una formulación (38).

Propiedades de los granulados.

La investigación farmacéutica, en su amplio contenido, ha tomado especial interés en la elaboración de productos farmacéuticos sólidos, que tienen su origen, en materiales cristalinos o polvos, que por medio de una serie de procesos serán transformados en tabletas, grageas, cápsulas, etc. Para

asegurar la uniformidad del producto final, es necesario conocer como se mencionó con anterioridad las propiedades físicas de los materiales empleados en la fabricación.

Scott-Blair advierte la importancia que presenta la caracterización micromerítica de los sólidos en farmacia y sugiere su aplicación para la formulación y el análisis de ciertos productos farmacéuticos.

De acuerdo con Heywood, entre las propiedades básicas de un granulado están la composición química, la estructura atómica, la forma, el tamaño de partícula, la porosidad, la densidad de la partícula, el ángulo de reposo, la densidad aparente, el volumen de compactación, compresibilidad y velocidad de flujo (46,50).

La finura de las partículas de los polvos en términos farmacéuticos se expresa, según establece la Farmacopea Americana, por la mayor o menor cantidad que atraviesa determinado tamiz. Raff *et.al.*, al estudiar la fluidez de los granulados para tabletas, encontraron que el flujo interparticular y la tendencia del polvo a separarse en capas de partículas de diferentes tamaños durante el paso del mismo a través de la tolva, es la causa de que para una determinada cantidad de granulado, el peso de los últimos comprimidos sea inferior al de los primeros que se obtienen en el transcurso del período de su fabricación (3).

El ángulo de reposo, se define como el máximo ángulo posible que existe entre la superficie del polvo en cualquier posición y un plano horizontal, por lo general el ángulo de reposo disminuye al aumentar la hidratación del polvo, lo cual es un factor importante para detectar las propiedades de flujo de los polvos.

Los parámetros utilizados para describir el volumen de compactación de un polvo, son la densidad aparente y la porosidad. Se define la densidad aparente como el peso de una muestra de polvo entre el volumen que ocupa y la porosidad, se define como el radio del espacio interparticular de volumen total compactado (8).

Un importante requisito de formulación de tabletas, es que el polvo o material granular, posea uniformidad y flujo libre. La habilidad de flujo para un material granular, dentro de la matriz, hace que una tableta resulte uniforme en peso y dosis de ingredientes activos, así como un buen porcentaje de incremento en la eficiencia de producción. Hamneress y Thompson, observaron que un incremento de la cantidad de lubricante, también incrementa el flujo; y la combinación de partículas finas y lubricantes parece tener una acción sinérgica (26).

El tamaño de partícula y el área superficial de un activo son parámetros muy importantes en la formulación de formas farmacéuticas, pues de ellos dependen varias características del medicamento resultante. Es muy importante controlar el tamaño de partícula de los excipientes utilizados al desarrollar una forma farmacéutica, porque ésta característica afecta las propiedades del medicamento resultante (2).

2.4 OPTIMIZACION DE FORMULACIONES

Técnicas de Diseños de Experimentos.

La metodología del diseño experimental en cuanto a superficies de respuesta se considera eficiente para utilizarse en la optimización de procesos. Esta metodología es un grupo de técnicas utilizadas en los estudios científicos donde se relacionan una o varias respuestas, con una serie de variables de control; además de establecer modelos funcionales que relacionan las variables de respuesta y las variables independientes con un diseño experimental específico (5,6,25,42,43).

Dentro de las variables a considerar en un diseño farmacéutico, se encuentran por un lado las variables del proceso, y por otro lado, los parámetros de respuesta (7).

El primer grupo de variables se denominan variables independientes; es decir, estas variables se encuentran bajo el control directo del formulador o investigador. Esto incluye

las concentraciones de los componentes de la fórmula como la concentración de un agente desintegrante, aglutinante o lubricante, dado que se pueden modificar en base a nuestro criterio y las variaciones en el equipo o los procesos como diferentes tiempos de mezclado, diferentes velocidades de un molino o agitador, entre otras.

El segundo grupo de variables son las variables dependientes las cuales son las respuestas o características resultantes que se observan en el medicamento, como el tiempo de desintegración, que será resultado entre otros, de la concentración del desintegrante, y de la fuerza de compresión.

Así, entre más variables se tengan, el trabajo de optimización de las mismas será mayor, pero lo importante es que habrá una relación entre una respuesta determinada y 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, Factorial fraccionado y Plackett-Burman, entre otros (16,54).

Sin embargo, 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.

Un diseño de segundo orden requiere que cada uno de los factores cuantitativos, puedan asumir al menos tres niveles. Al mismo tiempo se considera decisivo el uso de un diseño que lleve a obtener la máxima respuesta con un mínimo de experimentos (39).

Los diseños de superficies de respuesta de segundo orden incluyen al Factorial, Box-Behnken, y el diseño Simplex Lattice de Punto Central basado en un diseño Factorial y Factorial Fraccionado así como los diseños de arreglos ortogonales como Taguchi y contrastes ortogonales (6,13,23,49).

De toda esta gama de diseños experimentales con especial interés, el formulador toma como herramienta para el desarrollo de formulaciones, los diseños de experimentos para mezclas ya que estos diseños permiten estudiar el comportamiento de los excipientes en la formulación en conjunto y obtener de esta forma la formulación óptima.

Diseño de Experimentos para Mezclas.

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

- a) La respuesta obtenida de una mezcla depende de la proporción de los componentes en ellas y no de la cantidad total de la mezcla.
- b) La composición de los componentes no puede ser variada en forma independiente uno de otro, ya que la proporción de los componentes en la mezcla deben tomar valores proporcionales entre 0 y 1 y la suma de estos debe ser igual a 1.

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. Uno de los puntos básicos en el diseño experimental 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 procedimientos necesarios para determinar la composición óptima de las mezclas a las que se desee alcanzar.

Una buena estrategia experimental consiste en que al iniciar una investigación o experimentación, se efectúen experimentos bajo un Diseño Tamiz, ya que su función es identificar las variables importantes a partir de una larga lista de factores con probable influencia en un proceso. Estos diseños, permiten cuantificar los efectos de las variables y desarrollar ecuaciones lineales de predicción, para estimar las respuestas de un sistema dentro de una región experimental estudiada. El

siguiente paso consistiría en utilizar diseños de optimización para encontrar la región donde se tiene la mejor respuesta.

Los diseños usados en estudios con mezclas son los diseños Simplex-Lattice de 7 puntos llamado Simplex-Lattice con un Punto Central. Muestras de aplicación de estos diseños son citados por J.A. Cornell, siendo éste uno de los investigadores que más ha desarrollado el uso de éste tipo de diseños, para estudiar sistemas de mezclas constituidas por tres ó más componentes. Estos diseños son muy populares en el uso de modelos de mezclas, presentando las siguientes características (9,10,11,14,39,40):

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

Optimización.

Es el proceso de encontrar las condiciones requeridas para lograr el mejor resultado en una situación determinada o el diseñar un producto o proceso lo más funcional que sea posible; es decir, es una clase de diseño de experimentos que proporciona un medio de alcanzar condiciones óptimas de una operación permitiendo cambiar más de un factor a la vez (14,40).

En general, se dividen los problemas de optimización en dos partes fundamentales; los factores con límites o restricciones y los factores sin límites o restricciones. Los límites se refieren a restricciones que se imponen al sistema en estudio, debido a limitaciones físicas como el tamaño de la tableta, concentración; o simplemente limitaciones como pudieran ser costos y maquinaria, entre otros.

Dentro de la realidad física de los principales sistemas farmacéuticos, no existen factores sin límites ya que siempre

existen restricciones que el diseñador o formulador desea o debe fijar para un sistema determinado.

En los productos farmacéuticos muchas de las restricciones están relacionadas, por ejemplo la dureza con la disolución. De esta manera, el objetivo de la formulación no será la optimización absoluta de tal o tales factores, sino la obtención de una fórmula que comprometa de una manera óptima y efectiva todas las variables, para cumplir con un cuadro de características que consideramos nos darán la fórmula con una respuesta óptima.

A pesar de que el Simplex es una herramienta poderosa para la optimización de formas de dosificación, de ninguna manera transforma el desarrollo de formulaciones en rutina. Ninguna técnica de optimización puede reemplazar al investigador farmacéutico. Con el diseño Simplex, el investigador debe predeterminar el juego de características que nos definirán la forma farmacéutica óptima, seleccionando además los excipientes adecuados, así como los niveles de los factores con los cuales empezar el primer Simplex y finalmente, debe interpretar los datos de una manera racional y objetiva (15).

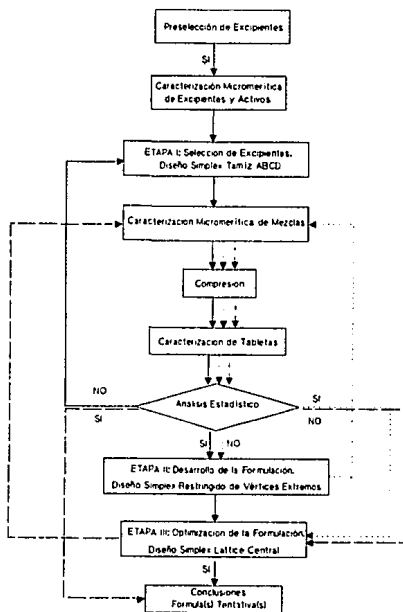
Así, tomando en cuenta lo anterior, es importante mencionar que para facilitar el desarrollo, existen paquetes computacionales que auxilian al formulador en la planeación del desarrollo, diseño experimental y análisis de datos. Como por ejemplo podemos citar a Schwartz y colaboradores, cuyo estudio consistió en desarrollar una técnica con propiedades óptimas que pueden ser obtenidas a través de análisis de datos computarizados (49).

Los paquetes computacionales de los que se dispone hoy en día son lo suficientemente eficientes ya que minimizan el tiempo de interpretación y análisis de datos, además de maximizar el beneficio de un determinado estudio.

CAPITULO III

PARTE EXPERIMENTAL

3.1 DIAGRAMA DE FLUJO



NOTA:

- ETAPA I —————
- ETAPA II (dash-dot)
- ETAPA III - - - - -

3.2 MATERIAL, MATERIAS PRIMAS, EQUIPO Y SOFTWARE

3.2.1. Material de Laboratorio

- Balanza analítica (Ohaus GA200D) de 0.001 gramos de sensibilidad
- Balanza analítica (Ohaus GT4800) de 0.01 gramos de sensibilidad
- Balanza analítica (Ohaus E-120) de 0.001 gramos de sensibilidad
- Cilindro de acero inoxidable (304 ó 316)
- Cronómetro (Cole Parmer)
- Cucharones de acero inoxidable (304 ó 316)
- Charolas de acero inoxidable (304 ó 316)
- Embudos de Plástico (Nalgene PR)
- Espátulas de acero inoxidable (304 ó 316)
- Cutter (Dorco)
- Fluviómetro
- Mallas No.40, 60, 80, 100, 200, 325 (ATM Sonic Sifter)
- Parrilla eléctrica (Fisher Scientific)
- Papel Bond
- Papel Glassine
- Pinzas de tres dedos
- Probetas de 10ml y 25ml (Pyrex)
- Regla metálica de 30cm
- Soporte universal
- Termómetros de -20° a 400°C (Fisher Scientific)
- Vasos de precipitados de 250ml y 1000ml (Pyrex)
- Vernier (Mx-Cal)

3.2.2. Materias primas

- Acetaminofén DC 90, (Helm)
- Naproxeno Sódico USP, (Syntex)
- Estearato de Magnesio NF, (Industria Química)
- Celulosa Microcristalina PH 102 FEUM, (Fmc)
- Cellactose, (Meggle)
- Ludipress NF, (BASF)
- Hidroxipropil Metilcelulosa USP, (Grupo Terra)
- Lactosa DCL 21 USP/NF, (Helm)
- Sorbitol Instant NF, (Karion)
- Agua purificada, FEUM

3.2.3. Equipo

- ATM Sonic Sifter, Modelo L3 (ATM sifter)
- Desintegrador, Modelo DDE-30 (Elecsa)
- Dual autotap , Modelo DA-1 (Quanta Chrome)
- Durómetro, Modelo 2E1-205 (Schleuniger)
- Fragilizador, Modelo FE-30A (Elecsa)
- Mezclador , Modelo C-100T (Hobart)
- Tableteadora , Modelo RUD (Kilian)
- Punzón oval-cóncavo de "0.34" * "0.74"

3.2.4. Software

- Design Expert.
Copyright (c) State Ease, Inc. Versión 2.07; U.S.A. (1989).
- Drawing Gallery.
Copyright (c) Hewlett-Packard, Co. Versión C.00.01; U.S.A. (1989).
- Graphics Gallery.
Copyright (c) Hewlett-Packard, Co. Versión C.00.01; U.S.A. (1989).
- Lotus 123.
Copyright (c) Lotus Development, Co. Versión 2.3; U.S.A. (1991).
- Printgraph.
Copyright (c) Lotus Development, Co. Versión 2.3; U.S.A. (1989).
- Strategy.
Copyright (c) Edgework, Inc. Versión 2.0; U.S.A. (1990).
- Word.
Copyright (c) Microsoft, Co. Versión 5.0 y 5.5; U.S.A. (1990).

3.3 METODOLOGIA

3.3.1. Preselección de Excipientes.

Los excipientes que se utilizaron en el presente estudio se seleccionaron en base a los requerimientos y necesidades del

laboratorio como materia prima a estudiar, siendo la mayoría de ellos ampliamente recomendados en la bibliografía como excipientes adecuados para compresión directa. Los excipientes que se estudiaron en la primera fase del estudio fueron:

- Celulosa Microcristalina PH 102 (MCC PH 102)
- Cellactose
- Hidroxipropil Metilcelulosa (HPMC)
- Ludipress
- Lactosa DCL 21
- Sorbitol Instant
- Estearato de Magnesio

Los demás constituyentes de la formulación se mantuvieron en cantidades constantes durante el desarrollo de la formulación y fueron:

- Acetaminofén DC 90 (analgésico)
- Naproxeno Sódico (antiinflamatorio)

3.3.2. Caracterización física de excipientes y activos.

Para conocer el comportamiento de cada uno de los excipientes y activos en el granulado así como saber la afinidad física entre sí; se realiza lo siguiente:

1. Determinar las propiedades físicas del Acetaminofén granular, Naproxeno Sódico y excipientes. Las propiedades a medir son: densidad aparente y compactada, ángulo de reposo, velocidad de flujo, distribución del tamaño de partícula y diámetro promedio.
2. Determinar las propiedades físicas mencionadas en el inciso anterior para el Acetaminofén en forma cristalina.
3. Hacer mezclas binarias de los excipientes en diferentes proporciones de acuerdo a la Tabla I y determinar la densidad aparente de cada una de ellas.

Para ambos incisos se sigue el método que a continuación se describe.

TABLA I: Mezclas binarias para evaluación micromerítica.

CLAVE	M E Z C L A	PROPORCION
A	Lactosa DCL 21 + MCC PH 102	1:1
B	Lactosa DCL 21 + MCC PH 102	1:3
C	Lactosa DCL 21 + HPMC	1:1
D	Lactosa DCL 21 + HPMC	1:3
E	Lactosa DCL 21 + Cellactose	1:1
F	Lactosa DCL 21 + Cellactose	1:3
G	Sorbitol + Ludipress	1:1
H	Sorbitol + Ludipress	1:3
I	MCC PH 102 + Ludipress	1:1
J	MCC PH 102 + Ludipress	1:3
K	Lactosa DCL 21 + Cellactose	1:2
L	MCC PH 102 + Ludipress	1:2
M	Sorbitol + Ludipress	1:2
N	Activo granular A + Activo B	Dosis

METODO

Angulo de Reposo (Tg α).

- Colocar sobre un corcho un cilindro de acero inoxidable.
- Llenar el cilindro con el polvo de manera uniforme.
- Levantar el cilindro para dejar fluir el polvo.
- Medir la altura (h) del cono del polvo formado y el radio (r) del corcho.
- Realizar el cálculo siguiente:

$$Tg \alpha = h/r \qquad \alpha = (\text{grados})$$
- Hacer el análisis por triplicado.

