

53
24.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

**"ESTUDIO COMPARATIVO DE DOS MARCAS DE
CELULOSA MICROCRISTALINA PARA DETERMINAR
SU EQUIVALENCIA EN COMPRESION DIRECTA
DE TABLETAS"**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
CELSO FRANCISCO PEREZ ALVAREZ**

ASESOR: DAR JUAN JOSE DIAZ ESQUIVEL

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

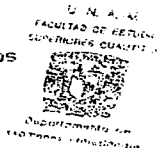
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



DR. JAIME KELLER TORRES
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

Estudio Comparativo de una Marca de Celulosa Microcristalina para Determinar su Equivalencia en Comparación con una de Tabletas.

que presenta ^{el} pasante: Felipe Hernández López Álvarez
con número de cuenta: 6751130-0 para obtener el TITULO de:
Ingeniero Químico en Celulosa.

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuatitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 12 de Mayo de 1997

PRESIDENTE Dr. Juan José Luis Cerviel
VOCAL D.F.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez
SECRETARIO Dr. Rafael López Arellano
PRIMER SUPLENTE M. en C. Arón Hernández Baltazar
SEGUNDO SUPLENTE C.F.H. Enrique Amador González

Agradecimientos

Al director de este trabajo, D.A.R. Juan José Díaz Esquivel, así como también a la Dra. Raquel López Arellano -coasesora general-, por el apoyo incondicional de ambos, paciencia y comprensión.

A los Laboratorios de Microscopía electrónica (Dr. Eliseo Hernández Baumgarten y T. Rofolfo) y de Difracción rayos-X (Ing. Marco Antonio Leyva Ramírez), ambos en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM, por su colaboración en la parte analítica de este trabajo.

Al M. en C. Armando Cervantes Sandoval (Facultad de Estudios Superiores Zaragoza-UNAM) por su coasesoría en la parte estadística.

A los profesores M. en C. Efrén Hernández Baltazar, D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez y Q.F.B. Enrique Amador González, por el trabajo de revisión.

Y a las personas que de una u otra forma estuvieron involucradas en el desarrollo del presente trabajo: Graciela y Bertha por su ayuda y colaboración, Leticia, Q.F.B. Luis Estrada (Laboratorios Sanofi- Winthrop) por su apoyo instrumental en las determinaciones de dureza a los comprimidos; Ing. Carlos Gamboa (Electroquímica Mexicana) por su apoyo bibliográfico y en cuanto a materias primas; Q.F.B. Enrique Amador, por su ayuda bibliográfica; y Q.F.B. Jacobo Garibay, por su apoyo experimental en la parte de microscopía electrónica.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN

1.1. LA COMPRESIÓN DIRECTA DE COMPRIMIDOS. Historia, ventajas y desventajas	2
1.2. Excipientes para compresión directa de tabletas	8
1.2.1. Aglutinantes-diluyentes	14
1.2.2. Desintegrantes	19
1.2.3. Lubricantes y promotores de flujo	21

2. COMPRESIÓN DIRECTA DE TABLETAS CON CELULOSA MICROCRISTALINA

2.1. Naturaleza	25
2.2. Propiedades fisicoquímicas	29
2.3. Propiedades farmacéuticas	32
2.3.1. Deformación plástica	32
2.3.2. Efecto de la humedad sobre la compactación	34
2.3.3. Interacción con los principios activos de carácter fragmentativo	35
2.3.4. Fluidéz	37
2.3.5. Interacción con los lubricantes y promotores de flujo	37
2.3.6. Desintegración	39
2.4. Grados y usos de la celulosa microcristalina	41
2.5. Propiedades comparativas entre marcas	43

3. OBJETIVOS

4. METODOLOGÍA

4.1. Diseño experimental	49
4.2. Material	53
4.3. Equipo, instrumentos y accesorios	53
4.3.1. Equipo	53
4.3.2. Instrumentos	54
4.3.3. Accesorios	54
4.4. Evaluaciones a materias primas	54
4.4.1. Determinación del tamaño de partícula	54
4.4.2. Humedad	57
4.4.3. Difracción de polvos por rayos-x	57

4.4.4. Microscopia de barrido electrónico.	57
4.5. Evaluaciones a materias primas y mezclas de polvos.	58
4.5.1. Velocidad de flujo dinámica.	58
4.5.2. Velocidad de flujo estática y ángulo de reposo dinámico.	58
4.5.3. Ángulo de reposo estático.	60
4.5.4. Densidades aparente y consolidada, y cinética de consolidación.	59
4.6. Mezclado de los polvos previo a la compresión	61
4.7. Compresión	62
4.8. Evaluaciones a comprimidos.	62
4.8.1. Diámetro y espesor.	63
4.8.2. Friabilidad.	63
4.8.3. Dureza.	63
4.8.4. Tiempo de desintegración.	63

5. RESULTADOS Y ANÁLISIS

5.1. Caracterización de las dos marcas de celulosa microcristalina	64
5.1.1. Fluidéz y consolidación.	64
5.1.2. Micromerítica.	69
5.1.3. Microscopia de barrido electrónico.	70
5.1.4. Difracción de polvos por rayos-x	73
5.1.5. Contenido de humedad.	75
5.2. Evaluación de mezclas de polvos.	78
5.2.1. Efecto de la marca de celulosa microcristalina.	79
5.2.2. Efecto de la concentración de celulosa microcristalina.	82
5.3. Evaluaciones a comprimidos.	86
5.3.1. Efecto de la marca de celulosa microcristalina.	86
5.3.2. Efecto de la concentración de celulosa microcristalina.	87
5.3.1. Efecto de la fuerza de compresión	88
5.3.2. Efecto del tiempo de compresión	88
5.4. Modelación.	92
5.4.1. Velocidad de flujo de mezclas de polvos.	94
5.4.2. Porosidad interpartícula de mezclas de polvos.	96
5.4.3. Constante de consolidación de mezclas de polvos	98
5.4.4. Dureza de los comprimidos	100
5.4.5. Friabilidad de los comprimidos	103

5.4.6. Desintegración de los comprimidos	105
5.4.7. Espesor de los comprimidos	105
6. CONCLUSIONES	109
ANEXO I. Resultados para materias primas	111
ANEXO II. Resultados de cinética de consolidación para materias primas	124
ANEXO III. Resultados para mezclas de polvos	126
ANEXO IV. Resultados de cinética de consolidación para mezclas de polvos	129
ANEXO V. Resultados para comprimidos	133
REFERENCIAS	135

Índice de Tablas

1-I	Compresibilidad y compactabilidad de los cristales en acuerdo a su tipo de deformación	11
1-II	Propiedades mecánicas de diversos tipos de cristales	12
2-I	Especificaciones farmacopeicas de la celulosa microcristalina (C.M.C.)	30
2-II	Especificaciones típicas de la C.M.C.	31
2-III	Análisis de tamaño de partícula de los diferentes grados de C.M.C.	31
2-IV	Tiempo de desintegración y expansión máxima de comprimidos conteniendo C.M.C.	40
2-V	Especificaciones de los grados PH de C.M.C.	41
2-VI	Especificaciones de los grados RC/CL de C.M.C.	42
4-I	Matriz experimental para el diseño factorial 2 ⁴	50
4-II	Esquematización del plan de experimentos	51
4-III	Condiciones de fabricación de las 4 repeticiones experimentales	51
5-I	Propiedades con diferencias significativas entre las dos marcas de C.M.C.	64
5-II	Diámetros promedio geométrico, volumétrico y volumen-superficie para las dos marcas de C.M.C.	69
5-III	Contenido de humedad para ambas marcas de C.M.C.	75
5-IV	Propiedades de mezclas de polvos con diferencias significativas en cuanto a la marca de C.M.C.	79
5-V	Propiedades de mezclas de polvos con diferencias significativas en cuanto a la concentración de C.M.C.	83
5-VI	Propiedades consolidativas de mezclas de polvos en función del porcentaje de C.M.C.	84
5-VII	Propiedades de comprimidos con diferencias significativas en cuanto a la concentración de C.M.C.	87
5-VIII	Propiedades de comprimidos con diferencias significativas en cuanto a la fuerza de compresión	88
5-IX	Espesor de los comprimidos en función del tiempo de compresión	89
5-X	Recapitulación de los resultados de modelación	93

Índice de Figuras

1.1. Comparación de los procesos de fabricación de comprimidos	5
1.2. Compresibilidad de aglutinantes-diluyentes de compresión directa	18
1.3. Distribución de fuerzas en un sistema de compresión simple	21
2.1. Fórmula química estructural de la celulosa	26
2.2. Proceso de obtención de la celulosa microcristalina (C.M.C.)	28
2.3. Índice de formación de enlaces en función de la porosidad de compactos de C.M.C.	33
2.4. Módulo elástico en función del contenido de agua para compactos de C.M.C.	35
2.5. Relación entre la dureza tensil de comprimidos y la fracción de masa de C.M.C.	36
2.6. Dureza de comprimidos de C.M.C. en función de la concentración de lubricante	38
2.7. Causas de variación de calidad en las distintas procedencias de C.M.C.	45
4.1. Diámetro de Martin para la evaluación de la distribución de tamaño de partícula	55
4.2. Representación de la distribución normalizada de tamaño de partícula	56
4.3. Representación de la medición del ángulo de reposo	59
4.4. Representación de la determinación de la cinética de consolidación	60
4.5. Representación del sistema de compresión	62
5.1. Cinética de consolidación de ambas marcas de C.M.C.	67
5.2. Gráfico normalizado de cinética de consolidación de ambas marcas de C.M.C.	68
5.3. Distribución de tamaño de partícula de ambas marcas de C.M.C.	69
5.4. Partículas de <i>Avicel</i> fotografiadas por microscopía de barrido electrónico. 100 x 1	71
5.5. Partículas de <i>taiwanesa</i> fotografiadas por microscopía de barrido electrónico. 100 x 1	71
5.6. Partículas de <i>Avicel</i> fotografiadas por microscopía de barrido electrónico. 450 x 1	71
5.7. Partículas de <i>taiwanesa</i> fotografiadas por microscopía de barrido electrónico. 450 x 1	71
5.8. Partículas de <i>Avicel</i> fotografiadas por microscopía de barrido electrónico. 1000 x 1	72
5.9. Partículas de <i>taiwanesa</i> fotografiadas por microscopía de barrido electrónico. 1000 x 1	72
5.10. Partículas de <i>Avicel</i> fotografiadas por microscopía de barrido electrónico. 2000 x 1	72
5.11. Partículas de <i>taiwanesa</i> fotografiadas por microscopía de barrido electrónico. 2000 x 1	72
5.12. Patrón de difracción de polvos por rayos-x para <i>Avicel</i>	74
5.13. Patrón de difracción de polvos por rayos-x para <i>taiwanesa</i>	74
5.14. Gráfico normalizado de cinética de consolidación para mezclas de polvos	82
5.15. Gráfico normalizado de cinética de consolidación para mezclas de polvos	85
5.16. Modelo para la velocidad de flujo de mezclas de polvos	95
5.17. Aleatoriedad de la distribución de residuales para velocidad de flujo	95

5.18. Aproximación a la normalidad de la distribución de residuales para velocidad de flujo...	96
5.19. Modelo para la porosidad interpartícula de mezclas de polvos.....	97
5.20. Ajuste entre los valores de porosidad interpartícula predichos por el modelo y los observados experimentalmente, y aleatoridad de los residuales	97
5.21. Aproximación a la normalidad de la distribución de residuales para porosidad	98
5.22. Modelo para la constante de consolidación de mezclas de polvos.....	99
5.23. Ajuste entre los valores de constante de consolidación predichos por el modelo y los observados experimentalmente, y aleatoridad de los residuales.....	99
5.24. Aproximación a la normalidad de la distribución de residuales para Cte. consolidación	100
5.25. Superficie de respuesta para a dureza de los comprimidos.....	101
5.26. Modelos para la dureza de los comprimidos	101
5.27. Ajuste entre los valores de dureza predichos por el modelo y los experimentales.....	102
5.28. Aleatoridad de los residuales de dureza	102
5.29. Aproximación a la normalidad de la distribución de residuales para dureza.....	103
5.30. Modelo para la friabilidad de los comprimidos.....	104
5.31. Aleatoridad de los residuales de friabilidad	104
5.32. Aproximación a la normalidad de la distribución de residuales para friabilidad.....	105
5.33. Superficie de respuesta para el espesor de los comprimidos.....	106
5.34. Superficie de respuesta para el espesor de los comprimidos.....	106
5.35. Superficie de respuesta para el espesor de los comprimidos.....	107
5.36. Ajuste entre los valores de espesor predichos por el modelo y los observados experimentalmente, y aleatoridad de los residuales.....	107
5.37. Aproximación a la normalidad de la distribución de residuales para espesor	108

Lista de abreviaturas y símbolos

μm	micrómetro ($= 10^{-6}\text{ m}$)
nm	nanómetro ($= 10^{-9}\text{ m}$)
SCU	unidades Strong-Cobb
CPS	centipoisse ($= 10^{-2}\text{ poisse}$)
Mpa	megapascal ($= 10^6\text{ pascal}$)
KN	kilonewton ($= 10^3\text{ newton}$)
C.M.C.	celulosa microcristalina
ANOVA	análisis de varianza
SC	sumatoria de cuadrados
CM	cuadrado medio
GL	grados de libertad
CV	coeficiente de variación
r^2	coeficiente de correlación
X_1	factor 1 (marca de celulosa microcristalina)
X_2	factor 2 (porcentaje de celulosa microcristalina)
X_3	factor 3 (fuerza de compresión)
X_4	factor 4 (tiempo de compresión)
P_{17}	constante de cinética de consolidación de mezclas de polvos
P_{19}	velocidad de flujo de mezclas de polvos
P_{23}	porosidad interpartícula de mezclas de polvos
Y_1	dureza radial de los comprimidos
Y_2	friabilidad de los comprimidos
Y_3	tiempo de desintegración de los comprimidos
Y_4	espesor de los comprimidos

INTRODUCCIÓN

En los inicios de la farmacia industrial, las consideraciones principales en el desarrollo de una forma farmacéutica eran la facilidad de manufactura, el sabor o "palatabilidad" y la "elegancia farmacéutica". Los criterios de estabilidad de los fármacos estaban dictados por cambios físicos como decoloración, sedimentación, etc., y fue hasta mediados de este siglo que cobraron importancia la cinética química y los mecanismos de reacción como enfoques objetivos de la estabilidad de los medicamentos.

El otro concepto fundamental de la farmacia moderna, la biodisponibilidad, sobrevino en la década de los sesentas, sustentado por el desarrollo de instrumentos analíticos que permitieron efectuar mediciones sanguíneas de fármacos potentes administrados en dosis muy bajas.

La ciencia farmacéutica moderna ha sido impulsada por un extenso desarrollo industrial, que también ha obligado a las empresas a minimizar el desperdicio de recursos con el fin de hacer rentables sus esfuerzos innovadores. El desarrollo tecnológico de nuevos productos farmacéuticos está conformado por dos categorías básicas de investigación: los estudios de preformulación y formulación. La preformulación, en su sentido más amplio, comprende la preparación una sustancia farmacológicamente activa de manera que sea útil para su administración en seres humanos. La formulación tiene por objeto brindar un sistema de liberación o forma farmacéutica manufacturable, estable y biodisponible.

En concordancia con las directrices de investigación actuales, el presente trabajo se centra en la etapa formulativa relacionada con los comprimidos (formas farmacéuticas elaboradas mediante un proceso de compresión), al encontrarse ya reportados en la bibliografía los estudios preformulativos (propiedades fisicoquímicas, compatibilidad, etc.) de los materiales usados.

1. COMPRESIÓN DIRECTA DE TABLETAS

1.1. HISTORIA, VENTAJAS Y DESVENTAJAS.

Los comprimidos nacieron como sistemas terapéuticos a fines del siglo XIX, con el desarrollo de la farmacia industrial. En 1843 William Brockedon obtuvo en Inglaterra la primera patente para fabricar tabletas por compresión. Sin embargo, este personaje no era farmacéutico, y el proceso estaba destinado a comprimir plomo para la manufactura de lápices. En 1878 los estadounidenses S.M. Burroughs y H.S. Wellcome usaron por primera vez el término *tableta*, y en 1881 registraron la marca *tabloides*. Fue hasta 1903 que Allen y Hanbury's desarrollaron el prototipo de la tableteadora rotativa moderna⁽¹⁾.

En la segunda edición de la *Medicamenta* italiana, publicada en 1917, se hace referencia a los tabloides o comprimidos, forma farmacéutica "...importada de América hace poco más de veinte años, se ha extendido mucho en la actualidad. Al principio se reservaba para unas pocas sales, pero después, poco a poco, se ha aplicado a una infinidad de sustancias."⁽²⁾.

Muy pronto se reconocieron las enormes perspectivas de esta forma farmacéutica: a la comodidad del sistema de administración añadieron la ventaja de corregir el sabor desagradable de muchos medicamentos, y de que éstos quedaran dosificados de un modo casi perfecto en cada "pastilla".

Los procedimientos de fabricación de tabletas se describían a principios de este siglo de la manera siguiente: "... En la preparación se procede comprimiendo directamente el producto, o bien añadiendo al medicamento, o en su caso, al excipiente -que casi siempre es sacarosa o lactosa- sustancias conglomerantes o aglutinantes, tales como gelatina, grasas animales o vegetales, etc.; amasando luego bien, dando a la masa una forma granular homogénea, y comprimiéndola después de seca."⁽²⁾.

En 1875, J. Dunton patentó un proceso para la preparación de polvos previa a la compresión, y en 1887 C. Killgore descubrió que la incorporación de almidón en las tabletas mejoraba enormemente su desintegración. El recubrimiento con azúcar de tabletas y píldoras fue un proceso que los

farmacéuticos aprendieron de los confiteros, quienes lo han practicado desde la Edad Media⁽¹⁾.

En efecto, la conveniencia de su administración, su fácil manipulación, su capacidad para proveer una dosis unitaria y exacta, así como su costo relativamente bajo, respaldado por una veloz producción, son los elementos responsables de que para el año de 1963 los comprimidos pasaran a representar el 46% de las formulaciones del *Código Farmacéutico Inglés*, en comparación a la única descripción en 1932 de una preparación consistente en una tableta moldeada⁽¹⁾. Es notorio al contemplar esta estadística que sus exigencias tecnológicas de fabricación no hicieron a los comprimidos asequibles como una opción terapéutica firme hasta la mitad del presente siglo, cuando se contó con el impulso de grandes capitales industriales, generadores de los recursos económicos necesarios y precisados, a su vez, de sistemas productivos rápidos y eficientes. Por otra parte, aunque muy desafortunado, es evidente el papel que jugaron las dos guerras mundiales como motores de la fabricación de medicamentos a gran escala.

Con el correr de este siglo, la tecnología farmacéutica no ha sido, pues, la excepción de un vertiginoso desarrollo tecnológico, el cual ha revolucionado todos los aspectos de la cultura. Además de las expectativas de calidad deseables en cualquier clase de artículo de consumo, la industria farmacéutica a puesto también a prueba la capacidad de las organizaciones para crear unas condiciones de fabricación extremadamente higiénicas, así como para garantizar una exactitud y precisión máximas en la dosis prescrita.

Desde las primeras descripciones farmacéuticas relacionadas, al menos fue contemplada la compresión directa como método de fabricación de comprimidos⁽²⁾. Esta simplificación lógica del proceso de fabricación nació con el concepto mismo de la tableta. Sin embargo, la gran dificultad que presentan la gran mayoría de los fármacos para comprimirse, la carencia de excipientes adecuados, y el insuficiente desarrollo tecnológico, hicieron de la compresión directa un método utópico, casi nunca utilizable en la práctica.

No obstante, las tradicionales ventajas industriales de los comprimidos se han visto multiplicadas en los casos en que los ingredientes han sido capaces de

comprimirse directamente –ahorros en tiempo, mano de obra y capital–, al requerirse sólo dos o tres pasos en comparación a los ocho o nueve del proceso de granulación húmeda. Se necesitan menos instalaciones, equipo, energía, y los costos de producción también se abaratan por emplear un menor número de horas-hombre por lote de producción. Este proceso reducido origina, por otra parte, menores probabilidades de contaminación (especialmente contaminación cruzada) y asegura una prolongada estabilidad física y química del medicamento, al ser comprimidos los materiales en ausencia de humedad, y sin cambios previos en su constitución⁽³⁾. También facilita el cumplimiento con las *GMP's (Good Manufacturing Practices)*, además de constituir una mejor perspectiva terapéutica, ya que al prescindirse de la granulación se propicia una desintegración más efectiva, minimizando las variaciones en los tiempos de disolución del fármaco⁽³⁾. En la figura 1.1 se muestra un esquema comparativo de los distintos procesos de manufactura de comprimidos.

La compresión directa de tabletas permite obtener sistemas terapéuticos más eficaces y precisos. Sin embargo, aún en la actualidad, resulta un método muy difícilmente aplicable en el caso de un gran número de fármacos. Las razones son, al margen de la naturaleza poco compresible de éstos, el elevado costo de los excipientes que se han diseñado para tal fin, y la marcada sensibilidad de este método de fabricación a la calidad de las materias primas⁽³⁾.

El desarrollo de la compresión directa ha dependido de la concepción de excipientes (y en muchos casos también de fármacos) con altas propiedades cohesivas y de fluidez intrínsecas, ostentando todos ellos precios elevados en relación a los excipientes de granulación húmeda. Por otra parte, al ser comprimidos los materiales en su "estado natural", las variaciones en sus propiedades físicas cobran una importancia extraordinaria sobre la eficacia del proceso, lo cual induce a un control muy riguroso sobre la calidad de las materias primas, y tal vez una menor velocidad de tableteo en condiciones difíciles.

Finalmente, la naturaleza muy poco compresible del fármaco, o la necesidad de formularlo en dosis muy altas (más del 50% en peso de la tableta⁷), excluyen definitivamente a la compresión directa⁽⁵⁾.

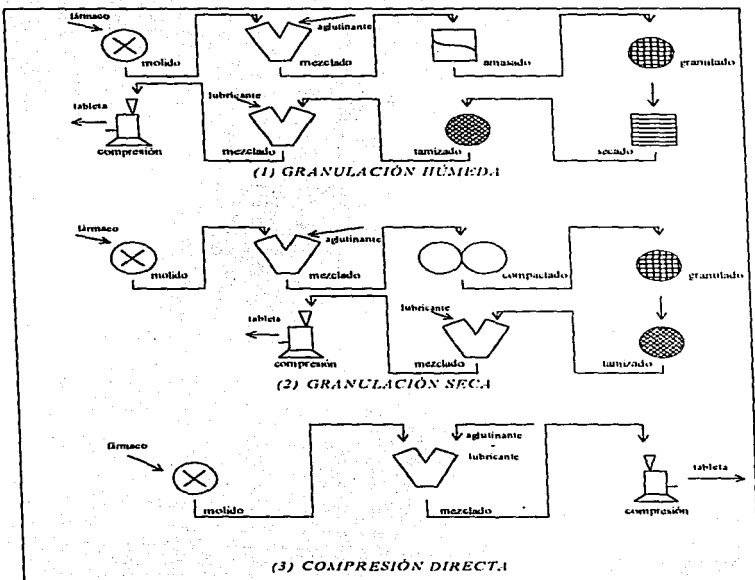


Figura 1.1 Comparación de los 3 procesos de fabricación de comprimidos⁽⁴⁾.

⁷ empleando un aglutinante efectivo, sería posible comprimir directamente del 80 al 85% de un fármaco aceptablemente cohesivo⁽⁶⁾.

En particular, las formulaciones de compresión directa no han resultado satisfactorias en cuanto a problemas industriales como "pegado", "picado" y "astillado" de los comprimidos⁽⁶⁾.

Con el fin de solventar estos inconvenientes, frecuentemente se ha modificado la textura de los polvos para producir una entidad física distinta: el gránulo. Este proceso —la granulación, que puede efectuarse por vía húmeda o seca, siendo la primera la más usual—, tiene cuatro cometidos básicos⁽⁷⁾:

1. impartir a los polvos un flujo libre y constante, incrementando su tamaño y esfericidad.
2. aumentar la compactabilidad de los polvos, favoreciendo un máximo contacto entre el aglutinante y el fármaco.
3. asegurar una uniformidad de contenido en la tableta formada, gracias a la equiparación entre las distintas densidades de los polvos al condensarlos en gránulos.
4. mejorar la disolución de fármacos hidrofóbicos, incorporando estrechamente entre sus partículas un acarreador hidrofílico que facilita su humectación.

La granulación ha mostrado una incuestionable capacidad para producir tabletas satisfactorias en términos de los anteriores puntos, si bien mediante un "derroche" de operaciones unitarias, que multiplican las variables, los controles al producto intermedio y la dificultad de validar el conjunto del proceso (viscosidad y temperatura de la solución granulante, sistema y velocidad de adición de la solución granulante, sistema y tiempo de amasado, condiciones de los ciclos de secado, etc.)⁽⁷⁾.

La validación de procesos tiene la finalidad de eliminar completamente los controles a los productos intermedios para reducir los costos de fabricación, manteniendo adecuados estándares de calidad. La primera e indispensable condición es una absoluta garantía de calidad en todas las materias primas, difícil de conseguir en países sin desarrollo farmacéutico de alto nivel², en

² México es, detrás de Brasil, la segunda potencia farmacéutica de Latinoamérica, con una producción de 10,025 millones de dólares de mercado anual para el año 2000 (frente a los 33,500 estimados para Estados Unidos, con una población actual cercana a los 300 millones). Es considerada una nación en vías de desarrollo farmacéutico. Aunque su nivel tecnológico es alto, y las compañías locales gozan de una posición fuerte en el mercado local, las Buenas Prácticas de Manufactura están deficientemente implantadas⁽⁸⁾.

donde muchas de tales materias primas son productos de importación de los que no es raro el desconocimiento de su procedencia. Es por ello que, paradójicamente, pudiera resultar más embarazosa la validación un proceso de compresión directa que uno de granulación húmeda.

La enmienda de 1962 de la *FDA (Food, Drug and Cosmetic Act)*, a raíz de casos de toxicidad, impuso fuertes restricciones a la expansión de fármacos y de formas farmacéuticas, dando una orientación más conservadora a la investigación en estos campos. De manera que, quizá por razones de tiempo y dinero, muchos profesionistas han prescindido sistemáticamente de los excipientes nuevos, no suficientemente probados, para formular sus medicamentos. Esto ha llevado, también, a que la compresión directa sea principalmente aplicada por empresas no innovadoras, dado que las propiedades físicas de las sustancias activas, y de los que en un principio fueron nuevos excipientes, resultan ser mucho mejor conocidas después del plazo de expiración de las patentes⁽⁷⁾.

A pesar a las anteriores limitantes, la compresión directa de tabletas se ha convertido en un proceso más ampliamente usado en Estados Unidos que en Europa; sin embargo, la exigencia de que las formulaciones de medicamentos sean compatibles internacionalmente favorece a la granulación, pues su sola elección subsana dificultades de transferencia de procesos que tal vez fuera demasiado complicado resolver por otros medios en tiempos limitados.

Atendiendo a su capacidad como método de fabricación, y a las bases potenciales con que se cuenta para su desarrollo, parece muy probable que la compresión directa pase en un futuro cercano a ser la alternativa más extendida para la manufactura de tabletas. Este avance se dará en la medida en que se disponga de una mayor infraestructura tecnológica, cuyas bases, aunque ya establecidas, no son todavía asequibles en muchas zonas geográficas; y, finalmente, en que el interés de los profesionales en resolver las dificultades técnicas de la compresión halle otras perspectivas además de la granulación para garantizar la eficacia de los procesos y de los productos.

1.2. EXCIPIENTES PARA COMPRESIÓN DIRECTA DE TABLETAS.

La selección de excipientes es la base una conciliación entre la eficacia terapéutica y la optimización desde una perspectiva industrial de las formulaciones de compresión directa. Desde el punto de vista de la biodisponibilidad, es vital la seguridad de un contenido uniforme de principio activo tableta a tableta, con disolución dentro de los márgenes establecidos, y una prolongada estabilidad. Desde el punto de vista industrial, se requiere una maximización de la dureza de la tableta sin la aplicación de excesivas fuerzas de compresión (detrimentales para disolución, aspecto del comprimido y para la durabilidad del equipo); el empleo de la mayor proporción posible de excipientes simples (en función de los costos); y una reproducibilidad lote a lote⁽³⁾.

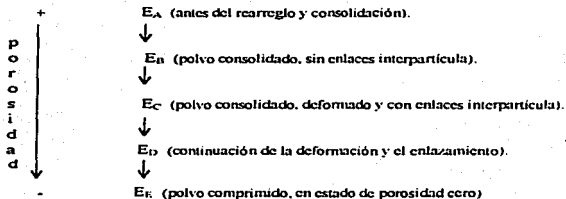
Los excipientes especialmente desarrollados para compresión directa de tabletas son derivados químicos no reactivos, que funcionan simultáneamente como aglutinantes y diluyentes. Consisten en aglomerados cristalinos fabricados por procesos de cristalización o de secado al spray, lográndose una deformación plástica, similar a la de los gránulos⁽³⁾. Se trata de que doten a la tableta de una cohesividad tal, que permitan prescindir de la granulación. Sin embargo, las mezclas de estos productos con principios activos no son capaces de alcanzar una compresibilidad ideal, y la frecuente necesidad de mantener un equilibrio entre costo y eficiencia conduce a la búsqueda de asociaciones ventajosas.

Una vez que una formulación de compresión directa ha sido capaz de asegurar una adecuada estabilidad química, y una correcta disolución del principio activo, la combinación de las propiedades de los excipientes debe resolver tres problemas esenciales: compresibilidad, fluidez y lubricación. Además, debe poseer la capacidad de brindar formulaciones reproducibles *lote a lote*, sin lo cual la compresión directa en alta escala es prácticamente imposible⁽³⁾.

La formación de un compacto a partir de un polvo ocurre en varias etapas: rearreglo de las partículas, deformación elástica, deformación plástica y, finalmente, fragmentación. La importancia relativa de cada una de estas fases es variable dependiendo de la naturaleza del polvo. Se denomina

compresibilidad a la capacidad de un polvo para reducir su volumen, medida de la cual es la dureza del compacto en respuesta a incrementos progresivos en la fuerza de compresión⁽¹⁰⁾, o bien la relación entre la fuerza de compresión y la permeabilidad al aire del compacto⁽¹¹⁾.

En general, la compresión y compactación de un lecho de polvos es descrita mediante los siguientes estados de porosidad⁽¹²⁾:



La reordenación de las partículas ocurre en tal forma que éstas ocupan la mayor parte de los espacios vacíos interpartícula. Puesto que las fuerzas que normalmente actúan en las primeras fases del proceso de compresión son débiles, únicamente se producirá el llenado de los espacios vacíos de mayor tamaño. La consecuencia más importante de esta reordenación es un fuerte incremento en el valor de la densidad aparente del producto. El desplazamiento de las partículas hacia los espacios vacíos más pequeños sólo es posible por la aplicación de fuerzas considerables, por lo que se producirá en forma simultánea a la deformación de las partículas. Dada la falta de homogeneidad en la transmisión de fuerzas en el interior del comprimido, todos los eventos comentados se dan en una secuencia traslapada⁽¹³⁾.

Como resultado de la reducción de volumen, se forman uniones entre las superficies sólidas, las cuales pueden ser de diversos tipos^(13,14): (1) puentes sólidos formados por la fusión superficial de los polvos, debida al incremento

de la temperatura que se observa durante el proceso de compresión; (2) fuerzas atractivas intermoleculares (enlaces de hidrógeno, atracciones electrostáticas, fuerzas de van der Waals); y (3) entrapamientos mecánicos, dependientes de la forma de las partículas, los cuales implican fuerzas elevadas para la formación del comprimido, que presumiblemente será poco denso, con elevada friabilidad y tiempos de desintegración prolongados. Se denomina *compactabilidad*¹ a la capacidad de un polvo para formar tabletas cohesivas, medida de la cual es la máxima dureza posible del compacto al acercarse al infinito la fuerza de compresión^(10,13). La compresibilidad y la compactabilidad son dos términos interrelacionados, pues la primera conduce a un aumento en el área disponible para la formación de uniones entre las partículas⁽¹¹⁾.

La capacidad de una sustancia destinada a la compresión para formar tabletas satisfactorias, depende de su elevada deformación plástica durante la compresión, y de su mínima recuperación elástica durante la descompresión^(10,14). En este sentido, el material se acercaría a la idealidad si sus cristales presentaran las siguientes características⁽¹⁶⁾:

1. *una baja elasticidad*: aumentando la presión sobre una sustancia no compresible, se obtiene una deformación elástica. Estos cristales presentan pequeñas superficies de contacto. Las uniones en frío formadas por ellos se rompen tan pronto como falta la presión, porque el cristal tiende a retomar su forma primitiva, dando lugar a comprimidos porosos y poco resistentes.

