



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

FACTIBILIDAD DEL USO DE MEZCLAS
LACTOSAS-CELULOSAS EN EL PROCESO DE COMPRESION
DIRECTA APLICANDO DISEÑOS ESTADISTICOS EN MEZCLAS

287227

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
MARIBEL HERNANDEZ MARTINEZ

ASESORES DE TESIS: DRA. RAQUEL LOPEZ ARELLANO
Q.F.B. ENRIQUE AMADOR GONZALEZ



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
AVENIDA DE
MEXICO

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

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

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

" Factibilidad del uso de mezclas Lactosas-Celulosas
en el proceso de Compresión Directa aplicando Diseños Estadísticos
en mezclas".

que presenta la pasante: Maribel Hernández Martínez
con número de cuenta: 8832116-9 para obtener el TITULO de:
Química Farmacéutica Bióloga

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

ATENTAMENTE.
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 4 de Septiembre del 2000

PRESIDENTE Q.F.B. Juan José Díaz Esquivel

VOCAL D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez

SECRETARIO Q.F.B. Enrique Amador González

PRIMER SUPLENTE M. en C. Efren Hernández Baltazar

SEGUNDO SUPLENTE M. en C. Rafael Villalobos García

Agradecimientos

A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán (UNAM), por la formación académica a nivel licenciatura que me brindó.

A mis asesores de tesis:

Dra. Raquel López Arellano.
Q.F.B. Enrique Amador González

Por el apoyo que me brindaron para realizar y finalizar la tesis, por permitirme aprender de sus conocimientos adquiridos a través del tiempo.

Esta tesis debe mucho a :

HELM de México S.A., quien donó los excipientes :
Pharmatose® DCL-11, Pharmatose® DCL-21 y Pharmatose® MCC-302.

Laboratorio de Microscopía Electrónica de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.
En especial al Dr. Eliseo Hernández Baumgarten y al técnico Rodolfo Robles Gómez.

M en C Lourdes Castillo G. (Laboratorio de Espectroscopia de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza).

M en C Armando Cervantes por su apoyo en la elaboración de esta tesis.(Laboratorio de Aplicaciones Computacionales de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza).

DEDICATORIAS

A MI MAMA:

Por apoyarme incondicionalmente en este vuelo y estar conmigo en la realización de este sueño por exigir cada día más. Gracias por todo infinitamente.

A MI PAPA:

Por todo lo que me diste, muchas gracias.

A MIS HERMANOS:

A Gabriel, Patricia, Hortencia, Antonio, Carmen y Verónica. Por compartir conmigo todos los momentos y enseñarme que la vida es lo mejor que nos puede pasar.

A MIS SOBRINOS:

Vane, Ana, Edgar, Marten, Paola y Leon. Espero y les sirva como una motivación para que realicen todos sus sueños.

A ISRAEL :

*Por creer en mí , ser mi apoyo constante incondicionalmente y por recordarme todos mis sueños que tengo que realizar, por todo lo que aportaste en la elaboración de esta tesis, gracias.
Te Amo.*

A MIS AMIGOS:

Claudia Palomino, Luz María Rendón, Elizabeth García Mariela Narvaez, Marisol Sánchez, Ruben Mendoza, Gerardo Vergara, Raquel Liza y Teresa Guzmán.

Y a todos aquellos que aportaron una letra o párrafo en la elaboración de esta tesis.