Densidad Aparente (Da).

- Pesar dos probetas de 25 ml en una balanza analítica (Pi).
- Llenar cada probeta con el polvo. Dejar que el llenado sea uniforme y registrar el volumen ocupado (V).
- Pesar cada probeta con la muestra (Pf) en una balanza analítica.
- Realizar el cálculo siguiente:

$$Da = \frac{Pf - Pi}{V} \qquad Da = (\text{g/cc})$$
- Hacer el análisis por triplicado.

Densidad Compactada (Dc).

1. Pesar dos probetas de 25 ml en una balanza analítica (Pi).
2. Llenar cada probeta con una muestra de polvo, dejar que el llenado sea uniforme y registrar el volumen ocupado (Vi).
3. Pesar cada probeta con la muestra (Pf) en una balanza analítica.
4. Colocar ambas probetas en el equipo DUAL AUTO TAP y ajustar a 500 golpes hasta un volumen constante; al término de los cuales registrar el volumen (Vf).
5. Realizar el cálculo siguiente:

$$Dc = \frac{Pf - Pi}{Vf} \qquad Dc = (g/cc)$$

6. Hacer el análisis por duplicado.

Distribución del tamaño de partícula.

1. Seleccionar las mallas No. 40, 60, 80, 100, 200 y 325.
2. Pesar y anotar el peso de las mallas, colector de finos y cono superior.
3. Instalar el colector de finos, las mallas y el cono superior sobre el soporte.
4. Pesar 10g de muestra y colocarla sobre la malla superior.
5. Colocar la pila de mallas en el equipo ATM SONIC SIFTER a las siguientes condiciones:
 - * Tiempo 8 minutos
 - * Amplitud 8 vibraciones
6. Retirar la pila de mallas del equipo, al terminar la operación.
7. Pesar y anotar nuevamente cada una de las mallas. El porcentaje de material retenido en cada malla se calcula a partir de la diferencia entre la cantidad inicial de muestra y la cantidad retenida en cada malla.

Velocidad de Flujo (V).

1. Montar el accesorio para medir el flujo en forma vertical en un soporte universal con la ayuda de unas pinzas de tres dedos.
2. Colocar una charola de aluminio envuelta con papel glassine debajo del flujómetro.

3. Colocar una muestra del polvo en el flujómetro hasta una altura en que el polvo sea observado por el experimentador.
4. Accionar al mismo tiempo el cronómetro y el disparador para abrir las compuertas del flujómetro y dejar que el polvo fluya libremente.
5. Cerrar las compuertas con el disparador y detener el cronómetro una vez que el polvo deja de fluir . Anotar la lectura del cronómetro (t).
6. Pesar la cantidad del polvo (P) que fluyó.
7. Realizar el cálculo siguiente:

$$V = P/t$$

$$V = (g/seg)$$

8. Hacer el análisis por triplicado.

3.3.3. Planteamiento de los Diseños Experimentales.

Para desarrollar la formulación de las tabletas por compresión directa, se hizo uso del Diseño de Experimentos como una herramienta para alcanzar el objetivo. De acuerdo a esto, el desarrollo de la formulación consistió de tres etapas, cada una de las cuales empleó un diseño experimental diferente que se eligió de acuerdo a las características y necesidades de cada etapa. Las etapas fueron las siguientes:

- * Etapa I Selección de excipientes.
- * Etapa II Desarrollo de la formulación.
- * Etapa III Optimización de la formulación.

Es importante mencionar, que el peso de la tableta fue de 706.30 mg; en donde la proporción de activos se consideró de 86.12% y la proporción de los excipientes de 13.88%; siendo este valor empleado en todos los diseños en donde cada excipiente toma el valor que se le asigna según el diseño. La descripción de la construcción de los diseños experimentales utilizados en cada etapa se encuentra expuesta en el APENDICE 6.1 .

3.3.3.1. Etapa I: Selección de excipientes.

Para el desarrollo de tabletas con alto contenido de activos por compresión directa, se utilizó el Diseño Simplex Tamiz ABCD para evaluar entre los excipientes seleccionados a aquellos que presenten importancia potencial en la formulación así como al lubricante en una proporción del 1%.

En esta etapa los factores (excipientes) que se estudiaron fueron: Celulosa Microcristalina PH 102, Cellactose, Ludipress, Hidroxipropil Metilcelulosa, Lactosa DCL 21 y Sorbitol Instant; y se mantuvieron constantes los principios activos y el lubricante.

Para éstos factores, los parámetros de respuesta que se evaluaron como parte del diseño fueron:

- a) En Mezclas: densidad aparente, densidad compactada, diámetro promedio y distribución del tamaño de partícula.
- b) En Tabletas: altura de tableta, desintegración, dureza, friabilidad y uniformidad de peso.

Los resultados obtenidos de diámetro promedio, altura de la tableta y uniformidad de peso se consideraron y reportaron internamente. Además no se utilizaron en los análisis de resultados del presente trabajo.

El Diseño Simplex Tamiz ABCD ($3q+1$) en este estudio de seis factores, se constituyó por (Tabla II):

- A - Componentes puros = 6 (Formulas 1 a 6)
- B - Mezclas de puntos interiores = 6 (Formulas 7 a 12)
- C - Mezcla del punto central = 1 (Fórmula 13)
- D - Mezclas de puntos de efectos
finales = 6 (Formulas 14 a 19)

($3q+1$) - Total de puntos = 19

TABLA II: Representación del Diseño Simplex Tamiz ABCD.

FORMULA	Composición de cada Formulación					
	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	X ₆
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
7	7/12	1/12	1/12	1/12	1/12	1/12
8	1/12	7/12	1/12	1/12	1/12	1/12
9	1/12	1/12	7/12	1/12	1/12	1/12
10	1/12	1/12	1/12	7/12	1/12	1/12
11	1/12	1/12	1/12	1/12	7/12	1/12
12	1/12	1/12	1/12	1/12	1/12	7/12
13	1/6	1/6	1/6	1/6	1/6	1/6
14	0	1/5	1/5	1/5	1/5	1/5
15	1/5	0	1/5	1/5	1/5	1/5
16	1/5	1/5	0	1/5	1/5	1/5
17	1/5	1/5	1/5	0	1/5	1/5
18	1/5	1/5	1/5	1/5	0	1/5
19	1/5	1/5	1/5	1/5	1/5	0

X₁-Ludipress
X₄-Cellactose

X₂-MCC PH 102
X₅-HPMC

X₃-Lactosa DCL 21
X₆-Sorbitol

NOTA:

El valor de 1 equivale al porcentaje total de los excipientes en la formulación y las fracciones 7/12, 1/12, 1/6 y 1/5 se calculan a partir del mismo.

3.3.3.2. Etapa II: Desarrollo de la Formulación.

Con los excipientes seleccionados en la Etapa I y utilizando el Diseño Simplex Restringido con Vértices Extremos, se desarrolló la formulación de tabletas estableciendo límites sobre uno ó más componentes en las mezclas para explorar sólo una porción de la región experimental y se utilizó un nivel alto y un nivel bajo de lubricante.

En esta etapa, los factores a estudiar así como los parámetros de respuesta se seleccionaron al finalizar la Etapa I.

El Diseño Simplex Restringido con Vértices Extremos se constituyó por cuatro factores y fue el siguiente (Tabla III):

- Vértices ó esquinas = 4 (Formulas 1 a 4)
- Central de caras = 1 (Fórmula 5)
- Puntos interiores = 6 (Formulas 6 a 11)
- Efectos finales = 4 (Formulas 12 a 15)
- Total de puntos = 15

TABLA III: Representación del Diseño Simplex Restringido con Vértices Extremos.

FORMULA	Composición de cada Formulación			
	X_1	X_2	X_3	X_4
1	1/10	1/10	1/10	7/10
2	1/10	1/10	7/10	1/10
3	1/10	7/10	1/10	1/10
4	7/10	1/10	1/10	1/10
5	1/4	1/4	1/4	1/4
6	1/10	4/10	1/10	4/10
7	1/10	1/10	4/10	4/10
8	1/10	4/10	4/10	1/10
9	4/10	1/10	1/10	4/10
10	4/10	4/10	1/10	1/10
11	4/10	1/10	4/10	1/10
12	0	1/3	1/3	1/3
13	1/3	0	1/3	1/3
14	1/3	1/3	0	1/3
15	1/3	1/3	1/3	0

Nota:

Los nombres de las variables X_1 , X_2 , X_3 y X_4 , así como los valores de las fracciones 1/10, 7/10, 1/4, 4/10 y 1/3 se establecen al concluir la Etapa I.

Cada punto del diseño Simplex mostrado en la Tabla III, se estudió con dos niveles de lubricante en forma separada, teniendo un total de 30 experimentos.

3.3.3.3. Etapa III: Optimización de la Formulación.

Con los excipientes encontrados en la Etapa II, y utilizando el Diseño Simplex Lattice con Punto Central se optimizó la cantidad de cada excipiente así como del lubricante. En esta etapa, los factores a estudiar así como los parámetros de respuesta se establecieron al finalizar la Etapa II. El Diseño

Simplex Lattice con Punto Central, se constituyó por cuatro pseudocomponentes (factores) en donde uno de estos pseudocomponentes fué el lubricante (X_4), y comprendió (Tabla IV):

- Pseudocomponentes puros = 4 (Formulas 1 a 4)
- Pseudocomponentes binarios = 6 (Formulas 5 a 10)
- Mezcla central = 2 (Formulas 11 y 12)
- Mezclas de prueba = 2 (Formulas 13 y 14)
- Total de puntos = 14

TABLA IV: Representación del Diseño Simplex Lattice con Punto Central.

FORMULA	Composición de la Formulación			
	X_1	X_2	X_3	X_4
1	1	0	0	0
2	0	1	0	0
3	0	0	1	0
4	0	0	0	1
5	1/2	1/2	0	0
6	1/2	0	1/2	0
7	1/2	0	0	1/2
8	0	1/2	1/2	0
9	0	1/2	0	1/2
10	0	0	1/2	1/2
11	1/4	1/4	1/4	1/4
12	1/4	1/4	1/4	1/4
13 *	5/8	1/8	1/8	1/8
14 *	1/8	5/8	1/8	1/8

Nota:

Los nombres de las variables X_1 , X_2 y X_3 así como los valores de los pseudocomponentes desde cero hasta 1 se establecieron al concluir la Etapa II.

* Puntos de prueba.

3.3.4. Manufactura de Tabletas.

Para la fabricación de las tabletas, se aleatorizaron las mezclas de cada uno de los diseños con la ayuda de una tabla de

numeros aleatorios y se siguió el orden de manufactura de las formulaciones de acuerdo al número aleatorio (corrida) asignado.

En las tres etapas se siguió el mismo procedimiento de manufactura, variando en cada una de ellas la cantidad de excipiente a mezclar ya que ésta estuvo en función de la proporción que le asignó el diseño.

PROCEDIMIENTO

1. Elaborar la documentación necesaria y registrar el número de lote.
2. Verificar la limpieza y el equipo de seguridad, así como identificar todo el equipo y áreas a utilizar.
3. Calcular la cantidad de excipiente a adicionar en cada mezcla de acuerdo a la proporción asignada por el diseño experimental, para preparar 200g de granulado.
4. Pesar cada componente de la formulación con la cantidad y orden que se indica en la orden de fabricación, en una balanza analítica.
5. Mezclar los dos activos junto con los excipientes a excepción del Estearato de Magnesio en un mezclador Hobart, durante un tiempo de 1.5 minutos.
6. Adicionar a la mezcla del paso No. 5, el Estearato de Magnesio, y mezclar durante 30 segundos.
7. Recibir el granulado del paso No. 6, en una bolsa de polietileno previamente identificada y tarada. Calcular su rendimiento.
8. Realizar a cada granulado obtenido del paso No. 7, las pruebas de caracterización física que se indican como parámetros de respuesta de mezclas para cada etapa, siguiendo el método descrito en la sección 3.3.2.
9. Comprimir las mezclas obtenidas en el paso No. 8, bajo las siguientes condiciones:
 - Peso = 706.30 mg \pm 20.00 mg
 - Dureza = A determinar en cada etapa
10. Realizar a las tabletas obtenidas en el paso No. 9, las pruebas de caracterización física que se indican como

parámetros de respuesta de tabletas para cada etapa, siguiendo el método que a continuación se describe.

11. Limpiar cada uno de los equipos y áreas empleadas durante el proceso de manufactura y colocar las etiquetas de equipo y área limpia donde corresponda. Registrar en bitácoras.
12. Analizar al final de cada etapa los resultados obtenidos.

METODO

Uniformidad de Peso.

1. Verificar la limpieza y el equipo de seguridad, así como identificar el equipo y el área a utilizar.
2. Tomar una muestra de 20 tabletas obtenidas durante la compresión, a intervalos de tiempo predeterminados.
3. Pesar cada una de las tabletas en una balanza analítica y registrar el peso obtenido.
4. Determinar el peso promedio de la muestra.

Altura.

1. Verificar la limpieza del área así como la de los materiales y aparatos a utilizar.
2. Tomar una muestra de 20 tabletas obtenidas durante la compresión, a intervalos de tiempo predeterminados.
3. Medir la altura de cada una de ellas y registrar la altura obtenida.
4. Determinar la altura promedio.

Dureza.

1. Verificar la limpieza del área así como la de los materiales y aparatos a utilizar.
2. Tomar una muestra de 20 tabletas obtenidas durante la compresión, a intervalos de tiempo predeterminados.
3. Someter a cada tableta a la prueba de dureza y registrar la dureza obtenida.
4. Determinar la dureza promedio.

Friabilidad.

1. Verificar la limpieza del área así como la de los materiales y aparatos a utilizar.
2. Pesar aproximadamente 6.00g de tabletas (P_i), obtenidas al inicio, en medio y al final de la compresión.
3. Colocar los tabletas del paso anterior en el fragilizador.
4. Iniciar la prueba, poniendo el aparato a un tiempo de 5 minutos de prueba.
5. Pesar nuevamente las tabletas (P_f) una vez terminada la prueba.
6. Determinar el porciento de friabilidad con la siguiente fórmula:

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

Donde:

P_i = Peso inicial

P_f = Peso final

7. Realizar la prueba por duplicado y determinar el promedio.

Tiempo de Desintegración.

1. Verificar la limpieza de los materiales, equipo y área a utilizar.
2. Tomar una muestra de 6 tabletas obtenidas durante la compresión, al inicio, en medio y al final del proceso.
3. Encender el desintegrador y adicionarle Agua purificada.
4. Adicionar Agua purificada a un vaso de precipitados de 1000 ml y colocarlo en el baño de agua del desintegrador hasta alcanzar una temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.
5. Alcanzadas las condiciones del Paso No. 4, colocar en cada celda de la canastilla del aparato una tableta y colocar la canastilla dentro del baño de Agua purificada del vaso de precipitados.
6. Determinar el tiempo de desintegración cuando en la canastilla del aparato no existan residuos de las tabletas colocadas en ella y registrar el tiempo.

Aspecto.

1. Verificar la limpieza de los materiales y del área a utilizar.
2. Tomar una muestra de 30 tabletas obtenidas durante la compresión.
3. Colocar a las tabletas sobre un papel glassine y examinar detenidamente a cada una de ellas.
4. Observar color y textura de las tabletas. Registrar las observaciones.

3.4 ANALISIS ESTADISTICO

Los datos experimentales de las respuestas obtenidas con los diseños, se analizaron estadísticamente con ayuda de paquetes computacionales.

Los resultados del diseño Simplex Tamiz se analizaron mediante el ajuste de los datos a un modelo polinomial canónico lineal, mediante el cual se describe el comportamiento de las respuestas en las mezclas. El ajuste de los resultados al modelo polinomial se realizó mediante una regresión múltiple lineal que presenta la siguiente forma:

$$Y = B_1X_1 + B_2X_2 + \dots + B_qX_q$$

Donde:

X_i 's = Variables independientes

B_i 's = Coeficientes del modelo lineal

El efecto (E_i) relativo de los factores se estableció al ordenar el valor de los coeficientes de regresión (B_i 's) en orden absoluto, obtenidos a partir de las ecuaciones polinomiales.