Por el contrario, la presión sobre los productos compresibles produce un desplazamiento plástico de los cristales. Las uniones son más numerosas, y las superficies de contacto más amplias. La deformación plástica determina una disminución de la presión en el seno cristalino, de manera que la tendencia a la expansión es más débil cuando la compresión cesa, lo que deja intactas mayor número de uniones, y da lugar a comprimidos densos y duros.

La mayor eficiencia en cuanto a la generación de superficies disponibles para el contacto entre las partículas ocurre cuando el mecanismo principal de reducción de volumen es la fragmentación. En este caso, la cohesividad es

¹ Hay notables variaciones en los significados que suelen darse a los términos compresibilidad y compactabilidad. Con frecuencia se emplea el primero para referirse indistintamente a las dos propiedades.

limitada básicamente por la magnitud de las fuerzas intermoleculares. A partir de la tabla 1-I, se deduce que en un aglutinante sería adecuada la combinación de una deformación plástica y un cierto grado de fragmentación en sus cristales.

Parámetro	Tipo de deformación	
	Plástica	Fractura
Compresibilidad	Alta	Baja
Compactabilidad	Baja	Alta

Tabla 1-I Compresibilidad y compactabilidad de los cristales en acuerdo a su tipo de deformación⁽¹⁾.

2. *una elevada frecuencia de defectos intracristalinos*: las imperfecciones de la red cristalina permiten la dislocación de los planos cristalinos bajo el efecto de la presión, lo que provoca el deslizamiento de los fragmentos. La suma de las modificaciones bajo forma de deslizamiento de los planos cristalinos de un producto está en función directa de la densidad de dislocación por unidad de volumen del cristal. En la tabla 1-II se muestran las propiedades mecánicas en relación a la naturaleza de los cristales.

3. *una red cristalina móvil en todo sentido*: si, en el momento del deslizamiento, un solo eje cristalino es predominante, la amplitud y dirección del movimiento son limitados; si no, el movimiento puede hacerse en todas direcciones, según las circunstancias.

4. *un reducido tamaño y una forma irregular*: dando por resultado una elevada área superficial disponible para formar uniones.

Las mencionadas propiedades deseables, en ocasiones se contraponen a la fluidez de los polvos, que idealmente semejaría el flujo de un líquido, es decir, sería libre y constante. La fluidez es un factor crucial en las etapas de:

(1) llenado de la matriz de la tableteadora, que determina —sobre la base de un

mezclado homogéneo entre los componentes de la fórmula— la uniformidad de contenido de principio activo *comprimido a comprimido*; y (2) rearreglo de las partículas en los estados iniciales de la fuerza compresiva ejercida por los punzones, que se relaciona con la formación de un compacto denso, sin fisuras internas.

<i>Tipo de cristal</i>	<i>Defectos de la red</i>	<i>Propiedades mecánicas</i>
Cristal ideal	Ninguno	Muy duro; plasticidad pequeña o nula
Fribrilar	Una aproximación al cristal sin defectos	Dureza igual al valor teórico
Cristal real (monocristal)	Pocas dislocaciones, sin interacciones entre los defectos de la red	Muy plástico o blando; como el acero sin templar
Cristal real (cristal mixto)	Muchas dislocaciones	Muy duro y frágil; como acero templado o cerámica

Tabla I-II Propiedades mecánicas de diversos tipos de cristales⁽¹⁵⁾.

La fluidez de un polvo está comprometida con las siguientes variables⁽¹⁷⁾:

1. *porosidad interpartícula*: es un indicativo de la amplitud de espacio interpartícula existente en un cúmulo de polvo. Dicho espacio puede ser originado por la dificultad del polvo para deslizarse. Sin embargo, al igual que el valor absoluto de porosidad, (el cual depende por completo de la densidad aparente del polvo⁽¹⁸⁾), es importante la cualidad de una veloz acomodamiento de las partículas, que facilite la formación de una tableta densa.

2. *estructura atómica*: determina tanto la configuración de la celda cristalina, como la naturaleza de las uniones intermoleculares entre las partículas.

3. *forma*: las partículas con formas asimétricas e irregularidades en su superficie, presentan una mayor resistencia al deslizamiento.

4. *tamaño de partícula y repartición granulométrica*: un reducido tamaño de partícula se traduce en un incremento del área superficial disponible para formar interacciones electrostáticas, que conducen a la aglomeración entre las partículas, impidiendo su libre flujo. Por otra parte, una fluctuación acusada de tamaños de partícula motiva un efecto deslizante por parte de las partículas más pequeñas, al reducir éstas la formación de contactos físicos entre las porciones restantes, además de proveer empaquetamientos más compactos, ocasionados por su acomodo en los espacios dejados por las partículas más grandes⁽¹⁸⁾.

5. *humedad*: el contenido de humedad, tiene un efecto bifásico sobre el flujo de los polvos; en general, un moderado porcentaje (a partir de 0.5%) minimiza las atracciones electrostáticas; porcentajes mayores a 4% conducen al apelmazamiento de los polvos por la formación de micropuentes líquidos y tensiones superficiales entre las partículas⁽¹⁹⁾.

6. *electricidad estática*: se da en casi todos los sistemas particulados, ya sea como resultado de la fricción interparticular, o a través de la generación de potenciales de contacto por transferencia de electrones. Se traduce en la adhesión entre las partículas y en la generación de aglomerados. A medida que disminuye la rugosidad de las partículas, las fuerzas electrostáticas cobran mayor importancia, pues existen mayores superficies de contacto disponibles para las atracciones intermoleculares. El efecto de las fuerzas electrostáticas es infimo comparado con el peso específico de los materiales granulados, pero muy considerable en el caso de formulaciones de compresión directa, sobre todo cuando éstas contienen materiales no conductivos, los cuales tienden a la acumulación de cargas⁽²⁰⁾.

En conjunto, se podría enumerar la totalidad de propiedades ideales de un excipiente de compresión directa⁽²¹⁾:

1. Tener una alta fluidez intrínseca.
2. Tener una alta compresibilidad.
3. Ser inerte fisiológicamente.
4. Ser compatible con todos los tipos de ingredientes activos.
5. Tener estabilidad química y física ante el envejecimiento, aire, humedad y calor.

6. Poseer un alto potencial de dilución (porcentaje máximo de principio activo que el excipiente es capaz de comprimir funcionalmente).
7. Ser inodoro e insípido.
8. Permitir una distribución homogénea de colorantes.
9. Ser relativamente barato.
10. Brindar una buena palatabilidad (tabletas masticables).
11. No interferir con la biodisponibilidad de los ingredientes activos.
12. Tener un rango de tamaño de partícula equivalente al de la mayoría de los principios activos.*
13. Tener capacidad de reproceso sin pérdida de fluidez ni de compresibilidad.
14. Mantener un buen perfil fuerza de compresión vs. dureza de la tableta formada.

A las características mencionadas habría que añadir una forzosa hidrosolubilidad en el caso de tabletas reactivas de diagnóstico⁽³⁾. La mayoría de los excipientes de tabletas clásicos han sido modificados en uno u otro modo para tratar de obtener las propiedades citadas. Los grados de éxito han sido variables, pero en ningún caso completos.

1.2.1. Aglutinantes-diluyentes.

Lactosa^(2,3,5,7,8,14,16,19)

La principal ventaja de los diversos grados de lactosa es su bajo costo. La lactosa *spray-dried* es el más antiguo excipiente de compresión directa, y el más extensamente usado. Consiste en una mezcla de grandes cristales monoclinicos de α -lactosa monohidratada y aglomerados cristalinos esféricos más pequeños unidos entre si por material amorfo (aproximadamente 8%). Bajo la compresión sufre fragmentación y, en menor grado, deformación plástica. Tiene propiedades medianamente cohesivas (debidas principalmente a fuerzas

* Este atributo reduce las posibilidades de *demezclado*, originado por tiempos de mezclado excesivos, y de *segregación*, debida a la vibración a que están sometidos los polvos en la tolva de la tableteadora. En relación a este punto también resulta crítica una equivalencia en las densidades verdaderas de los polvos⁽¹⁾.

intermoleculares), y posee un mediano potencial de dilución. Se considera un aglutinante efectivo si representa la porción mayoritaria de la tableta (más del 80%). Requiere altas presiones de tableteo para obtener elevados niveles de dureza. No se presta al reprocesamiento, dado que pierde compresibilidad. Posee excelente fluidez, resultado del elevado tamaño y esfericidad de sus partículas. No es un material auto-lubricante; sin embargo, sus propiedades aglutinantes son relativamente resistentes a los lubricantes, como no sucede en el caso de otros excipientes; esto se debe a una elevada fragmentación durante la compresión, que forma nuevas superficies "limpias" de lubricante. Generalmente requiere de un desintegrante.

Las modificaciones de la lactosa muestran diferentes tendencias de fragmentación, y sus niveles de eficiencia aglutinante se deben probablemente a su área superficial. La lactosa *fast-flow* es un material mucho más compresible. Consiste en agregados granulares microcristalinos de α -lactosa monohidratada, conjuntados por un mayor porcentaje de materia amorfa que en el caso de la lactosa *spray dried*. Produce tabletas 3 ó 4 veces más duras que la lactosa *spray-dried*, a la misma fuerza de compresión. No es auto-lubricante. Su capacidad aglutinante no es generalmente afectada por el estearato de magnesio, pero sí por el ácido esteárico.

Finalmente, la lactosa anhidra posee una compresibilidad similar a la lactosa *fast-flow*. Presenta la ventaja de poder reprocesarse sin gran pérdida de compresibilidad. Provee excelentes propiedades de disolución. Su alta proporción de partículas finas ocasiona una fluidez moderada, precisando de la adición de deslizantes (como *Cab-O-Sil*[®]). Su amplia distribución de tamaño de partícula facilita el mezclado con principios activos.

Sucrosa:^(3,5,7,14)

Se han introducido varios tipos de sucrosas modificadas como excipientes de compresión directa. Su principal aplicación, debido a su sabor dulce, son las tabletas masticables. *Nu-Tab*[®], *Di-Pac*[®], *Mannitab*[®], *Sugarab*[®], etc., son marcas registradas con composiciones bastante similares: aproximadamente un 90 a 97% de sucrosa cristalina, y el porcentaje restante formado por dextrinas

modificadas, y en ocasiones también por azúcar invertido o almidón de maíz; siendo el resultado excipientes granulados de flujo libre, con niveles de compresibilidad variables (potenciales de dilución aproximadamente del 20 al 35% de ingredientes activos), debidos a mecanismos de fragmentación. Su cohesividad se debe principalmente a fuerzas intermoleculares. La dureza de las tabletas tiende a aumentar ligeramente durante las primeras horas posteriores a la compresión. En particular, el producto *Di-Pac* pone de relieve la importancia de las especificaciones de calidad en las materias primas de compresión directa: su compresibilidad se incrementa rápidamente en el intervalo de humedad de 0.3 a 0.4%, decae en el intervalo de 0.4 a 0.5%, y continúa incrementándose hasta llegar a 0.8%, valor en el que la fluidez comienza a verse afectada por el apelmazamiento del material.

Manitol granular:^(5,7,8)

Esta forma granular de manitol, relativamente cara (lo cual limita su uso como diluyente), está especialmente diseñada para la fabricación de tabletas masticables por compresión directa. Aunque es un azúcar semidulce, puede ser combinado ventajosamente con otros excipientes. Su proceso de disolución endotérmico le otorga una palatabilidad fresca. Posee una amplia distribución de tamaño de partícula, que dificulta el mezclado con ingredientes activos.

Sorbitol cristalino:^(5,7,10)

Es un excipiente capaz de comprimirse directamente (*Sorbitol 834[®]*, *Neosorb 60[®]*), semidulce, con efecto de enfriamiento en el paladar, más barato que el manitol. Su compresibilidad se ve afectada en gran medida por la humedad (es altamente higroscópico), el polimorfismo y el hábito cristalino, factores que no suelen ser plenamente controlados por los fabricantes. Su principal aplicación son las tabletas masticables.

Dextrosas Modificadas:^(5,7,10)

Son agregados de microcristales de dextrosas altamente modificadas —obtenidas por hidrólisis de almidones—, mezclados y cohesionados con

aproximadamente 3 a 5% de maltosa y aproximadamente 3 a 7% de gluco-polisacáridos (*Emdex*[®], *Celutab*[®], etc.), alcanzándose perfiles de compresibilidad ubicados entre los mejores. Su desventaja es que en presencia de altas humedades relativas (mayores a 75%) tienden a ser higroscópicas.

Maltodextrina:⁽⁷⁾

Es un aglomerado de maltodextrina, de libre flujo, altamente compresible, completamente hidrosoluble, y con muy bajas propiedades higroscópicas (*Maltrin*[®]).

Almidón 1500[®]:^(5,7,8,14,19)

Son muy bien conocidas las propiedades aglutinantes, desintegrantes y diluyentes de los almidones. Sin embargo, en su estado normal carecen de la compresibilidad y fluidez necesarias para emplearse en compresión directa. El *Almidón 1500*[®] consiste en una mezcla de gránulos de almidón intactos y gránulos parcialmente hidrolizados, subsecuentemente aglomerada en estado húmedo, resultando un material con un contenido de humedad extremadamente alto (12 a 13%), que sin embargo no parece acelerar la descomposición de los fármacos hidrolábiles. Es un excipiente con aceptables propiedades aglutinantes, que sufre deformación plástica y cohesión por fuerzas intermoleculares. Sin embargo, debido a una significativa deformación elástica, precisa elevadas fuerzas de compresión para formar tabletas duras. Produce compactos con buena capacidad desintegrante, sin menoscabo de fluidez ni de compresibilidad en las formulaciones de compresión directa (como sucede con el almidón ordinario), y generalmente se usa como desintegrante-diluyente antes que como aglutinante-diluyente.

La amilosa, una de las dos fracciones (25%) de que está compuesto el almidón natural, es altamente compresible y con propiedades desintegrantes tan buenas o mejores que las de aquél. Se encuentra disponible comercialmente (*Amylose V*[®]), pero resulta demasiado cara para su uso rutinario en compresión directa⁽²⁾.

Fosfato dibásico de calcio dihidratado:^(5,7,8)

Es el diluyente inorgánico más usado en compresión directa (*Emcompress*[™], *DiTab*[™]). Consiste en agregados granulares de microcristales, que se fragmentan bajo la compresión, con propiedades aglutinantes moderadas (cohesión por fuerzas intermoleculares), y bajo potencial de dilución. Su compresibilidad, siendo inferior a la de celulosa microcristalina, lactosa *fast-flow* o dextrosas modificadas, lo sitúa por encima de la lactosa *spray-dried* y de los almidones directamente compresibles. Posee un excelente flujo. Es un excipiente relativamente barato, con un alto grado de estabilidad física y química. No es higroscópico, incluso a humedades relativas hasta de un 80%. Sin embargo, el dihidrato pierde continuamente humedad en ambientes húmedos, o al combinarse con otros excipientes altamente higroscópicos, lo que causa un reblandecimiento de la tableta por debilitamiento de los enlaces interpartícula, y una descomposición acelerada de fármacos hidrolábiles. Debido a su insolubilidad en medios neutros o alcalinos, no se recomienda su uso en altas proporciones con fármacos de baja hidrosolubilidad. Así mismo, su ligera alcalinidad excluye su combinación con fármacos inestables en medio alcalino.

La figura 1.2 muestra los perfiles de dureza de la mayoría de los excipientes mencionados. La celulosa microcristalina se trata en el capítulo 2:

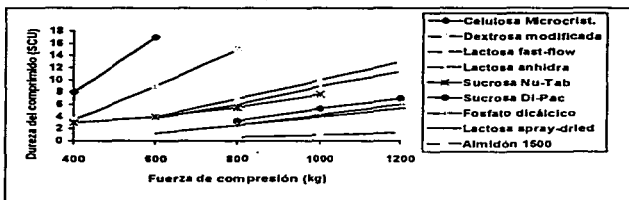


Figura 1.2 Compresibilidad de aglutinantes-diluyentes de compresión directa, conteniendo 0.75% de estearato de magnesio⁽⁵⁾.

Cabe señalar que existen cierto número de principios activos pre-procesados para su uso en compresión directa. Estos fármacos⁽⁷⁾ son agregados granulados de microcristales, en ocasiones conteniendo "impurezas" conocidas en cantidades también conocidas. Se han comercializado formas directamente compresibles de ácido ascórbico, aspirina, acetaminofén, ibuprofén, etc., consistentes en partículas micronizadas de fármaco pre-granuladas con pasta de almidón, metilcelulosa, etc. Si bien estos productos suelen requerir de algún otro ingrediente que optimice su compresibilidad, son una excelente alternativa para industrias con limitaciones de equipo. La modificación cristalina de los ingredientes activos para producir formas compresibles constituye si duda una de las grandes perspectivas de la investigación farmacéutica.

1.2.2. Desintegrantes:

La desintegración es definida como la separación de los comprimidos en pequeñas partículas, dentro del conducto gastrointestinal. Un desintegrante es un agente dispersor de la masa compactada de la tableta, una vez que ésta se ha puesto en contacto con un medio acuoso⁽⁷⁾. Esta acción obedece principalmente a mecanismos de hinchamiento (almidones) o de formación de conductos capilares (celulosa microcristalina), siendo deseable una combinación de los dos tipos de propiedades⁽⁸⁾. En base a las relativamente pequeñas proporciones en que los desintegrantes ejercen su acción, no es de esperar, con excepción de los almidones naturales, un menoscabo sobre la compresibilidad de la formulación. Así pues, la gran mayoría son aplicables en porcentajes similares tanto para compresión directa como para granulación. A continuación se describen brevemente los desintegrantes más comunes usados en compresión directa^(2,8):

Ácido alginico:

Es un polímero derivado de algas marinas, comprendido por unidades de los ácidos D-manurónico y L-glucurónico. Su hidrofiliidad y alta capacidad de absorción conforman un excelente desintegrante, restringido, sin embargo, a las formulaciones de carácter ácido o neutro.

Almidón 1500[®]:

Su constitución fisicoquímica se ha citado ya en la sección 1.2.1. En adición a su naturaleza aglutinante-diluyente, exhibe una acción desintegrante a partir de concentraciones de 5% en el comprimido.

Almidón carboximetil sódico:

La adición de los grupos carboximetilo hace al almidón más hidrofílico, sin llegar a ser completamente soluble (*Explotab[®], Primojel[®]*). Es un desintegrante neutro, inerte y no reactivo. Su bajo contenido de humedad lo hace especialmente apto para formulaciones de principios activos sensibles a la humedad. Se usa en proporciones de 1 - 8% en el comprimido.

Derivados de celulosa hidrosolubles:

Esta categoría de aglutinantes-desintegrantes está representada principalmente por los materiales metilcelulosa, hidroxipol metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica, usados indistintamente en granulación húmeda o compresión directa, en proporciones de 5-10% en la tableta. La carboximetilcelulosa sódica es particularmente efectiva en su conformación con uniones cruzadas (crocarmelosa sódica, *Ac-Di-Sol[®]*). Los entrecruzamientos estructurales confieren a este excipiente una incrementada capacidad de hinchamiento y de absorción de agua en proporción a su peso, sin perder la integridad de las fibras individuales. Esto es importante porque la disrupción del desintegrante incrementaría la viscosidad del medio circundante, retardando la penetración de agua en la tableta. Es quizá el desintegrante más efectivo, con índices de hinchamiento del 150%⁽²⁰⁾, (usado en proporciones de 0.25 - 5%).

Polivinilpirrolidona con uniones entrecruzadas:

Es un homopolímero de la n-vinil 2-pirrolidona, de gran efectividad desintegrante. Se emplea en concentraciones de 0.5-5% en la tableta. Por su elevado peso molecular, es un material insoluble en agua, pero su estructura

entrecruzada lo hace al mismo tiempo muy hidrofílico. Tiene la propiedad de recobrar su tamaño original al secarse, y volver a expandirse cuando se rehumecta, confiriéndole esto una indudable utilidad en la granulación húmeda.

Celulosa microcristalina:

Este excipiente presenta una efectiva acción desintegrante a partir de concentraciones de 5% en formulaciones de compresión directa y de granulación húmeda. Esta propiedad resulta de interés en el marco experimental del presente trabajo, por lo que se describe con mayor detenimiento en la sección 2.3.6.

1.2.3. Lubricantes:

La lubricación quizá sea el problema más complejo y difícil que afrontan las formulaciones de compresión directa⁽⁵⁾. Es definida como la reducción de fricción entre la pared de la matriz y el compacto, durante las etapas de compresión y eyección, con lo cual se previene en forma concomitante la adhesión de la tableta a punzones y matrices, y así mismo se mejora el flujo del polvo hacia el interior de la matriz⁽²¹⁾.

La figura 1.3 representa la distribución de fuerzas en un proceso de compresión simple. La eficiencia de un lubricante puede ser medida por la relación entre las máximas fuerzas desarrolladas por los punzones superior e inferior, que idealmente tendría un valor = 1.

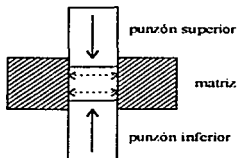


Figura 1.3. Representación de la distribución de fuerzas (líneas discontinuas) en un sistema de compresión simple⁽²²⁾.

Los tamaños de partícula de los materiales destinados a compresión directa son menores que los de granulación húmeda, y por ello se precisan efectos lubricantes más potentes⁽¹⁹⁾. Si bien muchos de los excipientes de compresión directa se califican como *auto-lubricantes* (lo cual significa que por sí solos no requieren de lubricantes), al combinarse con los principios activos se hace necesaria una extra-lubricación que prevenga la formación de regiones de unión entre las superficies en contacto, disminuyendo la fuerza de corte entre las uniones formadas⁽²¹⁾. Varios lubricantes, como estearato de magnesio, polietilenglicol 4000, lauril sulfato de sodio y talco, tienen la propiedad adicional de reducir la acumulación de cargas estáticas en la mezcla a comprimir⁽²¹⁾.

Si bien ninguna teoría explica completamente el mecanismo de acción de los lubricantes, la más comúnmente aceptada en lo referente a comprimidos es la teoría de fuerza de corte. Ésta sugiere que la fuerza de fricción en la interfase pared de matriz - tableta, resulta de la ruptura de uniones entre la tableta y el material de la pared (una capa de óxido de hierro, de aproximadamente 10 nm de espesor, hacia la cual es afín la porción polar del lubricante). De esta manera, el lubricante ofrece una interfase de menor resistencia al corte que la de las superficies del comprimido y de la pared de la matriz. Las partículas de lubricante se seccionan fácilmente al iniciarse el movimiento tangencial entre la matriz y la tableta, durante el proceso de eyección⁽²¹⁾.

Los lubricantes son añadidos como polvos microfinos, a través de una malla, a la mezcla final de compresión directa. La sobre-lubricación, ya sea por una concentración excesiva de lubricante, o bien por sobre-mezclado, puede reducir la dureza de la tableta formada y causar también una desintegración inefectiva^(8,22). Estos efectos nocivos son particularmente notorios en los lubricantes que funcionan por mecanismo de corte (estearatos alcalinos). El efecto reblandecedor es solventado en cierta medida por aquellos aglutinantes que sufren fragmentación bajo la compresión. La fragmentación del aglutinante crea nuevas superficies "limpias", que resultan benéficas para cohesionar al principio activo, al incrementar el área superficial disponible para el enlazamiento durante la compactación, con una reducción concomitante de la

concentración inter-enlace del lubricante^(14,23). En lo referente a la baja desintegración, ésta se debe a la naturaleza hidrofóbica de los estearatos alcalinos⁽²⁴⁾, la cual se ha tratado de contrarrestar empleando surfactantes como el lauril sulfato de sodio o el dioctil sulfosuccinato de sodio (0.1 - 0.5%)⁽¹⁾.

Los factores críticos que determinan la eficacia lubricante son:^(19,22,24) la naturaleza de éste (estructura cristalina, resistencia al corte, estabilidad térmica y oxidativa, tamaño de partícula, hidrosolubilidad, reactividad química, su concentración en la formulación, su método de adición a la mezcla, el tipo de mezclador empleado, y el tiempo de mezclado.

A continuación se enlistan algunos de los lubricantes más empleados en compresión directa:

Estearatos metálicos:^(1, 19, 22, 24)

Pueden ser de magnesio, calcio o zinc, siendo el primero el más común. Su relativamente baja resistencia al corte les confiere excelentes propiedades lubricantes, y son particularmente útiles en la prevención de la unión de la masa compactada a la pared de la matriz, pues las porciones polares de sus largas cadenas hidrocarbonadas se adhieren a las superficies metálicas. Se recomiendan en proporciones de 0.25 a 1%, e inclusive 2% en mezclas difíciles. A medida que aumenta el tiempo de mezclado, también lo hace su eficacia lubricante; sin embargo, debido al probable efecto reblandecedor sobre el comprimido, dicho tiempo de mezclado debe ser limitado a un máximo de 5 minutos. Son incompatibles con los fármacos inestables en medio alcalino.

Ácido esteárico:⁽¹⁹⁾

Este lubricante funciona también por mecanismo de corte. Es más hidrofóbico que los estearatos metálicos; sin embargo, su menor facilidad para seccionarse bajo los cortes compresionales, motiva un mezclado menos eficiente, que otorga a las tabletas resultantes mejores cualidades de desintegración y disolutivas.

***Polietilenglicoles 4000 y 6000;*^(13,22)**

Se ha sugerido para este tipo de productos un mecanismo de lubricación por "frontera", es decir, una barrera física formada por una capa continua del lubricante fluido, impidiendo el contacto entre la matriz y el comprimido. Se recomiendan en concentraciones del 5 al 10%. Este tipo de lubricantes son más eficaces en las formulaciones granulares.

***Talco;*^(18,24)**

Consiste en silicato de magnesio hidratado, libre de asbestos. Sin bien sus propiedades principales son las de ser deslizante (promotor del flujo de los polvos) y antiadherente (particularmente efectivo en la prevención de la adhesión de la masa compactada a las superficies de los punzones), se ha reportado también una moderada efectividad lubricante, en concentraciones del 5 al 10% en la mezcla final a comprimir.

***Aceites vegetales hidrogenados;*⁽¹⁹⁾**

Son productos sólidos, con bajos puntos de fusión, en ocasiones pulverizados (*Sterotex*[®]). Se recomiendan en concentraciones del 2 al 5%. Siendo el tiempo de mezclado un aspecto importante en su eficacia, no llega a convertirse en un factor crítico, puesto que estos lubricantes no funcionan por mecanismo de corte, sino de "rodamiento", impidiendo simplemente el contacto entre las superficies friccionándose. Su bajo punto de fusión puede alterar su forma esférica, ocasionando un mezclado ineficiente.

2. COMPRESIÓN DIRECTA DE TABLETAS CON CELULOSA MICROCRISTALINA.

2.1. NATURALEZA.

La celulosa microcristalina es un derivado de un grado especial de la celulosa de madera. Se obtiene por hidrólisis ácida severa, con la cual se eliminan parcialmente las porciones amorfas de las fibras de celulosa. De este modo, los microcristales son liberados de su estructura fibrosa, empaquetados por corte mecánico, y a continuación enlazados nuevamente por puentes de hidrógeno —en una disposición fibrosa y aleatorizada— mediante secado al spray. La distribución aleatorizada de las partículas microcristalinas en agregados conduce a una deformación plástica bajo la compresión, debido a la presencia de numerosos planos de deslizamiento, deformaciones a microescala y deformaciones del agregado a macroescala; todo lo cual hace de la celulosa microcristalina un material extremadamente compresible⁽¹⁴⁾. Ciertas características como fluidez, lubricación, desintegración, pero principalmente la alta compresibilidad que origina su deformación plástica, hacen de la celulosa microcristalina un excipiente muy adecuado en particular para compresión directa⁽¹⁵⁾.

La celulosa es el material orgánico más abundante. Es un carbohidrato natural, que contiene una estructura repetitiva básica de unidades de anhidroglucosa (Fig. 2.1). Es el principal componente de las paredes celulares en las plantas. La madera consta de un 40 a 50% de celulosa, mientras que el almidón y el lino contienen más de un 90% de celulosa. La rigidez estructural de la madera se atribuye, en parte, a las contribuciones adicionales de la lignina (fenoles poliméricos) y las hemicelulosas que unen las cadenas poliméricas mediante entrecruzamientos^(16,25).

La celulosa está presente en gran parte de la dieta humana, aunque no es en absoluto digerible, pues su estructura física y química la hace inerte a las enzimas digestivas humanas. La resistencia general a las reacciones químicas se halla aparentemente asociada a su estructura fibrosa. La mayoría de los

reactivos no pueden penetrar a través de la superficie de las fibras. La alquilación y la acilación de la celulosa tienen lugar, pero generalmente sólo en algunos de los grupos hidroxilo externos⁽²⁵⁾. Los animales rumiantes, y algunos insectos como las termitas, son capaces de utilizar celulosa como fuente de glucosa porque poseen bacterias parásitas que aportan celulasas, grupo de enzimas capaces de efectuar una hidrólisis biológica de la celulosa. Las celulasas, producidas por bacterias y hongos, rompen el enlace β -glucosídico que une linealmente a las moléculas del polímero (Fig 2.1)⁽²⁵⁾.

En una molécula de celulosa, las aproximadas 15,000 unidades de D-glucosa (el número exacto depende de la fuente natural) están unidas por uniones 1-4-glucosídicas, con una configuración β (en donde los dos sustituyentes son ecuatoriales), a diferencia de la configuración α que presenta el almidón. Uno de los extremos de la cadena termina por un grupo aldehído, y el otro por un grupo hidroxilo. Las glucosas anhidra de la cadena están desprovistas de centros de simetría⁽¹⁶⁾.

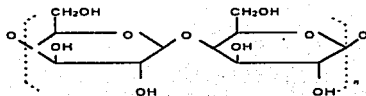


Figura 2.1. Fórmula química estructural de la celulosa. Cada molécula del polímero consta de unas 15,000 unidades de D-glucosa⁽¹⁶⁾.

Las cadenas de celulosa, enlazadas entre ellas en forma paralela por puentes de hidrógeno, forman paquetes cristalinos que se denominan fibrillas (con diámetro aproximado de 20 nm), los cuales justifican el carácter fibroso de los materiales vegetales. Estas uniones son tan fuertes, que cuando se calienta la celulosa se produce más una descomposición que una separación. Así pues, el estado cristalino de la celulosa depende del tratamiento por el cual ha sido

obtenida. Se distinguen dos tipos de red cristalina, según se parta de fibras naturales o de celulosa regenerada (llamada también hidratada), que pueden ser comparadas con las formas rómbica y monoclinica del azufre⁽¹⁶⁾.

Como los polímeros de peso molecular más elevado, las fibras de celulosa presentan regiones fuertemente cristalizadas y ordenadas, y regiones amorfas, también llamadas de desorden. Ciertas propiedades, tales como la compresibilidad, la capacidad de absorción de agua y colorantes, el hinchamiento, la resistencia a la tensión y la extensibilidad, dependen del número de estos accidentes por cadena de polímero⁽¹⁶⁾.

La celulosa microcristalina es un derivado de constitución química idéntica a la celulosa natural (y con el mismo perfil de difracción rayos-X), desarrollado a principios de la década de los sesentas, aunque no con fines de tableado. Sin embargo, sus propiedades en este sentido han resultado ser cercanas a lo óptimo^(17,18).

La obtención de celulosa microcristalina se esquematiza en la figura 2.2^(17,18,23). Primeramente, se eliminan de la pulpa de madera cruda los aceites y resinas tales como los terpenos, por arrastre en corriente de vapor de agua. A continuación, se eliminan los componentes no celulósicos (principalmente la lignina), permitiendo la recuperación de las fibras de celulosa. La deslignificación de la madera puede llevarse a cabo por dos procesos químicos: (1) el proceso *kraft* (o del sulfato) es una modificación del antiguo proceso de la sosa. El hidróxido (en presencia de sulfuro para mantener una concentración de iones OH⁻ relativamente constante) hidroliza a la lignina y solubiliza los componentes fenólicos en forma de fenóxidos; (2) en el *proceso del sulfito*, se sulfonan los grupos aromáticos derivados de la lignina con una solución alcalina de bisulfito, y los productos son separados en forma de sales de ácido sulfónico solubles en agua.