INDICE

	PAGINA
1. INDICE GENERAL.	i
2. INDICE DE FIGURAS.	iii
3. INDICE DE TABLAS.	v
4. INTRODUCCION.	1
5. OBJETIVOS.	2
6. MARCO TEORICO.	3
6.1 TABLETAS	3
6.1.1 PROPIEDADES DE LAS TABLETAS.	
6.1.2 OPERACIONES UNITARIAS.	
6.1.3 MANUFACTURA DE TABLETAS.	
6.2 COMPRESION DIRECTA.	6
6.2.1 VENTAJAS Y DESVENTAJAS.	
6.2.2 COMPRESION DE UNA TABLETA.	
6.3 EXCIPIENTES	8
6.3.1 CARACTERIZACION FISICA DE EXCIPIENTES.	
6.3.2 PRUEBAS DE FUNCIONALIDAD.	
6.3.3 NUEVAS COMBINACIONES DE EXCIPIENTES EXISTENTES.	
6.3.4 NUEVOS GRADOS DE MATERIALES EXISTENTES.	
6.4 DISEÑO EXPERIMENTAL	11
6.4.1 APLICACIONES DEL DISEÑO EXPERIMENTAL.	
6.4.2 OPTIMIZACION EXPERIMENTAL.	
6.4.3 PRINCIPIOS BASICOS.	
6.5 DISEÑOS EXPERIMENTALES DE MEZCLAS	13
6.5.1 DEFINICION.	
6.5.2 EXPERIMENTOS DE MEZCLAS.	
6.5.3 DISEÑOS SIMPLEX Y SIMPLES CENTROIDES.	
6.5.4 MODELOS PARA LOS DISEÑOS DE MEZCLAS.	
7. DESARROLLO EXPERIMENTAL	19
7.1.1 ETAPA I	
7.1.1.1 CARACTERIZACION DE LOS EXCIPIENTES.	
7.1.1.2 ESTUDIOS ESPECIALIZADOS.	
7.1.1.3 EVALUACION DE LAS MEZCLAS.	
7.1.1.4 DIAGRAMA DE FLUJO.	
7.1.2 ETAPA II	21
7.1.2.1 EVALUACION DE COMPRIMIDOS.	
7.1.2.2 DIAGRAMA DE FLUJO.	
7.1.2.3 TABLAS DE PORCENTAJE	

8.	RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS	24
8.1	CARACTERIZACION DE MATERIAS PRIMAS.	
8.1.1	ESPECTROS DE INFRARROJO.	
8.1.2	MICROSCOPIA ELECTRONICA.	
8.2	TABLAS DE RESULTADOS.	
8.3	GRAFICOS	
8.4	TABLAS DE RESPUESTA DE LAS MEZCLAS.	
9.	CONCLUSIONES.	67
10.	BIBLIOGRAFIA.	69
11.	APENDICE.	72
11.1	APENDICE I.	
11.2	APENDICE II.	
11.3	APENDICE III.	