Los valores de los coeficientes de regresión (B_i) y los efectos de los factores (E_i), junto con las gráficas de contorno para cada respuesta obtenidas a partir del diseño Simplex Tamiz ABCD; se tomaron como base fundamental para la conclusión de la primera etapa.

Los resultados de los diseños Simplex Restringido Vértices Extremos y Simplex Lattice de Punto Central se analizaron mediante el ajuste de los datos a modelos polinomiales canónicos de forma lineal, cuadrática y cúbica especial por medio de un análisis de varianza, coeficiente de determinación, suma de cuadrados para cada modelo y la distribución de los residuales, siendo estos criterios utilizados para la selección de cada modelo en cada una de las respuestas. De estos tres modelos se eligió a aquel que se ajustó más a los datos así como a las necesidades de cada etapa.

Una vez seleccionado el modelo, se ajustaron los datos al modelo polinomial canónico escogido y mediante este ajuste se describió el comportamiento de las respuestas en las mezclas por medio de ecuaciones cuyos coeficientes se calcularon mediante una regresión múltiple que presenta la misma forma que la mostrada en el diseño Simplex Tamiz.

Con ayuda de estas ecuaciones se hicieron las superficies de respuesta así como las gráficas de contorno y que en conjunto con su el análisis estadístico se hizo la conclusión para cada etapa experimental.

CAPITULO IV

R E S U L T A D O S Y D I S C U S I O N E S

4.1 R E S U L T A D O S

Por facilidad de análisis los resultados obtenidos se exponen en forma separada por cada etapa descrita anteriormente en la parte experimental.

4.1.1 Preselección de Excipientes.

Los resultados de la caracterización física de los activos y excipientes se muestran en la Tabla V, la cual incluye los parámetros de densidad aparente y compactada, ángulo de reposo y velocidad de flujo; en las Figuras 4 y 5 se expone la distribución del tamaño de partícula de los activos y excipientes respectivamente. Estos parámetros sirvieron para establecer bases del desarrollo de la formulación y para poder comparar con futuros lotes.

En la tabla VI, se exponen la densidad aparente de las mezclas binarias de los excipientes que se elaboraron antes de llevar a cabo el desarrollo de la formulación, las cuales sirvieron para observar su afinidad con la mezcla de activos mediante su densidad aparente.

TABLA V: Caracterización física de excipientes y activos.

Materia Prima	Densidad Aparente (g/cc)	Densidad Compactada (g/cc)	Angulo Reposo (°)	Velocidad Flujo (g/seg)
ACETAMINOFEN CRISTALINO	0.3700	0.5840	62.22	6.50
ACETAMINOFEN GRANULAR	0.4437	0.5950	54.37	12.36
NAPROXENO SODICO	0.3332	0.6015	56.56	6.06
MEZCLA DE ACTIVOS *	0.4213	0.5888	65.12	9.89
CELLACTOSE	0.3770	0.4950	53.29	11.27
HIDROXIPROPIL METILCELULOSA	0.2940	0.4953	59.11	2.63
LACTOSA DCL 21	0.6270	0.9019	49.21	8.53
LUDIPRESS	0.4950	0.6210	45.37	14.13
CELULOSA MICRO-- CRISTALINA PH 102	0.3373	0.5328	57.28	3.42
SORBITOL	0.4062	0.4849	38.57	11.37

Nota:

- * La mezcla de activos se constituyó de Acetaminofén Granular y Naproxeno Sódico.

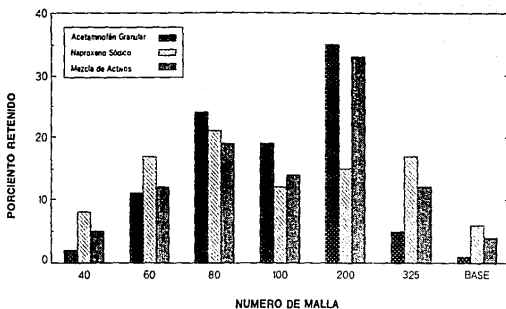


Figura 4. Comparación de la distribución del tamaño de partícula de los principios activos constituyentes de la formulación, donde se observa el 3% retenido de polvo en cada malla.

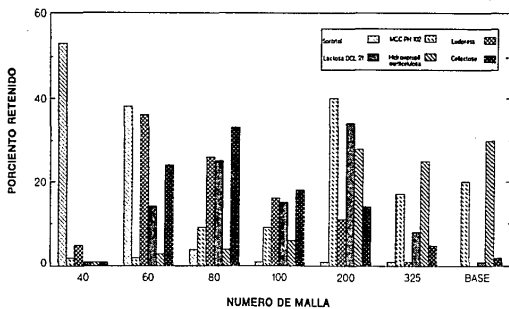


Figura 5. Comparación de la distribución del tamaño de partícula de los excipientes elegidos para el desarrollo de la formulación de tabletas, donde se observa el % retenido de polvo en cada malla.

TABLA VI: Densidad aparente de las mezclas binarias preliminares de los excipientes.

Clave	M e z c l a	Proporción	Densidad Aparente (g/cc)
A	Lactosa DCL 21 + MCC PH 102	1:1	0.3924
B	Lactosa DCL 21 + MCC PH 102	1:3	0.3518
C	Lactosa DCL 21 + HPMC	1:1	0.4020
D	Lactosa DCL 21 + HPMC	1:3	0.3371
E	Lactosa DCL 21 + Cellactose	1:1	0.5063
F	Lactosa DCL 21 + Cellactose	1:3	0.4194
G	Sorbitol + Ludipress	1:1	0.4852
H	Sorbitol + Ludipress	1:3	0.4951
I	MCC PH 102 + Ludipress	1:1	0.4085
J	MCC PH 102 + Ludipress	1:3	0.4695
K	Lactosa DCL 21 + Cellactose	1:2	0.4479
L	MCC PH 102 + Ludipress	1:2	0.4272
M	Sorbitol + Ludipress	1:2	0.5008

NOTA:

La densidad aparente de la mezcla de activos fué de 0.4213 g/cc.

4.1.2 ETAPA I.

Al aplicar el diseño Simplex Tamiz ABCD, se obtuvo la Tabla VII; donde se expone la composición porcentual de las 19 formulaciones de tabletas planteadas por el diseño. Como se estableció en el planteamiento de esta etapa el lubricante se consideró como factor fijo y se utilizó en una proporción del 1% por lo que sólo el 12.88% se utilizó para los otros excipientes del diseño. Este valor se consideró como la proporción máxima que el excipiente podía tomar en la formulación, y la proporción mínima se consideró como la ausencia del excipiente en la formulación.

La caracterización de distribución del tamaño de partícula y de densidades de los granulados se muestra en la Tabla VIII y en la Tabla IX se muestra la caracterización física de las tabletas; lo que incluye desintegración, dureza y friabilidad. El comportamiento de cada una de las mezclas durante el proceso se expone en la Tabla X. Esta sirvió como base para establecer condiciones para la siguiente etapa.

Después de ajustar estadísticamente los datos experimentales a un modelo polinomial canónico se obtuvieron los coeficientes de la ecuación (B_i 's) y los efectos (E_i) para cada excipiente los cuales se exponen en la Tabla XI. En las Figuras 6 a 10 se puede apreciar el efecto de cada excipiente en la formulación, aislado por el diseño experimental en cuanto a cada una de sus características, las cuales fueron densidad aparente, distribución del tamaño de partícula, desintegración, dureza y friabilidad.

TABLA VII: Composición de las formulaciones de acuerdo al diseño Simplex Tamiz ABCD por cada tableta.

FORMULA	CORRIDA	Composición de la Tableta (%)					
		X1	X2	X3	X4	X5	X6
I	16	12.88	0	0	0	0	0
II	6	0	12.88	0	0	0	0
III	12	0	0	12.88	0	0	0
IV	1	0	0	0	12.88	0	0
V	14	0	0	0	0	12.88	0
VI	7	0	0	0	0	0	12.88
VII	9	7.51	1.07	1.07	1.07	1.07	1.07
VIII	15	1.07	7.51	1.07	1.07	1.07	1.07
IX	19	1.07	1.07	7.51	1.07	1.07	1.07
X	3	1.07	1.07	1.07	7.51	1.07	1.07
XI	4	1.07	1.07	1.07	1.07	7.51	1.07
XII	2	1.07	1.07	1.07	1.07	1.07	7.51
XIII	10	2.15	2.15	2.15	2.15	2.15	2.15
XIV	5	0	2.58	2.58	2.58	2.58	2.58
XV	17	2.58	0	2.58	2.58	2.58	2.58
XVI	18	2.58	2.58	0	2.58	2.58	2.58
XVII	11	2.58	2.58	2.58	0	2.58	2.58
XVIII	13	2.58	2.58	2.58	2.58	0	2.58
XIX	8	2.58	2.58	2.58	2.58	2.58	0

- X1 - Ludipress
 X2 - MCC PH 102
 X3 - Lactosa DCL 21
 X4 - Cellactose
 X5 - HPMC
 X6 - Sorbitol

TABLA VIII. Caracterización Física de las Mezclas.

DETERMINACION.	DISTRIBUCION DEL TAMAÑO DE PARTICULA																		D.A.	D.C.
	FOR-- MULA	CR	40		60		80		100		200		325		BASE		(g/cc)	(g/cc)		
			X R	X A	X R	X A	X R	X A	X R	X A	X R	X A	X R	X A						
I	16	3.64	3.64	13.93	17.57	21.10	38.67	16.34	55.01	28.21	83.22	12.14	95.36	3.99	99.35	0.4319	0.6864			
II	6	2.38	2.38	10.03	12.61	20.15	32.56	13.90	46.44	32.85	79.31	13.36	92.67	6.76	99.43	0.4000	0.6530			
III	12	2.63	2.63	12.10	14.73	20.44	35.17	15.34	52.12	30.49	82.41	11.28	93.89	5.40	99.29	0.4091	0.6233			
IV	1	2.19	2.19	14.69	16.18	21.84	38.72	12.92	51.64	31.79	83.43	10.71	94.14	5.63	99.77	0.4104	0.6830			
V	14	2.22	2.22	8.97	11.19	16.71	27.00	13.49	41.39	27.59	68.98	20.10	89.08	10.59	99.67	0.3894	0.6374			
VI	7	11.55	11.55	17.00	28.55	17.91	46.52	10.24	56.76	29.55	86.31	8.44	94.75	4.69	99.44	0.4324	0.6742			
VII	9	3.40	3.40	14.75	18.15	19.47	37.62	14.07	51.69	28.86	80.55	12.31	92.86	6.55	99.41	0.4153	0.6544			
VIII	15	3.83	3.83	10.59	14.42	18.88	33.30	13.58	46.88	29.33	76.21	14.55	90.76	8.54	99.30	0.4029	0.6502			
IX	19	2.05	2.05	13.99	15.14	16.73	31.87	9.21	41.08	33.78	74.86	12.10	86.96	12.64	99.60	0.4615	0.6714			
X	3	3.23	3.23	11.73	14.96	21.07	36.03	12.52	48.55	31.76	80.31	11.25	91.56	7.14	98.70	0.4038	0.6670			
XI	4	2.92	2.92	10.18	13.10	18.42	31.52	13.65	45.17	30.58	75.75	17.64	93.39	6.03	99.42	0.4123	0.6260			
XII	2	8.07	8.07	14.35	22.43	18.92	41.35	12.21	53.56	28.91	82.47	12.14	94.61	5.63	99.77	0.4212	0.6980			
XIII	10	3.42	3.42	13.27	18.15	19.47	37.62	14.07	51.69	28.86	80.55	12.31	92.86	6.55	99.41	0.4153	0.6544			
XIV	5	4.57	4.57	13.26	17.83	19.69	37.52	10.20	47.72	37.56	85.28	8.88	94.16	5.48	99.64	0.4087	0.6666			
XV	17	4.15	4.15	13.23	17.30	19.51	36.89	13.96	50.85	29.16	80.01	13.00	93.01	6.37	99.38	0.4134	0.6642			
XVI	18	4.79	4.79	12.22	17.01	17.80	34.81	13.49	48.30	29.85	78.15	13.48	91.63	6.22	97.85	0.4082	0.6547			
XVII	11	3.73	3.73	12.75	16.48	19.05	35.53	13.96	49.49	29.14	78.63	13.81	92.44	7.00	99.44	0.3937	0.6647			
XVIII	13	4.00	4.00	12.46	16.46	20.22	36.68	13.37	50.05	28.06	78.11	14.19	92.30	7.18	99.48	0.4091	0.6558			
XIX	8	2.12	2.12	13.05	15.17	19.55	34.72	13.05	47.77	30.53	78.30	15.41	93.71	5.87	99.58	0.4002	0.6474			

X R - Porcentaje retenido.

X A - Porcentaje acumulado.

D.A. - Densidad aparente de las Mezclas.

D.C. - Densidad compactada de las Mezclas.

TABLA IX: Caracterización Física de Tabletas.

FORMULA	CORRIDA	Desinta- gración (min)	Dureza (usc)	Friabi- lidad (%)
I	16	9	7.476	17.28
II	6	9	5.712	2.76
III	12	10	11.542	8.07
IV	1	10	6.272	17.43
V	14	120	7.672	5.78
VI	7	10	8.213	8.00
VII	9	13	7.000	15.41
VIII	15	20	10.948	1.21
IX	19	16	6.720	19.74
X	3	23	6.244	17.10
XI	4	90	4.984	10.59
XII	2	17	7.056	16.27
XIII	10	20	10.484	6.06
XIV	5	22	7.664	19.92
XV	17	25	6.972	15.72
XVI	18	25	7.308	9.31
XVII	11	22	9.706	5.34
XVIII	13	15	9.940	18.23
XIX	8	15	4.884	5.38

TABLA X: Comportamiento de las mezclas durante el proceso de compresión.

FORMULA	CORRIDA	OBSERVACIONES	
		A	B
I	16	Forzada	1
II	6	Forzada	1
III	12	Forzada	1
IV	1	Forzada	1
V	14	Forzada	1
VI	7	Forzada	2
VII	9	Normal	1
VIII	15	Forzada	1
IX	19	Normal	1
X	3	Normal	1
XI	4	Forzada	1
XII	2	Normal	2
XIII	10	Forzada	1
XIV	5	Forzada	1
XV	17	Forzada	2
XVI	18	Forzada	2
XVII	11	Forzada	1
XVIII	13	Normal	1
XIX	8	Normal	1

A - Comportamiento de la tableteadora.

B - Variación de peso.

1 - En especificaciones

2 - Fuera de especificaciones

TABLA XI. Relación de coeficientes y efectos de los parámetros de respuesta.

COMPONENTE	COEFICIENTE (B_i)	EFFECTO (E_i)
D e n s i d a d A p a r e n t e		
Ludipress	0.1531	0.0157
MCC PH 102	0.1229	-0.0205
LACTOSA DCL 21	0.1534	0.0161
CELLACTOSE	0.1343	-0.0067
HPMC	0.1190	-0.0252
SORBITOL	0.1571	0.0205
T a m a ñ o d e P a r t í c u l a (M a l l a 1 0 0)		
Ludipress	3.4460	2.3302
MCC PH 102	-0.3778	-2.2584
LACTOSA DCL 21	2.2182	0.8569
CELLACTOSE	1.8487	0.4135
HPMC	-2.2271	-4.4776
SORBITOL	4.1169	3.1353
D e s i n t e g r a c i ó n		
Ludipress	-14.9572	-25.7520
MCC PH 102	-12.7090	-23.0542
LACTOSA DCL 21	-13.4842	-23.9844
CELLACTOSE	-10.3060	-20.1706
HPMC	102.0202	114.6208
SORBITOL	-11.5466	-21.6593
D u r e z a		
Ludipress	0.4300	-0.1212
MCC PH 102	-0.1737	-0.8458
LACTOSA DCL 21	2.0418	1.8129
CELLACTOSE	-0.3733	-1.0853
HPMC	0.1173	-0.4964
SORBITOL	1.1443	0.7358
F r i a b i l i d a d		
Ludipress	8.2183	6.4044
MCC PH 102	-7.8904	-12.9261
LACTOSA DCL 21	4.4016	1.8243
CELLACTOSE	11.2495	10.0419
HPMC	-2.3027	-6.2208
SORBITOL	3.6115	0.8762

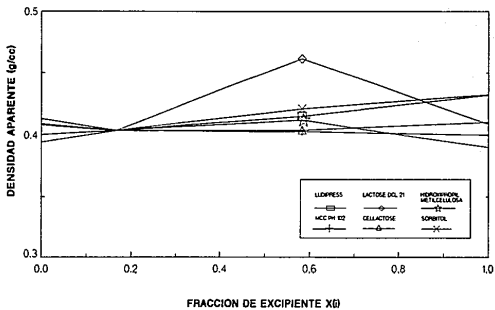


Figura 6. Superficie de respuesta de la densidad aparente, donde se observa el efecto de la proporción de cada uno de los excipientes sobre este parámetro de respuesta en la mezcla; utilizando el diseño Simplex Tamis ABCD.