Posteriormente, se efectúa una hidrólisis ácida parcial sobre las cadenas de α -celulosa (HCl 2.5 N, 15 min). Siendo las regiones amorfas más vulnerables, la hidrólisis tiene lugar a ese nivel. Los enlaces glucosídicos de las áreas amorfas son hidrolizados rápidamente, mientras que los enlaces de las áreas cristalinas permanecen prácticamente inalterados. Con este proceso logra

eliminarse aproximadamente un 8% de material amorfo. La subsecuente alcalinización del medio a pH 8-10 permite la separación de los microcristales. El grado de polimerización es de 200-300, si el producto de partida es la celulosa natural, y de 25-60 en el caso de la celulosa regenerada. Los óxidos, hidróxidos y sulfatos insolubles, asociados con la inicial disolución de la celulosa, se convierten en cloruros solubles y se eliminan mediante lavado.

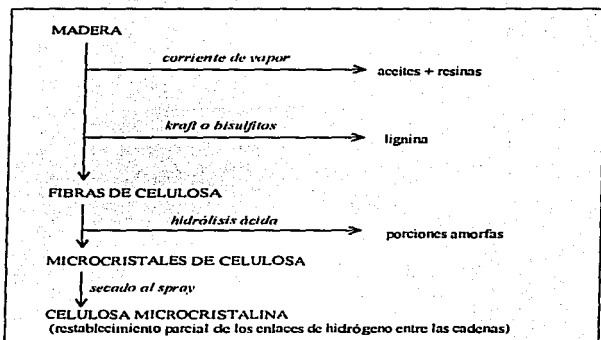


Figura 2.2 Esquematización del proceso de obtención de la celulosa microcristalina.^(18,16,25)

El material resultante es desintegrado mecánicamente en fragmentos (agregados de microcristales) hasta llegar a tamaños de decenas a cientos de μm . Los agregados son, en efecto, agrupaciones de cristales, que contienen un enorme número de dislocaciones y planos de deslizamiento, los cuales permiten la fractura, la deformación y el sucesivo realineamiento de los bloques cristalinos.

Al aplicar un secado por spray, se restablece una parte de las ligaduras de hidrógeno entre los grupos hidroxilo de las moléculas adjuntas, resultando un material con una orientación cristalina menos estricta que al principio, esponjoso, de fuerte capilaridad, llamado celulosa microcristalina.

La parte hidrolítica del proceso es la responsable de la formación de planos de deslizamiento y la consecuente deformación plástica; mientras que la operación de secado al spray es la responsable de la deformabilidad del agregado en la macroescala. Las condiciones de atomización y secado en que se realiza esta última operación determinan el tamaño de partícula y la distribución del mismo.

2.2 PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS.

La celulosa microcristalina es una celulosa parcialmente despolimerizada, consistente en un polvo cristalino no fibroso compuesto por partículas porosas, blanco, inodoro e insípido; disponible en diferentes grados de tamaño de partícula, con diferentes propiedades físico-mecánicas, designadas por las iniciales PH. Es un producto estable y, al igual que la celulosa, inerte químicamente. Contiene bajísimos niveles de contaminantes orgánicos e inorgánicos⁽¹⁸⁾. En la tabla 2-I se describen las especificaciones farmacopeicas de la celulosa microcristalina (*United States Pharmacopeta*), y en la tabla 2-II se muestran otras propiedades típicas.

El peso molecular de la celulosa microcristalina es aproximadamente⁽¹²⁾ 36,000. Su grado de cristalinidad se ha estimado de 60-80% mediante técnicas de difracción rayos-X, y de 50-60% mediante espectroscopia infrarroja⁽²⁶⁾. La restante fracción amorfa es inestable y tiende a reconvertirse lentamente en la forma cristalina⁽²⁶⁾. El estrés producido por la compresión, así como un menor tamaño de partícula, parecen reducir el grado de cristalinidad^(26,27).

En la tabla 2-III se describen las características granulométricas de los distintos grados de tamaño de partícula de la celulosa microcristalina. Las posibilidades de empleo de estas modificaciones se mencionan en la sección 2.4.

El carácter físico de la partícula de celulosa microcristalina aún no es del todo comprendido, especialmente en lo relativo a las dimensiones y área superficial, pues los diversos reportes en este sentido muestran notables variaciones.

PRUEBA	NF	BP
Identificación	+	+
pH (suspensión al 12.5%)		(dispersión al 2%)
grados con más del 5% retenido en una malla de 37 μ m	7.0	5.5-7.5
grados con menos del 5% retenido en una malla de 37 μ m	5.0-7.0	
Pérdida al secado	< ó = 5%	< ó = 6%
Residuo de ignición	< ó = 0.03%	---
Sustancias hidrosolubles	< ó = 10.2%	< ó = 10mg/5g
grados con más del 5% retenido en una malla de 37 μ m	0.16%	
grados con menos del 5% retenido en una malla de 37 μ m	0.24%	
Metales pesados	< ó = 0.001%	< ó = 10 ppm
Trazas de sulfatos	---	< ó = 0.1%
Almidón	+	-
Ensayo	97-102%	-
Sustancias solubles en éter	-	< ó = 5mg/10g
Solubilidad en cobre	-	-
Almidón y dextrinas	-	+
Impurezas orgánicas	-	+

Tabla 2-1 Especificaciones farmacopeicas de la celulosa microcristalina.
NF = National Formulary (USA); BP = British Pharmacopeia⁽²⁸⁾.

Lo anterior quizá se deba a que estos polvos son aglomerados de partículas más pequeñas, los cuales se producen durante el proceso de secado al spray. Estando dichos agregados basados en partículas subindividuales similares, es probable que durante la caracterización física de la celulosa microcristalina se produzcan distintos grados de desaglomeraciones⁽²⁹⁾

PROPIEDAD E S P E C I F I C A C I O N

Densidad: la densidad promedio de los tipos de celulosa microcristalina es la siguiente:

Densidad aparente: 0.28 g/cm³
 Densidad consolidada: 0.43 g/cm³
 Densidad verdadera: 1.57g/cm³ (PH 101).

Índice refractivo: 1.55

Solubilidad: insoluble en agua, ácidos diluidos y la mayoría de los solventes orgánicos. Ligeramente soluble en soluciones acuosas 1:20 de hidróxido de sodio.

Intervalo de fusión: 260-270°C (temperatura de carbonización).

Superficie específica: PH-101: 11.2 m²/g; PH-102: 10.0 m²/g;
 PH-103: 11.4 m²/g; PH-105: 20.7 m²/g.

Estabilidad: estable, higroscópica.

Condiciones de almacenaje: guardar en recipientes bien cerrados.

Incompatibilidades: ninguna citada en la literatura.

Seguridad: generalmente reconocida como segura.

Precauciones de manipulación: no hay restricciones.

Tabla 2-II. Especificaciones típicas de la celulosa microcristalina^(28,29).

Grado	Tamaño de partícula promedio (µm)	No. de malla	% retenido	Humedad en el momento de la prueba
PH-101	50	60	< 1.0	< ó = 5.0%
		200	< 30.0	< ó = 5.0%
PH-102	100	60	< 8.0	< ó = 5.0%
		200	< 45.0	< ó = 5.0%
PH-103	50	60	< 1.0	< ó = 3.0%
		200	< 30.0	< ó = 3.0%
PH-105	20	60	< 0.1	< ó = 5.0%
		400	< 1.0	< ó = 5.0%

Tabla 2-III Analisis de tamaño de partícula de la celulosa microcristalina⁽³¹⁾.

El agua puede existir en tres estados termodinámicos dentro de la celulosa microcristalina⁽¹²⁾:

1. enlazada directamente, con una estequiometría de 1 molécula por unidad de anhidro-glucosa.
2. unida en forma relativamente inestricta.
3. en estados intermedios.

La proporción de humedad reportada por los fabricantes se encuentra en el intervalo de 4-6%⁽¹⁴⁾. De acuerdo a mediciones de las propiedades viscoelásticas de los polvos de celulosa microcristalina⁽¹²⁾, un 3.75% de dicha humedad corresponde a agua firmemente enlazada (estado 1), repartiéndose el resto en los estados 2 y 3.

2.3. PROPIEDADES FARMACÉUTICAS.

La aplicatividad y la difusión del método de compresión directa para tabletas a escala producción se deben básicamente al desarrollo de un excipiente: la celulosa microcristalina, y a la modificación de otro: la lactosa⁽¹⁰⁾. Se han sugerido múltiples aplicaciones para la celulosa microcristalina, si bien la de mayor trascendencia en la actualidad es el tableteado farmacéutico. La celulosa microcristalina mejora la cohesividad, lubricación, y en cierta medida la fluidez de los ingredientes a comprimir; mejora la estabilidad del principio activo en forma de tableta y provee una rápida disgregación del comprimido, contribuyendo a asegurar la biodisponibilidad del fármaco⁽⁴⁾.

2.3.1. Deformación plástica de la celulosa microcristalina.

Existe una relación notoria entre la disminución de la porosidad interparticular de los compactos de celulosa microcristalina y el consecuente aumento en el índice de formación de enlaces interparticulares. Es de esperarse que menores distancias interpartícula propicien la existencia de mayores áreas

de contacto verdadero⁽¹²⁾. Sin embargo, éstas se deben también a la capacidad del excipiente para absorber las fuerzas elásticas generadas por la compresión. Los conocidos planos de dislocación de sus microcristales permiten la transformación de esa energía en una deformación plástica permanente. Por el contrario, en los materiales de carácter cristalino más estricto, la recuperación elástica es de magnitud suficiente como para romper los enlaces inducidos por la compresión. La figura 2.3 describe los comportamientos mencionados, comparando a la celulosa microcristalina con el ejemplo extremo de un principio activo incapaz de comprimirse directamente.

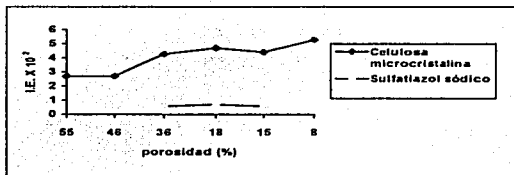


Figura 2.3 Índice de formación de enlaces (I.E.) en función de la porosidad total de compactos de celulosa microcristalina y sulfatiazol sódico⁽¹¹⁾.

De hecho, se ha encontrado que un cierto grado de porosidad interna en los agregados de celulosa microcristalina puede resultar favorecedor en cuanto a la capacidad de reducción de volumen, al permitir que las partículas encuentren nuevas posiciones para reordenarse y posteriormente deformarse⁽¹³⁾.

En resumen, la celulosa microcristalina presenta una fragmentación limitada, siendo la deformación plástica su principal mecanismo de reducción de volumen. La cohesividad de los compactos resultantes está dada por fuerzas intermoleculares, aunque los entrampamientos mecánicos, surgidos por la deformación, juegan también un papel importante. Esta capacidad de la celulosa microcristalina para formar enlaces interpartícula, depende de una alta área

superficial específica de los polvos, formada por una considerable proporción de partículas finas de alta rugosidad superficial⁽¹⁴⁾. Este prerrequisito explica que los comprimidos formados con celulosa microcristalina de grado PH 101 tengan mayor resistencia a la fractura que los formados con grado PH 102.

2.3.2. Efecto de la humedad sobre la compactación de la celulosa microcristalina.

En los excipientes de compresión directa, la humedad (representada por isotermas de absorción y desorción) es (o debería ser) parte de las especificaciones de aseguramiento de calidad⁽¹²⁾.

En efecto, la presencia de humedad en los polvos farmacéuticos puede jugar un papel significativo en su consolidación, y con frecuencia produce cambios en sus propiedades físicas, especialmente después del almacenamiento⁽¹³⁾. El agua tiene la capacidad de plastificar muchos polímeros amorfos, haciéndolos menos elásticos y más susceptibles de comprimirse⁽¹²⁾. En este sentido, actúa como un lubricante interno que suaviza las microirregularidades superficiales, reduce la fuerza friccional y facilita el rearreglo de las partículas. Así mismo, promueve una mayor firmeza de los comprimidos resultantes por un efecto de lubricación hidrodinámica durante la compresión, que efficientiza la transmisión de fuerza del punzón superior al inferior⁽¹³⁾.

En lo concerniente a la celulosa microcristalina, se han encontrado cambios en sus propiedades mecánicas, así como en la dureza de sus compactos, en relación tanto a la concentración como a la manera en que el agua está ligada a la estructura de la celulosa⁽¹³⁾.

En la figura 2.4, el efecto plastificante de la humedad sobre la celulosa microcristalina comienza a notarse a partir de una proporción del 3.75%. Esta cifra corresponde, pues, al límite del estado termodinámico firme, en que el agua no es capaz de redistribuirse durante la compresión para plastificar al material. En el rango de 3.75 - 8% p/p se alcanza una disminución del 80% en el módulo elástico. En este segundo estado, las moléculas de agua parecen estar

excluidas del núcleo cristalino de las fibras de celulosa, siendo retenidas por el entorno amorfo.

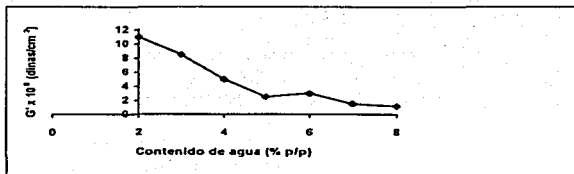


Figura 2.4. Módulo elástico (G') en función del contenido de agua para compactos de celulosa microcristalina en los que el polvo alcanzado el contenido de agua en forma previa a la compresión. Estiramiento $\approx 0.1\%$ ⁽¹²⁾.

Sin embargo, un contenido de humedad tan alto como 9% no es adecuado para formulaciones de celulosa microcristalina destinadas a compresión directa, puesto que a tales niveles surgen efectos nocivos contrarios, como el apelmazamiento de los polvos y el debilitamiento de los enlaces interparticulares en el compacto⁽¹³⁾.

2.3.3. Interacción entre la celulosa microcristalina y los principios activos de carácter fragmentativo ante la compresión.

La resistencia a la fractura de los comprimidos preparados a partir de la combinación de dos aglutinantes, o de un aglutinante y un principio activo, no siempre puede predecirse a partir de los parámetros de los aglutinantes por separado⁽¹⁴⁾. Esto quiere decir que tales mezclas no presentan por fuerza un comportamiento aditivo o, cuando menos, éste no tiene por qué observarse en toda la escala de proporciones de los componentes.

Tal es el caso, por ejemplo, del fosfato de calcio dibásico, cuyas propiedades de flujo y fragmentación llegan a facilitar la formación de

compactos más duros de celulosa microcristalina que si ésta es comprimida en forma pura. En esta situación, las proporciones óptimas resultan 25% de fosfato de calcio dibásico y 75% de celulosa microcristalina⁽¹⁴⁾.

La fractura de un cristal sucede cuando éste no tiene planos posibles de dislocación y además se ha superado un valor crítico, el cual determina el estrés máximo que el cristal es capaz de absorber, expandiéndose o contrayéndose, pero sin romperse⁽¹⁵⁾. La propagación de estas fracturas puede resultar beneficiosa en cuanto a la proliferación de amplias áreas superficiales de contacto^(14,16).

Sin embargo, en la fragmentación de un principio activo poco cohesivo, el incremento en el área superficial reduce la presión ejercida sobre cada partícula y permite menos puntos de contacto para el soporte de la columna de polvo compactado. Además, los pequeños residuos surgidos de la fragmentación sellan los poros del comprimido naciente y sobreviene entrapamiento de aire, que conduce a la formación de un compacto relativamente poroso⁽¹⁷⁾.

Lo anterior explica el comportamiento de comprimidos de celulosa microcristalina observado en la figura 2.5, en donde, en forma contraria a lo que sucede con el fosfato de calcio dibásico, la adición de acetaminofén (un principio activo de carácter fragmentativo, de pobre flujo y cohesividad prácticamente nula), disminuye progresivamente la dureza de la tableta formada.

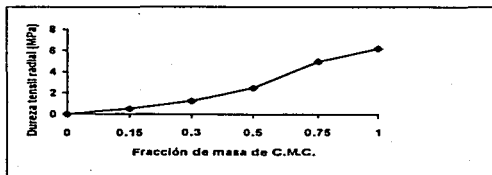


Figura 2.5 Relación entre la dureza tensil radial y la fracción de masa de celulosa microcristalina (C.M.C.) en comprimidos conteniendo acetaminofén⁽¹⁸⁾.

2.3.4. Fluidez de la celulosa microcristalina.

Quizá el principal problema asociado con el empleo de la celulosa microcristalina en compresión directa sea su pobre fluidez. Ésta consigue mejorarse en cierto grado con el uso del grado PH 102, sin sufrir una pérdida importante de compresibilidad, pero eso no basta para resolver el problema⁽³⁹⁾.

La celulosa microcristalina no posee fluidez intrínseca suficiente como para proveer una uniformidad de masa en los comprimidos fabricados por compresión directa, particularmente a nivel de alta producción. Este pobre flujo es consecuencia de la forma acicular de las partículas, que provoca su continua interposición⁽⁴⁰⁾.

2.3.5. Interacción entre la celulosa microcristalina y los lubricantes y promotores de flujo.

El estearato de magnesio es quizá el lubricante más ampliamente usado, y el más representativo en cuanto a las interacciones que pueda presentar, en particular con los excipientes de compresión directa. Cuando la celulosa microcristalina se compacta usando estearato de magnesio como lubricante, las fuertes interacciones adhesivas (aglutinante-lubricante) suscitadas, causan que se forme una delgada capa alrededor del aglutinante. Este recubrimiento es extensivo en la medida en que el continuado estrés sobre el sistema produzca que el estearato de magnesio prosiga desdoblándose y esparciéndose, hasta formar una capa monomolecular sobre las partículas de celulosa microcristalina. Al no tratarse de un aglutinante en cuya compactación intervenga en forma importante el mecanismo de fragmentación (el cual permite la creación de nuevas superficies, "limpias" de lubricante), la consecuencia es que disminuye el número de interacciones cohesivas aglutinante-aglutinante, propiciando un marcado descenso en la dureza de la tableta formada, y también un aumento en el tiempo de desintegración⁽⁴⁰⁾.

En la figura 2.6 se describen los efectos negativos de un lubricante modelo -estearato de magnesio-, y así mismo de un promotor de flujo modelo -talco-, sobre la dureza de compactos de celulosa microcristalina. La dureza de los compactos de celulosa microcristalina - talco, se mantiene comparativamente

estable hasta llegar a una proporción de 9% de talco, observándose a este nivel un descenso global de 9% en la dureza del comprimido. En el caso de los compactos celulosa microcristalina - estearato de magnesio, la dureza decrece con tendencia lineal hasta una proporción de 5% de estearato de magnesio, y continúa decreciendo en menor escala hasta llegar a una proporción de 9% de estearato de magnesio; se aprecia, en conjunto, una reducción del 80% en la dureza del comprimido en presencia de estearato de magnesio.

La diferencia en el grado de los efectos nocivos se debe a que la estructura física de los estearatos se torna laxa y dispersa bajo la acción de las fuerzas compresivas, ocasionando una cobertura más completa de las partículas de aglutinante que la ejercida por el talco⁽⁴¹⁾.

En tabletas hechas a base de celulosa microcristalina, las formulaciones conteniendo 1% de talco en combinación con 0.25% de estearato de magnesio presentan una mayor resistencia a la fractura que si la proporción de estearato es de 0.5%⁽⁴¹⁾.

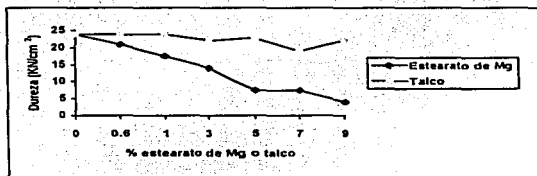


Figura 2.6 Dureza tensil de tabletas de celulosa microcristalina en función de la concentración de lubricante o promotor de flujo. (tiempo de mezclado = 5 min; porosidad del comprimido = 30%)⁽⁴¹⁾.

Cabe señalar que los efectos mencionados, además de ser influenciados por la concentración de lubricante y por el tiempo de mezclado, lo son también por el tamaño de partícula de la celulosa microcristalina⁽⁴²⁾.

2.3.6. Desintegración de la celulosa microcristalina.

El tiempo de desintegración de un comprimido depende principalmente de la naturaleza y concentración de desintegrante. Si la porosidad de la tableta es alta, la velocidad de desintegración dependerá de factores tales como el área superficial del desintegrante y/o de su número de grupos funcionales hidratables. Si la porosidad de la tableta es baja, entonces la velocidad de desintegración pudiera estar controlada por la velocidad de absorción de agua por el desintegrante⁽⁴³⁾.

En la desintegración de los comprimidos hechos a base de celulosa microcristalina, la velocidad de entrada de agua está relacionada con una creciente formación de capilaridades, y con la ruptura de los enlaces de hidrógeno que mantienen unidas a las partículas. Estos dos procesos se dan en forma alternada, de manera que el deterioro de los enlaces aumenta el volumen de los poros, y viceversa⁽²⁹⁾.

La celulosa microcristalina es considerada un material no hinchable, por lo menos este fenómeno no se correlaciona de manera significativa con sus tiempos de desintegración⁽⁴⁴⁾. Sin embargo, la importancia del hinchamiento en la capacidad desintegrativa queda atestiguada por el hecho de que los compactos de celulosa microcristalina aumentan su volumen en un 45% al contacto con agua⁽⁴⁴⁾, mientras que la carboximetilcelulosa sódica entrecruzada (*Ac-Di-Sol*[®]), un desintegrante sumamente efectivo (aun en pequeñas proporciones en los comprimidos), lo hace en un 150%⁽²⁹⁾. En la tabla 2-IV se presenta una referencia entre la proporción de hinchamiento de varios desintegrantes y los resultantes tiempos de desintegración de comprimidos que los contienen.

En relación a la proporción de hinchamiento, resultan factores importantes la máxima fuerza de expansión desarrollada por el comprimido, y la velocidad de desarrollo de dicha fuerza de expansión⁽²⁹⁾.

A la vista de los parámetros asentados en la tabla 2-IV, la celulosa microcristalina tiene un poder desintegrante moderado, que puede ser magnificado al combinarse con desintegrantes de gran capacidad de hinchamiento, como *Ac-Di-Sol*[®].

Conformación del comprimido	Tiempo de desintegración (s)	Expansión máxima (%)
<i>Emcompress</i> (I)	> 1.800	< 1
I + 5% ACP	107	18
I + 10% ACP	30	26
I + 20% ACP	21	42
I + 5% Avicel PH 101	456	6
I + 10% Avicel PH 101	111	14
I + 20% Avicel PH 101	95	18
I + 5% Emcocel	261	6
I + 10% Emcocel	135	9
I + 20% Emcocel	119	17
I + 5% Ac-Di-Sol	8	47

Tabla 2-IV. Tiempo de desintegración y expansión máxima de comprimidos de fosfato dicálcico (*Emcompress*³), conteniendo distintos grados y proporciones de celulosa. ACP = agregado de celulosa; *Avicel*[®] y *Emcocel*[®] = marcas de celulosa microcristalina; *Ac-Di-Sol*[®] = carboximetilcelulosa sódica⁽²⁰⁾.

Se ha reconocido que, independientemente del mecanismo de desintegración, el primer paso o prerrequisito es la absorción de agua⁽²⁰⁾. En el caso de la celulosa microcristalina, el agua se une inicialmente como una molécula en forma alternada con las unidades de anhidroglucosa de cadenas contiguas, con una relación estequiométrica de 1:1, habiendo en ella dos enlaces de hidrógeno por molécula de agua⁽²¹⁾.

Luego, por el ensanchamiento de los poros, sobreviene la ruptura de algunos de los enlaces iniciales agua-celulosa, así como la adición extra de moléculas de agua que se unen a los espacios vacantes de celulosa. En esta forma, se va involucrando un número cada vez mayor de moléculas de agua en la estructura.

Finalmente, se llega a un realzamiento de las uniones de hidrógeno entre las propias moléculas de agua, conformando regiones débiles formadas por el agua absorbida.

Estas tres etapas, aunque sucesivas, se dan en forma traslapada, de manera que el conjunto del proceso desintegrativo se asocia con una abundante formación y ruptura de enlaces de hidrógeno. En la primera etapa descrita, el contenido de agua en la estructura de la celulosa llega a ser de un 10%, en la segunda de un 19%, y durante la tercera se alcanza la hidratación completa⁽⁴³⁾.

2.4 GRADOS Y USOS DE LA CELULOSA MICROCRISTALINA⁽⁴⁴⁾

Existen dos categorías básicas de celulosa microcristalina: los grados PH, destinados a la formulación de comprimidos (tabla 2-V), y los grados RC/CL, ideados para la formulación de dispersiones coloidales (tabla 2-VI).

Grado	Tamaño promedio	Especificación de tamaño de partícula	Especificación de humedad	Fluidez
<i>Avicel</i> PH-101	50 μ m	+ malla 60 \leq 1% + malla 200 \leq 30%	\leq 5%	Aceptable
<i>Avicel</i> PH-102	90 μ m	+ malla 60 \leq 8% + malla 200 \leq 45%	\leq 5%	Muy buena
<i>Avicel</i> PH-103	50 μ m	+ malla 60 \leq 1% + malla 200 \leq 30%	\leq 3%	Aceptable
<i>Avicel</i> PH-105	20 μ m	+ malla 400 \leq 1%	\leq 5%	Pobre

Tabla 2-V Especificaciones de los grados PH de celulosa microcristalina.
Avicel® = marca comercial⁽⁴⁴⁾.

Cada uno de los grados PH de celulosa microcristalina puede tener al menos una de las siguientes funciones en la formulación de comprimidos: diluyente, aglutinante, desintegrante, lubricante o promotor de flujo. Estas funciones pueden desempeñarse tanto en formulaciones de compresión directa como en comprimidos formulados por granulación. Como diluyente, su amplia distribución de tamaño de partícula contribuye a un mezclado homogéneo con el principio activo; y su baja densidad aparente facilita la manufactura de comprimidos con dimensiones especificadas.

Grado	Especificación de tamaño de partícula	Viscosidad (cps) solución 1.2%	% NaCMC	Requerimiento de corte para dispersión
Avicel	+ malla 60 $\phi=0.1\%$	120 +/- 48	11 +/- 2.7	Alto
RC-581	+ malla 200 $\phi=35\%$			
Avicel	+ malla 60 $\phi=0.1\%$	65 +/- 26	11 +/- 2.7	Bajo
RC-591	+ malla 325 $\phi=4\%$			
Avicel	+ malla 60 $\phi=0.1\%$	14 +/- 6	15 +/- 3.7	Bajo
CL-611	+ malla 325 $\phi=50\%$			

Tabla 2-VI Especificaciones de los grados RC/CL de celulosa microcristalina. Avicel® = marca comercial. NaCMC= carboximetilcelulosa sódica⁽¹⁾.

La celulosa microcristalina constituye un excelente aglutinante, que proporciona elevados valores de dureza en las tabletas, empleando bajas fuerzas de compresión. Como desintegrante, produce bajos tiempos de desintegración, aun para comprimidos de elevada dureza. En cuanto a la lubricación, sus bajos coeficientes de fricción reducen los requerimientos de lubricante, lo cual puede traer consigo mejoras en desintegración, disolución, estabilidad del principio activo y propiedades físicas de la tableta. En particular, el grado PH-102 aumenta en cierta medida la fluidez, mejorando la uniformidad de masa de los comprimidos fabricados por compresión directa, e incluso puede prestar ayuda en las operaciones de llenado de cápsulas.

La categoría de celulosa microcristalina RC/CL se dispersa en agua para formar soluciones coloidales o geles. Los grados RC-591 y RC-581 producen dispersiones con flujo pseudoplástico añadiendo porcentajes medios (de decenas) de sólidos; geles tixotrópicos con bajos porcentajes de sólidos; y pastas con mayores proporciones de sólidos. Estas propiedades se deben a la contribución estructural de moléculas de carboximetilcelulosa sódica que unen a los agregados de celulosa microcristalina. Con determinadas velocidades de agitación, ocurren ciertos niveles de ruptura en la estructura del gel, y los enlaces no pueden reformarse a la misma velocidad a la que se rompen. Esta dependencia es el resultado de distintas estructuras de equilibrio establecidas a distintas velocidades de agitación.

Los grados RC/CL de celulosa microcristalina son útiles, en suma, para la formulación de tres tipos de dispersiones:

- Suspensiones floculadas, en las cuales la dispersión de las partículas insolubles produce una estabilidad física, pero una inestabilidad coloidal que da lugar a sedimentos fácilmente resuspendibles.
- Suspensiones estructuradas, en que las partículas sólidas producen viscosidades altas a bajas velocidades de agitación, y viscosidades bajas a altas velocidades de agitación.
- Suspensiones reconstituibles, formuladas para resolver los problemas de estabilidad, o reducir costos de fabricación, consistentes en polvos secos a los que se añade el agua en forma previa a la administración.

2.5. PROPIEDADES COMPARATIVAS ENTRE MARCAS DE CELULOSA MICROCRISTALINA

En años recientes, ha comenzado a hacerse mención a un buen número de fabricantes de celulosa microcristalina. Ejemplos de algunos de estos productos análogos al original -*Avicel*[®] (de procedencia estadounidense o bien irlandesa), desarrollado en los sesentas por FMC Corporation - son los siguientes: ^(10, 27, 29, 44)

- *Unitac*[®] (Unitika Rayon Co., Japón).
- *Emcocel*[™] (Finnish Sugar Ltd - Edward Mendell Co., Finlandia).
- *Microcel*[™] (Blagver Farm. Ltd, Brasil).
- *Ex-Cel*[™] (Cellulose Products of India Co., India).
- *Medicel*[™] (Cargile Corp., Taiwán).
- *Sanaq*[™] (Wei Ming Pharm. Mfg. Co., Taiwán).
- *Vivacel*[™] (Rettenmaier and Sohne GmbH, Alemania).
- *Dynacel*[™] (Cellupharm, Suecia).

Si bien los fabricantes hacen constar que se trata de productos con funcionalidad idéntica al original, ha venido despertando una considerable atención el problema de la variabilidad entre los distintos orígenes de celulosa microcristalina^(27,30,46,47).

Las variaciones de calidad en las distintas procedencias de celulosa microcristalina no se encuentran en la actualidad bien establecidas. Aunque la compresibilidad, fluidez e hidratabilidad de las distintas celulosas parecen ser bastante similares, pequeños cambios en estas magnitudes pueden ser suficientes como para motivar una inconsistencia lote a lote en las formulaciones de compresión directa⁽⁴⁶⁾.

Las disparidades funcionales en las celulosas microcristalinas de distintas procedencias no están bien elucidadas. La cuestión parece estar centrada en la estructura fisicoquímica, más que en los atributos puramente físicos de los polvos. De este modo, las propiedades responsables de las variaciones parecen ser básicamente el grado de cristalinidad y el contenido de impurezas como lignina y hemicelulosas. En añadidura, también se consideran factores importantes el grado de polimerización, el tamaño de partícula y el área superficial específica⁽⁴⁶⁾.

Como se hace notar en la figura 2.7, estas propiedades pueden tener su origen ulterior en la pulpa de madera utilizada y/o en ciertos parámetros del proceso de manufactura de la celulosa microcristalina⁽⁴⁶⁾.

En el esquema de la figura 2.7, el grado de cristalinidad quizá sea el aspecto más relevante^(27,35), no sólo por ser el parámetro en que se han

encontrado diferencias más significativas^(35,46,48), sino también por intervenir directamente sobre la ya conocida capacidad de deformación plástica de la celulosa microcristalina. A medida que aumenta la fracción cristalina, disminuyen los posibles planos de dislocación, reponsables de la capacidad de deformación plástica, y el material presenta mayor tendencia a la fractura⁽³⁵⁾.

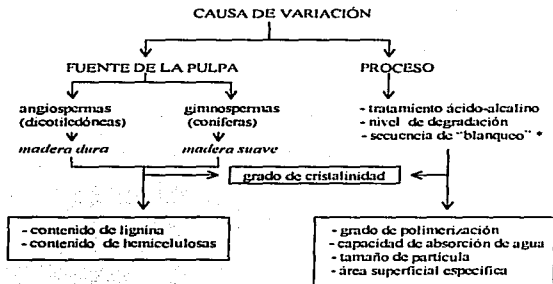


Figura 2.7 Representación esquematizada de las causas de variación de calidad con las distintas procedencias de celulosa microcristalina.
* El "blanqueo" se refiere a los procesos de Kraft o bisulfitos, referidos en la Fig. 2.2.