2. INDICE DE FIGURAS

FIGURA	NOMBRE	PAGINA
1	PASOS QUE OCURREN DURANTE LA FORMACION DE UNA TABLETA.	7
2	AREA EXPERIMENTAL PARA UNA MEZCLA BINARIA.	13
3	REGION EXPERIMENTAL PARA UNA MEZCLA DE 4 COMPONENTES	14
4	DISEÑO EN RED CON 6 PUNTOS DE EXPERIMENTACION EN UNA MEZCLA DE COMPONENTES.	15
5	UNA ALTERNATIVA AL DISEÑO DE RED SIMPLEX ES EL DISEÑO DE CENTROIDE SIMPLEX.	15
6	DISEÑOS DONDE SE INCLUYEN MAS COMBINACIONES DENTRO DEL AREA RESPUESTA, SON VARIANTES A LOS DISEÑOS CENTRALES.	16
7	DISEÑOS DE RED SIMPLEX PARA $p = 4$.	16
8	ESPECTRO DE INFRARROJO PARA LACTOSA DCL-11	24
9	ESPECTRO DE INFRARROJO PARA LACTOSA DCL-21	24
10	ESPECTRO DE INFRARROJO PARA CELULOSA MICROCRISTALINA MCC-302	25
11	FOTOGRAFÍAS DE MICROSCOPIA ELECTRONICA DE BARRIDO PARA a) DCL-11, b) DCL-21 c) MCC-302. con un aumento de 45x.	27
12	FOTOGRAFÍAS DE MICROSCOPIA ELECTRONICA PARA LACTOSA DCL-11; a) aumento 450x, b) aumento 700x y c) aumento 1000x.	28
13	FOTOGRAFÍAS DE MICROSCOPIA ELECTRONICA PARA LACTOSA DCL-21 a) aumento 150x, b) aumento 300x y c) aumento 450x.	29
14	FOTOGRAFÍAS DE MICROSCOPIA ELECTRONICA PARA CELULOSA MICROCRISTALINA MCC-302 a) aumento 700x, b) aumento 1000x c) 2000x.	30
15	REARREGLO DE LAS MEZCLAS.	33
16	DENSIDAD VS N_0 DE GOLPES.	33
17	CINETICA DE CONSOLIDACION DE LAS MEZCLAS.	34
18	COMPORTAMIENTO DE LAS MEZCLAS EN FUNCION DE LA DENSIDAD APARENTE, ANGULO DE REPOSO Y VELOCIDAD DE FLUJO.	43
19	COMPORTAMIENTO DE LAS MEZCLAS EN FUNCION DE LA DENSIDAD APARENTE, ANGULO DE REPOSO Y VELOCIDAD DE FLUJO.	44
20	COMPORTAMIENTO DE LAS MEZCLAS EN FUNCION DE LA DENSIDAD APARENTE, ANGULO DE REPOSO Y VELOCIDAD DE FLUJO.	45
21	COMPORTAMIENTO DE FRIABILIDAD (%) PARA TABLETAS A 1 TON	46
22	COMPORTAMIENTO DE ESPESOR (mm) PARA TABLETAS CON LUBRICANTE (ESTEARATO DE MAGNESIO) A TRES DIFERENTES PORCENTAJES (0.5, 1 Y 3%).	47
23	COMPORTAMIENTO DE ESPESOR (mm) PARA TABLETAS CON LUBRICANTE (ESTEARATO DE MAGNESIO) A TRES DIFERENTES PORCENTAJES (0.5, 1 Y 3%).	48
24	COMPORTAMIENTO DE ESPESOR (mm) PARA TABLETAS CON LUBRICANTE (ESTEARATO DE MAGNESIO) A TRES DIFERENTES PORCENTAJES (0.5, 1 Y 3%).	49
25	COMPORTAMIENTO DE DUREZA (Kp) PARA TABLETAS CON LUBRICANTE (ESTEARATO DE MAGNESIO) A TRES DIFERENTES PORCENTAJES (0.5, 1 Y 3%).	50

26	COMPORTAMIENTO DE DUREZA (K_p) PARA TABLETAS CON LUBRICANTE (ESTEARATO DE MAGNESIO) A TRES DIFERENTES PORCENTAJES (0.5, 1 Y 3%).	51
27	COMPORTAMIENTO DE DUREZA (K_p) PARA TABLETAS CON LUBRICANTE (ESTEARATO DE MAGNESIO) A TRES DIFERENTES PORCENTAJES (0.5, 1 Y 3%).	52
28	COMPORTAMIENTO DE ESPESOR (mm) PARA TABLETAS CON PRINCIPIO ACTIVO (ACETAMINOFEN) A TRES DIFERENTES PORCENTAJES (10, 15 Y 20%).	53
29	COMPORTAMIENTO DE ESPESOR (mm) PARA TABLETAS CON PRINCIPIO ACTIVO (ACETAMINOFEN) A TRES DIFERENTES PORCENTAJES (10, 15 Y 20%).	54
30	COMPORTAMIENTO DE ESPESOR (mm) PARA TABLETAS CON PRINCIPIO ACTIVO (ACETAMINOFEN) A TRES DIFERENTES PORCENTAJES (10, 15 Y 20%).	55
31	COMPORTAMIENTO DE DUREZA (K_p) PARA TABLETAS CON PRINCIPIO ACTIVO (ACETAMINOFEN) A TRES DIFERENTES PORCENTAJES (10, 15 Y 20%).	56
32	COMPORTAMIENTO DE DUREZA (K_p) PARA TABLETAS CON PRINCIPIO ACTIVO (ACETAMINOFEN) A TRES DIFERENTES PORCENTAJES (10, 15 Y 20%).	57
33	COMPORTAMIENTO DE DUREZA (K_p) PARA TABLETAS CON PRINCIPIO ACTIVO (ACETAMINOFEN) A TRES DIFERENTES PORCENTAJES (10, 15 Y 20%).	58