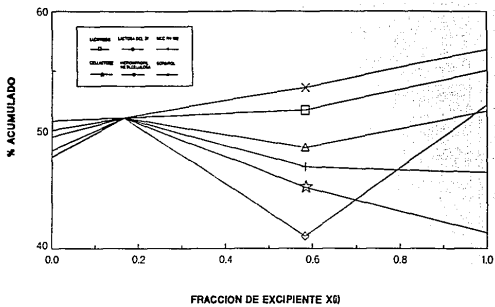


Figura 7. Superficie de respuesta de la distribución del tamaño de partícula, donde se observa el efecto de la proporción de cada uno de los excipientes sobre este parámetro de respuesta en la mezcla; utilizando el diseño Simplex Tamis ABCD.

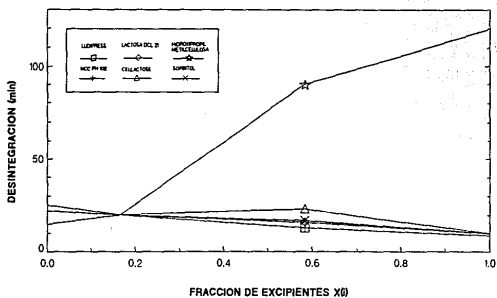


Figura 8. Superficie de respuesta de la desintegración, donde se observa el efecto de la proporción de cada uno de los excipientes sobre este parámetro de respuesta en la mezcla; utilizando el diseño Simplex Tamis ABCD.

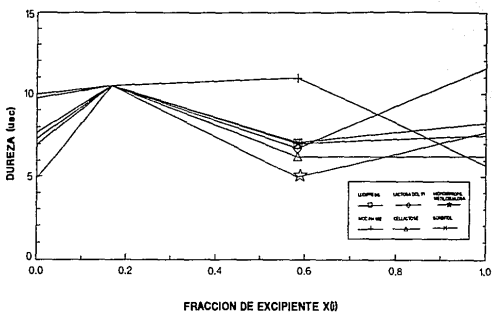


Figura 9. Superficie de respuesta de la dureza, donde se observa el efecto de la proporción de cada uno de los excipientes sobre este parámetro de respuesta en la mescla; utilizando el diseño simplex Tamis ABCD.

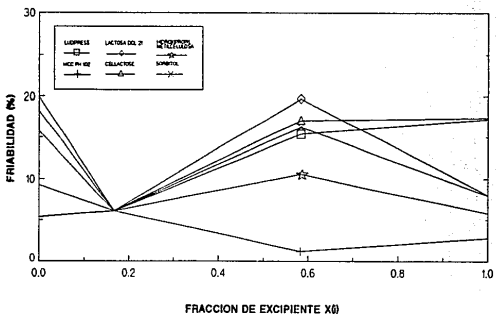


Figura 10. Superficie de respuesta de la friabilidad, donde se observa el efecto de la proporción de cada uno de los excipientes sobre este parámetro de respuesta en la mezcla; utilizando el diseño Simplex Tamis ABCD.

4.1.3 ETAPA II.

Con los excipientes seleccionados en la Etapa I, se planteó un diseño Simplex Restringido con Vértices Extremos, de donde se obtuvo la Tabla XII; en la cual se expone la composición de las 30 formulaciones de tabletas planteadas al inicio por el diseño, considerando el lubricante como factor a dos niveles y utilizándose en una proporción del 1% como nivel bajo y 4% como nivel alto. Así, para 4% de lubricante la proporción repartida entre los demás excipientes de la formulación que formaron parte del diseño fué de 9.88% y para 1% de lubricante fué de 12.88% .

La caracterización física de las mezclas se muestra en la Tabla XIII, donde se observa la distribución de tamaño de partícula, densidad aparente y compactada, ángulo de reposo y velocidad de flujo. En la Tabla XIV se muestra la caracterización física de las tabletas, la cual incluye desintegración, dureza y friabilidad. El comportamiento de las mezclas durante el proceso se incluye en la Tabla XV, esta tabla de forma general muestra el efecto del lubricante en las mezclas durante el proceso; lo cual sirvió como base para establecer condiciones para la siguiente etapa.

Después de analizar estadísticamente los datos, se obtuvieron las Tablas XVI (1% de Lubricante) y XVII (4% de Lubricante) donde se presentan los diferentes modelos (lineal, cuadrático y cúbico especial) para cada uno de los parámetros de respuesta de las mezclas del diseño Simplex Restringido con Vértices Extremos. De estos tres modelos se eligió uno para poder obtener la ecuación canónica y a partir de ésta se obtuvo la Superficie de Respuesta para el ángulo de reposo, densidad aparente, velocidad de flujo, desintegración, dureza y friabilidad, las cuales se exponen en las Figuras 11 a 16. En las Figuras 17 y 18, se muestran las zonas óptimas que se encontraron para esta fase del estudio a los dos niveles de lubricante y que sirvieron de base para calcular y estimar el diseño Lattice Central de la Etapa III.

TABLA XII: Composición de las formulaciones de acuerdo al diseño Simplex Restringido con Vértices Extremos por cada tableta.

FORMULA	CORRIDA	COMPOSICION DE LA TABLETA (%)			
		X ₁ MCC PH 102	X ₂ CELLACTOSE	X ₃ LUDIPRESS	X ₄ SORBITOL
*I	26	1.29	1.29	1.29	9.01
*II	21	1.29	1.29	9.01	1.29
*III	18	1.29	9.01	1.29	1.29
*IV	7	9.01	1.29	1.29	1.29
*V	4	3.22	3.22	3.22	3.22
*VI	27	1.29	5.15	1.29	5.15
*VII	28	1.29	1.29	5.15	5.15
*VIIII	25	1.29	5.15	5.15	1.29
*IX	9	5.15	1.29	1.29	5.15
*X	16	5.15	5.15	1.29	1.29
*XI	10	5.15	1.29	5.15	1.29
*XII	23	0	4.29	4.29	4.29
*XIIII	17	4.29	0	4.29	4.29
*XIV	8	4.29	4.29	0	4.29
*XV	20	4.29	4.29	4.29	0
**XVI	15	0.99	0.99	0.99	6.91
**XVII	22	0.99	0.99	6.91	0.99
**XVIIII	3	0.99	6.91	0.99	0.99
**XIX	11	6.91	0.99	0.99	0.99
**XX	5	2.47	2.47	2.47	2.47
**XXI	6	0.99	3.95	0.99	3.95
**XXII	1	0.99	0.99	3.95	3.95
**XXIIII	19	0.99	3.95	3.95	0.99
**XXIV	13	3.95	0.99	0.99	3.95
**XXV	24	3.95	3.95	0.99	0.99
**XXVI	30	3.95	0.99	3.95	0.99
**XXVII	12	0	3.29	3.29	3.29
**XXVIIII	2	3.29	0	3.29	3.29
**XXIX	14	3.29	3.29	0	3.29
**XXX	29	3.29	3.29	3.29	0

* Contenido de Lubricante (1%)

** Contenido del Lubricante (4%)

TABLA XIII. Caracterización física de las Mezclas.

DETERMINACION.	DISTRIBUCION DEL TAMAÑO DE PARTICULA																	D.A.	D.C.	A.R.	V.f.
	N A L L A																				
	40	60	80	100	200	325	FONDO														
FOR-MULA.	CR.	% R	% A	% R	% A	% R	% A	% R	% A	% R	% A	% R	% A	% R	% A	(g/cc)	(g/cc) (°)	(g/s)			
I	26	7.2	7.2	12.2	19.4	16.7	36.1	11.8	48.0	29.0	77.1	10.9	88.0	11.7	99.7	0.4610	0.6702	55.42	17.44		
II	21	2.7	2.7	12.0	14.8	18.5	33.3	12.8	46.2	27.9	74.1	13.8	88.0	11.5	99.5	0.4509	0.6695	53.30	19.64		
III	18	2.5	2.5	10.3	12.9	17.7	30.6	12.5	43.2	28.6	71.8	14.5	86.3	13.4	99.7	0.4353	0.6298	57.15	18.10		
IV	7	2.4	2.4	8.3	10.7	16.1	26.9	12.9	39.8	28.9	68.7	15.6	84.4	15.0	99.4	0.4350	0.6331	58.41	14.19		
V	4	3.7	3.7	11.1	14.9	16.9	31.1	11.3	42.4	31.3	73.5	12.5	86.1	13.3	99.4	0.4351	0.6462	61.49	17.62		
VI	27	5.0	5.0	12.0	17.0	17.9	35.0	11.8	46.8	28.2	75.0	12.1	87.1	12.1	99.3	0.4731	0.6666	54.53	8.22		
VII	28	4.6	4.6	12.9	17.5	15.8	33.4	13.8	47.2	29.1	76.3	10.8	87.1	12.2	99.3	0.4761	0.6781	52.11	6.48		
VIII	25	2.7	2.7	12.1	14.8	18.3	33.2	12.9	46.2	30.2	76.5	11.7	88.3	11.0	99.3	0.4542	0.6508	58.41	22.79		
IX	9	5.9	5.9	10.7	16.6	15.7	32.3	11.6	43.9	27.4	71.4	14.4	85.8	13.7	99.5	0.4447	0.6235	57.15	13.67		
X	16	2.5	2.5	9.6	12.1	17.3	29.5	12.2	41.7	28.4	71.4	14.8	85.0	14.5	99.5	0.4841	0.6092	59.22	15.15		
XI	10	2.8	2.8	10.4	13.2	16.4	29.6	11.8	41.5	29.4	70.7	14.5	85.2	14.5	99.7	0.4340	0.6401	57.15	15.27		
XII	23	4.2	4.2	12.3	16.5	17.8	34.3	12.0	46.4	29.3	75.7	12.3	88.0	11.5	99.6	0.4778	0.6715	57.59	9.36		
XIII	17	4.5	4.5	10.7	15.2	15.6	30.8	11.4	42.3	30.1	72.4	14.0	86.4	13.2	99.6	0.4375	0.6112	57.59	11.85		
XIV	8	5.0	5.0	10.3	15.3	16.5	31.9	12.1	44.0	27.5	71.5	14.2	85.7	13.6	99.4	0.4398	0.6337	56.30	17.03		
XV	20	1.7	1.7	9.1	10.8	16.0	26.6	11.4	38.3	29.7	68.0	15.4	83.4	15.8	99.3	0.4463	0.6153	54.01	23.10		

% R - Porcentaje retenido.

% A - Porcentaje acumulado.

D.A. - Densidad aparente de las Mezclas.

D.C. - Densidad compactada de las Mezclas.

TABLA XIII. Caracterización Física de las Mezclas.
(continuación)

DETERMINACION.	DISTRIBUCION DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA																FONDO	D.A.	D.C.	A.R.	V.F.
	40	60	80	100	200	325	M A L L A														
FOR--	CR.	X R X A		X R X A		X R X A		X R X A		X R X A		X R X A		X R X A		X R X A		(g/cc)	(g/cc)	(%)	(g/4)
MAA.		X	R	X	A	X	R	X	A	X	R	X	A	X	R	X	A				
XVI	15	6.0	6.0	10.5	16.6	14.7	31.3	10.2	41.6	26.0	67.6	14.3	81.9	17.8	99.8	0.4195	0.4215	62.22	19.15		
XVII	22	2.8	2.8	10.8	13.6	16.8	30.4	9.6	40.1	31.7	71.9	11.0	82.9	16.3	99.3	0.4383	0.6491	62.22	26.52		
XVIII	3	2.1	2.1	9.3	11.4	16.7	28.2	15.2	16.8	39.4	67.7	15.2	83.0	16.8	99.8	0.4297	0.6156	53.07	28.86		
XIX	11	2.4	2.4	8.4	10.8	15.7	26.6	11.9	38.5	28.5	67.1	14.5	81.6	17.5	99.2	0.4192	0.6140	59.22	6.33		
XX	5	3.0	3.0	9.6	12.7	16.1	28.8	11.0	39.9	27.9	67.8	13.8	81.6	17.8	99.5	0.4356	0.6265	55.42	8.32		
XXI	6	4.2	4.2	9.1	13.4	16.8	30.2	12.0	42.2	25.2	67.4	15.3	82.8	16.7	99.5	0.4022	0.6167	60.81	12.46		
XXII	1	3.6	3.6	10.3	13.9	15.4	29.3	11.1	40.5	27.1	67.7	14.4	82.1	17.1	99.2	0.4329	0.6391	61.49	26.78		
XXIII	19	2.1	2.1	9.6	11.8	16.8	28.6	10.8	39.5	27.6	67.1	14.4	81.5	18.3	99.9	0.4602	0.6173	60.38	20.90		
XXIV	13	3.9	3.9	9.2	13.1	15.2	28.4	10.9	39.3	27.0	66.3	14.3	80.6	19.1	99.8	0.4304	0.6710	56.30	15.35		
XXV	24	2.6	2.6	7.9	10.5	17.3	27.8	12.4	40.3	30.7	71.0	17.6	88.7	11.5	99.9	0.4171	0.6146	56.30	37.54		
XXVI	30	2.1	2.1	8.9	11.1	15.9	27.0	11.3	38.4	27.9	66.3	14.9	81.2	18.5	99.7	0.4281	0.6370	55.42	38.22		
XXVII	12	3.2	3.2	10.6	13.8	16.4	30.2	10.9	41.2	26.3	67.6	13.9	81.5	18.2	99.8	0.4290	0.6395	59.22	19.80		
XXVIII	2	3.5	3.5	10.1	13.6	15.6	29.3	10.9	40.3	27.4	67.7	14.6	82.3	17.6	100	0.4338	0.6379	55.42	17.93		
XXIX	14	3.5	3.5	8.1	11.6	15.2	26.9	10.8	37.7	27.3	65.1	15.2	80.3	19.3	99.7	0.4293	0.6081	50.41	12.45		
XXX	29	1.5	1.5	9.8	11.3	17.2	28.5	11.7	40.2	27.7	68.0	15.0	83.0	16.6	99.7	0.4259	0.6411	54.01	10.43		

X R - Porcentaje retenido.

X A - Porcentaje acumulado.

D.A. - Densidad aparente de las Mezclas.

D.C. - Densidad compactada de las Mezclas.

TABLA XIV: CARACTERIZACION FISICA DE TABLETAS

FORMULA	CORRIDA	Desinte- gración (min)	Dureza (usc)	Friabi- lidad (%)
I	26	13	5.85	4.06
II	21	9	6.25	9.67
III	18	9	6.25	8.28
IV	7	15	12.05	3.85
V	4	10	7.55	1.87
VI	27	8	4.20	12.51
VII	28	10	4.45	13.36
VIII	25	8	6.70	4.69
IX	9	8	9.65	2.47
X	16	10	9.15	1.11
XI	10	10	8.80	4.35
XII	23	8	7.05	1.13
XIII	17	9	8.25	2.00
XIV	8	10	10.10	1.89
XV	20	14	8.85	1.69
XVI	15	12	8.70	1.13
XVII	22	10	7.10	5.03
XVIII	3	15	11.05	8.29
XIX	11	10	9.85	1.79
XX	5	15	8.55	3.43
XXI	6	17	11.70	3.43
XXII	1	15	11.90	2.24
XXIII	19	13	8.75	1.03
XXIV	13	12	8.45	1.04
XXV	24	12	7.60	2.29
XXVI	30	11	10.15	1.06
XXVII	12	12	9.10	1.42
XXVIII	2	10	11.95	2.64
XXIX	14	14	9.70	1.14
XXX	29	13	7.95	10.08

TABLA XV: Comportamiento de las mezclas durante el proceso de compresión.