La cristalinidad también afecta a las distintas formas comerciales de celulosa microcristalina en el sentido del polimorfismo. La celulosa existe al menos en dos formas polimórficas y una amorfa, cuya presencia y/o proporción puede acarrear consecuencias sobre las propiedades fisicomecánicas del material⁽⁴⁹⁾:

- celulosa I: natural.
- celulosa II: solubilizada y regenerada, o químicamente hinchada y recristalizada.
- celulosa cuasi amorfa.

La celulosa I representa más del 99% de la fracción cristalina del producto⁽¹⁶⁾. Sin embargo, se ha detectado la presencia significativa de celulosa II en ciertas variedades comerciales, lo que se considera característico de un proceso de manufactura más vigoroso. La significación potencial de esta característica permanece sin estudiarse⁽⁴⁸⁾.

Siguiendo con la figura 2.7, el área superficial específica es un reflejo directo de la porosidad interna y de la forma de los agregados de celulosa microcristalina y de las partículas subindividuales que los conforman⁽¹²⁾. La incidencia de la porosidad se ha discutido ya en la sección 2.3.1., en este capítulo. En cuanto a la forma, es evidente que un contorno más irregular aumenta el área superficial específica: disponible ésta tanto para formar enlaces interpartícula en el compacto, como, por contraparte, para el surgimiento de interacciones que dificultan la fluidez del polvo^(12,14).

Por otra parte, tanto la lignina (fenoles poliméricos) como las hemicelulosas (glucosa, xilosa, manosa), constituyen quizá los parámetros de trascendencia menos evidente sobre la calidad de la celulosa microcristalina⁽²⁷⁾. Ambas clases de sustancias son eliminadas casi en su totalidad de la pulpa mediante el proceso de hidrólisis (ver Fig. 2.2). Los residuos de lignina, de naturaleza hidrofóbica, localizados principalmente en la región externa de las partículas de celulosa microcristalina, quizá alteren las interacciones celulosa-celulosa y celulosa-principio activo en el comprimido formado, y por consecuencia afecten el proceso de liberación del fármaco. En este sentido, un creciente contenido de lignina -hasta de un 0.9%- puede mejorar la eficiencia disolutiva⁽⁴⁷⁾.

Los resultados de los estudios de laboratorio acerca de las posibilidades de implantación de diversas marcas de celulosa microcristalina son en cierta medida contradictorios. Aunque en casi todos los casos se han observado diferencias de mayor o menor trascendencia, eventualmente se han descrito comportamientos equivalentes en cuanto a fluidez, compresibilidad y compactibilidad⁽⁵⁰⁾. En otros estudios, se ha indicado que celulosas microcristalinas de distintas marcas no son intercambiables, aun efectuando cambios en las variables de proceso⁽²⁷⁾.

Con todo, la variabilidad lote a lote es una circunstancia —cuya incidencia ha pasado muchas veces desapercibida—, que tal vez sea la causa de los discrepantes resultados. Probablemente los estudios documentados han presupuesto, cada uno por su parte, una consistencia lote a lote en los materiales de que han dispuesto. Pero las conclusiones distintas con celulosas de la misma procedencia pueden ser un reflejo de que tal uniformidad en verdad no exista. Por ejemplo, en una investigación acerca de los efectos de las variaciones en procedencias y en lotes sobre la cristalinidad de la celulosa microcristalina, la variación de cristalinidad interlotes resultó ser de magnitud suficiente como para neutralizar cualquier efecto de tamaño de partícula y/o procedencia del material⁽²⁷⁾.

3. OBJETIVOS.

El presente trabajo consiste en una comparación de la efectividad y equivalencia farmacotécnica entre dos diferentes marcas comerciales de celulosa microcristalina (C.M.C.), un excipiente ampliamente usado en compresión directa de tabletas. Se pretenden conocer las condiciones de empleo de una marca taiwanesa de C.M.C., con un costo relativamente bajo, en sustitución de la marca tradicional *Avicel*[®], de precio más elevado. Con esta adaptación formulativa podría reducirse el costo de fabricación de comprimidos a base de celulosa microcristalina por compresión directa.

Los objetivos planteados son los siguientes:

1. Evaluar y comparar las propiedades farmacéuticas de las dos marcas de C.M.C., estudiándolas en su estado físico aislado.

2. Partiendo de una formulación base para compresión directa de tabletas, compuesta por los siguientes ingredientes:

- acetaminofén
- C.M.C., PH-101
- talco
- estearato de magnesio,

evaluar y comparar las propiedades reológicas y micromeríticas de las mezclas de ingredientes, así como las características farmacotécnicas de los comprimidos resultantes de la compresión de una masa constante de dichas mezclas, para las dos marcas de C.M.C.

3. Determinar las condiciones de formulación y de proceso, que pudieran permitir el empleo de la C.M.C. *taiwanesa* en la fabricación de comprimidos con propiedades equivalentes a las obtenidas con el uso de la marca *Avicel*[®].

4. Aplicar la metodología de los diseños experimentales factoriales en formulaciones de compresión directa de comprimidos.

5. Contribuir a una mayor aplicación de la compresión directa de comprimidos, a través de un enfoque más científico del proceso.

4. METODOLOGÍA

4.1. DISEÑO EXPERIMENTAL.

El número y condiciones de los experimentos fueron definidos mediante una matriz factorial (tabla 4-1), fundamentada en un diseño estadístico 2^4 , con dos niveles de variación para cada factor influyente. La elección de este tipo de diseño responde a la ventajosa asociación de los elementos que lo conforman con las directrices de información de este trabajo. Se consideraron como variables independientes a los siguientes 4 factores:

1. Marca de celulosa microcristalina en la fórmula.
2. Porcentaje de celulosa microcristalina en la fórmula.
3. Fuerza de compresión.
4. Tiempo de compresión.

Los dos primeros factores corresponden a la composición de la fórmula, y los dos segundos se refieren a las condiciones del proceso. Este número de variables independientes se determinó en base a un análisis de recursos invertidos vs. información deseada. Se tomó en cuenta, por un lado, la capacidad tecnológica del laboratorio de investigación relativa a las determinaciones farmacotécnicas resultantes de la variación de los factores, y por otro lado, la utilidad informativa de dichas variables en cuanto a la obtención de: (1) índices comparativos entre la calidad de las dos marcas de celulosa microcristalina; y (2) condiciones de equivalencia entre ambas marcas.

La definición de los niveles de variación de los factores se encuentra apoyada por una serie de ensayos preliminares, así como por una serie de referencias^(3,10,17,19,24,42,51,52,53,54,55,56,57). Fueron seleccionados intervalos de variación lo necesariamente estrechos como para asegurar que las respuestas obtenidas fueran medibles, y correspondieran en todos los casos a productos manufacturables y de interés experimental. Sin embargo, la angostura entre dichos intervalos no debió llegar a ser suficiente como para motivar la confusión de los cambios en la respuesta con el error experimental.

número de experimento	FACTORES			
	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄
1	+	+	+	+
2	-	+	+	+
3	+	-	+	+
4	-	-	+	+
5	+	+	-	+
6	-	+	-	+
7	+	-	-	+
8	-	-	-	+
9	+	+	+	-
10	-	+	+	-
11	+	-	+	-
12	-	-	+	-
13	+	+	-	-
14	-	+	-	-
15	+	-	-	-
16	-	-	-	-
17	+	0	0	0
18	-	0	0	0
19	+	0	0	0
20	-	0	0	0

	valor (+)	valor (-)
X ₁ = marca de celulosa microcristalina:	Avicol	laíwanosa
X ₂ = % de celulosa microcristalina:	45	55
X ₃ = fuerza de compresión (ton):	5.5	6.5
X ₄ = tiempo de compresión (s):	7.5	12.5

Tabla 4-1 Matriz para el diseño factorial 2⁴. El símbolo '0' expresa el nivel medio de los factores X₂, X₃ y X₄.

En la tabla 4-1 se enumeran un total de 20 experimentos, que se llevaron a cabo en orden aleatorizado, con el fin de asegurar que las combinaciones de tratamientos tuvieran la posibilidad de efectuarse en cualquier orden subsiguiente, y disminuir así el error atribuible a una variación progresiva en la precisión del trabajo experimental⁽⁵²⁾.

De las 20 experiencias detalladas en la tabla 4-1, las 16 primeras corresponden propiamente a el diseño factorial 2⁴, mientras que las 4 finales corresponden a repeticiones en los puntos centrales de los niveles de variación de los factores (en el caso del factor X₁, siendo una variable de tipo cualitativo, resultó imposible la elección de un valor central), las cuales tuvieron por

objeto asegurar la validez del posterior tratamiento estadístico, y proveer una estimación del error experimental^(5,2). Esto dio como resultado dos tipos de composiciones cuantitativas de los componentes en función de la variación porcentual de celulosa microcristalina, y a su vez otros dos tipos de composiciones cualitativas en función de la marca de celulosa microcristalina empleada. El plan de experimentación resultante se esquematiza en la tabla 4-II. Las condiciones de fabricación de los 4 lotes finales -que fueron las repeticiones experimentales- se esquematizan en la tabla 4-III.

marca C.M.C.	avicel	avicel	taiwanesa	taiwanesa		
% C.M.C.	55	45	55	45		
% acetaminofén	43.650	53.350	43.650	53.350		
% Est Magnesio	0.225	0.275	0.225	0.275		
% talco	1.125	1.375	1.125	1.375		
% total	100	100	100	100	fuerza de compresión	tiempo de compresión
# lote	1	3	2	4	6.5 ton	12.5 seg
# lote	5	7	6	8	5.5 ton	12.5 seg
# lote	9	11	10	12	6.5 ton	7.5 seg
# lote	13	15	14	16	5.5 ton	7.5 seg

Tabla 4-II Esquematación del plan de experimentos, con detalle de las condiciones de fabricación de cada lote.

marca C.M.C.	avicel	taiwanesa		
% C.M.C.	50	50		
% acetaminofén	48.500	48.500		
% Est. magnesio	0.250	0.250		
% talco	1.250	1.250		
% total	100	100	fuerza de compresión	tiempo de compresión
# lote	17 y 19	18 y 20	6 ton	10 seg

Tabla 4-III Esquematación de las condiciones de fabricación de las 4 repeticiones experimentales.

Se consideraron como variables de respuesta, por un lado, las características reológicas y micromeríticas de las mezclas de polvos:

1. velocidad de flujo (estática y dinámica).
2. ángulo de reposo (estático y dinámico).
3. densidad (aparente y consolidada).
4. porosidad interpartícula
5. humedad.
6. diámetro promedio y distribución de tamaño de partícula.

Y, por otro lado, las características farmacotécnicas de las tabletas obtenidas:

1. espesor.
2. resistencia a la fractura.
3. friabilidad.
4. tiempo de desintegración.

Para fines de modelación, se seleccionaron aquellas variables de respuesta que resultaron afectadas de manera estadísticamente significativa ($\alpha = 0.05$) por al menos uno de los factores en estudio. El modelo postulado fue:

$$Y = b_0 + \sum b_i x_i + \sum b_{ij} x_i x_j + e$$

en donde Y representa a una determinada variable de respuesta; b_0 representa el valor de la ordenada al origen; el término $\sum b_i x_i$ es la sumatoria de los factores con influencia sobre esa respuesta (factor x_i , multiplicado por su coeficiente algebraico b_i); el término $\sum b_{ij} x_i x_j$ es la sumatoria de las posibles interacciones entre factores con influencia sobre la respuesta (interacción entre factores x_i y x_j , multiplicada por su coeficiente algebraico b_{ij}); y e representa al error experimental.

Los resultados de los 20 experimentos planteados en la tabla 4-1 se analizaron usando el programa de cómputo S.A.S. (*Statistical Analysis System*). El tratamiento estadístico se orientó hacia los siguientes aspectos:

1. La determinación de la influencia de primer orden de los factores en juego sobre las variables de respuesta.
2. La determinación de posibles efectos de interacción entre factores.

3. La determinación de posibles efectos de curvatura.
4. La determinación del error experimental.
5. La elaboración de modelos matemáticos capaces de predecir la influencia relativa de los cuatro factores sobre cada una de las variables de respuesta en estudio.

4.2. MATERIAL

1. Acetaminofén U.S.P. *Helm de México*. Lote PA-364.

Se escogió este principio activo por dos razones: (1) sus bajas propiedades de compresibilidad, flujo y disolución en agua, hacen que las características mecánicas de las mezclas de polvos y de las tabletas, así como de liberación del principio activo, sean muy sensibles a las características tecnológicas de la formulación, confirmando diferencias en la comparación de excipientes que tal vez no fueran evidentes con principios activos menos problemáticos^(47,58); y (2) se dispuso de una cantidad adecuada, y con fecha de fabricación reciente.

2. Celulosa microcristalina *Avicel PH-101*. FMC Corporation, Estados Unidos. Muestra comercial. Fecha de fabricación: 28-V-1990 (Irlanda).
3. Celulosa microcristalina "taiwanesa". PH-101. Distribuida en México por *Vita Drag*. Lote 0.90110
4. Talco U.S.P.
5. Estearato de magnesio U.S.P.

4.3. EQUIPO, INSTRUMENTOS Y ACCESORIOS

4.3.1. Equipo.

- Balanza analítica.
- Balanza granataria.
- Prensa hidráulica (Mod. C., *Fred S. Inc.*, Estados Unidos).
- Juego de matriz y punzones planos de acero inoxidable (diámetro: 11.35 mm).

4.3.2. Instrumentos.

- Flujómetro con vibración (Mod. GTD, *Erwaka Apparatabau G.m.b.H.*, Alemania).
- Durómetro (Mod. TBH 28, *Erwaka Apparatabau G.m.b.H.*, Alemania).
- Friabilizador (Mod. TA3R, *Erwaka Apparatabau G.m.b.H.*, Alemania).
- Desintegrador (Mod. ZT3U, *Erwaka Apparatabau G.m.b.H.*, Alemania).
- Aparato automatizado para determinación de humedad (Mod. Aquameter KF4B, *Metrohm Herisov*).
- Dispositivo para la medición del ángulo de reposo.
- Microscopio óptico y hemocitómetro.
- Microscopio de barrido electrónico (Mod. *JSM-255*, *Jeol*, Japón).
- Difractómetro rayos-X (Mod. *D-5000*, *Siemens*, Alemania).

4.3.3. Accesorios.

- Soporte universal.
- Probeta de 100 ml con base de plástico.
- Cilindro metálico con tapón de hule.
- *Vernier* (precisión: 0.05 mm).
- Cronómetro digital (precisión: 1/10 seg).

Las condiciones ambientales en el desarrollo experimental fueron aproximadamente: humedad relativa (H.R.) = 26% y temperatura = 19°C.

4.4. EVALUACIONES A MATERIAS PRIMAS.

4.4.1. Determinación del tamaño de partícula.

Se determinó por triplicado a las dos marcas de celulosa microcristalina, utilizando el método de microscopía óptica. Se hizo una suspensión diluida de cada material en aceite mineral, de la cual se transfirieron unas cuantas gotas a un hemocitómetro, y se taparon cuidadosamente con un cubreobjetos. Se utilizó un microscopio provisto de objetivos 4x, 10x y 44x. Una vez localizado el campo visual (un cuadrado principal de 1,000 μm^2 , graduado en 25 cuadrados

secundarios de 200 μm de largo cada uno) se contó primeramente, con el objetivo 10x, el número de partículas con tamaño en el intervalo de 50-100 μm y aquellas mayores a 100 μm , especificando el tamaño en el último caso. En segundo lugar, con del objetivo 44x, y tras localizar uno de los 25 cuadrados secundarios, se contó el número de partículas con tamaño en los intervalos de 25-50 μm , 10-25 μm , 5-10 μm y 1-5 μm . Se repitió este segundo paso con otros dos distintos cuadrados secundarios, obteniéndose el total de partículas en cada intervalo de diámetro correspondiente a los tres cuadrados secundarios. Para ajustar la proporción numérica entre las partículas mayores a 50 μm y las menores a 50 μm , se multiplicó por 3 y luego se dividió entre 5 el número de partículas con diámetro mayor a 50 μm , (considerando que el único conteo de éstas correspondió al número total en 25 cuadrados secundarios, en relación a los 3 conteos en tres cuadrados secundarios de las menores a 50 μm). Entre las posibles referencias para estimar visualmente el diámetro de las partículas (puesto que éstas distan de ser perfectamente esféricas) se consideró el diámetro mayor de éstas, como se muestra en la figura 4.1

Con los resultados del anterior procedimiento se determinó la distribución numérica del tamaño de partícula de las dos marcas de celulosa microcristalina.

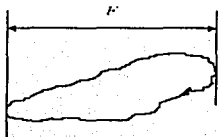


Figura 4.1 Diámetro de Feret (F), tomado en cuenta para la evaluación de distribución de tamaño de partícula⁽⁵⁰⁾.

El diámetro promedio geométrico, el diámetro promedio volumétrico y el diámetro volumen-superficie fueron derivados a partir de la siguiente ecuación normalizada de distribución de tamaño⁽⁵⁰⁾:

$$\% \text{ Acumulado} = a + b(\log d)$$

en donde % Acumulado es el porcentaje numérico acumulado de partículas con diámetro menor al representado por cada una de las escalas del hemocitómetro; a simboliza el valor de la ordenada al origen; y el término $b(\log d)$ corresponde al logaritmo del diámetro promedio geométrico, multiplicado por su coeficiente algebraico. En esta ecuación, el diámetro promedio geométrico corresponde al diámetro del 50 % de partículas acumuladas, y la desviación estándar geométrica está comprendida entre los diámetros correspondientes al 16 y 84 % de partículas acumuladas (Fig. 4.2):

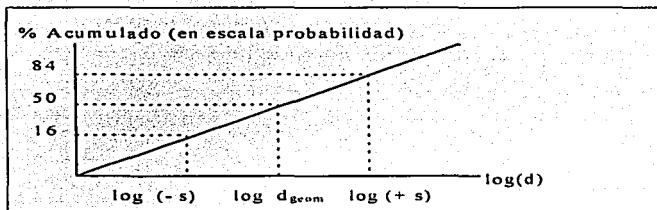


Figura 4.2 Distribución normalizada de tamaño de partícula, en donde s representa la extrapolación de los valores del diámetro promedio geométrico y de su desviación estándar geométrica, s .

El diámetro promedio volumétrico y el diámetro volumen superficie se derivaron respectivamente de las siguientes relaciones matemáticas⁽⁵⁹⁾:

$$1. \log d_v = \log d_{geo} + 3.4539 \log^2 s_{geo}$$

en donde $\log d_v$ es el logaritmo del diámetro promedio volumétrico; $\log d_{geo}$ es el logaritmo del diámetro promedio geométrico; y $\log^2 s_{geo}$ es el logaritmo cuadrado de la desviación estándar geométrica.

$$2. \log d_{vs} = \log d_{geo} + 5.7585 \log^2 s_{geo}$$

en donde $\log d_{vs}$ es el logaritmo del diámetro volumen-superficie.

4.4.2. Humedad.

Se determinó a las dos marcas de celulosa microcristalina, empleando el método Karl Fischer. Ambos materiales se mantuvieron en las mismas condiciones de H.R. por un periodo de al menos 24 Hrs. en forma previa al ensayo.

- Solución estándar de agua. Se pesó un matraz volumétrico de 100 ml seco, con su tapón. Se depositó, con una pipeta, aproximadamente 1 ml de agua en el matraz, se colocó el tapón y se volvió a pesar. Se diluyó a su volumen con metanol absoluto, de grado analítico. Se utilizó la misma cantidad de metanol para la solución estándar y para las valoraciones de blanco y muestra.

La estandarización del reactivo de Karl Fischer (reactivo comercial) se llevó a cabo de manera automatizada, empleando el aparato Mod. Aquameter KJ4B. Para la celulosa microcristalina *Avicel*, la fuerza del reactivo resultó: 7.75 mg H₂O/ml reactivo. Para la celulosa microcristalina *taiwanesa*, la fuerza del reactivo resultó: 9.916 mg H₂O/ml reactivo.

La determinación de humedad en las muestras se realizó de manera automatizada, empleando el aparato Mod. Aquameter KJ4B. El resultado se expresó como porcentaje de humedad en la muestra. El ensayo se realizó por triplicado.

4.4.3. Difracción de polvos por rayos-X.

Se analizó la estructura cristalina de las dos marcas de celulosa microcristalina, utilizando el difractómetro rayos-X Mod. D-5000 (Laboratorio de Física, FES-C, UNAM) Se obtuvieron las intensidades relativas de los espectros de difracción para valores 2θ entre 2.5° y 50°, usando la longitud de onda del cobre (CuK_α).

4.4.4. Microscopía de barrido electrónico.

Se analizaron la forma y superficie de las partículas de ambas marcas de celulosa microcristalina, utilizando el microscopio de barrido electrónico Mod.

JSM-25S II (Laboratorio de Microscopía Electrónica, FES-C, UNAM). Se tomaron fotografías de los dos materiales en los siguientes aumentos: 100X, 450X, 1,000X y 2,000X. Las partículas a evaluar se sometieron a un recubrimiento previo con oro. Se empleó una película fotográfica de 35 mm plus X en blanco y negro; y papel de impresión 8 x 10 plg, F3 brillante, Kodak.

4.5. EVALUACIONES A MATERIAS PRIMAS Y MEZCLAS PARA COMPRESIÓN DIRECTA.

4.5.1. Velocidad de flujo dinámica.

Se depositó una muestra de 20 g de polvo (ó 50 g de mezcla de polvos para compresión directa) en el embudo de alimentación del vibrador. Se accionó éste, y con el cronómetro se midió el tiempo que tardó la muestra en fluir por completo a través del embudo. La prueba se repitió 3 veces por cada muestra de polvo, siendo la velocidad de flujo el promedio de 3 las determinaciones de la relación entre la masa del material y el tiempo invertido por éste en fluir. El ensayo se realizó por triplicado, con 3 distintas muestras de polvo o mezclas de polvos.

4.5.2. Dispositivo para la evaluación simultánea de la velocidad de flujo estática y del ángulo de reposo dinámico.

Se colocó una muestra de 20 g de polvo (ó 50 g de mezcla de polvos para compresión directa) en el embudo previamente separado del vibrador Erweka (obstruyendo con un dedo el flujo del material), sostenido, con ayuda de un soporte universal, a 6 cm por encima de un tapón de hule. Luego se permitió el libre flujo de los polvos a través del embudo, midiéndose: (1) con el cronómetro el tiempo de caída del total de la masa; y (2) el ángulo de reposo de los polvos que cayeron sobre la superficie del tapón, en la misma forma que la mencionada en el ensayo de ángulo de reposo estático. La prueba se realizó por triplicado⁽¹⁷⁾.

4.5.3. Dispositivo para la determinación del ángulo de reposo estático.

Consiste en un cilindro metálico de (54.59) mm de diámetro interno y (93.31) mm de largo, el cual se coloca en posición vertical sobre la superficie de trabajo y con su base momentáneamente obstruida por un tapón de hule (que penetra aproximadamente 1 cm en el cilindro). Se depositó en su interior una muestra de 50 g de polvo o mezcla de polvos para compresión directa, y luego se separó el cilindro -con un movimiento manual rápido en forma vertical ascendente- del tapón de hule, el cual permaneció fijado con los dedos de la otra mano a la superficie de trabajo.

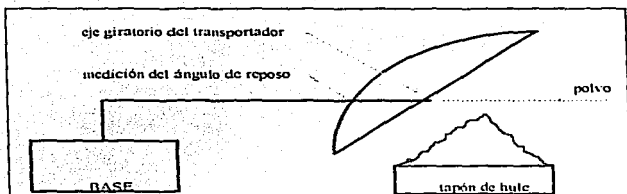


Figura. 4.3 Representación esquemática de la medición del ángulo de reposo.

Posteriormente, se midió el ángulo formado con la horizontal por el cúmulo de polvos que se sostuvieron sobre el tapón, con ayuda de otro dispositivo consistente en un transportador capaz de girar sobre su eje, articulado a una base metálica (Fig.4.3). De modo que el ángulo de reposo de los polvos se midió en base al principio geométrico de ángulos opuestos, tomando como puntos de referencia el vértice y un punto en la base del cúmulo. La prueba se realizó por triplicado.

4.5.4. Dispositivo para la evaluación simultánea de las densidades aparente y consolidada, y de la cinética de consolidación^(17, 60).

Consiste en una probeta con capacidad de 100 ml con base de plástico, acoplada a un soporte universal mediante un cilindro que permite el libre desplazamiento vertical de su base hasta una altura de 2 cm por encima de la superficie de trabajo (Fig. 4.4). Se colocó en el interior de la probeta 30 g de polvo (ó 45 g de mezcla de polvos para compresión directa), y se aplastó suavemente su vértice con un objeto circular para lograr una medición del volumen aparente de los mismos.

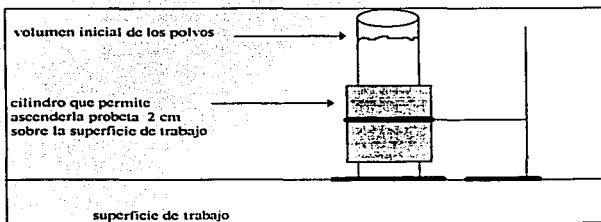


Fig. 4.4. Representación esquemática de la determinación de cinética de consolidación de los polvos.

A continuación, se efectuó una serie de 500 asentamientos, con un lapso aproximado de 1 s entre uno y otro, levantando en cada ocasión la probeta hasta el límite de obstrucción de su base, y permitiendo luego su caída libre sobre la superficie de trabajo (de madera). Se midió el nuevo volumen ocupado por los polvos cada 10 asentamientos durante los primeros 100, y cada 100 durante los subsiguientes 400. Una vez concluida la serie de 500 asentamientos, se efectuó la medición del volumen consolidado de los polvos (densidad consolidada). La prueba se realizó por triplicado.

Con los datos de volumen aparente y volumen consolidado, se calculó la porosidad interpartícula de los polvos -una referencia de su capacidad de empacamiento-, según la siguiente fórmula^(7,18).

$$e = (1 - (V_c/V_a)) \times 100$$

en donde V_c/V_a es la razón entre los volúmenes consolidado y aparente de los polvos.

Finalmente, con el objeto de determinar la velocidad de consolidación de los materiales, se obtuvo un gráfico de cinética de consolidación normalizada, ajustado a la siguiente ecuación⁽⁷⁾:

$$\{(V_o - \#t)/(V_o - V_{\infty})\} = 1/k_2 k_3 + \#t/k_2$$

en donde V_o es el volumen inicial o aparente del cúmulo de polvos, V_{∞} es el volumen del cúmulo al número de asentamientos $\#t$, y k_2 y k_3 son constantes. La velocidad de consolidación del polvo o mezcla de polvos es dictada por el valor absoluto del término $1/k_2$.

4.6. MEZCLADO DE LOS POLVOS PREVIO A LA COMPRESIÓN

Se pesaron en balanza analítica las cantidades correspondientes a cada uno de los 20 lotes de experimentación. La composición porcentual de cada uno de estos lotes fue determinada tomando como base la marca y porcentaje de celulosa microcristalina detallados en la tabla 4-1, y adecuando luego las proporciones relativas de los demás componentes (acetaminofén, talco y estearato de magnesio) de modo que la relación de masa entre éstos permaneciera constante en todos los lotes.

El mezclado de cada lote (100 g) se efectuó con el material contenido en una bolsa de plástico de 20 cm de base por 30 cm de largo, agitando ésta manualmente por espacio de 5 min.

4.7. COMPRESIÓN.

Se pesaron en balanza analítica 500 mg de mezcla de polvos del lote correspondiente, y se depositaron cuidadosamente (con ayuda de un embudo de papel encerado) en el interior de la matriz, provista ya del punzón inferior. Luego se colocó el punzón superior en la matriz, y se comprimió la mezcla de polvos en la prensa hidráulica, midiéndose con el cronómetro digital el tiempo de compresión una vez que se hubo alcanzado la fuerza de compresión necesaria en cada caso. Se empleó un juego de matriz y punzones planos de acero inoxidable (diámetro: 11.35 mm), el cual se lubricó con una solución al 5% de estearato de magnesio en tetracloruro de carbono en forma previa a cada operación de compresión. Se fabricaron un total de 35 tabletas por cada uno de los 20 lotes de experimentación. El sistema de compresión se esquematiza en la figura 4.5.

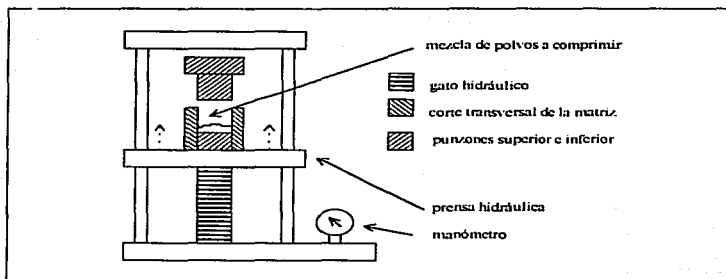


Figura 4.5. Representación del sistema de compresión.

4.8. EVALUACIONES A COMPRIMIDOS.

Es generalmente reconocido que el transcurso del tiempo provoca cambios físicos y químicos en los comprimidos, lo que puede resultar en variaciones indeterminadas en las evaluaciones de resistencia mecánica, desintegración y

biodisponibilidad del principio activo⁽⁴¹⁾. Por esta razón, se recomienda que dichas evaluaciones sean practicadas al menos 10 Hrs. después de su fabricación⁽⁴²⁾. En este caso, los comprimidos permanecieron en reposo por un periodo de 24 Hrs. en forma previa a las siguientes evaluaciones.

4.8.1. Diámetro y espesor.

Se midieron a un total de 10 tabletas por cada lote de fabricación, utilizando el *vernier*.

4.8.2. Friabilidad.

Se pesaron 10 tabletas (por cada lote de fabricación) en una balanza analítica, y se colocaron en el friabilizador *Erweka*. Se accionó el aparato a una velocidad de 25 r.p.m. por un tiempo de 5 min. Transcurrido este lapso, se sacaron las tabletas, se limpiaron con un paño, y se pesaron de nuevo. La friabilidad se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{ friabilidad} = (1 - (P_f/P_i)) \times 100$$

en donde el término P_f/P_i , es la razón entre los pesos final e inicial de las tabletas, e indica el porcentaje de masa perdida ante la fricción⁽⁴²⁾.

4.8.3. Dureza radial.

Se determinó la resistencia radial a la fractura de 10 tabletas por cada lote de fabricación, usando el durómetro *Erweka*⁽⁶⁰⁾.

4.8.4. Tiempo de desintegración.

Se determinó el tiempo de desintegración a 6 tabletas por cada lote de fabricación, según la técnica descrita en la *United States Pharmacopeia*. Se utilizó el desintegrador *Erweka*, provisto de una malla de acero inoxidable No. 10 y de un medio de desintegración consistente en 1 lt de agua destilada a una temperatura de 37° C. Se midió el tiempo necesario para la disgregación de la totalidad de las tabletas previamente sumergidas en las canastillas.

5. RESULTADOS Y ANÁLISIS.

5.1. CARACTERIZACIÓN DE LAS DOS MARCAS DE CELULOSA MICROCRISTALINA.

5.1.1. Fluidez y consolidación.

La tabla 5-1 muestra las propiedades reológicas con diferencias estadísticamente significativas entre las dos marcas de celulosa microcristalina (C.M.C.). En forma conjunta aparecen los coeficientes de variación (C.V.) de las determinaciones experimentales. Las series completas de datos aparecen en el anexo I.

MARCA DE C.M.C.	<i>Ivicol</i>	C.V.	<i>tailanese</i>	C.V.
Velocidad de flujo dinámica (g/s)	1.457	1.67	1.128	1.30
Densidad aparente (g/cm ³)	0.320	0.63	0.311	0.59
Densidad consolidada (g/cm ³)	0.420	1.59	0.464	0.91
Porosidad interpartícula (%)	23.488	4.57	32.215	2.62
V ₁₀ - V ₁₀₀ (ml)	23	4.55	32	3.13

Tabla 5-1 Propiedades con diferencias estadísticamente significativas ($\alpha = 0.05$) entre las dos marcas de celulosa microcristalina (C.M.C.). C.V. = coeficiente de variación.