3. INDICE DE TABLAS

TABLA	NOMBRE	PAGINA
1	COMPONENTES DE UNA TABLETA	3
2	ETAPAS DE LOS DIFERENTES METODOS DE MANUFACTURA PARA TABLETAS	5
3	INDICA EL NUMERO DE PUNTOS DE RESPUESTA, EL NUMERO DE FACTORES Y EL NUMERO DE ESPACIOS POR FACTOR.	18
4	POCENTAJES DE LAS MATERIAS PRIMAS.	19
5	FORMULACIONES EMPLEADAS PARA LA ELABORACION DE COMPRIMIDOS EXCIPIENTES CON LUBRICANTE	22
6	FORMULACIONES EMPLEADAS PARA LA ELABORACION DE COMPRIMIDOS EXCIPIENTES CON PRINCIPIO ACTIVO	23
7	DE RESULTADOS DE LAS MATERIAS PRIMAS SOLAS Y LAS MEZCLAS ENTRE ELLAS.	31
8	INTERPRETACION DEL INDICE DE COMPRESIBILIDAD	32
9	CONTENIDO DE HUMEDAD DE LOS EXCIPIENTES	32
10	CONSTANTES DE CONSOLIDACION	34
11	RESULTADOS DE LA REOLOGIA DE LAS MEZCLAS.	35
12	RESULTADOS DE LAS TABLETAS CON LUBRICANTE A UNA FUERZA DE COMPRESION DE 1 TON.	36
13	RESULTADOS DE LAS TABLETAS CON LUBRICANTE A UNA FUERZA DE COMPRESION DE 1.5 TON.	37
14	RESULTADOS DE LAS TABLETAS CON LUBRICANTE A UNA FUERZA DE COMPRESION DE 2 TON.	38
15	RESULTADOS DE LAS TABLETAS CON PRINCIPIO ACTIVO A UNA FUERZA DE COMPRESION DE 1.5 TON.	39
16	RESULTADOS DE LAS TABLETAS CON PRINCIPIO ACTIVO A UNA FUERZA DE COMPRESION DE 1.5 TON.	40
17	RESULTADOS DE LAS TABLETAS CON PRINCIPIO ACTIVO A UNA FUERZA DE COMPRESION DE 2 TON.	41
18	RESULTADOS DE LAS TABLETAS PARA FRIABILIDAD % A 1 TON.	42
19	RESULTADOS DE LAS TABLETAS PARA FRIABILIDAD % A 1.5 TON.	42
20	RESULTADOS DE LAS TABLETAS PARA FRIABILIDAD % A 2 TON.	42
21	RESPUESTAS DEL ANGULO DE REPOSO, DENSIDAD Y VELOCIDAD DE FLUJO PARA LOS EXCIPIENTES.	53
22	RESPUESTA DE LAS TABLETAS CON LUBRICANTE.	54
23	RESPUESTA DE LAS TABLETAS CON PRINCIPIO ACTIVO.	55
24	RESPUESTA DE LAS TABLETAS PARA EL % DE FRIABILIDAD	56