FORMULA	CORRIDA	OBSERVACIONES	
		A	B
I	26	Forzada	1
II	21	Forzada	1
III	18	Regular	1
IV	7	Regular	1
V	4	Forzada	1
VI	27	Forzada	1
VII	28	Forzada	1
VIII	25	Regular	1
IX	9	Regular	1
X	16	Normal	2
XI	10	Regular	1
XII	23	Normal	1
XIII	17	Forzada	1
XIV	8	Regular	1
XV	20	Normal	2
XVI	15	Normal	1
XVII	22	Normal	1
XVIII	3	Normal	1
XIX	11	Normal	1
XX	5	Normal	1
XXI	6	Normal	1
XXII	1	Normal	1
XXIII	19	Regular	1
XXIV	13	Normal	1
XXV	24	Normal	1
XXVI	30	Normal	1
XXVII	12	Normal	1
XXVIII	2	Normal	1
XXIX	14	Normal	1
XXX	29	Normal	1

A - Comportamiento de la tableteadora.

B - Variación de peso.

1 - En especificaciones

2 - Fuera de especificaciones

TABLA XVI: Pruebas estadísticas aplicadas a los parámetros de respuesta para la selección de un modelo con 14 de Lubricante.

PARAMETRO DE RESPUESTA.	MODELO	PROB > F	R ²	MODELO SELECCIONADO PARA LA ECUACION.
Angulo de reposo	L	0.8910	0.0529	Cúbico especial (Figura 11)
	C	0.9360	0.2758	
	CS	0.5219	0.9041	
Densidad aparente	L	0.3828	0.2340	Cuadrático (Figura 12)
	C	0.4750	0.6670	
	CS	0.8700	0.8419	
Velocidad de flujo	L	0.3491	0.2493	Cuadrático (Figura 13)
	C	0.0567	0.8856	
	CS	0.8631	0.9471	
Desintegración	L	0.3310	0.4509	Cuadrático (Figura 14)
	C	0.1417	0.8282	
	CS	0.8962	0.9603	
Dureza	L	0.0004	0.7990	Lineal (Figura 15)
	C	0.8682	0.8613	
	CS	0.8298	0.9430	
Friabilidad *	L	0.8616	0.0632	Cúbico especial (Figura 16)
	C	0.8407	0.4631	
	CS	0.4986	0.9645	

Nota:

- L - Modelo Lineal
- C - Modelo Cuadrático
- S - Modelo Cúbico Especial

* - Se le hizo una transformación de Lambda = -3.

TABLA XVII: Pruebas estadísticas aplicadas a los parámetros de respuesta para la selección de un modelo con 4% de Lubricante.

PARAMETRO DE RESPUESTA.	MODELO	PROB > F	R ²	MODELO SELECCIONADO PARA LA ECUACION.
Angulo de reposo	L	0.1878	0.3416	Cuadrático (Figura 11)
	C	0.1421	0.8475	
	CS	0.8461	0.9336	
Densidad aparente	L	0.2263	0.2263	Cuadrático (Figura 12)
	C	0.2535	0.7894	
	CS	0.2263	0.9951	
Velocidad de flujo	L	0.6266	0.1412	Cuadrático (Figura 13)
	C	0.8443	0.4256	
	CS	0.8570	0.7400	
Desintegración	L	0.0325	0.5300	Lineal (Figura 14)
	C	0.4292	0.6897	
	CS	0.3789	0.9807	
Dureza	L	0.7739	0.0924	Cuadrático (Figura 15)
	C	0.1731	0.7690	
	CS	0.3203	0.9891	
Friabilidad *	L	0.2371	0.3088	Lineal (Figura 16)
	C	0.7920	0.6897	
	CS	0.7559	0.8972	

Nota:

- L - Modelo Lineal
- C - Modelo Cuadrático
- S - Modelo Cúbico Especial

* - Se le hizo una transformación de Log₁₀.

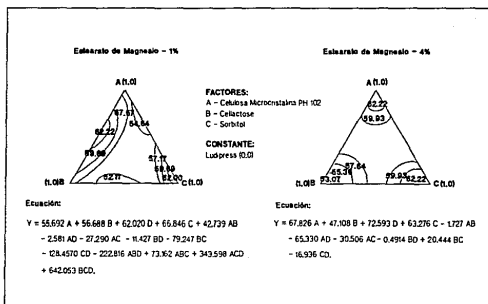


Figura 11. Superficies de respuesta para dos niveles de lubricante, donde se observa el efecto de la mezcla de excipientes sobre el ángulo de reposo de la formulación de acuerdo al diseño Simplex Restringido con Vértices Extremos.

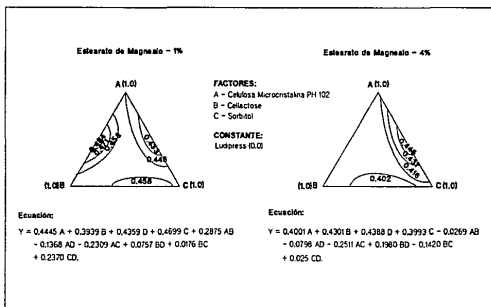


Figura 12. Superficies de respuesta para dos niveles de lubricante, donde se observa el efecto de la mezcla de excipientes sobre la densidad aparente de la formulación de acuerdo al diseño Simplex Restringido con Vértices Extremos.

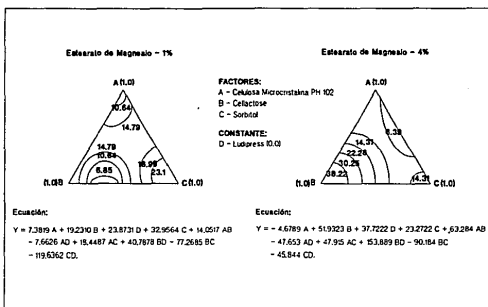


Figura 13. Superficies de respuesta para dos niveles de lubricante, donde se observa el efecto de la mezcla de excipientes sobre la velocidad de flujo de la formulación de acuerdo al diseño Simplex Restringido con Vértices Extremos.

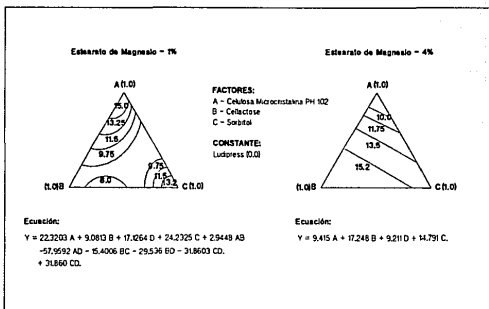


Figura 14. Superficies de respuesta para dos niveles de lubricante, donde se observa el efecto de la mezcla de excipientes sobre la desintegración de la formulación de acuerdo al diseño Simplex Restringido con Vértices Extremos.

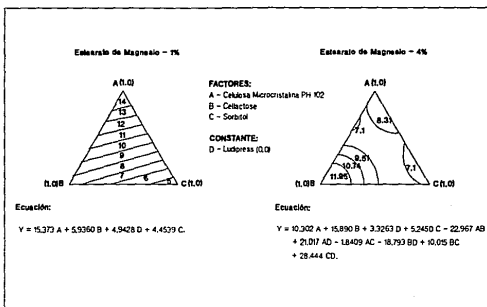


Figura 15. Superficies de respuesta para dos niveles de lubricante, donde se observa el efecto de la mezcla de excipientes sobre la dureza de la formulación de acuerdo al diseño Simplex Restringido con Vértices Extremos.

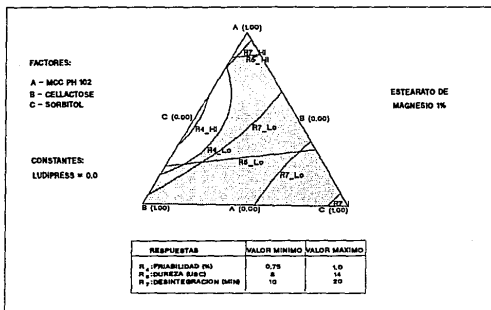


Figura 17. Gráfica de contorno para la formulación con 1% de lubricante donde se superponen las respuestas elegidas para optimizarse.

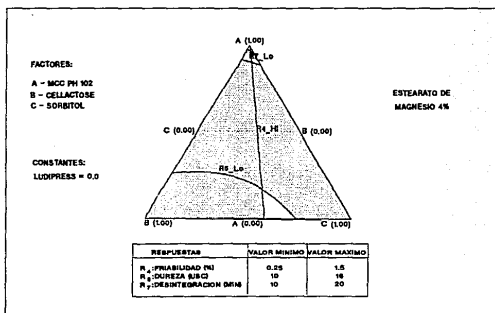


Figura 18. Gráfica de contorno para la formulación con 4% de lubricante donde se superponen las respuestas elegidas para optimizarse.

4.1.4 ETAPA III.

Al aplicar el diseño Simplex Lattice de Punto Central, se obtuvo la Tabla XVIII; donde se expone la composición de las 14 formulaciones de tabletas. Como se estableció en el planteamiento de esta etapa el lubricante se consideró como un factor más dentro del diseño.

La caracterización física de mezclas que incluye; distribución del tamaño de partícula, densidad aparente y compactada, ángulo de reposo y velocidad de flujo se muestran en la Tabla XIX y en la Tabla XX se muestra la caracterización física de las tabletas; lo que incluye desintegración, dureza y friabilidad. El comportamiento de las mezclas durante el proceso se describe en la Tabla XXI, cuyos resultados sirvieron para poder concluir sobre el comportamiento de la formulación.

Después de analizar estadísticamente los datos, se obtuvo la Tabla XXII en la cual se expone los diferentes modelos para cada uno de los parámetros de respuesta de las mezclas del diseño Simplex Lattice con Punto Central. De estos tres modelos se eligió uno para poder obtener la ecuación canónica para las respuestas de dureza y friabilidad, a partir de éstas se obtuvieron las Superficies de Respuesta para ambas a tres diferentes niveles de lubricante, las cuales se exponen en las Figuras 19 y 20. La superposición de las respuestas para los tres niveles de lubricante en donde se localizó la formulación óptima se expone en la Figura 21.

TABLA XVIII: Composición de las formulaciones de acuerdo al diseño Simplex Lattice de Punto Central por cada tableta.

FORMULA	CORRIDA	Composición de la Tableta (%)			
		MCC PH 102 X_1	CELLACTOSE X_2	SORBITOL X_3	LUBRICANTE X_4
1	2	8.80	1.29	1.29	2.5
2	5	1.29	8.80	1.29	2.5
3	7	1.29	1.29	8.80	2.5
4	4	3.29	3.29	3.29	4.0
5	6	5.04	5.04	1.30	2.5
6	12	5.04	1.30	5.04	2.5
7	3	8.10	1.39	1.39	3.0
8	11	1.30	5.04	5.04	2.5
9	9	1.39	8.10	1.39	3.0
10	10	1.39	1.39	8.10	3.0
11	1	3.47	3.47	3.47	3.47
12	14	3.47	3.47	3.47	3.47
* 13	13	7.02	2.18	2.18	2.50
* 14	8	2.18	7.02	2.18	2.50

(*) - Puntos de Prueba.

TABLA XIX: CARACTERIZACION MICROMERITICA DE LAS MEZCLAS.

DISTRIBUCION DEL TAMAÑO DE PARTICULA

DETERMI-
NACION

M A L L A

FOR- MULA	COR	40		60		80		100		200		325		FONDO		D.A.	D.C.	A.R.	V.F.
		R	XA	R	XA	R	XA	R	XA	R	XA	R	XA	R	XA				
I	2	3.2	3.2	10.8	14.0	19.2	33.2	15.3	46.6	28.1	74.6	12.6	87.2	11.9	99.1	0.4111	0.5906	61.04	19.85
II	5	3.1	3.1	11.9	15.1	19.9	34.9	13.4	48.4	26.4	74.8	12.2	87.0	13.0	99.9	0.4236	0.6482	58.24	19.70
III	7	9.0	9.0	15.0	24.0	20.0	44.0	10.0	54.0	31.0	85.0	4.0	89.0	10.0	99.0	0.4333	0.6785	51.03	50.52
IV	4	4.0	4.0	13.0	17.0	19.0	36.0	14.0	50.0	27.0	77.0	9.0	86.0	9.0	96.0	0.4316	0.6307	61.18	19.13
V	6	3.0	3.0	15.0	18.0	17.0	35.0	12.0	47.0	36.0	83.0	8.0	91.0	8.0	99.0	0.4290	0.6492	49.45	25.99
VI	12	8.0	8.0	13.0	21.0	18.0	39.0	12.0	51.0	33.0	84.0	8.0	92.0	7.0	99.0	0.4264	0.6590	53.45	48.85
VII	3	3.7	3.7	10.5	14.2	19.1	33.3	12.2	45.5	26.8	72.3	12.7	85.0	14.1	99.2	0.4157	0.6113	59.32	17.52
VIII	11	4.5	4.5	11.0	15.5	18.0	33.5	14.0	47.5	28.0	75.5	10.0	85.5	14.0	99.5	0.4251	0.6252	56.14	8.12
IX	9	4.2	4.2	11.9	16.0	19.9	35.9	12.7	48.6	26.4	75.0	11.9	86.9	14.2	99.9	0.4421	0.6128	53.59	32.05
X	10	8.2	8.2	12.0	20.2	16.7	37.0	12.2	49.0	25.3	74.2	11.5	85.7	12.9	98.7	0.4151	0.6290	54.57	37.37
XI	1	5.3	5.3	13.2	18.5	18.8	37.4	11.9	49.3	24.4	73.8	11.9	85.7	13.2	98.9	0.3934	0.6072	62.38	33.15
XII	14	4.5	4.5	9.7	14.1	16.0	30.0	13.5	43.5	30.4	73.9	8.7	82.5	17.5	99.9	0.4066	0.6112	54.31	27.67
XIII	13	3.0	3.0	7.1	10.1	14.7	24.8	15.1	39.8	30.0	69.8	12.4	82.2	17.3	99.4	0.4091	0.6063	57.26	26.47
XIV	8	4.6	4.6	12.0	16.6	19.5	36.1	12.1	48.2	25.4	73.6	12.1	85.7	14.0	99.8	0.4338	0.6370	54.06	13.88

D.A. - Densidad aparente
D.C. - Densidad compactada
A.R. - Angulo de reposo
V.F. - Velocidad de flujo
COR. - Corrida

TABLA XX: Caracterización Física de Tabletas.

FORMULA	CORRIDA	Desinte- gración (min)	Dureza (usc)	Friabi- lidad (%)
I	2	12	12.35	17.91
II	5	12	10.55	26.05
III	7	10	8.05	7.89
IV	4	13	12.40	4.14
V	6	12	7.25	6.61
VI	12	12	9.95	12.82
VII	3	12	12.15	12.29
VIII	11	11	17.35	0.70
IX	9	11	14.30	0.62
X	10	11	13.90	6.33
XI	1	11	12.20	17.42
XII	14	11	10.80	18.02
XIII	13	11	13.20	2.40
XIV	8	13	16.00	5.70

TABLA XXI: Comportamiento de las mezclas durante el proceso de compresión.

FORMULA	CORRIDA	OBSERVACIONES	
		A	B
I	2	Normal	1
II	5	Normal	1
III	7	Normal	1
IV	4	Forzada	1
V	6	Normal	1
VI	12	Normal	1
VII	3	Normal	1
VIII	11	Normal	1
IX	9	Normal	1
X	10	Forzada	2
XI	1	Normal	1
XII	14	Normal	1
XIII	13	Normal	1
XIV	8	Normal	1

A - Comportamiento de la tableteadora.