De los parámetros citados en la tabla 5-1, quizá el de velocidad de flujo sea el que proporcione una idea más clara en cuanto al deslizamiento de los excipientes. La prueba de velocidad de flujo intenta simular las condiciones en que se deslizaría un lecho de polvos a través de la tolva de una máquina tableteadora. Sin embargo, persiste el inconveniente de la diferencia de masa entre la cantidad de polvo que se utiliza para la evaluación, con respecto a las

condiciones reales de tableteado. La velocidad de flujo de un polvo es un índice directo de las fricciones entre las partículas que lo componen. Estas fricciones son muy distintas en las zonas superior e inferior del lecho, lo que se debe a la distintas fuerzas gravitacionales ejercidas, las cuales también se acentúan al aumentar la masa de polvos conformantes del lecho⁽¹⁷⁾. Descontando la incertidumbre de esta prueba para emular el flujo de los polvos en condiciones de tableteado, es incuestionable su capacidad de proporcionar índices de la aptitud del flujo de polvos y granulados, habiéndose establecido un mínimo de velocidad de flujo = 10g/s para asegurar un deslizamiento adecuado y uniforme en condiciones industriales⁽¹⁷⁾, límite que podría extenderse a 4g/s tratándose de la evaluación de un excipiente aislado⁽¹⁸⁾. Aun con la referencia del segundo valor, es evidente que las dos marcas de C.M.C. se encuentran en condiciones lejanas a lo que cabría esperar por un buen flujo. Este dato no hace más que ratificar el principal y casi único inconveniente de la C.M.C. como excipiente de compresión directa: su baja fluidez⁽¹⁹⁾. El resultado también pone de relieve una diferencia estadísticamente significativa ($\alpha=0.05$) entre la fluidez de las dos marcas de C.M.C., menor para la marca *tailwanesa*.

En relación directa con la fluidez de las partículas, se encuentran las propiedades de empacamiento de los polvos —connotadas por los valores de densidad aparente, densidad consolidada y porosidad interpartícula—, las cuales pretenden reflejar la primera etapa de la compresión, en que los polvos reducen su volumen sin llegar a deformarse. Estos tres parámetros también presentan diferencias estadísticamente significativas entre las dos marcas de C.M.C. Por otra parte, los valores experimentales de densidad aparente y consolidada se aproximan a los reconocidos típicamente, de 0.28 y 0.43 g/cm³ respectivamente⁽²⁰⁾.

La densidad aparente de un polvo tiene un doble significado farmacéutico: se relaciona con la facilidad para el inicial acomodo de las partículas al ser depositadas sobre un lecho⁽¹⁰⁾, y es también una medida de la capacidad diluyente del polvo, es decir, de su facultad para mezclarse de manera efectiva con el principio activo, el cual se introduciría en los espacios de aire alojados por el aglutinante⁽³⁾. Sin embargo, la interpretación aislada de la densidad

aparente es de dudosa utilidad, puesto que, además de ser un parámetro estático, se ve afectada por la densidad verdadera del polvo. La probabilidad de obtener una certeza interpretativa aumenta si la densidad aparente se relaciona con la densidad consolidada, o sea, una vez que se han eliminado la mayoría de los espacios interpartícula mediante una sucesión de asentamientos³.

La relación entre las densidades aparente y consolidada de los polvos es la porosidad interpartícula. Los valores de porosidad mostrados en la tabla 4-1 son expresados como porcentaje de espacios vacíos existentes en el lecho inicial de polvos, y ésta es una medida efectiva de su dificultad de reacomodo. Como puede apreciarse, la menor velocidad de flujo de la celulosa *taiwanesa* es corroborada por una mayor dificultad de sus partículas para reordenarse.

La relación entre las densidades aparente y consolidada de los polvos también puede ser expresada mediante la diferencia entre sus volúmenes aparente y consolidado, pues en estas dos determinaciones sucesivas la masa permanece constante. Se ha establecido como límite práctico de una fluidez adecuada, una diferencia máxima de 20 % entre el volumen final del polvo (después de 500 asentamientos) y su volumen tras 10 asentamientos⁽¹⁷⁾. El resultado de esta evaluación figura en la tabla 5-1. Es evidente que ninguna de las dos marcas de C.M.C. cumple con la mencionada exigencia, si bien *Avicel* se coloca nuevamente en una posición más favorable.

Es interesante el hecho de que, si bien las propiedades de fluidez citadas en la tabla 5-1 favorecen a la marca *Avicel*, la celulosa *taiwanesa* alcanza un mayor valor de densidad consolidada, el cual pudiera traducirse en un reacomodo final más completo. En adición este parámetro absoluto, es de interés el análisis cinético de la consolidación de los materiales, pues éste describe su comportamiento ante la progresión de los asentamientos. En la figura 5.1 se muestra el cambio en el volumen de las dos celulosas en relación al impulso de consolidación proporcionado por los asentamientos (serie de datos en anexo II). El reacomodo de las partículas no se da con la misma facilidad al

³ El número de asentamientos necesarios para lograr lo anterior es variable, dependiendo de la naturaleza del polvo y de las condiciones experimentales; en cualquier caso, es válido determinar un número de asentamientos a partir del cual no se reduzca más el volumen del polvo⁽¹⁷⁾.

llegar a los asentamientos finales que durante los primeros, pues, a medida que se reducen los espacios de aire, las partículas encuentran mayor resistencia friccional para ocupar los pocos restantes.

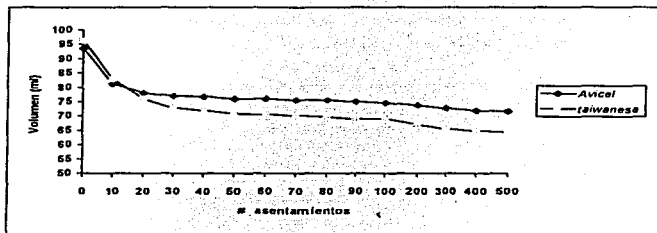


Figura 5.1 Cinética de consolidación de ambas marcas de celulosa microcristalina.

En otras palabras, la fluidez del polvo comienza a verse menguada por la magnitud creciente de las fuerzas friccionales. Sin embargo, el volumen de los polvos no se reduce más una vez que se han sobrepasado los 500 asentamientos, lo cual parece indicar que en este nivel se han llenado la gran mayoría de los espacios interpartícula del cúmulo. En estas circunstancias, sólo podría obtenerse una reducción mayor de volumen bajo una mayor fuerza compresiva que la proporcionada por los asentamientos, que condujera sucesivamente a la deformación elástica, deformación plástica y fractura, es decir, las etapas de compresión posteriores al reordenamiento de las partículas. De manera que el menor valor de densidad consolidada alcanzado por *Avicel* probablemente sea ocasionado por la mayor porosidad intrapartícula de este material (o, en todo caso, por su menor densidad verdadera) y no por su mayor dificultad para consolidarse, lo que estaría en contradicción con los resultados anteriores.

Por otra parte, la figura 5.1 también brinda información acerca de la velocidad de consolidación de las partículas, la cual sería imposible de apreciar ateniéndose únicamente a los valores de densidad y porosidad. La cinética de consolidación sigue una tendencia exponencial, la cual puede normalizarse y obtener una pendiente, indicativa de la velocidad de consolidación (como se explicó en la sección 4.5.4.). Este parámetro es importante porque, además de que los polvos formen empaquetamientos compactos, también es necesario que su respuesta en este sentido sea veloz ante la fuerza compresiva, pues el ciclo de compresión en condiciones industriales es de una duración extremadamente corta, de fracciones de segundo. En otras palabras, la relación entre los valores absolutos de densidad aparente y consolidada indica la amplitud de la consolidación de un polvo, mientras que la pendiente de la cinética de consolidación informa de la rapidez con que ésta se consigue. La figura 5.2 describe gráficamente esta velocidad, para las dos marcas de C.M.C.

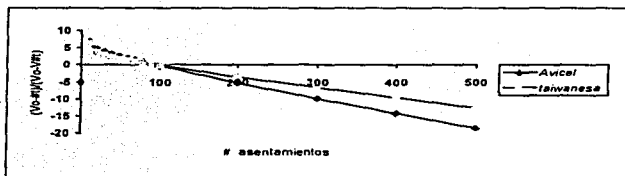


Figura 5.2 Gráfico normalizado de cinética de consolidación de la C.M.C. V_o = volumen inicial; V_t = volumen al número t asentamientos. Las pendientes difieren significativamente ($\alpha=0.05$)
Avicel: $r=-0.995$; pendiente = -0.049; ordenada al origen = 7.603
Iwanesa: $r=-0.985$; pendiente = -0.034; ordenada al origen = 5.756

En los gráficos de la figura 5.2, puede constatarse una mayor velocidad de consolidación para la marca *Avicel*, debida al mayor valor absoluto de su pendiente. Este resultado coloca a dicha marca en una posición de consolidación superior.

5.1.2. Micromerítica

En la tabla 5-II figuran los resultados del análisis granulométrico practicado a las dos marcas de C.M.C. (anexo I).

Evaluación	<i>Avicel</i>	<i>taiwanesa</i>
Diámetro Prom. Geom. (μm)	8.7392	8.0594
Diámetro Prom. Vol. (μm)	44.8374	45.5010
Diámetro Vol.-Superficie (μm)	139.9192	148.8656

Tabla 5-II Diámetros promedio geométrico, volumétrico y volumen-superficie para ambas marcas de C.M.C. No hay diferencias significativas ($\alpha=0.05$).

La figura 5.3 presenta la distribución de tamaño de partícula para las dos marcas de C.M.C. El análisis estadístico no resalta diferencias significativas en ninguna de las fracciones ($\alpha = 0.05$).

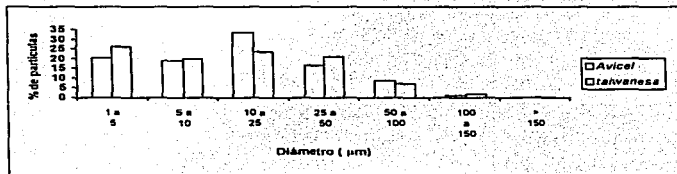


Figura 5.3. Distribución de tamaño de partícula de la celulosa microcristalina. No hay diferencias significativas ($\alpha = 0.05$).

En general, se considera que los polvos compresivos deben tener bajos porcentajes de finos (partículas con diámetro $< 100 \mu\text{m}$), para asegurar una fluidez correcta⁽⁶³⁾ (en la práctica quizá menores al 30%). En la distribución granulométrica de los dos excipientes probados, los porcentajes de finos

superan ampliamente el límite práctico mencionado; las partículas menores a 100 μm constituyen la gran mayoría de los polvos. Este dato pone en evidencia la tesis ya asentada acerca de la baja fluidez de la C.M.C.

5.1.3. Microscopía de barrido electrónico.

Las figuras 5.4 a 5.11 muestran una serie de fotografías de las partículas de C.M.C., tomadas por microscopía de barrido electrónico, en aumentos desde 100X hasta 2000X. Las imágenes 5.4 y 5.5 presentan una visión general de los polvos (aumento 100X), y las imágenes 5.6 y 5.7 (aumento 450X), proporcionan un acercamiento sobre las respectivas regiones. El aspecto no hace más que reiterar la información teórica expuesta en la sección 2.1, es decir, que se trata de agrupaciones de micropartículas antes que de elementos unitarios. Estos agregados tienen un contorno alejado de la esfericidad, más bien tendiente a la forma paralelepípedica, más conveniente desde el punto de vista de la compresión, pero que origina una escasa fluidez^(13,24,30).

Las figuras 5.8 y 5.9 (aumento 1000X) examinan la conformación de los agregados, pudiendo notarse que éstos no son de una consistencia estructural firme, sino una conglomeración con puntos de unión limitados, que transmiten al gránulo una fuerte porosidad interna.

Por último, las imágenes 5.10 y 5.11 (aumento 2000X) ofrecen una visión detallada de la superficie de los agregados. Las partículas de C.M.C. *taiwanesa* exhiben una apariencia más lisa y menos porosa que las de *Avicel*.

En resumen, la microscopía de barrido electrónico revela un material de constitución física mixta, con una amplia distribución de tamaños de partícula; numerosas partículas pequeñas con formas relativamente regulares; unos agregados de partículas de forma irregular, alejada de la esfericidad, responsable del inconveniente de baja fluidez de la C.M.C.; y unas claras diferencias estructurales en los agregados de las dos marcas de C.M.C., resultando las partículas de *Avicel* más rugosas y porosas que las de la celulosa *taiwanesa*.

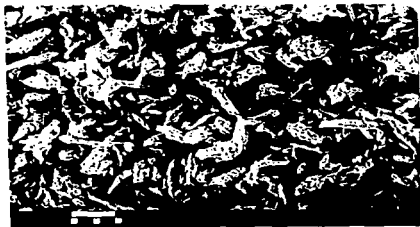


Fig. 5.4. Microscopia de barrido electrónico
Avicel, aumento 100X

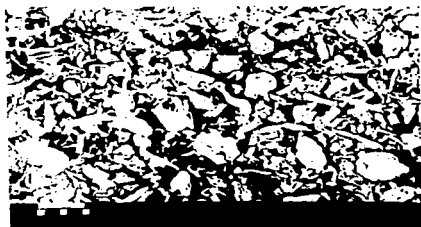


Fig. 5.5. Microscopia de barrido electrónico
Tawanesa, aumento 100X



Fig. 5.6. Microscopia de barrido electrónico
Avicel, aumento 450X

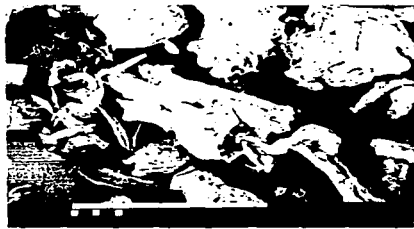


Fig. 5.7. Microscopia de barrido electrónico.
Tawanesa, aumento 450X



Fig. 5.8 Microscopia de barrido electrónico
Avicel, aumento 1000X



Fig. 5.9 Microscopia de barrido electrónico.
Tawanesa, aumento 1000X



Fig. 5.10. Microscopia de barrido electrónico
Avicel, aumento 2000X.

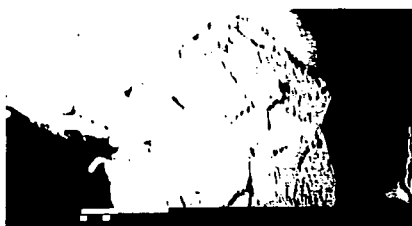


Fig. 5.11 Microscopia de barrido electrónico
Tawanesa, aumento 2000X.

La elevada porosidad intraparticula de la marca irlandesa quizá tenga relación, en primera instancia, con el proceso de secado al spray, durante la etapa final de su fabricación, ya que esa fase aporta la cohesión a macroescala entre los componentes del agregado⁽¹⁶⁾. En segundo lugar, este dato es acorde con el menor valor de densidad consolidada de *Avicel* en relación a la *C.M.C. taiwanesa*, y reafirma la interpretación que se dio a la prueba de cinética de consolidación. En cuanto a la mayor densidad aparente de *Avicel*, puede pensarse en que su también mayor rugosidad superficial proporcione una reducción en las superficies de contacto entre las partículas, minimizando el impedimento que ejercen las interacciones electrostáticas y de van der Waals sobre la fluidez de polvos de pequeñas dimensiones (menores a 100 μm), y facilitando el inicial acomodo del polvo en el lecho⁽¹⁷⁾.

5.1.4. Difracción de polvos por rayos-X.

El análisis estructural de los materiales es complementado mediante la prueba de difracción de polvos por rayos-X. En las figuras 5.12 y 5.13 se muestran los difractogramas de las dos marcas de *C.M.C.*, en donde los picos corresponden a las regiones de configuración cristalina estricta. Es interesante puntualizar que, al tratarse de materiales porosos, las restantes regiones amorfas pertenecen indistintamente a zonas de baja cristalinidad y a espacios de aire en el interior de las partículas.

Los patrones de difracción rayos-X de las figuras 5.12 y 5.13, representan la intensidad relativa de luz difractada, producto de la densidad cristalina, en función del ángulo de difracción, en este caso expresado como 2θ . Los planos de radiación tomados en los ángulos más pequeños, en especial el primero, son los más representativos de la configuración cristalina. En ambos difractogramas, los picos de elevada intensidad no aparecen prácticamente hasta alcanzar ángulos de difracción relativamente elevados, de $13^\circ 20'$, y, por lo tanto, muestran configuraciones cristalinas que parecen tener un notable componente amorfo. Esta apreciación se encuentra en acuerdo con reportes previos, que estiman el porcentaje de cristalinidad de la *C.M.C.* en el intervalo de 60-80% empleando esta técnica⁽²⁶⁾.

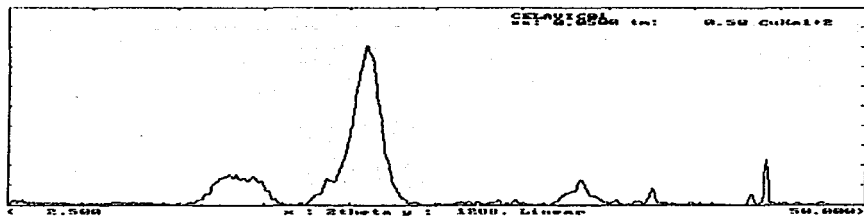


Figura 5.12. Patrón de difracción de polvos rayos-X para C.M.C. *Avicel*.
Escala Y ajustada a 2063.

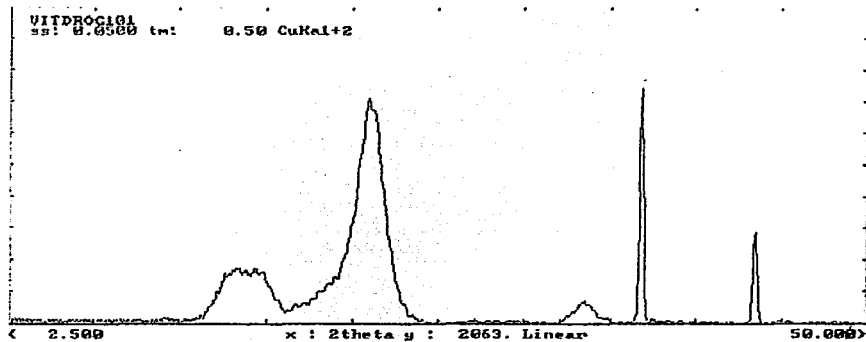


Figura 5.13. Patrón de difracción de polvos rayos-X para C.M.C. *taiwanesa*.

Los perfiles de difracción rayos-X también permiten establecer comparaciones entre las redes cristalinas que integran a los dos materiales. La C.M.C. es un excipiente con una fracción cristalina constituida en más de 99% por α -celulosa o celulosa I⁽¹¹⁹⁾. Los picos en los ángulos 15°, 16° y 22.6° (2 θ), característicos de esta primera entidad polimórfica⁽¹²¹⁾, son plenamente visualizados en los difractogramas de ambas marcas de C.M.C. Así, la celulosa taiwanesa muestra una mayor cristalinidad que Avicel.

Sin embargo, en el caso de *Avicel* pueden observarse además otros dos picos en los ángulos aproximados 12° y 20° (2 θ), cuya aparición es distintiva de la forma cristalina β -celulosa o celulosa II, un indicio de que la marca *Avicel* posiblemente sea fabricada mediante un proceso de condiciones más vigorosas que la celulosa taiwanesa⁽¹²²⁾.

5.1.5. Humedad.

La tabla 5-III muestra los contenidos de humedad, expresados como porcentaje, en las dos marcas de C.M.C. (anexo I). En estas cifras, aproximadamente un 3.75% corresponde a agua firmemente enlazada, es decir, conformante de la estructura cristalina de material. El porcentaje restante, directamente evaporable, es retenido por el entorno amorfo⁽¹²²⁾.

<i>Avicel</i>	<i>taiwanesa</i>
4.686 %	5.454 %

Tabla 5-III Contenido de humedad de las dos marcas de C.M.C., ensayado por el método Karl-Fisher. Existen diferencias significativas ($\alpha = 0.05$) entre ambas marcas.

El contenido de humedad en la C.M.C. es reportado típicamente en el intervalo de 4-6%⁽¹²⁴⁾. La celulosa taiwanesa sobrepasa el límite farmacopeico de 5%. No hay razón para suponer que la elevada humedad de la celulosa taiwanesa provenga de las condiciones de almacenamiento (es conocida la

higroscopicidad de la C.M.C.), pues éstas fueron un factor constante para las dos marcas. Por otra parte, se ha puntualizado que los materiales amorfos tienen mayor capacidad de adsorción de agua que los cristalinos⁽⁶⁵⁾ (confiriéndoles su microestructura menos densa una mayor capacidad para formar enlaces con las moléculas de agua). Sin embargo, puesto que la celulosa *taiwanesa* exhibe una mayor cristalinidad que *Avicel*, la anterior afirmación no parece ajustarse a los resultados experimentales. Así, el mayor contenido de humedad de la C.M.C. *taiwanesa* parece estar vinculado principalmente a su ligeramente menor diámetro promedio geométrico. Aunque las diferencias en este sentido no fueron significativas, es indudable que un menor diámetro promedio geométrico expone una mayor área superficial específica para la adsorción de moléculas de agua provenientes del medio ambiente.

Se ha sugerido que una concentración de humedad mayor a 4% puede obstaculizar la fluidez adecuada de los polvos o mezclas de polvos para compresión directa, debido a la excesiva formación de micropuentes líquidos⁽³³⁾. Aunque el mencionado porcentaje debe tener cierta variación (acorde a la naturaleza fisicoquímica del material), la elevada humedad de la marca *taiwanesa* sobrepasa el límite farmacopeico de 5%, exceso que probablemente represente un inconveniente sobre la funcionalidad del excipiente.

Como resumen general de esta sección, la evaluación preliminar de las dos marcas de C.M.C. pone en evidencia que *Avicel* muestra un desempeño superior a la celulosa *taiwanesa* en cuanto a dos propiedades farmacéuticas básicas para la fabricación de comprimidos: fluidez y consolidación. Este comportamiento parece deberse, en primera instancia, a un menor contenido de humedad por parte de la primera marca.

En reportes anteriores, las propiedades de fluidez y consolidación de los materiales sólidos pulverizados han mostrado tener una mejor correlación con sus dimensiones expresadas como diámetro promedio volumétrico (el diámetro que tendría una esfera con el mismo volumen que la partícula de interés), que en la forma de diámetro promedio geométrico⁽³⁰⁾. Sin embargo, en el caso de la

presente investigación, la menor humedad de la C.M.C. *Avicel* parece correlacionarse mejor con el diámetro promedio geométrico.

El patrón de difracción rayos-X de *Avicel* muestra la presencia del polimorfo β -celulosa, así como un menor índice cristalino con respecto a la celulosa *taiwanesa*. El primero de estos sucesos parece estar relacionado con un proceso de fabricación de condiciones más vigorosas, en particular en lo referente a la etapa de secado al spray, pues las repetidas colisiones entre las partículas podrían dar lugar a transiciones polimórficas en el estado sólido^(49,53). En cuanto al menor índice cristalino, los estudios documentados sugieren mayor incidencia de la fuente de pulpa que de las variables de proceso⁽⁴⁶⁾. La conjunción de las referencias citadas podría ajustarse de una manera convincente a los resultados experimentales, de manera que el menor carácter cristalino de la C.M.C. *Avicel* sería explicado por la fuente de pulpa de madera, y la presencia del polimorfo β -celulosa sería consecuencia de un proceso de secado al spray más enérgico, o de mayor duración.

En adición a estos factores, la microscopía de barrido electrónico revela diferencias en cuanto a la rugosidad superficial de los agregados de las dos marcas, mayor para *Avicel*, lo que quizá disminuya las superficies de contacto disponibles para interacciones obstaculizadoras del deslizamiento entre sus partículas. En lo referente a la forma de los agregados, no se aprecian diferencias notables entre las dos marcas. La forma paralelepípedica de los agregados determina en gran parte el insuficiente flujo de la C.M.C. como excipiente de compresión directa^(24,30), aunque resulta favorecedora desde el punto de vista de la compactabilidad, es decir, de la capacidad de formación de enlaces subsecuentes a la deformación⁽¹³⁾.

Por último, la C.M.C. *Avicel* alcanzó un menor valor de densidad consolidada que la celulosa *taiwanesa* tras una serie de 500 asentamientos, que se interpretó como indicativo de una mayor porosidad intrapartícula de la primera marca, y se vio apoyado en cierta medida por la evaluación de microscopía de barrido electrónico. Sin embargo, se considera necesaria la medición de la densidad verdadera de las dos marcas de C.M.C. (una limitación de las condiciones experimentales) para ofrecer una explicación cierta.

5.2. EVALUACIONES A MEZCLAS DE POLVOS.

Ningún excipiente de compresión directa satisface en su totalidad la lista de propiedades ideales. Esto hace recomendable, tanto por razones de costo como de eficacia farmacéutica, la mezcla de dos o más ingredientes, cuyas propiedades individuales sean complementarias. En esta sección fueron evaluadas dos C.M.C. de distintas marcas comerciales al ser integradas como aglutinantes-diluyentes únicos en formulaciones de compresión directa. Al margen de la conveniencia formulativa que pudiera representar la inclusión de un segundo aglutinante-diluyente, se ha considerado que esto hubiera dificultado el esclarecimiento de las variaciones en el comportamiento compresivo de las dos marcas de C.M.C.

En la caracterización de las mezclas de polvos, se estimó la probabilidad de influencia estadística de dos factores: (X_1) marca de celulosa microcristalina (C.M.C.) y (X_2) porcentaje de C.M.C., sobre las propiedades reológicas de mezclas de este excipiente con el principio activo acetaminofén, estearato de magnesio como lubricante, y talco como promotor de flujo. Los resultados experimentales en las variables de respuesta fueron sometidos a un análisis estadístico de varianza —independiente para cada factor—, utilizando la distribución de Tukey estudentizada. Se usó un nivel de confianza del 95% ($\alpha=0.05$).

La variación de los factores quedó establecida en la tabla 4-1. Los resultados en que se obtuvo una variación significativa entre los niveles (+) y (-) permitieron establecer una relación al menos de tipo lineal entre el factor y la variable correspondiente. En adición a este efecto de primer orden, se estudió la probabilidad estadística de interacciones lineales entre factores, así como de interacción de un factor consigo mismo, que de resultar significativa indicaría un efecto de curvatura. Aunque el diseño experimental planteó únicamente dos niveles de variación para cada factor, las replicaciones en los puntos centrales del diseño fueron suficientes para determinar la probabilidad de ocurrencia de efectos de segundo orden.

5.2.1. Efecto de la marca de C.M.C.

La tabla 5-IV presenta las evaluaciones reológicas de las mezclas de polvos en que la marca de C.M.C. tuvo una influencia estadísticamente significativa ($\alpha = 0.05$) (anexo III). La variación en la marca no tuvo efecto significativo sobre otras propiedades de las mezclas de polvos, como ángulo de reposo y densidad consolidada. La prueba de ángulo de reposo -tanto estático como dinámico- parece ser, al igual que en los resultados de caracterización de los materiales, de poca utilidad en el estudio de la fluidez de polvos con tamaños de partícula reducidos (menores a 100 μm); viéndose esta observación apoyada por reportes previos⁽²⁰⁾. En el caso de la segunda evaluación -la densidad consolidada-, la caracterización de las materias primas había puesto de relieve diferencias significativas, que se atribuyeron a la densidad verdadera de los materiales. Sin duda la presencia del mismo principio activo en los dos tipos de mezclas -en concentraciones alrededor del 50%- , minimiza la implicación de las densidades verdaderas de las dos celulosas en los resultados de densidad consolidada.

Evaluación	<i>Avicel</i>	C.V.	<i>tailanesa</i>	C.V.	acetaminofén	C.V.
Velocidad de flujo Din. (g/s)	1.3565	4.81	1.1679	4.72	no fluye	----
Densidad aparente (g/cm ³)	0.5228	1.65	0.4766	1.06	0.4038	2.84
Porosidad interparticular (%)	22.1426	6.40	27.7311	3.09	35.3918	5.18
V ₁₀ - V ₅₀₀ (ml)	19.1667	7.87	26.0000	4.14	26.3333	7.91

Tabla 5-IV Propiedades de mezclas de polvos con diferencias significativas ($\alpha=0.05$) en cuanto a la marca de C.M.C.

Las propiedades reológicas citadas en la tabla 5-IV favorecen en todos los casos a las mezclas de polvos conteniendo C.M.C. *Avicel*, en relación a la más pobre fluidez y consolidación de las mezclas con celulosa *tailanesa*. Estos datos son plenamente concordantes con la caracterización preliminar de las dos materias primas, en donde *Avicel* había resultado también un excipiente de

mayor funcionalidad. Al contrario de lo que sucede con la densidad consolidada, la introducción en ambos tipos de mezclas del mismo principio activo, en elevada proporción, no logra reducir las diferencias en las aptitudes de fluidez de las dos marcas de C.M.C. a un grado no significativo estadísticamente.

En la evaluación de la velocidad de flujo, es notorio un efecto negativo del principio activo acetaminofén sobre la fluidez de la marca *Avicel*, y mínimamente positivo sobre la celulosa *taiwanesa*, en relación a las propiedades de las celulosas aisladas. No hay base alguna para la interpretación de este efecto como una susceptibilidad particular de la marca *Avicel* a la adición de principios activos de pobre fluidez. Atendiendo a los excesivos coeficientes de variación para la velocidad de flujo de mezclas, parece adecuado pensar que la fluidez de éstas sea inferior a la de los excipientes aislados, de manera que el resultado de velocidad de flujo de las mezclas con C.M.C. *taiwanesa* podría ser una coincidencia atribuible a la poca reproducibilidad de dicha prueba. En reportes anteriores, la velocidad de flujo ha resultado igualmente ineficaz en la caracterización de polvos de fluidez limitada, encaminada a la compresión en tableteadoras⁽⁶⁷⁾. Por otra parte, es evidente que la incorporación del principio activo en mezclas para compresión directa mejora la pobre (en realidad casi nula) fluidez intrínseca de éste.

La densidad aparente de las mezclas de polvos muestra una mayor facilidad de consolidación para la marca *Avicel* con respecto a la *taiwanesa*. Esta prueba también señala mayores valores de densidad aparente para las mezclas de ambas marcas de C.M.C. en relación a la caracterización previa de estos dos materiales. Este dato no debiera interpretarse como una mayor facilidad para el acomodo inicial de las partículas de las mezclas con respecto a las celulosas aisladas. En dicha caracterización inicial, la mayor densidad aparente de *Avicel* se había interpretado como indicio de una mayor facilidad para el acomodo de sus partículas (simulando la disposición inicial de los polvos en la matriz de la tableteadora), teniendo por base una constitución fisicoquímica similar para ambas celulosas. Pero esta consideración no es aplicable al comparar a los excipientes aislados con mezclas de polvos conteniendo un principio activo. Por consiguiente, las mayores densidades aparentes de las mezclas de polvos se deben a la contribución de la relativamente alta densidad verdadera del

acetaminofén, y no a un mayor acomodo de las partículas de dichas mezclas con respecto a las materias primas aisladas.

La porosidad interpartícula, así como la diferencia entre los volúmenes después de 10 y 500 asentamientos ($V_{10} - V_{500}$) para las mezclas de polvos, favorecen claramente a la marca *Avicel* en cuanto al comportamiento consolidativo. Por otro lado, estas dos evaluaciones plantean una nueva dificultad interpretativa, pues hasta ahora se habían venido asociando los parámetros de fluidez (representados por la prueba de velocidad de flujo) y de consolidación (representados por las pruebas de cinética de consolidación), en el sentido de mantener una correspondencia, es decir, a mejor fluidez mejor consolidación, y viceversa. Sin embargo, las presentes evaluaciones resaltan mejores propiedades de empacamiento de las mezclas de polvos en relación a las exhibidas por las C.M.C. en estado separado (ver también tabla 5-1) y, en contraposición, dichas mezclas presentan una fluidez dinámica que puede considerarse menor por ser menos reproducible⁽²⁴⁾. Durante la consolidación, la facilidad para el rearrreglo de las partículas depende, en general, de su tamaño, distribución de tamaño, rugosidad superficial y forma⁽²⁴⁾. Es indudable que el acetaminofén —un fármaco micronizado— brinda a las mezclas de polvos una distribución de tamaño de partícula más amplia que en el caso de las C.M.C. aisladas, y ésta parece desempeñar el papel más relevante sobre el reacomodamiento de los polvos, en virtud a la interposición de las partículas de menor tamaño en los espacios dejados por las más grandes, lo que favorece empaquetamientos más compactos⁽¹⁶⁾. En este sentido, tampoco deben descartarse las contribuciones deslizantes del talco y, en menor grado, del estearato de magnesio.

La pendiente de cinética de consolidación de las mezclas de polvos (Fig. 5.14) ofrece un complemento a la información proporcionada por los valores de porosidad y diferencia de volúmenes $V_{10} - V_{500}$. La serie completa de datos aparece en el anexo IV.