4. INTRODUCCION

Desde la introducción en 1950 de los primeros excipientes para la producción de tabletas en compresión directa, ha sido objeto de interés debido a los muchos avances obtenidos con el uso de la compresión directa. La compresión directa es una técnica simple para hacer tabletas esto permite a la industria farmacéutica la elaboración de tabletas en un tiempo mínimo reduciendo costos. Los excipientes se originan de materiales de diferente naturaleza como pueden ser compuestos de lactosa, azúcares, almidones, celulosas etc. Los excipientes pueden ser materiales finos o materiales modificados, por lo que pueden tener diferentes propiedades físicas y químicas. Estas características son importantes en una formulación, siempre y cuando se tome en cuenta el principio activo. En compresión directa se utilizan excipientes los cuales deben tener buenas propiedades de flujo, compresibilidad y que de está forma sean funcionales para el proceso.

En la industria farmacéutica el formulador se enfrenta con el problema de decidir por la utilización de mezclas propias de excipientes que llevan al producto óptimo. Los efectos de diferentes proporciones de excipientes en las características de formulación deben ser investigados apropiadamente.

Los diseños experimentales de mezclas son usados como herramientas en la optimización de formulaciones farmacéuticas. Tales diseños han sido aplicados en el estudio de muchas formulaciones, de tabletas de liberación controlada, geles, mucoadhesivos y manufactura de gránulos en mezcladores de alta velocidad. En los experimentos de mezclas, los factores son los componentes o ingredientes de una mezcla, y en consecuencia, sus niveles no son independientes. Los diseños simplex se emplean para el estudio de los efectos de componentes de mezcla en la variable de respuesta.

En el presente trabajo se estudió un sistema de mezclas utilizando en el sistema Celulosa Microcristalina 302, Lactosa DCL-11 y Lactosa DCL-21. Utilizando un diseño estadístico de mezclas para tres componentes. Examinando y comparando las mezclas de cada sistema y estudiando la influencia de las propiedades de cada material sobre las tabletas comprimidas a partir de una formulación base. El desarrollo experimental comenzó con la caracterización de los diferentes materiales a utilizar mediante análisis micrométrico, reológico y de densidades; un estudio de la estructura y textura de las partículas por medio de Microscopía Electrónica de Barrido y análisis de infrarrojo. En la segunda etapa se estableció el diseño estadístico para las mezclas, su estudio correspondiente de estas y su elaboración, se llevaron a cabo las siguientes pruebas de funcionalidad (ángulo de reposo, velocidad de flujo y densidades); las mezclas se llevaron a compresión directa y se evaluaron los comprimidos (espesor, dureza y friabilidad).

5. OBJETIVOS

OBJETIVOS GENERAL.

- Evaluar la Factibilidad del Uso de Mezclas Lactosas-Celulosa en el Proceso de Compresión Directa Aplicando Diseños Experimentales.

OBJETIVOS PARTICULARES.

- Llevar a cabo estudios de Caracterización Física de los excipientes.
- Realizar el Diseño de Mezclas y aplicarlo al Sistema Lactosas-Celulosa.
- Determinar la Capacidad de Carga y la Sensibilidad al Lubricante de cada mezcla en el sistema.

6. MARCO TEORICO

6.1 TABLETAS

Existen diversas formas farmacéuticas de dosificación sólida, este trabajo se enfoca a los comprimidos, pues éstos son una de las formas de dosificación más comunes, y las más ampliamente usadas, son de fácil uso y manipulación relativamente de menor costo de manufactura y también liberan la dosis adecuada con un alto grado de exactitud.

En términos generales las tabletas son el resultado de la compresión de una formulación, que contiene el fármaco y ciertos excipientes seleccionados para proporcionar las propiedades deseadas del producto. Las tabletas están compuestas de un ingrediente activo y un cierto número de excipientes, ver Tabla No 1.