B - Adherencia del granulado a punzones.

C - Variación de peso.

1 - En especificaciones

2 - Fuera de especificaciones

TABLA XXII: Pruebas estadísticas aplicadas para la selección de un modelo en la optimización de la formulación:

PARAMETRO DE RESPUESTA.	MODELO	PROB > F	R ²	MODELO SELECCIONADO PARA LA ECUACION.
Dureza *	L	0.7232	0.1448	Cuadrático (Figura 19)
	C	0.0819	0.9812	
	CS	0.1772	0.9947	
Friabilidad *	L	0.3296	0.3336	Cuadrático (Figura 20)
	C	0.4965	0.8586	
	CS	-----	-----	

Nota:

L - Modelo Lineal
 C - Modelo Cuadrático
 S - Modelo Cúbico Especial

* - Se realizó una transformación de Lambda = -3.

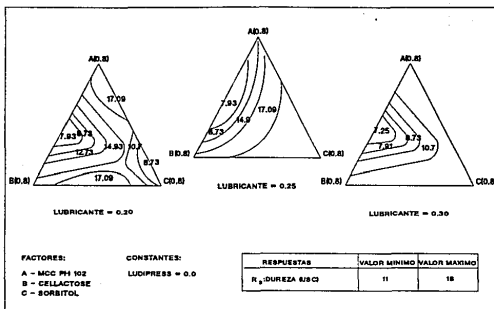


Figura 19. Superficies de respuesta para tres niveles de lubricante, donde se observa el efecto de la mezcla de excipientes sobre la dureza de la formulación de acuerdo al diseño Simplex Lattice con Punto Central.

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

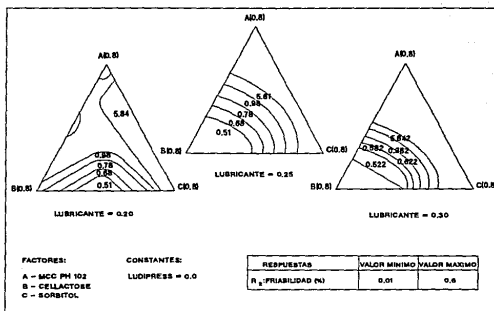


Figura 20. Superficies de respuesta para tres niveles de lubricante, donde se observa el efecto de la mezcla de excipientes sobre la friabilidad de la formulación de acuerdo al diseño Simplex Lattice con Punto Central.

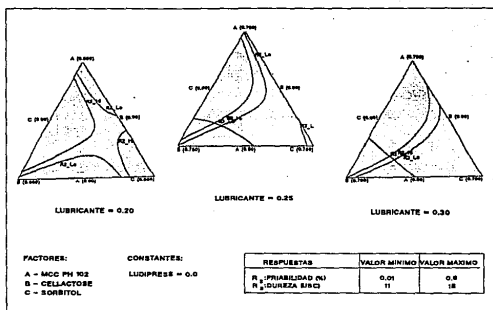


Figura 21. Gráficas de contorno con diferentes niveles de lubricante, donde se superponen las respuestas elegidas para obtener la formulación óptima.

4.2 DISCUSIONES.

4.2.1 Preselección de Excipientes.

Los parámetros obtenidos en la caracterización física de los activos (Tabla V), indican que el Acetaminofén cristalino y el Naproxeno Sódico son activos que por sí solos no poseen las características físicas necesarias para compactarse directamente ya que en este caso, presentaron un ángulo de reposo alto y una velocidad de flujo baja; por lo que requieren de la granulación vía húmeda para que por medio de ésta sus características cristalinicas y morfológicas sean modificadas y de esta forma se puedan compactar.

En comparación con el Acetaminofén cristalino, el Acetaminofén granular que presenta una morfología diferente, mostró ser un activo que posee las características físicas y químicas necesarias para utilizarse en la manufactura de tabletas por compresión directa (44,48,55,62).

Debido a esto, para llevar a cabo el desarrollo de la formulación de tabletas por compresión directa, se decidió utilizar el Acetaminofén en forma granular para ayudar a la formulación con alto contenido de activos a compactarse por éste método de manufactura; ayudando así a mejorar las características de flujo del Naproxeno Sódico. Sin embargo, debido a que los resultados de la caracterización física de la mezcla (Naproxeno Sódico y Acetaminofén granular) mostraron no tener buenas propiedades de flujo, se consideró necesario utilizar excipientes con adecuadas características de fluidez y compactación para poder obtener la formulación.

En la caracterización física de excipientes (Tabla V), se observa que la densidad aparente de los excipientes tales como Sorbitol Instant, Celulosa Microcristalina PH 102, Ludipress y Cellactose fueron semejantes a la mezcla de activos; mientras que la Hidroxipropil metilcelulosa y la Lactosa DCL 21 fueron excipientes con una densidad aparente significativamente diferente a la mezcla de activos.

El ángulo de reposo y la velocidad de flujo que se obtuvo del Sorbitol Instant, Cellactose, Ludipress y Lactosa DCL 21 mostraron que son excipientes que fluyen moderadamente; mientras que la Hidroxipropil metilcelulosa y la Celulosa Microcristalina PH 102 mostraron lo contrario.

La distribución del tamaño de partícula que se obtuvo del Sorbitol Instant, Cellactose, Lactosa DCL 21 y Ludipress mostraron ser excipientes con mayor número de partículas granulares que finas; ya que los cuatro presentaron aproximadamente un porcentaje acumulado en malla 100 mayor al 50%, mientras que la Hidroxipropil metilcelulosa y la Celulosa Microcristalina PH 102 mostraron ser excipientes constituidos por partículas muy finas.

La caracterización física de los excipientes indicó por lo tanto que el Cellactose, Sorbitol Instant, Ludipress y Lactosa DCL 21 son excipientes con las características físicas necesarias para ser utilizados en el desarrollo de la formulación por compresión directa. La Hidroxipropil metilcelulosa y Celulosa Microcristalina PH 102 no mostraron ser excipientes con las características físicas requeridas para la compresión directa; sin embargo, fueron incluidos en la primera etapa del estudio debido a que está reportado que ambos tienen la propiedad de ser aglutinantes en seco (19,29,31,45,58).

4.2.2 ETAPA I.

Como criterio de selección de los excipientes, se estableció un valor tentativo para cada respuesta, para que en base a estos valores se compararan los resultados obtenidos. Estos valores fueron:

Densidad aparente = $0.42 \text{ g/cc} \pm 0.02 \text{ g/cc}$

Distribución del tamaño de partícula = al menos 50 % acumulado en malla 100

Desintegración = menor a 30 minutos

Dureza = mayor a 8.0 USC

Friabilidad = menor a 1.0 %

Para saber si cada formulación cumplía con estos requisitos se ajustaron los datos del Diseño Simplex Tamiz a un modelo canónico a partir del cual se obtuvieron los coeficientes de regresión (B_i 's) y los efectos (E_i) que se observan en la Tabla XI junto con sus superficies de respuesta expuestas en las Figuras 6 a 10. De acuerdo a esto, para cada respuesta en particular se apreció lo siguiente:

La densidad aparente (Figura 6), de la formulación se vió únicamente afectada por la Lactosa DCL 21 debido a que presentó un valor diferente en comparación con los demás excipientes; por lo que se determinó excluir a este excipiente de la formulación ya que se considera que causará problemas de segregación en la mezcla.

En la distribución del tamaño de partícula (Figura 7), se observó que este parámetro no se vió afectado significativamente por los excipientes, aunque la Lactosa DCL 21 e Hidroxipropil Metilcelulosa fueron excipientes ligeramente más finos en comparación con los demás, y aunque ambos presentaron distribuciones de tamaño de partícula semejantes a la de la mezcla de activos; se decidió eliminarlos de la formulación debido a que producen granulados con tamaños de partículas muy finos y en consecuencia ocasionarán problemas durante la compresión.

La desintegración (Figura 8), sólo se vió afectada por la Hidroxipropil Metilcelulosa ya que presentó un tiempo de desintegración superior a una hora, mientras que los demás excipientes lograron desintegrar a las tabletas en un tiempo menor a los 30 minutos. Esto se puede observar mejor en la Tabla XI y en la Figura 8, donde se observa que el coeficiente y el efecto de la HPMC presentaron valores positivos muy superiores en comparación con los demás excipientes; por lo que este excipiente ejerció un efecto negativo sobre la formulación.

La dureza (Figura 9), mostró ser una respuesta crítica ya que sólo la Celulosa Microcristalina PH 102 fué el excipiente que

le ayudó a las tabletas a tener una dureza aceptable, teniéndolo presente en la formulación en proporciones de 0.5 a 0.6 y observando la Tabla XI, se apreció además que excipientes como la Lactosa DCL 21 y Sorbitol también ayudaron a la formulación de tabletas a mejorar sus características de dureza en comparación con los demás excipientes; debido a que presentaron coeficientes positivos superiores a uno.

La friabilidad (Figura 10), mostró ser también una respuesta crítica ya que al igual que en la dureza; la Celulosa Microcristalina PH 102 fue el excipiente que ayudó a las tabletas a tener menor friabilidad, teniéndolo presente en la formulación en proporciones de 0.5 a 0.6 y observando la Tabla XI se apreció que la HPMC fué también un excipiente que ayuda a la formulación de tabletas a disminuir su friabilidad; mientras que la presencia del Cellactose y Ludipress en proporciones superiores a 0.2 producen un fuerte problema de friabilidad en las tabletas.

En términos generales de proceso como se observa en la Tabla X, se presentaron problemas de lubricación con los punzones teniendo como resultado la operación forzada de la tableteadora durante la compresión, por lo que para la Etapa II se decidió variar en dos niveles al Estearato de Magnesio; un nivel bajo de 1% y un nivel alto de 4% para observar el efecto del lubricante en la formulación y evitar los problemas de lubricación durante el proceso. Por lo anteriormente mencionado y considerando los valores tentativos de referencia para cada respuesta; se excluyó para la siguiente etapa a los siguientes excipientes:

Lactosa DCL 21; debido a que presentó una densidad aparente muy diferente a la mezcla de activos que en consecuencia ocasionará problemas de segregación en el granulado, además de ser un excipiente constituido por partículas más finas que granulares como se observó en su distribución de tamaño de partícula.

Hidroxipropil metilcelulosa; debido a que presentó una influencia negativa sobre el tiempo de desintegración de las

tabletas que en consecuencia ocasionará problemas de disolución de los activos.

Por lo anterior, se decidió incluir para la Etapa II se incluirán como factores (excipientes) a: Celulosa Microcristalina PH 102 (X_1), Cellactose (X_2), Ludipress (X_3) y Sorbitol (X_4). Se planteó utilizarlos en proporciones del 0.1 al 0.7, debido a que como se observó en las Figuras 6 a 10 son las proporciones en donde más se observa el efecto de cada excipiente en la formulación y por lo tanto se puede estudiar mejor el efecto como mezcla; para lo cual se eligió el diseño Simplex Restringido con Vértices Extremos y se estudió por duplicado, uno para cada nivel de lubricante para poder observar el efecto del lubricante en la formulación, por lo cual se incluyeron como respuestas adicionales a la Etapa I a la velocidad de flujo y al ángulo de reposo. Así, las respuestas que se decidieron evaluar en la Etapa II fueron: en mezcla al ángulo de reposo, densidad aparente y velocidad de flujo y en tabletas a la desintegración, dureza y friabilidad.

4.2.3 ETAPA II.

Como criterio de selección de la mezcla de excipientes, se estableció al igual que en la Etapa I, un valor tentativo para cada respuesta para comparar los resultados entre mezclas. Estos valores fueron:

Angulo de reposo = menor a 55°

Densidad aparente = $0.42 \text{ g/cc} \pm 0.02 \text{ g/cc}$

Distribución del tamaño de partícula = al menos 50 % acumulado en malla 100

Velocidad de flujo = mayor a 25 g/s

Desintegración = menor a 30 minutos

Dureza = mayor a 8.0 USC

Friabilidad = menor a 1.0 %

Para evaluar si las diferentes formulaciones cumplían con estas especificaciones, se hizo un estudio comparativo con los diferentes parámetros estadísticos con respecto a cada

respuesta y se seleccionó al mejor modelo. A partir de este análisis se obtuvieron las Tablas XVI y XVII donde se presentan los diferentes modelos para cada uno de los parámetros de respuesta y se eligió uno para poder obtener la ecuación canónica a partir de la cual se obtuvieron las Superficies de Respuesta que se exponen en las Figuras 11 a 16. Tomando en cuenta lo anterior, para cada respuesta se apreció lo siguiente:

En la caracterización física de las mezclas para el ángulo de reposo se escogió un modelo cúbico especial con 1% de lubricante (Tabla XVI) y un modelo cuadrático con 4% de lubricante (Tabla XVII), cuyas superficies de respuesta se describen por medio ecuaciones canónicas las cuales corresponden al modelo elegido como se observa en la Figura 11. En esta figura se observa que cuando se tuvo 1% de lubricante en la formulación, la mezcla Sorbitol-MCC PH 102 disminuyó notablemente el ángulo de reposo, mientras que con 4% de lubricante las mezclas que tuvieron mayor proporción de Cellactose también lograron el mismo efecto.

Para la densidad aparente se escogió un modelo canónico cuadrático para ambos niveles de lubricante cuyas superficies de respuesta se encuentran representadas en la Figura 12. En esta figura se observa nuevamente que la mezcla Sorbitol-MCC PH 102 en proporciones de 0.50:0.50, dieron a la formulación la densidad aparente requerida para la mezcla de activos, no importando la proporción de lubricante en la formulación.

En la velocidad de flujo se escogió un modelo canónico cuadrático para ambos niveles de lubricante cuyas superficies de respuesta se encuentran representadas en la Figura 13. En esta figura se observa el efecto del lubricante sobre la velocidad de flujo de la formulación. Con 1% de lubricante las mezclas que tuvieron una proporción de Sorbitol mayor a 0.50 aumentaron la velocidad de flujo y la mezcla Cellactose-Sorbitol en proporciones de 0.50:0.20 respectivamente, con 4% de lubricante ejerció el mismo efecto; además, se consideró que el aumento de la proporción de lubricante mejoró notablemente las condiciones de flujo de la formulación.

Para la desintegración, se escogió un modelo canónico cuadrático para una proporción de 1% de lubricante (Tabla XVI) y un modelo canónico lineal para 4% de lubricante (Tabla XVII), cuyas superficies de respuesta para ambos modelos se encuentran representadas en la Figura 14. En esta figura se observa nuevamente el efecto del lubricante sobre la desintegración de la tableta, ya que con 1% de lubricante la mezcla Cellactose-Sorbitol en proporciones 0.50:0.50 respectivamente, ayudaron a la tableta a desintegrarse en menos tiempo; mientras que con 4% de lubricante la mezcla MCC PH 102-Sorbitol en proporciones de 0.60:0.10 respectivamente, presentaron el tiempo más corto de desintegración. Sin embargo, en comparación con las formulaciones que contenían 1% de lubricante, éstas presentaron un tiempo de desintegración más corto.

Para la dureza, se escogió un modelo lineal con 1% de lubricante (Tabla XVI) y un modelo canónico cuadrático con 4% de lubricante (Tabla XVII), cuyas superficies de respuesta se encuentran representadas en la Figura 15. En esta figura, se observa nuevamente el efecto del lubricante sobre la dureza, ya que cuando la tableta contiene 1% de lubricante, la mezcla MCC PH 102-Sorbitol en proporciones de 0.60:0.10 respectivamente, ayudaron a la tableta para mejorar su dureza; mientras que con 4% de lubricante la mezcla Cellactose-Sorbitol en proporciones 0.60:0.20 respectivamente, ejercieron el mismo efecto. Por lo que se consideró que en este parámetro de respuesta el lubricante ejerció un efecto significativo.