Las mezclas conteniendo C.M.C. *Avicel* muestran una mayor velocidad de consolidación que las de la marca *taiwanesa*, y las pendientes de cinética de consolidación sobrepasan a las de los excipientes aislados, lo cual

viene a reiterar la información proporcionada por los datos de porosidad y diferencia $V_{10}-V_{500}$.

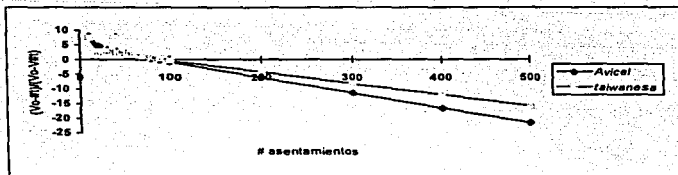


Figura 5.14 Gráfico normalizado de cinética de consolidación para mezclas de C.M.C. con acetaminofén (43.65-53.35%), talco (1.125-1.375%) y estearato de magnesio (0.225-0.275%). V_o = volumen inicial. V_n = volumen al número #i asentamientos.
 Avicel: $r = -0.993$; pendiente = -0.055 ; ordenada al origen = 5.319
 taiwanesa: $r = -0.986$; pendiente = -0.041 ; ordenada al origen = 4.317
 Hay diferencias significativas ($\alpha = 0.05$) entre las dos marcas.

Aunque la velocidad relativamente lenta a la que se suceden los 500 asentamientos en la prueba de consolidación no es comparable al veloz ciclo de compresión en una tableteadora (en donde el polvo contenido en la matriz debe lograr un reordenamiento máximo en fracciones de segundo, y en donde el papel de las fuerzas friccionales sería de mayor relevancia que en la prueba de cinética de consolidación), dicha evaluación es generalmente aceptada como un índice fiable de la aptitud de fluidez y consolidación de polvos destinados a la compresión⁽⁶⁷⁾.

5.2.2. Efecto de la concentración de C.M.C.

La tabla 5-V muestra las variables de respuesta para mezclas de polvos sobre las que la concentración de C.M.C. ejerció un efecto estadísticamente significativo (anexo III).

Evaluación	45% C.M.C.	C.V.	55% C.M.C.	C.V.
Densidad aparente (g/cm ³)	0.5179	1.35	0.4815	1.36
Densidad consolidada (g/cm ³)	0.6871	0.27	0.6495	0.68

Tabla 5-V Propiedades de mezclas de polvos con diferencias significativas ($\alpha=0.05$) en cuanto a la concentración de C.M.C.

En los resultados de la tabla 5-V, es notorio que el porcentaje de C.M.C. no presenta un efecto estadísticamente significativo sobre la propiedad de fluidez básica de las mezclas de polvos: la velocidad de flujo dinámica. Como ya se había puntualizado en la sección 5.2.1., la velocidad de flujo de las mezclas de polvos mostró ser poco reproducible, motivado esto por la presencia en concentraciones importantes (fluctuantes sobre un 50%) de un principio activo de fluidez intrínseca nula (no fue posible efectuar una determinación de la fluidez del acetaminofén). Sin embargo, es interesante el suceso de que un cambio en la marca de C.M.C. ejerza un efecto significativo sobre la fluidez de las mezclas de polvos, mientras que la variación de la concentración de cualquiera de las dos C.M.C. en porcentajes del 45% a 55% en la fórmula, no consiga lo mismo. En los ensayos preliminares para determinar los niveles de variación de los factores, concentraciones de C.M.C. menores al 45% no fueron suficientes para la formación de tabletas de cohesividad aceptable, mientras que la inclusión de porcentajes mayores al 55% prácticamente no mejoró la fluidez de las mezclas ni la calidad de las tabletas. El resultado de la prueba de velocidad de flujo con relación a la concentración de C.M.C. señala, pues, un excipiente de pobre fluidez, incapaz de mejorar en forma consistente el deslizamiento de principios activos de escasas propiedades en este sentido.

En los datos de la tabla 5-V, las densidades de las mezclas disminuyen al aumentar de 45% a 55% el porcentaje de C.M.C. Los mayores valores de densidades aparente y consolidada de las mezclas con 45% de C.M.C. se deben, sin duda, a la inclusión en éstas de una mayor proporción de acetaminofén, cuyas partículas tienen una mayor densidad verdadera que las de C.M.C. Sin

embargo, las diversas relaciones que pueden establecerse entre las densidades aparente y consolidada eliminan el mencionado efecto (al estar presente en ambos parámetros). Los resultados de porosidad interpartícula y diferencia de volúmenes $V_{10}-V_{300}$ (tabla 5-VI), expresan propiedades consolidativas sin diferencias significativas entre las mezclas con 45% y 55% de C.M.C.; no obstante, la inclusión de un 50% de C.M.C. produce un incremento significativo ($\alpha = 0.05$) en las magnitudes de los tres parámetros, con respecto a los porcentajes extremos (serie completa de datos en anexo III).

% celulosa microcristalina	45 %	C.V.	50%	C.V.	55%	C.V.
$V_{10} - V_{300}$ (ml)	21.625	6.45	27.333	4.57	23.542	5.55
Porosidad interpartícula (%)	24.600	5.23	28.428	3.32	25.274	4.26

Tabla 5-VI Propiedades consolidativas de mezclas de polvos, en función del porcentaje de C.M.C. en la fórmula.

En otras palabras, el porcentaje de C.M.C. en la fórmula mantiene una relación de segundo orden —dentro del marco experimental— con respecto a las propiedades de la tabla 5-VI. Con un 50% de C.M.C. se obtiene, aparentemente, el peor comportamiento consolidativo.

La figura 5.15 muestra la velocidad de consolidación normalizada para las tres concentraciones de C.M.C. (serie de datos en anexo IV). De manera análoga a los resultados de la tabla 5-VI, la concentración de 50% de C.M.C. parece disminuir la velocidad de consolidación de las mezclas de polvos, en relación a los porcentajes extremos. Se trata, pues, de un efecto de naturaleza más compleja que la simple aditividad entre la concentración de C.M.C. y los demás componentes de la formulación. El hecho de que la composición de las formulaciones experimentales haya sido concebida de modo que la relación de masa: principio activo - lubricante - promotor de flujo, se mantuviera constante a lo largo los 20 lotes o combinaciones de tratamientos, excluye la posible

contribución distorsionante de otros factores sobre el efecto sustancial del cambio en la concentración de C.M.C.

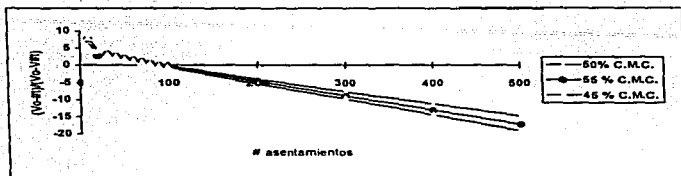


Figura 5.15 Gráfico normalizado de cinética de consolidación para mezclas de C.M.C. con acetaminofén (43.65-53.35%), talco (1.125-1.375%) y estearato de magnesio (0.225-0.275%). V_o = volumen inicial; V_t = volumen al número #t asentamientos. Las tres pendientes difieren significativamente ($\alpha=0.05$).

50 %: $r = -0.989$; pendiente = -0.040; ordenada al origen = 4.308
 55 %: $r = -0.989$; pendiente = -0.045; ordenada al origen = 4.616
 45 %: $r = -0.990$; pendiente = -0.049; ordenada al origen = 4.89

No parece fácil encontrar una explicación convincente al comportamiento consolidativo de las mezclas de polvos en lo tocante a la variación de C.M.C. Para elucidar este aspecto, se considera necesaria la investigación en una mayor gama de concentraciones de C.M.C. De cualquier modo, el aumento en la concentración de C.M.C. en la fórmula no representa -dentro de los límites experimentales- una mejora de interés práctico en la fluidez ni consolidación de las mezclas. Dicho incremento produce, incluso, un marcado deterioro en la capacidad de reordenamiento de los polvos si la concentración de C.M.C. es fijada en un 50% (nivel medio). Al igual que en el caso de la sección 5.2.2., esta afirmación debiera ser confrontada con el comportamiento bajo los ciclos de compresión reales.

Finalmente, las variaciones en la marca y concentración de C.M.C. no hicieron variar de manera significativa el error estadístico experimental asociado a las determinaciones practicadas –representado por los coeficientes de variación (C.V.) de las respuestas medidas (los cuales formaron parte del análisis estadístico)–, salvo en el caso de las pruebas de ángulo de reposo y velocidad de flujo –cuya irreproducibilidad había sido ya inducida de los resultados–, y en la prueba de densidad consolidada (5.13% de probabilidad de que el error experimental contribuya a la variación de esta respuesta por efecto del cambio en la concentración de C.M.C.). Por lo demás, los bajos coeficientes de variación ratifican la validez del trabajo experimental.

5.3. EVALUACIONES A COMPRIMIDOS.

Las características farmacotécnicas de los comprimidos elaborados a partir de las mezclas de polvos, resultaron de la variación conjunta de 4 factores: (X_1) marca de C.M.C.; (X_2) porcentaje de C.M.C.; (X_3) fuerza de compresión; y (X_4) tiempo de compresión.

La fabricación de los comprimidos en una prensa hidráulica permitió evaluar la capacidad aglutinante de las celulosas, determinada por los grados de deformación plástica (índice de la compresibilidad de los excipientes) y de formación de enlaces intermoleculares (índice de su compactabilidad). El reordenamiento de los polvos –una precondition influyente sobre las propiedades mecánicas de los compactos– no pudo considerarse por la incomparable lentitud de este sistema de compresión con respecto al ciclo de compresión en una tableteadora.

5.3.1. Efecto de la marca de C.M.C.

La marca de C.M.C. careció de efecto significativo ($\alpha = 0.05$) sobre cualquiera de las evaluaciones farmacotécnicas a tabletas (anexo V). Sin llegar a ser de consideración estadística, la máxima influencia de este factor recayó

sobre la friabilidad de los comprimidos, menor para *Avicel*. Sin embargo, las dos procedencias de C.M.C. produjeron comprimidos con porcentajes de friabilidad satisfactorios, menores al 1%⁽⁶⁸⁾.

5.3.2. Efecto de la concentración de C.M.C.

La tabla 5-VII presenta las evaluaciones farmacotécnicas de tabletas en las que el porcentaje de C.M.C. en la fórmula intervino de manera significativa (anexo V). En forma contraria al comportamiento reológico de las mezclas de polvos, el incremento en la concentración de C.M.C. ocasiona mejoras importantes en las propiedades mecánicas de los comprimidos.

% celulosa microcristalina	45% C.M.C.	C.V.	55% C.M.C.	C.V.
Dureza (kg/cm ²)	12.4480	5.11	17.1195	3.98
Friabilidad (%)	0.9724	---	0.5595	---

Tabla 5-VII Propiedades de comprimidos con diferencias significativas ($\alpha=0.05$) en cuanto a la concentración de C.M.C.

La dureza de un comprimido es producto de la fuerza y cantidad de uniones interpartícula formadas por el aglutinante en los planos de fractura, y está relacionada con la firmeza y cohesividad de la tableta^(31,69). La friabilidad es un método de evaluación empírico, teniendo por connotación fuerzas axiales repetidas de aproximadamente el 75% de la necesaria para producir la fractura del comprimido⁽⁷⁰⁾. Estas propiedades se mantuvieron en niveles aceptables con ambos porcentajes de C.M.C., aunque el empleo de un 55% de C.M.C. mejoró marcadamente la calidad mecánica de los comprimidos. Este suceso está directamente relacionado a la mayor concentración de material deformable plásticamente y a la consiguiente formación de un mayor número de uniones entre partículas. El aumento en la cohesividad de los comprimidos ocurrió sin menoscabo de los tiempos de desintegración, que no muestran diferencias estadísticamente significativas para ambos porcentajes de C.M.C. (anexo V).

5.3.3. Efecto de la fuerza de compresión.

Por otra parte, como se muestra en la tabla 5-VIII, el cambio en la fuerza de compresión tuvo efecto significativo ($\alpha = 0.05$) sobre la dureza y el espesor de las tabletas (anexo V).

FUERZA DE COMPRESIÓN (ton)	5.5	C.V.	6.5	C.V.
Dureza (kg/cm ²)	13.825	4.82	15.7425	4.27
Espesor (mm)	3.805	0.93	3.7531	0.70

Tabla 5-VIII Propiedades de comprimidos con diferencias significativas ($\alpha=0.05$) en cuanto a la fuerza de compresión

La buena capacidad desintegrante de la C.M.C. explica, sin duda, que la fuerza de compresión no haya tenido efecto significativo sobre la desintegración de los comprimidos, habiéndose destacado en otros estudios prolongaciones importantes en el tiempo de desintegración al incrementar la fuerza de compresión utilizada⁽⁷⁹⁾. Los niveles de variación del mencionado factor tampoco fueron suficientes para motivar cambios significativos en la friabilidad de los comprimidos, siendo también conocida la relación entre los dos parámetros.

5.3.4. Efecto del tiempo de compresión.

En cuanto al tiempo de compresión, únicamente mostro tener importancia –dentro del marco experimental– sobre el espesor de los comprimidos (tabla 5-IX) (anexo V). Puesto que la deformación de las partículas es un proceso tiempo-dependiente, es de esperarse que los compactos de materiales viscoelásticos sean más densos y fuertes al decrecer la velocidad de compresión (caso de la C.M.C.), y que los compactos constituidos por materiales susceptibles de sufrir fragmentación (un evento instantáneo) permanezcan relativamente neutrales a los cambios en la velocidad de compresión⁽³⁰⁾. Al

existir deformación en un compacto, el incremento en el tiempo de compresión permite una mayor conversión interna de la energía compresiva en energía de deformación, mejorando la cohesividad de la tableta⁽¹²⁾. También existe evidencia de que los compactos formados a bajas velocidades son más capaces de resistir la recuperación de los componentes elásticos del comprimido⁽¹²⁾, y éste parece ser al caso de la presente investigación.

TIEMPO DE COMPRESIÓN (s)	7.5	C. V.	12.5	C. V.
espesor (mm)	3.8144	1.00	3.7438	0.63

Tabla 5-IX. Espesor de los comprimidos en función del tiempo de compresión. La variación es estadísticamente significativa ($\alpha=0.05$).

La falta de incidencia del tiempo de compresión sobre otros parámetros como dureza y friabilidad de los comprimidos, tal vez se deba a la extremada lentitud del proceso de compresión en la prensa hidráulica, que inevitablemente concedió tiempos suficientes para el rearrreglo de los polvos, para la deformación y para la constitución de enlaces entre las partículas.

Finalmente, la contribución del error experimental no fue estadísticamente significativa en las relaciones encontradas entre ninguno de los factores con ninguna de las variables de respuesta referentes a comprimidos

...

En resumen, en la evaluación de las formulaciones de C.M.C. para compresión directa, *Avicel* produjo mezclas con mejores propiedades de fluidez y consolidación que la marca *taiwanesa*, sin embargo ambas marcas resultaron equivalentes en cuanto a su capacidad para impartir firmeza y cohesividad a los comprimidos fabricados con dichas mezclas. En la sección 6.1 se habían mencionado diferencias estructurales entre las dos marcas de C.M.C., referentes a una mayor porosidad interna y un menor porcentaje cristalino en los agregados de *Avicel*. Estas disparidades no parecen tener consecuencias

notables sobre la capacidad de deformación plástica, ni sobre el grado de uniones interpartícula formadas por los dos materiales tras el proceso de compresión.

La consideración más importante sobre los comportamientos igualitarios referentes a la capacidad aglutinante de las dos celulosas, radica en el empleo de un sistema de compresión consistente en una prensa hidráulica. Este método de fabricación posee la ventaja de que es posible separar la compresibilidad intrínseca de los materiales (dictada esencialmente por su constitución cristalina) de los factores incidentes asociados a la fluidez de los polvos, relacionados al carácter macroestructural de las partículas. Ello se debe a que el relativamente lento periodo de compresión facilita la consolidación de los polvos, es decir, la reducción inicial de su volumen mediante la eliminación de los espacios de aire entre las partículas, por efecto de los primeros estados de presión ejercida por los punzones. Con este método de compresión es posible conseguir una mayor aproximación a las propiedades específicas de los excipientes involucradas en la calidad farmacotécnica de los comprimidos. Sin embargo, la información proporcionada por la experimentación en una prensa hidráulica carece de una aplicación directa en otros contextos: con el empleo de un método de fabricación más rápido —una tableteadora— las distintas capacidades de fluidez y consolidación mostradas por las dos marcas de C.M.C. (mejores para las mezclas conteniendo *Avicel*) podrían traducirse en capacidades aglutinantes aparentes también distintas que, en caso de producirse, favorecerían con seguridad a la marca *Avicel* sobre el producto taiwanés.

La concentración de C.M.C. en la fórmula jugó un papel contrastante sobre la funcionalidad de las mezclas para compresión directa. Mayores porcentajes del aglutinante (55%) no lograron mejorar la fluidez ni la consolidación de las mezclas; aunque, por contraparte, aumentaron la resistencia mecánica de los comprimidos, sin detrimento de los tiempos de desintegración. Dado que las concentraciones menores de C.M.C. resultaron igualmente capaces de producir comprimidos con índices de calidad satisfactorios, no parece haber justificación para usar porcentajes mayores a 45% de C.M.C. en formulaciones con acetaminofén, lubricante y promotor de flujo para compresión directa.

El efecto significativo de la fuerza de compresión registrado sobre la dureza de los comprimidos, carece de una inmediata aplicación práctica dentro del marco experimental, pues tanto las dos marcas como las dos concentraciones de C.M.C. produjeron comprimidos con dureza satisfactoria, indistintamente de la fuerza de compresión empleada.

El efecto del tiempo de compresión (cuya importancia se ha comprobado en reportes anteriores), se vió limitado por la baja velocidad de compresión, y la imposibilidad de evaluar la recuperación elástica de los comprimidos en forma inmediata a la compresión.

Los resultados experimentales referentes a los tiempos de desintegración de los comprimidos fabricados en las distintas condiciones no permiten entrever ninguna hipótesis acerca del comportamiento disolutivo del principio activo. Aunque es evidente el papel que puede jugar la desintegración sobre la biodisponibilidad del principio activo (por ser un proceso necesario en la liberación de éste), su utilidad ha quedado limitada a estudios de formulación, o como indicador de la variabilidad lote a lote, pues la liberación del principio activo es en muchas ocasiones un problema de complejidad superior a la interdependencia entre fuerza de compresión y disgregación¹⁷⁰). Así pues, el estudio de este aspecto se reserva para trabajos posteriores.

3.4 MODELACIÓN.

Los resultados generales de modelación se hallan en la tabla recapitulativa 5-VIII. Con excepción del ángulo de reposo de los polvos y del tiempo de desintegración de los comprimidos, existe evidencia estadística de que un incremento en cualquiera de los factores componentes de cada modelo está asociado con un incremento en la variable de respuesta correspondiente. Entre las variables de respuesta para las que fue posible la estimación de un modelo de primer orden, se hallan la velocidad de flujo de las mezclas de polvos, y la dureza, friabilidad y espesor de los comprimidos. En el caso de las variables de respuesta referentes a la consolidación de las mezclas de polvos —porosidad interpartícula y constante de cinética de consolidación—, los modelos estimados son de segundo orden.

Estas probabilidades fueron establecidas mediante análisis de regresión múltiple. Dicho análisis se usa para detectar si el valor esperado de la variable de respuesta está relacionado con los términos del modelo propuesto. El coeficiente r^2 ajustado constituye la probabilidad de variación en la variable de respuesta atribuible a las predicciones del modelo.

Por otra parte, el análisis de varianza es usado para detectar cuáles de los términos del modelo tienen un efecto sobre el valor de la variable de respuesta significativamente mayor que el del error experimental, y en ese caso estimar sus coeficientes.

Para garantizar la validez de cualquiera de los modelos propuestos, es necesario que, además de tener una alta capacidad de predicción, éste cumpla con los siguientes supuestos⁽⁷¹⁾: (1) homogeneidad de varianzas entre los datos de los distintos niveles de los factores influyentes; (2) aleatoriedad (ausencia de correlación entre los errores experimentales correspondientes a los distintos experimentos); (3) distribución de errores experimentales aproximada a la normal (una mayor probabilidad de ocurrencia de errores pequeños en relación a los grandes).

El primero de los anteriores supuestos fue comprobado mediante un análisis de regresión múltiple, en el cual se demostró estadísticamente

RESPUESTA	Regresión múltiple				Análisis de varianza						MODELO PREDICHO
	r ²	r ² ajustado	GL	Desv. Est.	C.V.	FACTOR	SC	CM	F	Prob. > F	
Velocidad de flujo (P ₁₃)	0.6062	0.5843	1	0.078	6.183	X ₁	0.168	0.168	27.71	0.0001	P ₁₃ = 1.2589 + 0.0916(X ₁)
Porosidad Interpart. (P ₂₃)	0.7569	0.7283	2	1.892	7.381	X ₁	150.5	150.5	42.04	0	P ₂₃ = 28.428 - 2.743(X ₁) - 3.491(X ₂) ²
						(X ₂)(X ₂)	39	39	10.9	0.0042	
Cte. consolidación (P ₁₇)	0.9088		4	0.003	6.283	X ₁	0.001	0.001	98.66	0.0001	P ₁₇ = -0.0401 - 0.0066(X ₁) + 0.0025(X ₂) + 0.0025(X ₁ X ₂) - 0.0086(X ₂) ²
						X ₂	0.0001	0.0001	11.61	0.0039	
						(X ₁)(X ₂)	0.0001	0.0001	11.96	0.0035	
						(X ₂)(X ₂)	0.0002	0.0002	27.29	0.0001	
Dureza (Y ₁)	0.7445	0.7145	2	1.435	9.677	X ₂	87.29	87.29	42.4	0	Y ₁ = 14.83 + 2.336(X ₂) + 0.959(X ₃)
						X ₃	14.71	14.71	7.14	0.0161	
1/ Friabilidad (1/ Y ₂)	0.781	0.7688	1	0.08	6.761	X ₂	0.41	0.41	64.19	0	1/ Y ₂ = 1.183 + 0.162(X ₂)
T. desintegración (Y ₃)	0.146	0.0985	1	0.358	27.104	(X ₂)(X ₂)	0.394	0.394	3.076	0.0965	El modelo no es significativo.
Espesor (Y ₄)	0.6931	0.6355	1	0.036	0.935	X ₂	0.015	0.015	11.7	0.0035	Y ₄ = 3.791 - 0.03(X ₂) - 0.026(X ₃) - 0.035(X ₄)
						X ₃	0.011	0.011	8.563	0.0099	
						X ₄	0.02	0.02	15.87	0.0011	

Tabla 5-X Recapitulación de los resultados de modelación.

que los coeficientes de variación (C.V.) de las respuestas medidas no están influenciados significativamente ($\alpha = 0.05$) por la variación de los niveles de los factores.

En lo referente al supuesto (2), en la modelación de cada variable de respuesta se incluyen gráficos de aleatoridad, que permiten detectar la ausencia de patrones visuales de comportamiento en los residuales (que son las diferencias entre los valores predichos por el modelo y los observados experimentalmente) a lo largo de las distintas observaciones.

En cuanto al supuesto (3), se presenta en cada caso un histograma de distribución de frecuencias de residuales, en donde puede detectarse de manera visual su aproximación a una distribución normal. Aunque en este caso se observan fluctuaciones considerables para todas las variables de respuesta (por lo demás comunes cuando las muestras son pequeñas), desviaciones moderadas aparentes de la normalidad no implican necesariamente una violación del supuesto. Por otra parte, este supuesto afecta seriamente a las pruebas de comparación múltiple de medias, y en menor grado al análisis de varianza⁽⁷¹⁾.

5.4.1. Respuesta P_{10} (velocidad de flujo de las mezclas de polvos).

El 58.4% de la variación observada en P_{10} es atribuible a la variación dentro de las predicciones basadas en el valor de X_1 .

Estimaciones de los Parámetros:

Término	GL	Estimación	Desv. Est.	T	Pr > T
INTERCEPTO	1	1.259	0.0174	72.33	0.0000
X_1	1	0.0916	0.0174	5.26	0.0001

El modelo predicho es: $P_{10} = 1.259 + 0.0916(X_1)$

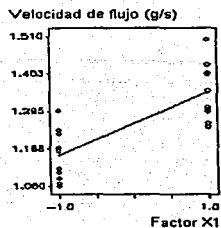


Figura 5.16. Representación del modelo matemático para la velocidad de flujo de las mezclas de polvos. Factor X_1 = marca de C.M.C.

Valores Predichos:

$$\text{Modelo: } P_{10} = 1.2589 + 0.0916(X_1)$$

X_1	P_{10}	Intervalo de predicción al 95%	Nota
-1	1.16727	0.995772 : 1.338788	Respuesta mínima predecida
1	1.35049	1.178992 : 1.521988	Respuesta máxima
0	1.25888	1.091325 : 1.426435	Media de X_1

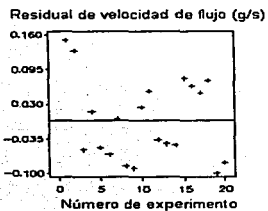


Figura 5.17. Alcatoricidad de la distribución de residuos para velocidad de flujo.

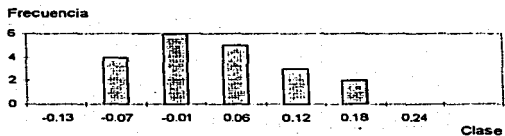


Figura 5.18. Aproximación a la normalidad de la distribución de residuos para la velocidad de flujo de las mezclas de polvos.

5.4.2. Respuesta P_{23} (porosidad interpartícula de las mezclas de polvos).

72.8% de la variación observada en P_{23} es atribuible a la variación dentro de las predicciones basadas en el modelo propuesto.

Análisis de varianza: Tabla de Paretos
(Sumatoria de cuadrados tipo III)

Respuesta: P_{23}

Fuente	Variación promedio de P_{23} debida a					Significancia <.2 .05 .01>
	0	0.5	1	1.5	2	
X_1	-----+-----+-----+-----+-----					-----+-----
$(X_2)(X_2)$	-----+-----					-----+-----

Estimaciones de los Parámetros:

Parámetro estimación	Estimación	T para H_0 : Parámetro=0	Pr > T	Desv. Est. de la
INTERCEPTO	28.42792500	30.05	0.0001	0.94600670
X_1	-2.74308000	-6.48	0.0001	0.42306706
$(X_2)(X_2)$	-3.49110625	-3.30	0.0042	1.05786765

El modelo predicho es $P_{23} = 28.428 - 2.743(X_1) - 3.491(X_2)^2$

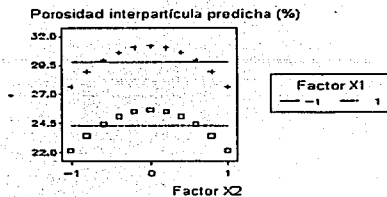


Figura 5.19. Representación del modelo matemático de porosidad interpartícula para ambos niveles del factor X₁ (marca de C.M.C.). Factor X₂ = porcentaje de C.M.C.

Valores predichos:

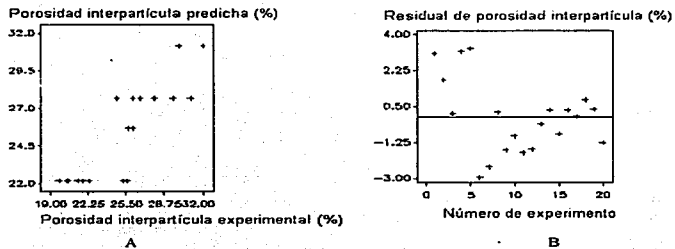


Figura 5.20. (A) Ajuste entre los valores de porosidad interpartícula predichos por el modelo y los observados experimentalmente, y (B) aleatoriedad de los residuales.

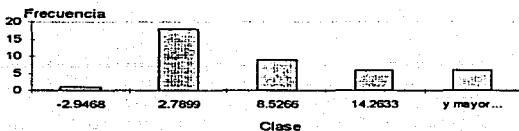


Figura 5.21. Aproximación a la normalidad de la distribución de residuales para porosidad interpartícula.

5.4.3. Respuesta P_{17} (constante de consolidación de las mezclas de polvos).

90.9% de la variación observada en P_{17} es atribuible a la variación dentro de las predicciones basadas en el modelo propuesto.

Estimaciones de los Parámetros:

Parámetro estimación	Estimación	T para H_0 : Parámetro=0	Pr > T	Desv. Est. de la
INTERCEPTO	-0.04005000	-27.18	0.0001	0.00147453
X_1	-0.00655000	-9.93	0.0001	0.00065943
X_2	0.002512500	3.41	0.0039	0.00073727
$(X_1)(X_2)$	0.002550000	3.46	0.0035	0.00073727
$(X_2)(X_2)$	-0.00861250	-5.22	0.0001	0.00164858

El modelo predicho es: $P_{17} = -0.0401 - 0.0066(X_1) + 0.0025(X_2) + 0.0026(X_1)(X_2) - 0.0086(X_2)^2$

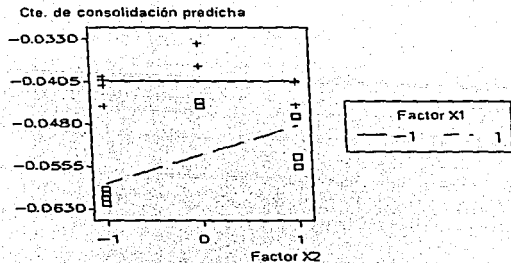
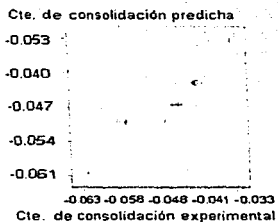
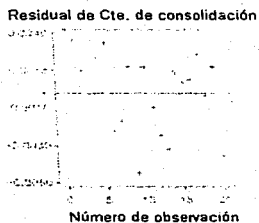


Figura 5.22. Representación del modelo matemático de la constante de cinética de consolidación de las mezclas de polvos, para ambos niveles del factor X_1 (marca de C.M.C.); Factor X_2 = porcentaje de C.M.C.

Valores predichos:



A



B

Figura 5.23. (A) Ajuste entre los valores de constante de consolidación predichos por el modelo y los observados experimentalmente, y (B) aleatoriedad de los residuales.

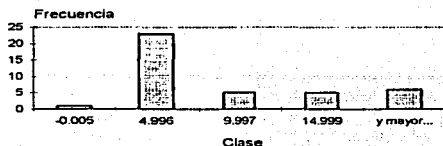


Figura 5.24. Aproximación a la normalidad la distribución de residuos para la constante de cinética de consolidación de las mezclas de polvos.

5.4.4. Respuesta Y_1 (dureza radial de los comprimidos).

71.2 % de la variación observada en Y_1 es atribuible a la variación dentro de las predicciones basadas en el modelo propuesto.

Análisis de varianza: tabla de paretos:
(Sumatoria de cuadrados tipo I)

Respuesta: Y_1

Fuente	Variación promedio de Y_1 debida a	Significancia
	0 0.5 1 1.5 2	<.2 .05 .01>
X_2	-----+-----+-----*--	-----
X_3	----	----

Estimaciones de los Parámetros:

Término	GL	Estimación	Desv. Est.	T	Pr >
INTERCEPTO	1	14.83	0.321	46.21	0.0000
X_2	1	2.34	0.359	6.51	0.0000
X_3	1	0.96	0.359	2.67	0.0161

El modelo predicho es: $Y_1 = 14.83 + 2.336(X_2) + 0.959(X_3)$

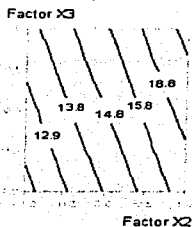


Figura 5.25. Superficie de respuesta para la dureza de los comprimidos predicha por el modelo. Cada línea denota combinaciones de niveles de los factores X_2 (porcentaje de C.M.C.) y X_3 (Fuerza de compresión) que producen el mismo valor en la respuesta.

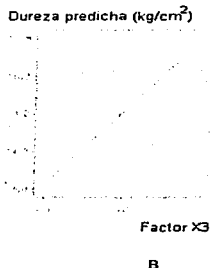
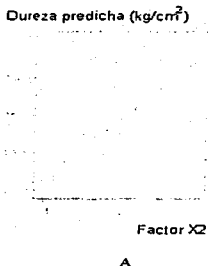


Figura 5.26. Representaciones del modelo matemático para la dureza de los comprimidos. (A) Factor X_3 (Fuerza de compresión) constante en su nivel medio. (B) Factor X_2 (porcentaje de C.M.C.) constante en su nivel medio.

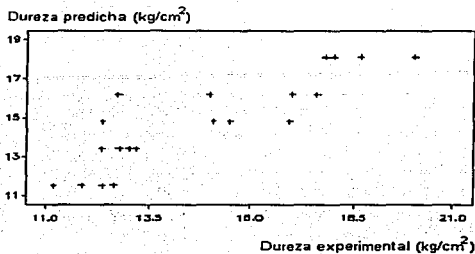


Figura 5.27. Ajuste entre los valores de dureza de los comprimidos predichos por el modelo y los observados experimentalmente.

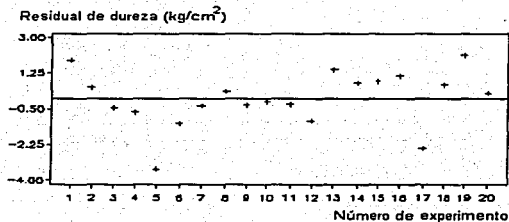


Figura 5.28. Aleatoriedad de los residuales de dureza de los comprimidos.

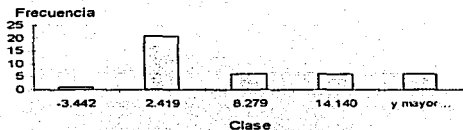


Figura 5.29. Aproximación a la normalidad de la distribución de residuales para la dureza de los comprimidos.

5.4.5. Respuesta Y_2 (friabilidad de los comprimidos).

76.9% de la variación observada en $1/\sqrt{Y_2}$ es atribuible a la variación dentro de las predicciones basadas en el modelo propuesto.

Análisis de varianza: tabla de paretos:
(Sumatoria de cuadrados tipo I).

Respuesta: $1/\sqrt{Y_2}$

Fuente	Variación promedio de Y_2 debida a	Significancia
	0 0.5 1 1.5 2	<.2 .05 .01>
X_2	-----+-----*	-----

Estimaciones de los parámetros:

Término	GL	Estimación	Desv. Est.	T	Pr > T
INTERCEPTO	1	1.183	0.0179	66.15	0.0000
X_2	1	0.160	0.02	8.01	0.0000

El modelo predicho es: $1/\sqrt{Y_2} = 1.183 + 0.160(X_2)$

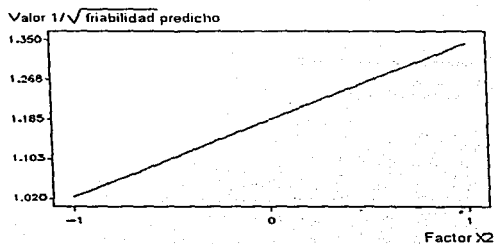


Figura 5.30. Representación del modelo matemático de la friabilidad de los comprimidos. Factor X_2 = porcentaje de celulosa microcristalina.

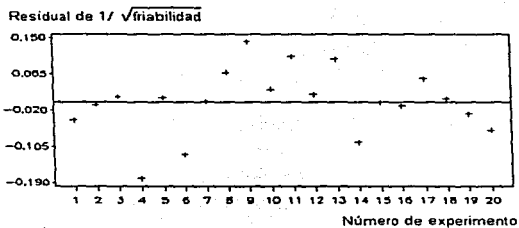


Figura 5.31. Aleatoriedad de los residuales de friabilidad de los comprimidos.

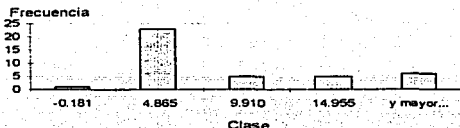


Figura 5.32. Aproximación a la normalidad de la distribución de residuales para la friabilidad de los comprimidos.

5.4.6. Respuesta Y_3 (tiempo de desintegración de los comprimidos).

Hay una débil tendencia estadística de que las variables explicativas en el modelo estén relacionadas con el valor esperado de Y_3 .

El modelo no es significativo.

5.4.7. Respuesta Y_4 (espesor de los comprimidos).

63.55% de la variación observada en Y_4 es atribuible a la variación dentro de las predicciones basadas en el modelo propuesto.

Análisis de varianza: tabla de paretos.

(Sumatoria de cuadrados tipo I)

Fuente	Variación promedio de Y_4 debida a					Significancia <.2 .05 .01>
	0	0.5	1	1.5	2	
X_2	-----+-----+-----+-----*	-----+-----	-----+-----	-----+-----	-----+-----	
X_3	-----+-----	-----+-----	-----+-----	-----+-----	-----+-----	
X_4	-----+-----	-----+-----	-----+-----	-----+-----	-----+-----	

Estimaciones de los parámetros:

Término	GL	Estimación	Desv. Est.	T	Pr >
INTERCEPTO	1	3.791	0.0079	478.2	0.0000
X_2	1	-0.03	0.0089	-3.984	0.0011
X_3	1	-0.026	0.0035	0.0089	-3.420
X_4	1	-0.035	0.0089	-2.926	0.0099

El modelo predicho es: $Y_4 = 3.791 - 0.03(X_2) - 0.026(X_3) - 0.035(X_4)$

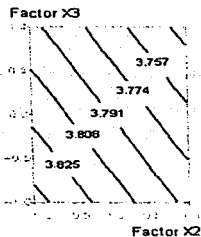


Figura 5.33. Superficie de respuesta para el espesor de los comprimidos. Cada línea denota combinaciones de niveles de los factores X_2 (porcentaje de C.M.C.) y X_3 (fuerza de compresión) que producen el mismo valor en la respuesta. Factor X_1 (tiempo de compresión) constante en nivel medio.

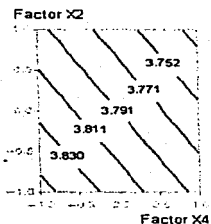


Figura 5.34. Superficie de respuesta para el espesor de los comprimidos. Cada línea denota combinaciones de niveles de los factores X_1 (tiempo de compresión) y X_2 (porcentaje de C.M.C.) que producen la misma respuesta. Factor X_3 (fuerza de compresión) constante en nivel medio.

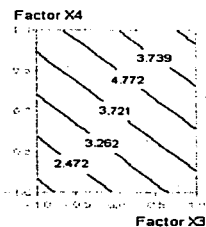
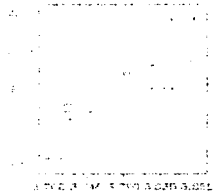


Figura 5.35. Superficie de respuesta para el espesor de los comprimidos. Cada línea denota combinaciones de niveles de los factores X_1 (fuerza de compresión) y X_2 (tiempo de compresión) que producen la misma respuesta. Factor X_3 (porcentaje de C.M.C.) constante en nivel medio.

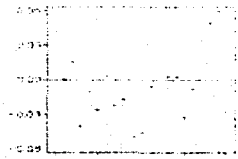
Espesor predicho (mm)



Espesor observado (mm)

A

Residual de espesor (mm)



Número de experimento

B

Figura 5.36. (A) Ajuste entre los valores de espesor de los comprimidos predichos por el modelo y los observados experimentalmente, y (B) aleatoriedad de los residuales.

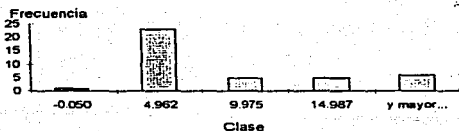


Figura 5.37. Aproximación a la normalidad de la distribución de residuos para el espesor de los comprimidos.

En general, los modelos descritos muestran capacidades de predicción medianamente altas. Esto quiere decir que, además de los factores influyentes expresados por cada modelo, existen otros —no especificados— que influyen en menor grado sobre la variación de la variable de respuesta.

Los altos coeficientes de variación (C.V.) de los modelos —que pueden apreciarse en la tabla recapitulativa 5-IX— indican una alta contribución del error experimental. Como se ha venido señalando a lo largo de este trabajo, uno de los mayores problemas de las formulaciones para compresión directa (en particular las de celulosa micricristalina) es la baja fluidez de los polvos, dados sus reducidos tamaños de partícula y su alejamiento de la esfericidad. Estos inconvenientes se traducen en una considerable irreproducibilidad de las evaluaciones practicadas.

Aunque las altas probabilidades de ocurrencia de los coeficientes de todos los modelos (ver tabla 5-IX) indican que los efectos son significativamente mayores que el error experimental mencionado, su aplicación para predecir el comportamiento de las variables de respuesta debe hacerse con reservas, pues dichas predicciones tienen desviaciones importantes del comportamiento observado experimentalmente.

6. CONCLUSIONES.

En suma, el presente estudio mostró, en lo tocante a la fluidez de mezclas para compresión directa, un elemento importante en la elección de la marca de C.M.C., siendo mejor la tradicional (*Avicel*) que la de origen taiwanés. En cuanto a la calidad de los comprimidos resultantes, no se apreciaron diferencias importantes en la compactabilidad de las dos marcas de C.M.C. empleadas.

Los estudios de modelación mostraron que el mejor comportamiento reológico de las formulaciones hechas con la marca *Avicel* no puede igualarse con la variación en la concentración de la celulosa *taiwanesa* para obtener mezclas con propiedades a granel equivalentes a las de aquélla. No obstante, en lo concerniente a la capacidad para formar comprimidos resistentes a la fricción y a la fractura, sí puede variarse la concentración de la celulosa *taiwanesa* para obtener un comportamiento equivalente al de *Avicel*.

De tal modo, las diferencias de calidad observadas en los excipientes probados recayeron básicamente en el aspecto de fluidez, único inconveniente para lograr una sustitución de la marca *Avicel* por la más barata celulosa *taiwanesa*. Dicha fluidez está relacionada, en este caso, al carácter macroestructural de las partículas. Los principales factores causantes de la menor fluidez de la C.M.C. *taiwanesa* en relación a *Avicel* fueron los siguientes:

1. Una menor rugosidad superficial de sus partículas.
2. Un mayor contenido de humedad.

El primer factor está vinculado al proceso de fabricación, en particular a la operación de secado al spray, en que las partículas de celulosa toman consistencia de agregados; y probablemente sea consecuencia de un secado al spray de menor duración, o de condiciones menos vigorosas, que el aplicado sobre la marca *Avicel*.

El segundo factor parece deberse a la mayor capacidad de adsorción de la humedad ambiental, propiedad conferida por una mayor área superficial específica.

Las diferencias encontradas en la constitución microestructural de las partículas no afectaron ni a la capacidad de deformación plástica, ni a la compactabilidad intrínseca de los dos materiales. Es posible que las diferencias en el grado de cristalinidad tengan por causa el origen de la madera como fuente de celulosa, pues se trata de dos materias primas procedentes de distintos continentes. Por lo que respecta a la presencia del polimorfo β -celulosa en la marca *Avicel*, éste pudiera estar relacionado con un proceso de fabricación de condiciones más enérgicas, aunque sin consecuencias de importancia sobre la funcionalidad del excipiente.

El sistema de compresión empleado permitió indagar con mayor profundidad sobre las propiedades responsables de las diferencias en el comportamiento farmacotécnico de los materiales estudiados, al establecer una separación entre la fluidez y la cohesividad intrínsecas de los polvos, como factores asociados a la resistencia mecánica de los comprimidos resultantes.

ANEXO I

RESULTADOS PARA MATERIAS PRIMAS

MARCA DE C.M.C.

EVALUACIÓN	AVICEL	C.V.	TAIWANESA	C.V.
Humedad (%)	4.6861	5.1648	5.4539	3.4785
ensayos: (1)	4.478		5.3048	
(2)	4.6286		5.408	
(3)	4.9517		5.569	
Diámetro promedio geométrico (μm)	8.7392	* 2.8316	8.0594	* 2.8659
ensayos: (1)	9.2997	* 2.6914	6.7131	* 3.0200
(2)	9.4348	* 2.6188	6.8211	* 2.5010
(3)	7.4839	* 3.1947	10.644	* 3.0678
Diámetro promedio volumétrico (μm)	44.8374	22.8742	45.501	50.9176
ensayos: (1)	40.01		42.3636	
(2)	37.8856		24.0616	
(3)	56.6166		70.0779	
Velocidad de flujo dinámica (g/s)	1.4566	1.6647	1.128	1.285
ensayos: (1)	1.4286		1.1364	
(2)	1.4705		1.1364	
(3)	1.4705		1.1111	
Densidad aparente (g/cm^3)	0.3203	0.631	0.3114	0.6932
ensayos: (1)	0.3191		0.3125	
(2)	0.3225		0.3125	
(3)	0.3191		0.3093	
Densidad consolidada (g/cm^3)	0.4187	1.5959	0.4639	0.9085
ensayos: (1)	0.411		0.4615	
(2)	0.4225		0.4615	
(3)	0.4225		0.4688	
Porosidad interpartícula (%)	23.4881	4.6714	32.2152	2.6207
ensayos: (1)	22.3404		32.2917	
(2)	23.8569		33.3333	
(3)	24.4681		34.0203	
Diferencia $V_{10} - V_{500}$ (ml)	23	4.5455	32	3.125
ensayos: (1)	22		31	
(2)	23		32	
(3)	24		33	

nota: los promedios de las determinaciones aparecen en negrita.

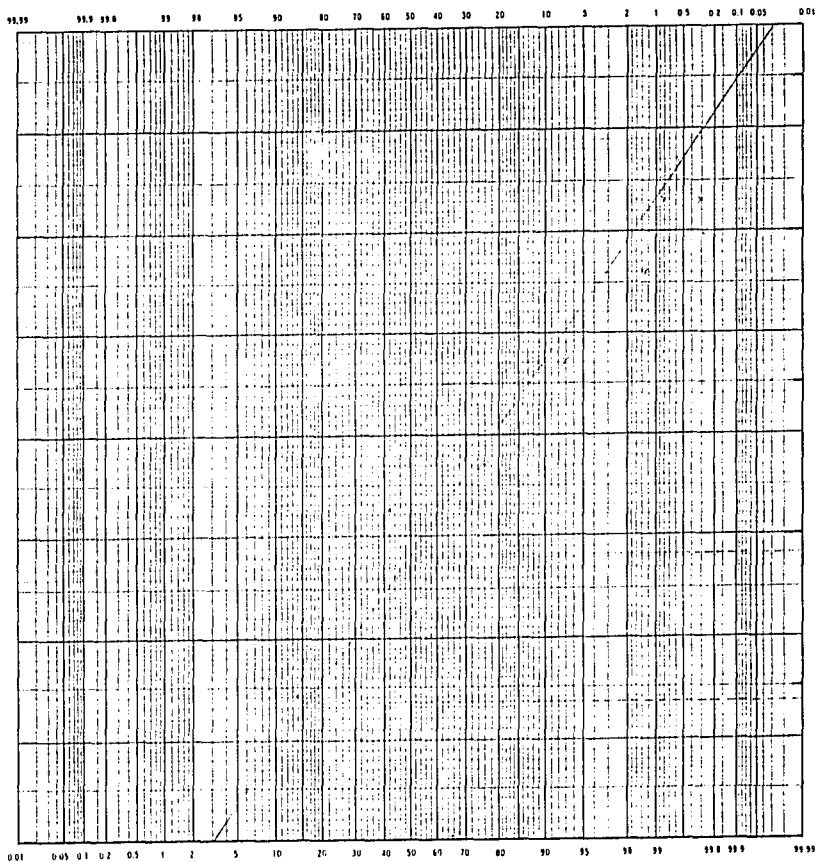
* Desviación estándar geométrica.

ANEXO I (continuación)

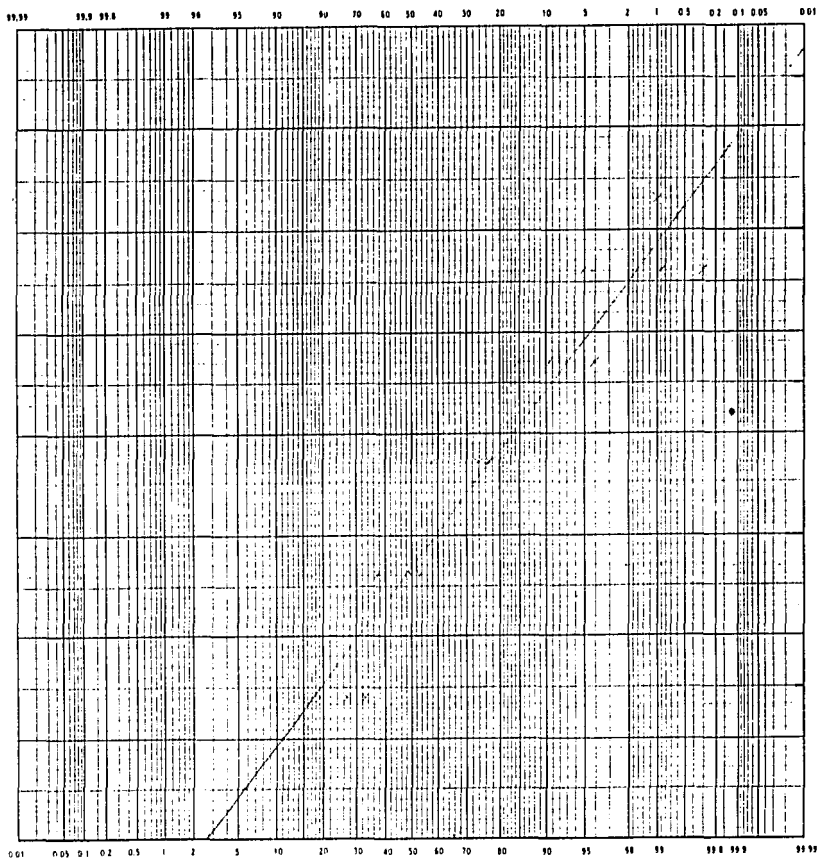
RESULTADOS DEL ANALISIS DE TAMAÑO DE PARTICULA PARA MATERIAS PRIMAS

muestra	C.M.C. TAIWANESA				C.M.C. AVICEL			
	1	2	3	Promedio	1	2	3	Promedio
	log(d)	% Acumulado	% Acumulado	% Acumulado	% Acumulado	% Acumulado	% Acumulado	% Acumulado
0 4771	10.3	9.8	8.9	9 6567	8.3	9.1	9.8	9 0667
0 8751	11.9	11.7	10.7	11 4333	10.7	10.5	11.3	10 8333
1.243	13.6	14	12.3	13 3000	13.8	13.2	13.9	13 6333
1.574	15.8	17.2	14.9	15 9667	16.3	15.2	15.5	15 6667
1 8751	19.2	20.4	16.9	18 8333	18.1	18.8	18.2	18 3667
2 0969			19.1	19 1000		20.4	19.3	19 8500
$r^2 =$	0.9525	0.9720	0.9796	0.9680	0.9696	0.9724	0.9682	0.9657
pendiente =	6.1347	7.5687	6.2381	6.6472	7.2125	7.2101	6.0729	6.8318
ordenada al origen =	6.7440	5.4705	5.3357	5.8501	4.7211	4.7502	6.4266	5.2993
$\log d_p =$	0.8269	0.8339	1.0271	0.8960	0.9984	0.9747	0.8741	0.9391
d_p (μm)	6.7131	6.8211	10.6440	8.0594	9.2987	9.4348	7.4839	8.7392
$\log d_{10\%} =$	0.3466	0.4357	0.5403	0.4406	0.5401	0.5666	0.3667	0.4888
$d_{10\%} =$	2.2162	2.7273	3.4669	2.8045	3.4678	3.6029	2.3426	3.1377
S_p (μm)	3.0250	2.5010	3.0676	2.8659	2.6914	2.6188	3.1947	2.8316
$S_{muestras} =$	2.2390				1.0892			
C.V. =	27.7811				12.4633			

Distribución normalizada de tamaño de partícula para C.M.C. Avicel.



Distribución normalizada de tamaño de partícula para C.M.C. taiwanesa.



Letraset

80 divisions ecales = échelle gaussienne
80 equal divisions = probability

T054AS

ANEXO I (continuación)

COMPARACION ESTADISTICA ENTRE LAS PROPIEDADES DE LAS MATERIAS PRIMAS			
		Prueba F para varianzas de dos muestras	
Humedad (%)			
	Avicel	Taiwanesa	
1	4.478	5.3048	
2	4.6286	5.498	
3	4.9517	5.559	
		Prueba F para varianzas de dos muestras	
	Avicel	Taiwanesa	
	4.6861	5.45393333	
	0.05857761	0.01761081	
	3	3	
	2	2	
	3.32622968		
	0.23114815		
	19.0000264		
(No hay diferencia entre las varianzas)			
Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas iguales			
		Avicel	Taiwanesa
	4.6861	5.45393333	
	0.05857761	0.01761081	
	3	3	
	0.03809421		
	0		
	4		
	-4.81818084		
	0.00426716		
	2.13184649		
	0.00853431		
	2.77645086		
Hay diferencias significativas entre las humedades			

ANEXO I (continuación)

COMPARACIÓN ESTADÍSTICA ENTRE LAS PROPIEDADES DE LAS MATERIAS PRIMAS			
Prueba F para varianzas de dos muestras			
	Diámetro Prom. Geométrico (μm)		
	<i>Avicel</i>	<i>Taiwanesa</i>	
1	9.2987	6.7131	Media 8.73913333 8.0594
2	9.4348	6.8211	Varianza 1.18633884 5.01303387
3	7.4839	10.644	Observaciones 3 3
			Grados de libertad 2 2
			F 0.23665087
			P(F \leq f) una cola 0.80883566
			Valor crítico para F (una cola) 0.05263168
Hay diferencia entre las varianzas			
Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas desiguales			
			<i>Avicel</i>
			<i>Taiwanesa</i>
			Media 8.73913333 8.0594
			Varianza 1.18633884 5.01303387
			Observaciones 3 3
			Diferencia hipotética de las medias 0
			Grados de libertad 3
			Estadístico t 0.4728521
			P(T \leq t) una cola 0.3342965
			Valor crítico de t (una cola) 2.3536302
			P(T \leq t) dos colas 0.66859299
			Valor crítico de t (dos colas) 3.18244929
No hay diferencia entre los diámetros geométricos.			

ANEXO I (continuación)

COMPARACIÓN ESTADÍSTICA ENTRE LAS PROPIEDADES DE LAS MATERIAS PRIMAS

Diámetro Prom. volumétrico (μm)			Prueba F para varianzas de dos muestras	
	Avicel	Taiwanesa		
1	40.01	42.3636		
2	37.8856	24.0616		
3	56.6166	70.0779		
			<i>Avicel</i>	<i>Taiwanesa</i>
			44.8374	45.5010333
			105.190433	536.757582
			3	3
			2	2
			0.19597382	
			0.8361387	
			0.05263168	
Hay diferencia entre las varianzas				
Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas desiguales				
			<i>Avicel</i>	<i>Taiwanesa</i>
			44.8374	45.5010333
			105.190433	536.757582
			3	3
			0	0
			3	
			-0.04536688	
			0.48333291	
			2.35336302	
			0.98666582	
			3.18244929	
No hay diferencia entre los diámetros volumétricos.				

ANEXO I (continuación)

COMPARACIÓN ESTADÍSTICA ENTRE LAS PROPIEDADES DE LAS MATERIAS PRIMAS

Diámetro volumen-superficie (μm) Prueba F para varianzas de dos muestras

	Avicel	Taiwanesa		Avicel	Taiwanesa
1	105.8477	144.673	Media	139.919233	148.865567
2	95.7175	55.7537	Varianza	4620.68344	9077.77504
3	218.1925	246.17	Observaciones	3	3
			Grados de libertad	2	2
			F	0.50901057	
			P(F<=f) una cola	0.66268588	
			Valor crítico para F (una cola)	0.05263168	

Hay diferencia entre las varianzas

Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas desiguales

	Avicel	Taiwanesa
Media	139.919233	148.865567
Varianza	4620.68344	9077.77504
Observaciones	3	3
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	4	
Estadístico t	-0.13239447	
P(T<=t) una cola	0.45053254	
Valor crítico de t (una cola)	2.13184649	
P(T<=t) dos colas	0.90106509	
Valor crítico de t (dos colas)	2.77645086	

No hay diferencia entre los diámetros volumen-superficie.

ANEXO I (continuación)

COMPARACIÓN ESTADÍSTICA ENTRE LAS PROPIEDADES DE LAS MATERIAS PRIMAS

Velocidad de flujo (g/s)		Prueba F para varianzas de dos muestras	
	Avicel	Taiwanesa	
1	1.4286	1.1364	
2	1.4706	1.1364	
3	1.4706	1.1111	
			Media
			Varianza
			Observaciones
			Grados de libertad
			F
			P(F<=f) una cola
			Valor crítico para F (una cola)
No hay diferencia entre las varianzas			
Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas iguales			
			Media
			Varianza
			Observaciones
			Varianza agrupada
			Diferencia hipotética de las medias
			Grados de libertad
			Estadístico t
			P(T<=t) una cola
			Valor crítico de t (una cola)
			P(T<=t) dos colas
			Valor crítico de t (dos colas)
Hay diferencias significativas entre las velocidades de flujo			

ANEXO I (continuación)

COMPARACIÓN ESTADÍSTICA ENTRE LAS PROPIEDADES DE LAS MATERIAS PRIMAS			
Densidad aparente (g/cm³)		Prueba F² para varianzas de dos muestras	
	Avicel	Taiwanesa	
1	0.3191	0.3125	
2	0.3226	0.3125	
3	0.3191	0.3093	
		<i>Avicel</i>	<i>Taiwanesa</i>
		0.32026667	0.31143333
		4.0833E-06	3.4133E-06
		Observaciones	3
		Grados de libertad	2
		F	1.19628906
		P(F<=f) una cola	0.45531347
		Valor crítico para F (una cola)	19.0000264
		No hay diferencia entre las varianzas	
		Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas iguales	
		<i>Avicel</i>	<i>Taiwanesa</i>
		0.32026667	0.31143333
		4.0833E-06	3.4133E-06
		Observaciones	3
		Varianza agrupada	3.7483E-06
		Diferencia hipotética de las medias	0
		Grados de libertad	4
		Estadístico t	5.58793243
		P(T<=t) una cola	0.00251564
		Valor crítico de t (una cola)	2.13184649
		P(T<=t) dos colas	0.00503128
		Valor crítico de t (dos colas+F15)	2.77645086
		Hay diferencias significativas entre las densidades aparentes	

ANEXO I (continuación)

COMPARACIÓN ESTADÍSTICA ENTRE LAS PROPIEDADES DE LAS MATERIAS PRIMAS

Densidad consolidada (g/cm ³)		Prueba F para varianzas de dos muestras	
	Avicel	Taiwanesa	
1	0.411	0.4615	
2	0.4225	0.4615	
3	0.4225	0.4688	
			<i>Avicel</i> <i>Taiwanesa</i>
			Media 0.41866667 0.46393333
			Varianza 4.4083E-05 1.7763E-05
			Observaciones 3 3
			Grados de libertad 2 2
			F 2.48170388
			P(F<=f) una cola 0.28721569
			Valor crítico para F (una cola) 19.0000264
			No hay diferencia entre las varianzas
			Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas iguales
			<i>Avicel</i> <i>Taiwanesa</i>
			Media 0.41866667 0.46393333
			Varianza 4.4083E-05 1.7763E-05
			Observaciones 3 3
			Varianza agrupada 3.0923E-05
			Diferencia hipotética de las medias 0
			Grados de libertad 4
			Estadístico t -9.96967483
			P(T<=t) una cola 0.00028433
			Valor crítico de t (una cola) 2.13184649
			P(T<=t) dos colas 0.00056865
			Valor crítico de t (dos colas) 2.77645086
			Hay diferencias significativas entre las densidades consolidadas

ANEXO I (continuación)

COMPARACIÓN ESTADÍSTICA ENTRE LAS PROPIEDADES DE LAS MATERIAS PRIMAS

Porosidad interpartícula (%)		Prueba F para varianzas de dos muestras	
	Avicel	Taiwanesa	
1	22.3404	32.2917	
2	23.6559	33.3333	
3	24.4681	34.0206	
			<i>Avicel</i>
			<i>Taiwanesa</i>
			Media
			23.48813333
			33.2152
			Varianza
			1.152886063
			0.75773451
			Observaciones
			3
			3
			Grados de libertad
			2
			2
			F
			1.52149077
			P(F<=f) una cola
			0.396590783
			Valor crítico para F (una cola)
			19.00002644
			No hay diferencia entre las varianzas
			Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas iguales
			<i>Avicel</i>
			<i>Taiwanesa</i>
			Media
			23.48813333
			33.2152
			Varianza
			1.152886063
			0.75773451
			Observaciones
			3
			3
			Varianza agrupada
			0.955310287
			Diferencia hipotética de las medias
			0
			Grados de libertad
			4
			Estadístico t
			-12.18864126
			P(T<=t) una cola
			0.000130034
			Valor crítico de t (una cola)
			2.131846486
			P(T<=t) dos colas
			0.000260069
			Valor crítico de t (dos colas)
			2.776450856
			Hay diferencias significativas entre las porosidades interpartícula

ANEXO I (continuación)

COMPARACIÓN ESTADÍSTICA ENTRE LAS PROPIEDADES DE LAS MATERIAS PRIMAS

Diferencia $V_{10} - V_{500}$ (ml)			Prueba F para varianzas de dos muestras		
	Avicel	Taiwanesa		Avicel	Taiwanesa
1	22	31	Media	23	32
2	23	32	Varianza	1	1
3	24	33	Observaciones	3	3
			Grados de libertad	2	2
			F	1	
			P(F<=f) una cola	0.5	
			Valor crítico para F (una cola)	0.05263168	
			Hay diferencia entre las varianzas		
			Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas desiguales		
				Avicel	Taiwanesa
			Media	23	32
			Varianza	1	1
			Observaciones	3	3
			Diferencia hipotética de las medias	0	
			Grados de libertad	4	
			Estadístico t	-11.0227038	
			P(T<=t) una cola	0.00019253	
			Valor crítico de t (una cola)	2.13184649	
			P(T<=t) dos colas	0.00038507	
			Valor crítico de t (dos colas)	2.77645086	
			Hay diferencias significativas entre la diferencia $V_{10} - V_{500}$		

ANEXO II

RESULTADOS DE CINÉTICA DE CONSOLIDACIÓN PARA MATERIAS PRIMAS (1)								
# asentamiento	AVICEL				TAIWANESA			
	1	2	3	PROMEDIO	1	2	3	PROMEDIO
0	94	93	94	93.6667	96	96	97	96.3333
10	84	80	80	81.3333	83	82	84	83.0000
20	80	77	77	78.0000	76	76	76	76.0000
30	79	76	76	77.0000	73	73	73	73.0000
40	78	76	76	76.6667	72	72	72	72.0000
50	78	75	75	76.0000	71	71	71	71.0000
60	78	75	75	76.0000	71	71	70	70.6667
70	77	75	75	75.6667	70	70	70	70.0000
80	77	75	75	75.6667	70	70	69	69.6667
90	76	75	74	75.0000	69	69	69	69.0000
100	76	74	74	74.6667	69	69	69	69.0000
200	75	73	73	73.6667	67	67	67	67.0000
300	74	72	72	72.6667	66	66	65	65.6667
400	73	71	72	72.0000	65	65	64	64.6667
500	73	71	71	71.6667	65	64	64	64.3333

ANEXO II (continuación)

RESULTADOS DE CINÉTICA DE CONSOLIDACIÓN PARA MATERIAS PRIMAS

CINÉTICA DE CONSOLIDACIÓN NORMALIZADA

AVICEL			
# asentamiento	volumen	Y	X
0	93.67	#DIV/0!	0
10	81.33	6.78038898	10
20	78	4.70134014	20
30	77	3.81943611	30
40	76.67	3.15705882	40
50	76	2.47142049	50
60	76	1.90548953	60
70	75.67	1.315	70
80	75.67	0.75944444	80
90	75	0.19657204	90
100	74.67	-0.33315789	100
200	73.67	-5.3165	200
300	72.67	-9.8252381	300
400	72	-14.1361329	400
500	71.67	-18.4695455	500