Para la friabilidad, se escogió un modelo canónico cúbico especial para 1% de lubricante utilizando una transformación de lambda (Tabla XVI) y un modelo canónico lineal para 4% de lubricante (Tabla XVII), utilizando una transformación logarítmica cuyas superficies de respuesta se encuentran representadas en la Figura 16. Se aplicaron transformaciones a esta respuesta en ambos niveles de lubricante debido a que sin la transformación no se obtiene un modelo adecuado que represente la superficie de respuesta de esta variable por lo que estadísticamente, la transformación ofreció un mejor modelo. En la Figura 16, se observa que con 1% de lubricante las mezclas que tuvieron proporciones entre 0.30 y 0.70 de

Celulosa Microcristalina PH 102 ayudaron a la formulación a disminuir la friabilidad y con 4% de lubricante la mezcla MCC PH 102-Sorbitol en proporciones de 0.50:0.50 respectivamente ejerció el mismo efecto. Por lo tanto se consideró que al igual que en la dureza, el lubricante ejerció un efecto significativo sobre la friabilidad de las tabletas.

Debido a lo anterior, se decidió optimizar en la Etapa III a la dureza y friabilidad para lo cual fue necesario localizar la zona experimental de trabajo. Las zonas experimentales a partir de las cuales se llevó a cabo la optimización se encuentran expuestas en las Figuras 17 y 18.

En ambas figuras se observan las zonas de optimización a dos niveles de lubricante, las cuales en términos generales presentaron ser diferentes principalmente al contenido de Celulosa Microcristalina PH 102, ya que como se puede observar en la Figura 17 con 1% de lubricante la cantidad que se requiere de este excipiente en la mezcla se encuentra en un intervalo de 0.12 - 0.60, mientras que con 4% de lubricante la cantidad requerida de este excipiente en la mezcla se encuentra en un intervalo de 0.0 - 0.075, lo cual se encuentra representado en la Figura 18.

Un efecto similar se vió reflejado en el Cellactose y Sorbitol, mientras que la presencia de Ludipress en la formulación no demostró ejercer una influencia significativa ya que su ausencia no marcó un efecto importante, debido a que no se observaron estadísticamente cambios importantes en los parámetros evaluados. Además de lo anterior, cabe mencionar; que durante el proceso de compresión se observó que aquellas mezclas que contenían una proporción de 4% de lubricante no presentaron problemas de flujo durante el proceso.

En base a lo anterior, se decidió incluir para la Etapa III como factores (excipientes) a: Celulosa Microcristalina PH 102 (X_1), Cellactose (X_2) y Ludipress (X_3) y debido a que el lubricante ejerció un efecto importante sobre la formulación, se decidió también incluir como factor sobre en este diseño al Estearato de Magnesio (X_4). Los factores X_1 , X_2 y X_3 se

decidió utilizarlos en proporciones de 0.1 a 0.7, debido a que el lubricante determinó la combinación de las dos zonas óptimas, por lo que los límites de los excipientes tuvieron que ampliarse para poder estudiar el efecto del lubricante sobre la formulación en una zona más extensa. Se decidió utilizar al lubricante en proporciones de 0.18 a 0.29, para encontrar así su cantidad óptima.

Para poder determinar la cantidad óptima de cada excipiente en la formulación se planteó utilizar en la Etapa III, el diseño Simplex Lattice de Punto Central en el cual la proporción de los componentes estuvo en función de la cantidad de lubricante. Las respuestas que se decidieron evaluar en esta etapa fueron dureza y friabilidad, como variables críticas y las respuestas como velocidad de flujo, ángulo de reposo y distribución del tamaño de partícula y desintegración se consideraron como respuestas secundarias; sin embargo cabe mencionar que el análisis estadístico se realizó con todas las variables medidas.

4.2.4 ETAPA III.

Como criterio de selección de la formulación óptima, se establecieron valores para cada respuesta y en conjunto con los resultados que se obtuvieron de esta etapa, se pudieron establecer las características finales óptimas de la tableta.

Estos valores fueron:

Velocidad de Flujo = mayor a 25 g/s

Desintegración = menor a 30 minutos

Dureza = mayor a 12.0 USC

Friabilidad = menor a 0.5%

Para escoger la formulación que cumplió con estas especificaciones se hizo un estudio comparativo de los diferentes parámetros estadísticos con respecto a cada respuesta y se seleccionó al mejor modelo. Por medio de este análisis se obtuvo la Tabla XXII donde se presentan los diferentes modelos para la friabilidad y dureza y se eligió uno

para poder obtener la ecuación canónica a partir de la cual se obtuvieron las superficies de respuesta de los parámetros optimizados las cuales se exponen en las Figuras 19 y 20. Considerando lo anterior para cada respuesta se apreció lo siguiente:

En la dureza, se escogió un modelo canónico cuadrático (Tabla XXII), el cual fue transformado para que los datos experimentales se ajustaran mejor al modelo. En la Figura 19, se observan tres gráficas triangulares cada una con diferente proporción de lubricante, para 0.20, 0.25 y 0.30. En esta figura se puede apreciar claramente que al disminuir la proporción de lubricante a 0.20 la proporción de los excipientes en la mezcla se vió afectada notablemente; ya que por ejemplo para una dureza de 17.00 USC se recomiendan de acuerdo a esta gráfica las siguientes mezclas: 0.40 de Celulosa Microcristalina PH 102, 0.30 de Sorbitol y 0.10 de Cellactose ó bien 0.40 de Cellactose, 0.25 de Sorbitol y 0.15 de Celulosa Microcristalina PH 102.

Con una proporción de lubricante de 0.25 el diseño experimental determinó que la dureza se vió disminuída notablemente al incrementar la proporción de Celulosa Microcristalina PH 102 mientras que el incremento de Sorbitol ejerció un efecto contrario, aunque de acuerdo a la gráfica la proporción de ambos en la formulación no debe ser mayor a 0.2 .

Con una proporción de lubricante de 0.30 la zona experimental es similar a la expuesta con 0.25 de lubricante, aunque ésta amplió los niveles de las proporciones de la Celulosa Microcristalina PH 102 y del Sorbitol; ya que considera que ambos excipientes se pueden utilizar en proporciones de hasta 0.35, aunque con esta proporción de lubricante no se lograron obtener tabletas con dureza superior a 10.5 USC.

En la friabilidad, se escogió un modelo canónico cuadrático (Tabla XXII), el cual fue transformado como se dijo con anterioridad para ajustar mejor los datos experimentales a un modelo. En la Figura 20, se observan tres gráficas

triangulares cada una con diferente proporción de lubricante, para 0.20, 0.25 y 0.30.

En esta figura se puede apreciar que con una proporción de lubricante a 0.20 la Celulosa Microcristalina PH 102 practicamente debe de reducirse hasta una proporción aproximada de 0.05 para poder tener un valor de friabilidad menor al 0.6%, mientras que el ir incremento de la proporción de Sorbitol y Cellactose disminuyeron la friabilidad, además de que ésta friabilidad se vió favorecida con mayor proporción de Cellactose que de Sorbitol en la mezcla; por lo que se consideró que el incremento del lubricante afectó de manera significativa a la Celulosa Microcristalina PH 102.

Con una proporción de lubricante de 0.25 se observa que la friabilidad disminuyó conforme se incrementó la proporción de Cellactose y disminuyó la proporción de Celulosa Microcristalina PH 102; mientras que el Sorbitol se puede utilizar en proporciones de hasta 0.35 para la formulación.

Para una proporción de lubricante de 0.30 se observa un efecto similar al observado para la proporción de 0.25, aunque se disminuyó la friabilidad hasta en 0.5%.

Tomando en cuenta lo expuesto con anterioridad, para las respuestas de dureza y friabilidad, se hicieron las gráficas de contorno para localizar la(s) formulación(es) que cumplen con las especificaciones establecidas al iniciar la Etapa III. En la Figura 21 se muestran las gráficas de optimización obtenidas para tres proporciones de lubricante, de 0.20, 0.25 y 0.30 en donde se puede observar mejor el efecto del lubricante en la formulación.

Como se observa en la gráfica, cuando se tuvo una nivel de lubricante bajo de 0.20 no se pudieron obtener tabletas por compresión directa con las especificaciones establecidas ya que no se encontró ninguna zona óptima; por lo que se considera que la formulación no puede tener menos de una proporción de lubricante de hasta 0.20 que equivale al 2.77% del peso total de la tableta.

Cuando se tuvo un nivel de lubricante alto de 0.30 se marca una zona óptima similar a la obtenida con la proporción de 0.25, más sin embargo la zona se amplía un poco más, pero se considera que es una proporción de lubricante alta ya que equivale al 4.16% del peso total de la tableta.

Por lo anterior, se decidió utilizar la zona óptima representada por la gráfica que contiene una proporción de lubricante de 0.25 la cual equivale a 3.46% del peso total de la tableta para escoger de esta la formulación de tabletas por compresión directa que pueda cumplir con las especificaciones establecidas.

Específicamente, en esta gráfica se observa que la región óptima quedó delimitada esencialmente por la línea de friabilidad a nivel bajo de 0.01% como valor mínimo; por lo que se consideró la friabilidad como el parámetro más crítico dado que de forma directa o indirecta determina las características de resistencia de la tableta. Se puede observar además que la cantidad de lubricante optimizada es relativamente alta, sin embargo, a esta formulación se le realizó la prueba de disolución y se encontró que la liberación de los activos no fue menor a pesar de tener un alto contenido de lubricante.

Adicionalmente a lo evaluado en las zonas de optimización expuestas en la Figura 21 se evaluó el modelo del diseño escogido para la Etapa III. Así, en la tabla XVIII se muestran dos Puntos de Prueba los cuales corresponden a las fórmulas 13 y 14, los cuales fueron elaborados como puntos de prueba para evaluar la bondad de ajuste del modelo en base a un análisis estadístico independiente al diseño el cual fue por residuales.

Por ejemplo, en el cálculo de la dureza, se obtuvieron desviaciones de los residuales de 1.98% y 3.91% para las fórmulas 13 y 14 respectivamente los cuales no son significativos y demuestran que el modelo seleccionado para la dureza es el adecuado. Por lo tanto, la ubicación de los puntos experimentales óptimos presentaron desviaciones no mayores a $\pm 4.0\%$ y por tanto el modelo puede utilizarse para predicciones.

Finalmente, en base a lo anteriormente expuesto, se seleccionaron dos fórmulas tentativas delimitadas dentro de la zona indicada (Figura 21, con lubricante en 0.25), cuya composición es la siguiente:

EXCIPIENTE	FORMULA " A "	FORMULA " B "
Cellactose	0.62	0.52
MCC PH 102	0.10	0.13
Sorbitol	0.03	0.1
Lubricante	0.25	0.25

Estas dos fórmulas tentativas fueron delimitadas esencialmente por friabilidad y dureza. Fueron seleccionadas dos fórmulas tentativas debido a razones de estudios analíticos, escalamiento y costo esencialmente.

De estas dos formulaciones, se deberá seleccionar la fórmula final en base a los criterios mencionados en donde existe la posibilidad de modificar la formulación, aún y cuando sea ligeramente para adecuarla al proceso a nivel industrial; debido a que el estudio expuesto en el presente trabajo sólo abarcó el desarrollo a escala piloto.

CAPITULO V

C O N C L U S I O N E S

En base a lo observado durante el desarrollo de la formulación de tabletas por compresión directa, se establecieron las siguientes conclusiones:

- 1) Es posible obtener tabletas por compresión directa utilizando uno de los principios activos en forma granular cuando éste representa aproximadamente el 40.0 % del peso de la tableta.
- 2) La obtención de tabletas con un alto contenido de activos por compresión directa, resulta ser una alternativa en el desarrollo de tabletas.
- 3) Se demuestra que al usar el diseño experimental se puede sistematizar el desarrollo farmacéutico.
- 4) En tres etapas de diseño experimental utilizando los diseños tipo Simplex con un total de 64 experimentos, se demuestra que es suficiente para desarrollar un producto a nivel piloto, cumpliendo con las especificaciones requeridas.
- 5) El ahorro en tiempo y materiales fue considerable, ya que durante el proceso de desarrollo se redujeron sustancialmente el número de experimentos realizados y por lo tanto el costo financiero y humano.

CAPITULO VI

A P E N D I C E

6.1 CONSTRUCCION DE DISEÑOS EXPERIMENTALES.

6.1.1 Diseño Simplex Tamíz.

En la construcción de un Diseño Simplex Tamíz debe considerarse que el arreglo de los puntos experimentales debe tener una correspondencia con una ecuación polinomial específica. Por lo que para tener un modelo polinomial de grado m y con q componentes, el diseño simplex se designa como (q,m) y las coordenadas de dichos puntos se definen mediante la siguiente relación:

$$X_i = 0, 1/m, 2/m, \dots 1$$

Las proporciones para cada uno de los componentes serán de $m+1$; cuyos valores se encontrarán espaciados entre 0 y 1. Así mismo la composición de las mezclas en este diseño depende de la forma de región experimental la cual se determina por el número de componentes (factores) a estudiar. Tomando en cuenta lo anterior en un experimento de 6 componentes (factores) se utiliza el diseño Simplex Tamíz del tipo ABCD $(3q+1)$; ya que relaciona a los componentes puros, mezclas de puntos interiores y una mezcla central; de la siguiente forma:

- A - Componentes Puros (Vértices) = 6
 - B - Mezclas de puntos interiores (Interior) = 6
 - C - Mezcla central (Centroide) = 1
 - D - Mezclas de efectos finales (Final) = 6
- Número total de puntos $(3q+1)$:
- $m - 3$
 - $q - 6$
- $$3(6)+1 = 19$$

El espacio experimental de este diseño Simplex de 6 componentes corresponde a un hexaedro (Figura A) y las mezclas a realizar

toman las composiciones de $X_i = 0, (q+1)/2q, 1/2q, q^{-1}, (q-1)^{-1}$ y 1; de la siguiente forma:

Componentes puros = 1, 0, ..., 0

Mezclas de puntos interiores = $(q+1)/2q, 1/2q, \dots, 1/2q$

Mezcla central = q^{-1}, \dots, q^{-1}

Mezclas de efectos finales = 0, $(q-1)^{-1}, \dots, (q-1)^{-1}$

Siendo la proporción de estos puntos experimentales la siguiente:

Componentes puros = 1, 0, ..., 0

Mezclas de puntos interiores = $7/12, 1/12, \dots, 1/12$

Mezcla central = $1/6$

Mezclas de efectos finales = 0, $1/5, \dots, 1/5$

Teniendo un total de 19 mezclas o puntos experimentales considerando 6 componentes (factores) de estudio y su localización en la zona experimental se encuentra representada en la Figura A.

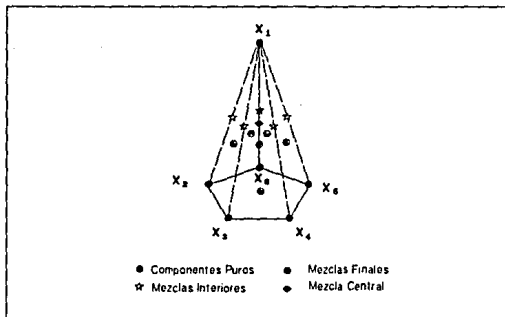


Figura A. Representación gráfica de la zona experimental estudiada en la etapa I, en donde se muestra la localización de las mezclas experimentales.