TAIWANESA			
# asentamiento	volumen	Y	X
0	96.33	#DIV/0!	0
10	83	6.48	10
20	76	3.75	20
30	73	2.84	30
40	72	2.32	40
50	71	1.83	50
60	70.67	1.42	60
70	70	1.00	70
80	69.67	0.61	80
90	69	0.23	90
100	69	-0.13	100
200	67	-3.53	200
300	65.67	-6.64	300
400	64.67	-9.59	400
500	64.33	-12.61	500

$$r = -0.99500798$$

$$1/k_1 k_3 = 5.13157662$$

$$1/k_2 = -0.04862$$

$$k_2 = -20.5660415$$

$$k_3 = -0.00947542$$

$$r = -0.98481672$$

$$1/k_1 k_3 = 3.92650388$$

$$1/k_2 = -0.0343645$$

$$k_2 = -29.0997958$$

$$k_3 = -0.00875193$$

ANEXO III

RESULTADOS PARA MEZCLAS DE POLVOS

LO	marca	%	Vel. flujo	Dens. Ap.	Dens. Cons.	Porosidad	V_{10}	V_{50}	C.V.			
TE	C.M.C.	C.M.C.	(g/seg)	C.V.	(g/cm ³)	C.V.	(%)	C.V.	(ml)	C.V.		
1	+	+	1.5012	3.5343	0.5036	1.3364	0.6717	1.4848	25.2727	3.9295	22.6667	5.0943
2	-	+	1.2978	7.1591	0.4258	2.5314	0.6888	0.8801	29.472	5.2655	27.3333	7.6159
3	+	-	1.2956	5.267	0.5697	1.2639	0.7337	0.9364	22.3492	7.4364	17.6667	8.6464
4	-	-	1.1831	5.0251	0.5019	0.6442	0.7258	0	30.8531	1.484	27.6667	2.0868
5	+	+	1.2994	8.893	0.5004	3.3282	0.6717	1.4848	25.5131	8.3174	23	11.5003
6	-	+	1.1035	2.9847	0.477	0.6051	0.6338	0	24.7331	1.856	23.3333	2.4744
7	+	-	1.354	5.4124	0.5336	0.6817	0.6551	0.6507	19.7619	3.1877	16.6667	3.4641
8	-	-	1.0813	5.3837	0.477	0.6051	0.6518	0	27.9134	1.5751	26.3333	2.1925
9	+	+	1.2607	1.4701	0.4964	1.2678	0.625	0	20.5797	4.8789	18.6667	6.1859
10	-	+	1.1923	4.7857	0.4515	0.5754	0.6164	0	26.7542	1.5913	26.6667	2.1651
11	+	-	1.405	5.6977	0.5343	4.0007	0.6716	0	20.4438	11.9001	17.3333	21.842
12	-	-	1.1315	7.0549	0.4963	0.6368	0.6716	0	26.1009	1.8064	23.6667	2.4035
13	+	+	1.307	5.5639	0.5	0	0.6397	0.7943	21.8518	2.9057	19.6667	2.9057
14	-	+	1.121	4.5732	0.4972	1.2111	0.6491	0.8272	28.0159	5.2554	27	6.415
15	+	-	1.4294	2.6583	0.5444	0.6959	0.6923	0	21.3684	2.5806	17.6667	3.269
16	-	-	1.2323	1.2323	0.4857	1.6003	0.675	0.3675	28.0059	5.9178	26	7.6623

PROMEDIO 55% C.M.C.	1.2604	4.7929	0.4815	1.3669	0.6495	0.6838	25.2741	4.2575	23.5417	5.5487
PROMEDIO 45% C.M.C.	1.2640	4.7414	0.5179	1.3465	0.6871	0.2731	24.5996	5.2319	21.6250	6.4540

PROMEDIO AVICEL	1.3565	4.8121	0.5228	1.6473	0.6714	0.6609	22.1426	6.3668	19.1667	7.8675
PROMEDIO TAIWANESA	1.1679	4.7222	0.4766	1.0591	0.6653	0.2631	27.7311	3.0036	26.0000	4.1352

ANEXO III (continuación)

RESULTADOS PARA MEZCLAS DE POLVOS
(REPLICACIONES DEL PUNTO CENTRAL)

LO	marca	%	Vel. flujo		Dens. Ap.		Dens. Cons.		Porosidad		$V_{10} - V_{500}$	
TE	C.M.C.	C.M.C.	(g/seg)	C.V.	(g/cm ³)	C.V.	(g/cm ³)	C.V.	(%)	C.V.	(ml)	C.V.
17	+	0	1.4021	1.4021	0.4721	1.2107	0.6338	0	25.7152	3.5604	24.3333	47.453
18	-	0	1.2419	1.2419	0.45	0	0.6618	0	32	0	32	0
19	+	0	1.2505	1.2505	0.4822	1.2453	0.6533	0	26.0638	3.5347	24.3333	47.453
20	-	0	1.088	1.088	0.4706	2.6457	0.6716	0	29.9327	6.1915	28.6657	8.7789

ANEXO III (continuación)

RESULTADOS PARA EL PRINCIPIO ACTIVO (ACETAMINOFEN)

Número de asentamientos	v o l u m e n (ml)			d e n s i d a d (g/cm ³)			promedio	Desv. Est.	C.V.
	1	2	3	1	2	3			
0	76	72	75	0.39	0.42	0.40	0.4038	0.01	2.84
10	61	60	62	0.49	0.50	0.48	0.4919	0.01	1.64
20	57	55	55	0.53	0.55	0.55	0.5391	0.01	2.05
30	54	53	53	0.56	0.57	0.57	0.5625	0.01	1.08
40	52	52	52	0.58	0.58	0.58	0.5769	0.00	0.00
50	52	52	51	0.58	0.58	0.59	0.5807	0.01	1.12
60	52	51	51	0.58	0.59	0.59	0.5845	0.01	1.12
70	51	51	50	0.59	0.59	0.60	0.5922	0.01	1.15
80	51	50	50	0.59	0.60	0.60	0.5961	0.01	1.14
90	50	50	50	0.60	0.60	0.60	0.6000	0.00	0.00
100	50	50	50	0.60	0.60	0.60	0.6000	0.00	0.00
200	49	49	49	0.61	0.61	0.61	0.6122	0.00	0.00
300	48	48	48	0.63	0.63	0.63	0.6250	0.00	0.00
400	48	48	48	0.63	0.63	0.63	0.6250	0.00	0.00
500	48	48	48	0.63	0.63	0.63	0.6250	0.00	0.00

porosidad interpartícula (%) =	36.8421	33.3333	36		35.3918	1.83	5.18
factor de compresibilidad (%) =	36.8421	33.3333	36		35.3918	1.83	5.18
V ₁₀ - V ₅₀₀ (ml) =	28	24	27		26.3333	2.08	7.91
velocidad de flujo (g/s) =	no fluye						

ANEXO IV

RESULTADOS DE CINÉTICA DE CONSOLIDACIÓN PARA MEZCLAS DE POLVOS

marca C.M.C.	L		O		T		E										PROMEDIOS				
	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	Aveces	"diversos"	50%
% C.M.C.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+				
# asentamiento	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16					
0	89.67	92.67	79	89.67	90	94.33	84.33	94.33	91	99.67	84.33	90.67	90	96	62.67	92.67	85.38	93.75	92.92	87.21	
10	79.67	84	72.33	80.33	80.67	80.67	74.67	81	80	88	75.67	80.33	78.33	84.33	73.67	81.33	76.88	82.50	81.96	77.42	
20	73		67	73.33	74.67	75.67	70.33	75	76	90.33	71	73.67	74.67	78	69	75.33	71.96	66.42	66.54	71.83	
30	69	76.33	64	69.33	70.67	74	69.67	72.33	75	78	70.33	70.67	74.33	74.67	67.67	71.67	70.08	73.38	74.00	69.46	
40	68	73	62.67	66.33	69.33	73.67	69.67	71.33	75	77	70	69.33	73.67	73.33	67.67	70	69.50	71.75	72.88	68.38	
50	68	70	62.33	65	68.67	73	69.67	70.33	75	76.67	70	69	73.67	72.67	66.67	69	69.25	70.71	72.21	67.75	
60	68	68.67	62.33	64.33	68.67	73	69.33	70.33	75	76	69.67	68.67	73.33	72.33	66.67	69	69.13	70.29	71.88	67.54	
70	68	68	62.33	64	68.33	73	69.33	70.33	74.33	75.33	69.67	68.67	73.33	72	66.67	69	69.00	70.04	71.54	67.50	
80	68	67.33	62.33	63.67	68.33	72.33	69.33	70	74	75.33	69	68.33	73	72	66.67	69	68.83	69.75	71.29	67.29	
90	67.67	67	62.33	63.33	66.33	72.33	69	69.67	74	75.33	69	68	73	71.67	66.67	68	68.75	69.42	71.17	67.00	
100	67	67	62	63.33	68.33	72	68.67	69.67	74	75	69	68	72.67	71.33	66.67	68	68.54	69.29	70.92	66.92	
200	67	66	62	62.67	67.67	71.67	68.33	69	73	74	68	67.33	72	70.67	65.67	67	67.96	68.54	70.25	66.25	
300	67	66	61.67	62	67.33	71.33	67.67	68.33	72.67	73.33	67.67	67	71	70	65.33	67	67.54	68.12	69.83	65.83	
400	67	65.67	61.33	62	67.33	71	67.67	68.33	72.33	73	67.33	67	71	70	65.33	66.67	67.42	67.96	69.67	65.71	
500	67	65.33	61.33	62	67	71	67.67	68	72	73	67	67	70.33	69.33	65	66.67	67.17	67.79	69.37	65.58	

ANEXO IV (continuación)

RESULTADOS DE CINÉTICA DE CONSOLIDACIÓN PARA MEZCLAS DE POLVOS			
CINÉTICA DE CONSOLIDACIÓN NORMALIZADA			
LOTES C.M.C. AVICEL			
#asentamiento	volumen	Y	X
0	86.38	# _i DIV/O!	0
10	76.88	6.04	10
20	71.96	4.60	20
30	70.08	3.46	30
40	69.5	2.75	40
50	69.25	2.12	50
60	69.13	1.53	60
70	69	0.94	70
80	68.83	0.36	80
90	68.75	-0.21	90
100	68.54	-0.76	100
200	67.96	-6.17	200
300	67.54	-11.34	300
400	67.42	-16.54	400
500	67.17	-21.53	500

LOTES C.M.C. TAIWANESA			
#asentamiento	volumen	Y	X
0	93.75	# _i DIV/O!	0
10	82.5	7.44	10
20	66.42	2.70	20
30	73.38	3.13	30
40	71.75	2.44	40
50	70.71	1.90	50
60	70.29	1.44	60
70	70.04	1.00	70
80	69.75	0.57	80
90	69.42	0.15	90
100	69.29	-0.26	100
200	68.54	-4.21	200
300	68.12	-8.05	300
400	67.96	-11.87	400
500	67.79	-15.65	500

$r = -0.99284147$ $1/k_1k_3 = 5.3194093$ $1/k_2 = -0.0549801$ $k_2 = -18.1883983$ $k_3 = -0.01033575$	$r = -0.98586029$ $1/k_1k_3 = 4.31727547$ $1/k_2 = -0.04087234$ $k_2 = -24.4664239$ $k_3 = -0.00946716$
---	---

ANEXO IV (continuación)

RESULTADOS DE CINÉTICA DE CONSOLIDACIÓN PARA MEZCLAS DE POLVOS

CINÉTICA DE CONSOLIDACIÓN NORMALIZADA

LOTES 55% C.M.C.			
# asentamiento	volumen	Y	X
0	92.92	# _i DIV/0!	0
10	81.96	7.57	10
20	66.54	2.76	20
30	74	3.33	30
40	72.88	2.64	40
50	72.21	2.07	50
60	71.88	1.56	60
70	71.54	1.07	70
80	71.29	0.60	80
90	71.17	0.13	90
100	70.92	-0.32	100
200	70.25	-4.72	200
300	69.83	-8.97	300
400	69.67	-13.21	400
500	69.37	-17.29	500

LOTES 45% C.M.C.			
# asentamiento	volumen	Y	X
0	87.21	# _i DIV/0!	0
10	77.42	7.89	10
20	71.83	4.37	20
30	69.46	3.22	30
40	68.38	2.51	40
50	67.75	1.91	50
60	67.54	1.38	60
70	67.50	0.87	70
80	67.29	0.36	80
90	67.00	-0.14	90
100	66.92	-0.63	100
200	66.25	-5.38	200
300	65.83	-9.95	300
400	65.71	-14.55	400
500	65.58	-19.08	500

$$r = -0.98890453$$

$$1/k_1k_3 = 4.61547952$$

$$1/k_2 = -0.04461384$$

$$k_2 = -22.3145374$$

$$k_3 = -0.00970946$$

$$r = -0.98889983$$

$$1/k_1k_3 = 4.89826131$$

$$1/k_2 = -0.04912469$$

$$k_2 = -20.3563646$$

$$k_3 = -0.010029$$

ANEXO IV (continuación)

RESULTADOS DE CINÉTICA DE CONSOLIDACIÓN PARA LAS REPLICACIONES DEL PUNTO CENTRAL

marca C.M.C.	L O T E				PROM.
	+	-	+	-	
% C.M.C.	0	0	0	0	
# asentamiento	17	18	19	20	
0	95	100	93	95.67	95.92
10	83	85.67	81.67	83	83.34
20	76	77	75.67	74.67	75.84
30	74	74.67	73.67	73.33	73.92
40	73.67	73	73.33	71.67	72.92
50	73.67	72.33	73	71	72.50
60	73.67	72	72.33	70	72.00
70	73.33	71.33	72.33	70	71.75
80	72.67	71	72	70	71.42
90	72.67	71	72	69.67	71.34
100	72.67	70.33	72	69.67	71.17
200	72	69.33	71	68.67	70.25
300	71.67	69	70	67.67	69.59
400	71	68	69.33	67.67	69.00
500	71	68	69	67	68.75

CINÉTICA DE CONSOLIDACIÓN NORMALIZADA

LOTES 17, 18, 19 y 20			
# asentamiento	volumen	Y	X
0	95.92	#DIV/0!	0
10	83.34	6.83	10
20	75.84	3.78	20
30	73.92	3.00	30
40	72.92	2.43	40
50	72.5	1.96	50
60	72	1.50	60
70	71.75	1.07	70
80	71.42	0.65	80
90	71.34	0.24	90
100	71.17	-0.16	100
200	70.25	-4.05	200
300	69.59	-7.75	300
400	69	-11.30	400
500	68.75	-14.87	500

$$r = -0.98906525$$

$$1/k_1 k_3 = 4.30820907$$

$$1/k_2 = -0.03948168$$

$$k_2 = -25.3282028$$

$$k_3 = -0.00916429$$

ANEXO V

RESULTADOS PARA COMPRIMIDOS

LO TE	marca	%	Fza. Comp.	T. Comp.	Dureza	Friabilidad.		T. Desint.		Espesor		
	C.M.C.	C.M.C.	(ton)	(seg)	(kg/cm ²)	C.V.	(%)	C.V.	(s)	C.V.	(mm)	C.V.
1	+	+	+	+	20 016	258	0 5911	-	120 7	41 7162	3 7	0
2	-	+	+	+	18 703	214	0 5599	-	57 0	0	3 715	0 85
3	+	-	+	+	13 013	294	0 9339	-	118 0	42 2085	3 72	0 69
4	-	-	+	+	12 798	674	1 4106	-	87 8	23 5885	3 75	0 63
5	+	+	-	+	12 762	906	0 5469	-	83 2	22 1114	3 725	0 71
6	-	+	-	+	15 002	55	0 6724	-	62 2	24 8246	3 755	0 76
7	+	-	-	+	11 209	744	0 9533	-	75 5	23 5412	3 79	0 83
8	-	-	-	+	11 901	431	0 8399	-	124 3	25 5892	3 795	0 75
9	+	+	+	-	17 825	376	0 4534	-	101 7	22 1839	3 72	0 94
10	-	+	+	-	18 009	383	0 5313	-	117 8	15 6154	3 725	0 71
11	+	-	+	-	13 185	487	0 7829	-	69 3	19 6634	3 825	1 27
12	-	-	+	-	12 391	726	0 9249	-	53 5	21 4664	3 87	0 67
13	+	+	-	-	17 63	1 47	0 4795	-	80 3	16 0705	3 825	0 69
14	-	+	-	-	17 009	3 47	0 6413	-	76 0	30 9812	3 825	1 66
15	+	-	-	-	12 411	2 76	0 9586	-	102 2	31 0783	3 85	1 37
16	-	-	-	-	12 676	4 53	0 9752	-	97 2	56 7842	3 875	0 68

PROMEDIO 55% C.M.C.	17 1195	3 9763	0 5595	-	87 3525	21 6879	3 7488	0 7502
PROMEDIO 45% C.M.C.	12 4480	5 1063	0 9724	-	90 9750	30 4865	3 8094	0 9613

PROMEDIO AVICEL	14 7564	4 3600	0 7125	-	93 8625	27 3214	3 7694	0 8125
PROMEDIO TAIWANESA	14 8111	4 7225	0 8194	-	84 4750	24 8529	3 7888	0 8138

PROMEDIO 6 5 ton	15 7425	4 265	0 7735	-	90 725	23 3088	3 7531	0 855
PROMEDIO 5 5 ton	13 825	4 8175	0 7584	-	87 6125	28 6676	3 805	0 93125

PROMEDIO 12 5 seg	14 4255	5 08875	0 8135	-	91 6875	25 4423	3 7438	0 6275
PROMEDIO 7 5 seg	15 142	3 99075	0 7184	-	87 2500	26 732	3 8144	0 96875

ANEXO V (continuación)

RESULTADOS PARA COMPRIMIDOS

LO TE	marca	%	Fza Comp	T. Comp.	Dureza		Friabilidad		T. Desint.		Espesor	
	C.M.C.	C.M.C.	(ton)	(seg)	(kg/cm ²)	C.V.	(%)	C.V.	(min.seg)	C.V.	(mm)	C.V.
17	+	0	0	0	12 417	41365	0.652	.	70.8	27.4248	3.825	0.6969
18	-	0	0	0	15 52	3.6989	0.7061	.	114.7	65.1277	3.84	1.0271
19	+	0	0	0	16 948	4.3304	0.7499	.	94.0	26.6934	3.85	0.6122
20	-	0	0	0	15 113	2.7996	0.8023	.	105.2	37.5468	3.84	0.8235
PROMEDIO					149995	3.7416	0.7276	-	96.1750	30.1987	3.8368	0.7874

REFERENCIAS.

1. Trease, G.E. Pharmacy in History. Baillière, Tindall and Cox, Great Britain, 1964. p. 234-253.
2. MEDICAMENTA (Trad. de la 2ª Ed., Italia, 1917). Editora Nacional, México, 1948.
3. Shangraw, R.F. "Compressed Tablets by Direct Compression". *Pharma News*, 23-35, octubre (1991).
4. Ansel, H.C. and Popovich, N.G. Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 5ª edición. Lea & Febiger, U.S.A. 1990.
5. Banker, G.S. and Rhodes, C.T. Modern Pharmaceutics. Marcel Dekker Inc., U.S.A. 1990. p. 147-164, 403-409.
6. Udeala, O.K.; Ottah, C.O. and Aly, S.A.S. "Study of Tableting Properties of Cassava Starch: 3. Comparative Evaluation of Two Tablet Lubricants for Compacts Made from Cassava Starch as Direct Compression Excipient". *S.T.P. Pharma* 4: 282-287, 4(1988).
7. Lieberman, H.A. and Lachman, L. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Vols. 1, 2. Marcel Dekker Inc., U.S.A. 1980. p. 195-245, 248, 290, 294, 296, 298.
8. Problem Solver and Reference Manual. FMC Corporation, Food and Pharmaceutical Products Division, Philadelphia, U.S.A. 1984.
9. Hammer, C.E. Drug Development. CRC Press, U.S.A. 1982. p. 210-243.
10. Doelker, E.; Mordier, D.; Iten, H. and Humbert-Droz, "Comparative Tableting Properties of Sixteen Microcrystalline Celluloses". *Drug Development and Industrial Pharmacy* 13: 1847-1875, 11(1987).
11. Johansson, B.; Wikberg, M.; Ek, R.; and Alderborn, G. "Compression Behaviour and Compactability of Microcrystalline Cellulose Pellets in Relationship to their Pore Structure and Mechanical Properties". *International Journal of Pharmaceutics* 117: 57-73 (1995).
12. Radabaugh, G.; Babu, S. and Bondi, J. "Characterization of the Viscoelastic Properties of Compacted Pharmaceutical Powders by a Novel Nondestructive Technique". *International Journal of Pharmaceutics* 57: 95-105 (1989).
13. Martínez-Pacheco, R.; Gómez Amoa, J.L. y Vila-Jato, J.L. "Los Modelos de Compresión: su Utilidad en la Obtención de Compridos". *Ciencia & Industria Farmacéutica*, 2ª época, 6: 13-20 (1987).
14. Karchill, P.G.; Glazer, M. and Nyström, C. Studies on Direct Compression of Tablets. XXIII. The Importance of Surface Roughness for the Compactability of Some Directly Compressible Materials with Different Bonding and Volume Reduction Properties". *International Journal of Pharmaceutics*, 64: 35-43 (1990).
15. Jeltzer, W.; Leuenberger, H. and Sucker, H. "The Compressibility and Compactability of Pharmaceutical Powders". *Pharmaceutical Technology*, abril: 33-39 (1983).
16. Enesian, G.M. "La Compresión Directe des Comprimés à l'Aide de la Cellulose Microcristalline". *Produits et Problèmes Pharmaceutiques*, 23-4(1968).

17. Devise, B.; Delacourte-Thibaut, A.; Guyot, J.C. et Traisnel, M. "Mise au Point d'une Technique d'Étude Simplifiée de l'Écoulement des Poudres Destinées à la Compression". *Pharmaceutica Acta Helvetica*, 50: 432-446, 12(1975).
18. Cerczo Galán, A. y Rodriguez Galán, I.C. "Dispositivo para la Determinación del Volumen Aparente". *Acta Pharmaceutica*. Tomo XXI: 411-427, Núm. 4(1980).
19. Shangraw, R.F.; Wallace, J.W. and Bowers, F.M. "Morphology and Functionality in Tablet Excipients for Direct Compression". *Pharmaceutical Technology*, June: 136-143 (1987).
20. Pesonen, T.; Paronen, P. and Ketolainen, J. "Disintegrant Properties of an Agglomerated Cellulose Powder". *International Journal of Pharmaceutics*, 57: 139-147 (1989).
21. Moody, G.; Rubinstein, M.H. and FitzSimmons, R.A. "Tablet Lubricants I. Theory and Modes of Action". *International Journal of Pharmaceutics*, 9: 75-80 (1981).
22. Sperandio, F. and De Marchi, G. "The Role and the Mode of Action of the Lubricants in Tablets Manufacturing". *Bollettino Chimico Farmaceutico*, 115: 801-809 (1976).
23. Sanderson, I.M.; Kennerley, J.W. and Parr, G.D. "Evaluation of the Relative Importance of Formulation and Process Variables Using Factorial Design". *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 36: 789-795, Dec. (1984).
24. Dawoodbhai, S.S.; Chueh, H. and Rhodes, C.T. "Glidants and Lubricant Properties of Several Types of Tals". *Drug Development and Industrial Pharmacy* (13): 2441-2467, 13(1987).
25. Pine, S. H.; Hendrickson, J. B.; Cram, D.J. and Hammond, G.S. *Química Orgánica*. 2ª edición en español. McGraw-Hill, México. 1986, p. 802-803.
26. Ek, R.; Wormald, P., Östelius, J., Iversen, T. and Nyström, C. "Crystallinity Index of Microcrystalline Cellulose Particles Compressed into Tablets". *International Journal of Pharmaceutics*, 125: 257-264 (1995).
27. Rowe, R.C.; McKillop, A.G. and Bray, D. "The Effect of Batch and Source Variation on the Crystallinity of Microcrystalline Cellulose". *International Journal of Pharmaceutics*, 101: 169-172 (1994).
28. Handbook Pharmaceutical Excipients. American Pharmaceutical Association & The Pharmaceutical Society of Great Britain, U.S.A. 1986.
29. Ek, R.; Alderborn, G. and Nyström, C. "Particle Analysis of Microcrystalline Cellulose: Differentiation between Individual Particles and their Agglomerates". *International Journal of Pharmaceutics*, 111: 43-50 (1994).
30. Patel, N.K.; Upadhyay, A.H.; Bergum, J.S. and Reier, G.E. "An Evaluation of Microcrystalline Cellulose and Lactose Excipients Using an Instrumented Single Station Tablet Press". *International Journal of Pharmaceutics*, 110: 203-210 (1994).
31. Williams, R. O. and McGinity, J.W. "Compaction Properties of Microcrystalline Cellulose and Sodium Sulphathiazole in Combination with Talc or Magnesium Stearate". *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 78: 1025-1034, 12(1989).

32. Malamataris, S.; Goidas, P and Dimitriou, A. "Moisture Sorption and Tensile Strength of some Tableted Direct Compression Excipients". *International Journal of Pharmaceutics*, 68: 51-60 (1991).
33. Garr, J.S.M. and Rubinstein, M.H. "The Influence of Moisture Content on the Consolidation and Compaction Properties of Paracetamol". *International Journal of Pharmaceutics*, 81: 187-192 (1992).
34. Garr, J.S.M. and Rubinstein, M.H. "The Effect of Rate of Force Application on the Properties on Microcrystalline Cellulose and Dibasic Calcium Phosphate Mixtures". *International Journal of Pharmaceutics*, 73: 75-80 (1991).
35. York, P.; Bassam, F.; Rowe, R.C. and Roberts, R.J. "Fracture Mechanics of Microcrystalline Cellulose Powders". *International Journal of Pharmaceutics*, 66: 143-148 (1990).
36. Holman, L.E. and Leuenberger, H. "Effect of Compression Speed on the Relationship Between Normalised Solid Fraction and Mechanical Properties of Compacts". *International Journal of Pharmaceutics*, 57: R1-R5 (1989).
37. Yu, H.C.M.; Rubinstein, M.H.; Jackson, I.M. and Elsabbagh, H.M. "Compaction Characterisation of Paracetamol and Avicel Mixtures". *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 15: 801-823, 5(1989).
38. Yu, H.C.M.; Rubinstein, M.H.; Jackson, I.M. and Elsabbagh, H.M. "Multiple Compression and Plasto-elastic Behaviour of Paracetamol and Microcrystalline Cellulose Mixtures". *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 40: 669-673 (1988).
39. Pesonen, T. and Paronen, P. "Compressional Behaviour of an Agglomerated Cellulose Powder". *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 16: 591-612, 4(1990).
40. Rowe, R.C. "Interaction of Lubricants with Microcrystalline Cellulose and Anhydrous Lactose - a Solubility Parameter Approach". *International Journal of Pharmaceutics*, 41: 223-226 (1988).
41. Dawoodbhai, S. and Rhodes, C. "Pharmaceutical and Cosmetic uses of Tale". *Drug development and Industrial Pharmacy*, 16(16): 2409-2429 (1990).
42. Van der Watt, J.G. "The Effect of the Particle Size of Microcrystalline Cellulose on Tablet Properties in Mixtures with Magnesium Stearate". *International Journal of Pharmaceutics*, 36: 51-54 (1987).
43. Rudnic, E.M.; Rhodes, C.T.; Welch, S. and Bernardo, P. "Evaluations of the Mechanism of Disintegrant Action". *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 8: 87-109, 1(1982).
44. Patel, R. and Podzeck, F. "Investigation of the Effect of Type and Source of Microcrystalline Cellulose on Capsule Filling". *International Journal of Pharmaceutics*, 128: 123-127 (1996).
45. Blair, T.C.; Buckton, G.; Beezer, A.E. and Bloomfield, S.F. "The Interaction of Various Types of Microcrystalline Cellulose and Starch with Water". *International Journal of Pharmaceutics*, 63: 251-257 (1990).
46. Landin, M.; Martínez-Pacheco, R.; Gómez-Amoza, J.L.; Souto, C.; Conchero, A. and Rowe, R.C. "Effect of Batch Variation and Source of Pulp on the Properties of Microcrystalline Cellulose". *International Journal of Pharmaceutics*, 91: 133-141 (1993).

47. Landín, M.; Martínez-Pacheco, R.; Gómez-Amoza, J.L.; Souto, C.; Concheiro, A. and Rowe, R.C. "Influence of Microcrystalline Cellulose Source and Batch Variation on the Tableting Behaviour and Stability of Prednisone Formulations". *International Journal of Pharmaceutics*, 91: 143-149 (1993).
48. Landín, M.; Martínez-Pacheco, R.; Gómez-Amoza, J.L.; Souto, C.; Concheiro, A. and Rowe, R.C. "Effect of Country of Origin on the Properties of Microcrystalline Cellulose". *International Journal of Pharmaceutics*, 91: 123-131 (1993).
49. Atalla, R.H. *Appl. Poly. Symp.* 28: 659-669 (1976).
50. Wells, James Y. Pharmaceutical Preformulation. The Physicochemical Properties of Drug Substances. Ellis Horwood Limited, England, 1988, p. 99-112, 193-214.
51. Stejsko, G. "Statistical Experimental Design and its Application to Pharmaceutical Development Problems". *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 12: 1109-1123, 8&9(1986).
52. Barker, Thomas B. Quality by Experimental Design. Marcel Dekker Inc., U.S.A. 1985.
53. Rácz, I. Drug Formulation. John Wiley & Sons, U.S.A. 1989.
54. Murphy, T.D., Jr. "Design and Analysis of Industrial Experiments". *Chemical Engineering*: 168-182, June(1977).
55. Bagundu, A.B. and Pilpel, N. "Tensile Strengths of Paracetamol and Avicel Powders and their Mixtures". *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 36: 717-722, 11(1984).
56. Waaler, P.J.; Graffner, C. and Müller, B.W. "Optimization of a Matrix Tablet Formulation Using a Mixture Design". *Acta Pharmaceutica Nordica*, 4: 9-16, 1(1992).
57. Karchill, P.G. and Nystrom, C. "Studies on Direct Compression of Tablets. XXI. Investigation of Bonding Mechanisms of Some Directly Compressed Materials by Strength Characterization in Media with Different Dielectric Constants (Relative Permittivity)". *International Journal of Pharmaceutics*, 61: 251-260 (1990).
58. Bagundu, A. B. and Pilpel, N. "Effects of Composition, Moisture and Stearic Acid on the Plasto-elasticity and Tableting of Paracetamol-microcrystalline Cellulose Mixtures". *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 37: 289-293 (1985).
59. Lachman, L.; Lieberman, H. A.; and Kanig, J.L. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3rd edition. Lea & Febiger, U.S.A. 1986.
60. García Márquez, M.A.; Muñoz, A. and Jiménez Castellanos, M.R. "Influence de Deux Lubrifiants (Stéaric de Magnésium et Pruv) dans l'Élaboration de Comprimés de Quatre Anti-ulcéreux au Moyen de la Compression Directe". *Pharmaceutical Acta Helvetica*, 67: 50-56, 2(1992).
61. Sarisuta, Narong and Parrot, Eugene L. "Effects of Temperature, Humidity and Aging on the Disintegration and Dissolution of Acetaminophen Tablets". *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 14: 1877-1881, 13(1988).
62. Vila Jato, J.L.; Llabrés, M.; Concheiro, A. y Muñiz, M.I. "Efecto del Contenido en Talco y Estearato Magnésico sobre Algunas Propiedades Galénicas de Comprimidos de Espironolactona". *Ciencia & Industria Farmaceutica*, 2^a época, 1: 195-202 (1982).

63. Sucker, H. "Test Methods for Granulates". *Pharmaceutical Industry*, 44: 312-316, 3(1982).
64. Guyton. X-Ray Analysis. McGraw Hill, U.S.A., 1972.
65. "Coloquio de Farmacia Molecular". Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco. 25 al 27 de noviembre de 1992.
66. Ibrahim, H.G. et al. "Polymorphism of Phenylbutazone: Properties and Compressional Behaviour of Crystals". *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66 669 (1977).
67. Mbali-Pemba, C.; Chulia, D. and Delcuil, M.A. "Analysis of the Tablettability of Particulate Materials. Physical and Mechanical Characterization of Different Grades of Lactose". 6th International Conference on Pharmaceutical Technology. Association of Pharmacie Galénique Industrielle. Paris. 2-4 June 1992.
68. Plaizier-Vercammen, J.A.; Bourgeois, A. and De Boeck, L. "Evaluation of Emcocel 50 and Emcocel 90, a New Excipient in Direct Compression". *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 17: 763-776, 5(1991).
69. Johansson, Barbro and Alderborn, Göran. "Degree of Pellet Deformation during Compaction and its Relationship to the Tensile Strength of Tablets Formed of Microcrystalline Cellulose Pellets". *International Journal of Pharmaceutics*, 132: 207-220 (1996).
70. Gómez-Amoza, J.L.; Martínez-Pacheco, R. y Vila-Jato, J.L. "Efecto del Proceso de Compresión sobre las Características Galénicas de los Comprimidos". *Ciencia & Industria Farmacéutica*, 2^a época, 6: 217-224 (1987).
71. Ventura Rios, M.T. "Diseños Experimentales: una Herramienta para la Investigación en Farmacia". Tesis de Licenciatura, FESC UNAM, México. 1996.