6.1.2 Diseño Simplex Restringido "Vértices Extremos".

En algunos experimentos de mezclas, no es posible explorar todo el rango de composiciones (100%) para todos los componentes, por lo que en estos casos el Simplex utilizado debe cubrir una porción del espacio total de experimentación; estableciéndose restricciones o límites bajos (a_i) y altos (b_i), sobre uno ó más componentes de la mezcla manteniendo la siguiente relación:

$$0 < a_i < X_i < b_i < 1$$

Estos diseños Simplex son llamados de Vértices Extremos y para su construcción se consideran dos tipos de grupos de puntos o experimentos:

- Vértices (esquinas)
- Centroides (punto central de cada cara)

Su región experimental formada se limita por los planos:

$$X_i = a_i \text{ ó } b_i, X_j = a_j \text{ ó } b_j, \text{ etc.}$$

Para un diseño de cuatro componentes (factores) el primer punto a establecer consiste en definir los límites o rangos de estudio, los cuales se establecen antes en una etapa previa. En este caso son:

$$\begin{aligned} \text{Min.} < X_1 < \text{Máx.} \\ \text{Min.} < X_2 < \text{Máx.} \\ \text{Min.} < X_3 < \text{Máx.} \\ \text{Min.} < X_4 < \text{Máx.} \end{aligned}$$

El espacio experimental de este diseño Simplex de 4 componentes corresponde a un tetrahedro (Figura B) y para determinar las mezclas a realizar se lleva a cabo lo siguiente:

1. Listar todas las posibles combinaciones de los límites bajos (a_i) y altos (b_i) con ayuda del diseño factorial a dos

niveles. Primero se generan un total de 2^{q-1} (Diseño Factorial) puntos. A continuación se repite el proceso dejando en blanco las columnas X_{q-1} , después X_{q-2} , hasta X_1 ; en donde el número total de planos o combinaciones son:

$$q \cdot 2^{q-1}$$

2. Anotar en las columnas en blanco los valores (+ ó -) necesarios para ajustar la suma de los niveles de los componentes a 1.0 .

3. De las columnas formadas se verifica cuáles combinaciones son las que satisfacen las restricciones, descartándose las combinaciones que no cumplan con estas restricciones ya sea dentro o fuera de la región del Simplex.

4. La lista de vértices resultantes se verifica cuidando de que no existan puntos repetidos.

5. Finalmente a los vértices obtenidos del paso citado anteriormente, se les suman:

- Los centroides de los planos límites.

Cada uno de estos son el promedio de todos los vértices que forman al plano límite.

- Centroide total

- Puntos medios de aristas.

Las aristas se constituyen por dos vértices, siendo su punto medio el promedio de dos vértices.

Tomando en cuenta lo anterior en un experimento de 4 componentes (factores) se utiliza el diseño Simplex Restringido con Vértices Extremos para tomar en cuenta los límites establecidos previamente y relaciona a los factores de la siguiente forma:

- Vértices ó Esquinas = 4

- Central de caras = 1

- Mezclas interiores = 6
- Mezclas de efectos finales = 4
- Número total de puntos = 15

Teniendo un total de 15 mezclas o puntos experimentales considerando 4 componentes (factores) de estudio y su localización en la zona experimental se encuentra representada en la Figura B.

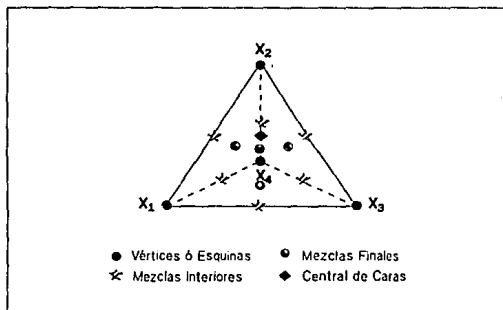


Figura B. Representación gráfica de la zona experimental estudiada en la etapa II, en donde se muestra la localización de las mezclas experimentales.

6.1.3 Diseño Simplex Lattice de Punto Central.

En la construcción de un Diseño Simplex Lattice debe considerarse que el arreglo de los puntos experimentales cubren toda la región experimental; ya que estos se distribuyen en esta de manera homogénea. Este arreglo tiene una correspondencia con una ecuación polinomial específica, al igual que el diseño Simplex Tamiz.

El diseño Simplex Lattice de Punto Central es un diseño de optimización y para utilizarlo es necesario reunir los siguientes requisitos:

1. Selección de la(s) respuesta(s) a optimizar
2. Selección de los factores
3. Selección de los niveles

Para la construcción de este diseño se siguen los pasos que se emplean en la construcción del diseño Simplex Tamiz, pero tomando en cuenta los niveles que se establecen para cada factor para así determinar la proporción de cada uno de los puntos experimentales. Así en un diseño Simplex Lattice de Punto Central para 4 componentes se considera:

1. Vértices o esquinas $(q) = 4$
2. Mezclas interiores $q(q-1)/2 = 6$
3. Mezcla central = 1
4. Mezclas de prueba = 2

Por tratarse de un diseño de optimización, se incluyen los llamados puntos de reto o prueba. Para calcular estos se siguen los pasos utilizados para determinar las mezclas interiores en el diseño Simplex Tamiz ó bien pueden ser elegidas al azar de acuerdo a las observaciones del experimentador.

El espacio experimental de este diseño Simplex de 4 componentes corresponde a un tetrahedro (Figura C) y las mezclas a realizar toman las composiciones de X_i de acuerdo a los niveles establecidos para cada uno de los factores.

14 mezclas o puntos experimentales considerando 4 componentes (factores) de estudio y su localización en la zona experimental se encuentra representada en la Figura C.

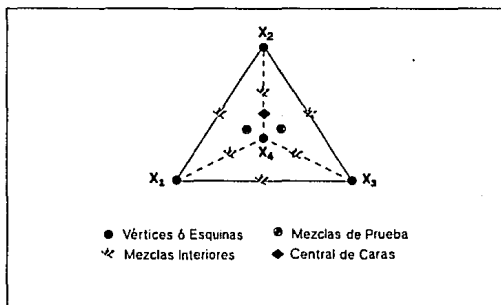


Figura C. Representación gráfica de la zona experimental estudiada en la etapa III, en donde se muestra la localización de las mezclas experimentales.

B I B L I O G R A F I A

- 1) Basedow, M.A., Möschl, A.G. and Schmidt, P.C. Sorbitol instant, an excipient with unique tableting properties. **BOLETIN TECNICO** por Fine Chemicals Research, E. Merck and Darmstadt, FDC., Philadelphia, U.S.A (1986).
- 2) Bean, H.S., Beckett, A.H. and Carless, J.E. **ADVANCES IN PHARMACEUTICAL SCIENCES**. Vol. 1. Academic Press London Eds. New York, U.S.A. (1964).
- 3) Bean, H.S., Beckett, A.H. and Carless, J.E. **ADVANCES IN PHARMACEUTICAL SCIENCES**. Vol. 2. Academic Press London Eds. New York, U.S.A. (1967).
- 4) Bhatia, D., Fozo, G. and Jindia, V., Catalyst deactivation in fixed and fluidized beds. Processing, 45:126-128(1982).
- 5) Biles, W.E. and Swain, J.J. **OPTIMIZATION AND INDUSTRIAL EXPERIMENTATION**. Wiley & Sons Eds. New York, U.S.A. (1980).
- 6) Box, G.E.P., Draper, N.R. and Smith, H. **EMPIRICAL MODEL BUILDING AND RESPONSE SURFACE**. Wiley & Sons Eds. New York, U.S.A. (1987).
- 7) Box, W.G., Hunter, J.y Hunter, W.G. **ESTADISTICA Y DISEÑOS DE EXPERIMENTOS**. Editorial Reverté, S.A. Barcelona, España (1988).
- 8) Craik, D.J. and Miller, B.F., J.Pharm.Assoc. 10:73-136 T (1958).
- 9) Cornell, J.A. and Gorman, J.W. On the detection of an additive blending component in multicomponent mixtures. Biom. 34:251-263(1978).

- 10) Cornell, J.A. and Gorman, J.W. Fractional design plans for process variables in mixture experiments. J.Qual.Tech. 16:20-38(1984).
- 11) Cornell, J.A. A comparison between two ten-point designs for studying three-component mixtures systems. J.Qual.Tech. 18(1):1-15(1986).
- 12) Davis, S.S., Int.J.Pharm.Tech. 1:7-12(1980).
- 13) Dawoodbhai, S., Suryanarayan, E.R. and Woodraff, C.W. Optimization of tablet formulations containing talc. Drug Develop.Ind.Pharm. 17(10):1343-1371(1991).
- 14) De Boer, J.H., Duineveld, C.A.A., Smilde, A.K. and Doornbos, D.A. Optimization of direct compression tablets formulations for use in tropical countries. Drug Develop.Ind.Pharm. 17(18):2477-2496(1991).
- 15) Deming, S.N. and Morgan, S.L. Simplex optimization of variables in analytical chemistry. Anal.Chem. 39:278-281(1973).
- 16) Dincer, S. and Ozdurmus, S.J. J.Pharm.Sci. 67:1070-1073(1977).
- 17) Doelker, E., Mordier, D., Iten, H. and Humbert-Droz, P., Drug Develop.Ind.Pharm. 13:1847-1850(1987).
- 18) Doelker, E., Gurny, R., Schurz, J., Jánosi, A. and Matin, N., Pow.Tech. 52:207-211(1987).
- 19) Duksterhuis, J.J. Propiedades de tableteado de la celulosa microcristalina. Pharma News. 3(5):18-21(1992).
- 20) Duksterhuis, J.J. Aplicación de Lactosas en procesos de compresión directa. Pharma News. 3(3):38-42(1992).
- 21) DuRoss, J. J.Pharm.Tech. 8(9):32-36(1984).

- 22) Fall, J.T. and Newton, J.M. J.Pharm.Pharmacol. 60:1866-1869(1971).
- 23) Fonner, J., Buck, J.R. and Banker, G.S. J.Pharm.Sci. 59:1587-1596(1970).
- 24) Gennaro, R.A. **REMINGTON FARMACIA.** Tomo II. 17a. Edición., Buenos Aires, Argentina (1987).
- 25) George, E.P., Box, W.G., Hunter, J. y Stuart, H. **ESTADISTICA PARA INVESTIGADORES, INTRODUCCION AL DISEÑO DE EXPERIMENTOS, ANALISIS DE DATOS Y CONSTRUCCION DE MODELOS.** Editorial Reverté, S.A. Barcelona, España (1988).
- 26) Gold, G., Duval, R.N., Palermo, B.T. and Slater, J.C., J.Pharm.Sci. 57(4), (1968).
- 27) Gold, G. and Palermo, B.T., Hopper flow electrostatics of tableting material I. J.Pharm.Sci. 54: 310-312(1965).
- 28) Goodman, G.A., Goodman, S.L. y Gilman, A. **LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA.** 6a. edición. Editorial Médica Panamericana. México, D.F. (1982).
- 29) Gonsel, W.K. and Lachman, L. Comparative evaluation of tablet formulations prepared from conventionally-processed and spray dried lactose. J.Pharm.Sci. 52:178-182(1963).
- 30) Guyot-Hermann, A.M. and Leblanc, D. Drug Develop.Ind.Pharm. 11:551-562(1985).
- 31) Hersey, J.A., Ress, J.E. and Cole, E.T. Density changes in lactose tablets. J.Pharm.Sci. 62:2060-2061(1973).
- 32) Hess, H. Process and dosage form controls: Formulations factors. Drug Develop.Ind.Pharm. 15(6&7):965-974 (1989).
- 33) Hofticer, J.W., O Laughlin, J.C. and Ivey, K.J., Gut. 23:692-695(1982).

- 34) Katdare, A.V. and Bavitz, J.F. A study of the compactability characteristics of an excipients to direct compression. Drug Develop. Ind. Pharm. 13(7):1047-1061(1987).
- 35) Lachman, L., Lieberman, H.A. and Kaning, J. **THE THEORY AND PRACTICE OF INDUSTRIAL PHARMACY.** Capítulos 10 y 11. 2a. Edición., Lea & Febiger Editors., Philadelphia, U.S.A. (1976).
- 36) López, M.G. **ESTUDIO COMPARATIVO DE EXCIPIENTES PARA LA FABRICACION DE TABLETAS POR COMPRESION DIRECTA.** Tesis de Licenciatura, UNAM., México, D.F. (1981).
- 37) MARTINDALE, **THE EXTRA PHARMACOPOEIA.** 29a. edition. Edited by James E.F. Reynolds. The pharmaceutical press editors. London, England (1989).
- 38) Martínez-Pacheco, A., Vila-Jato, J.L. and Gómez-Amoza, J.L. The use of compression force to control the quality of directly compressed phenobarbital formulations. Drug Develop. Ind. Pharm. 13(14):2519-2527 (1989).
- 39) Masilungnan, C.F., Carabba, D.C. and Bohidar, R.N. Application of simplex and statistical analysis for correction of pitting in aqueous film coated tablets. Drug Develop. Ind. Pharm. 17(4):609-615(1991).
- 40) McGurk, J.G., Lendran, D.W. and Potter, C.J. Use of statical experimental design in laboratory scale formulation optimisation and progression to plant scale. Drug Develop. Ind. Pharm. 17(17):2341-2358(1991).
- 41) McKenna, A. and McCafferty, D.F. Effect of particle size on the compactation mechanism and tensile strength of tablets. J. Pharm. Pharmacol. 34:347-351(1982).
- 42) Montgomery, D.C. **DESIGN AND ANALYSIS OF EXPERIMENTS.** Wiley & Sons Eds. New York, U.S.A. (1984).

- 43) Myers, R.H., **RESPONSE SURFACE METHODOLOGY**. Allyn & Bacon Eds. Boston, U.S.A. (1971).
- 44) Obiorah, B.A. and Shotton, E., The effect of waxes, hydrolysed gelatin and moisture on the compression characteristics of paracetamol and phenacetin. J.Pharm.Pharmacol. 28:629-632(1976).
- 45) Pesonen, T., Paronen, P. and Ilkka, J. Dissolution properties of direct compression tablets containing an agglomerated cellulose powder. Drug Develop.Ind.Pharm. 18(2):159-163(1992).
- 46) Raff, A.M., Arambulo, S.A., Perkins, A.J. and Deadorff, D.L., Am.Pharm.Assoc.Sci. 44:290-293(1955).
- 47) Roman, G.F. **ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA DE NAPROXENO SODICO**. Tesis de licenciatura, UNAM. México, D.F. (1977).
- 48) Salpekar, A.M., Freebersyser, S.R. and Robinson, D.A., U.S.A. **PATENT 4 600 579** (1986).
- 49) Schwartz, J.B., Flamholz, J.R. and Press, R.H. Computer optimization of pharmaceutical formulations I. J.Pharm.Sci. 62:1165-1170(1973).
- 50) Scott, G. and Blair, G.W., Pharm.Assoc. 154(3): (1945).
- 51) Shangraw, F.R. Compressed tablets by direct compression., 1a. parte. Pharma News. 2(11):23-35(1991).
- 52) Shangraw, F.R. Compressed tablets by direct compression., 2a. parte. Pharma News. 2(12):25-35(1991).
- 53) Shangraw, F.R. Compressed tablets by direct compression., 3a. parte. Pharma News. 3(2):29-35(1992).

- 54) Shek, E., Ghani, M. and Jones, R.E. J.Pharm.Sci. 69:1135-1142(1980).
- 55) Sheth, B.B., Bandelin, F.J. and Shangraw, R.F. **PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS: TABLETS.** Vol.1, Eds. H.A. Lieberman and L.Lachman, Marcel Dekker Inc. New York, USA(1980).
- 56) Sprowl's, S. **AMERICAN PHARMACY.** 17a. Edición., Philadelphia, U.S.A.
- 57) Sucker, H. The use of optimization techniques in pharmaceutical development. Drug Develop.Ind.Pharm. 15(6&7):1021-1028(1989).
- 58) Thwaites, P.M. Mashadi, A.B. and Moore, W.D. An investigation of the effect of high speed mixing on the mechanical and physical properties of direct compression lactose. Drug Develop.Ind.Pharm. 17(4):503-517(1991).
- 59) Tshimpangila, D., Delattre, L., J.PHARM.BELG. 33:387-389(1978).
- 60) **USP XXII. THE UNITED STATES PHARMACOPEIA, THE NATIONAL FORMULARY.** United states pharmacopeial convention, Inc. U.S.A.(1990).
- 61) Varthalis, S. and Pilpel, N., The action of colloidal silicon dioxide as a glidant for lactose, paracetamol, oxytetracycline and their mixtures. J.Pharm.Pharmacol. 29:37-39(1977).
- 62) Vogel, S.H., U.S.A. **PATENT 4 439 453** (1984).
- 63) Yu, M.C.H., Rubinstein, H.M., Jackson, M.I. and Elsabbagh, M.H. Compaction characterisation of paracetamol and avicel mixtures. Drug Develop.Ind.Pharm. 15(5):801-823(1989).