Tabla No 1 Componentes de una Tableta

A. Ingrediente (s) Activo (s)
B. Excipientes
* Diluyente (material de relleno)
* Aglutinante
* Agente desintegrante
* Deslizante
* Antiadherente
* Lubricante
* Colorantes o lacas
* Sabores
* Agentes edulcorantes

Lo que difiere al fármaco del medicamento es la presencia en éste último, de ingredientes farmacológicamente inertes llamados excipientes quienes pueden modificar una gran variedad físicas, fisicoquímicas y fisicomecánicas del sistema fármaco-excipiente, lo que puede provocar cambios en su proceso de fabricación.

Una de las funciones del excipiente es su habilidad para diluir la cantidad de fármaco, para que la tableta producida tenga un tamaño que facilite su manejo.

Los excipientes también tienen la capacidad de acarrear en forma de tabletas al fármaco las cuales deben ser bastante fuertes para resistir el proceso completo, además de la manipulación, sin embargo, en su administración deben desintegrarse lo suficientemente rápido al contacto con los fluidos gastrointestinales cuando así lo requiera.

Los excipientes son los materiales utilizados para ser mezclados con el fármaco responsable de la actividad terapéutica. Las funciones de los excipientes son:

- Los diluyentes son usados para incrementar la masa de la tableta.
- El aglutinante mantiene juntas las partículas no-cohesivas.
- El desintegrante puede ser considerado como un agente dispersante para la masa de la tableta en un ambiente acuoso contrarrestando la acción del aglutinante, liberando el ingrediente activo.
- Los lubricantes son usados para facilitar la expulsión de la tableta para salir de la matriz, así mismo se mejora el flujo del polvo hacia el interior de la matriz.

- Los deslizantes son sustancias que se adicionan a polvos cohesivos y granulaciones con el objeto de mejorar las propiedades de flujo reduciendo la fricción interparticular.
- Los antiadherentes sirven para prevenir que el polvo se adhiera al punzón.

6.1.1 PROPIEDADES DE LAS TABLETAS

Con cualquier método de manufactura, las tabletas deben tener propiedades satisfactorias. Los atributos de una buena tableta son mencionados a continuación:

1. La tableta debe ser lo suficientemente fuerte y resistente a la abrasión para resistir (tolerar) la manipulación durante la manufactura, empaque, embarque y uso. Esta propiedad es medida mediante dos pruebas. La prueba de dureza y la prueba de friabilidad.
2. El activo en la tableta debe ser (estar) biodisponible. Esta propiedad es monitoreada mediante dos pruebas, la prueba de desintegración y la prueba de disolución. Sin embargo, la biodisponibilidad de principio activo (fármaco) a partir de una tableta u otra forma de dosificación es un problema muy complejo, y los resultados de estas dos pruebas no proporcionan por sí mismos un índice de biodisponibilidad.
3. Las tabletas deben ser uniformes en peso y en contenido de activo de tabletas individuales. Esto es determinado mediante pruebas de variación de peso y pruebas de uniformidad de contenido.
4. Las tabletas deben ser elegantes en apariencia y deben poseer las características de color, forma y otras marcas que identifiquen al producto. La marca es usualmente un monograma del fabricante. Otra marca que puede aparecer en algunas tabletas es una línea (diámetro), esto es con el propósito de permitir el rompimiento de la tableta en dos partes iguales para la administración de una mitad; sin embargo, se ha demostrado que variación sustancial de la dosis puede ocurrir en la administración de tabletas rotas (quebradas, partidas) manualmente.
5. Las tabletas deben mantener todos sus atributos funcionales, los cuales incluyen la estabilidad y eficacia del activo.(25)

6.1.2 OPERACIONES UNITARIAS

Las propiedades de una tableta son afectadas por la formulación y el método de manufactura, y entre estos dos factores existe un alto grado de interrelación. Una formulación adecuada es crítica para la manufactura de tabletas satisfactorias. Sin embargo, la formulación se debe diseñar de acuerdo a la necesidades, ventajas, y limitaciones del método de manufactura y equipo usado.

Las operaciones unitarias involucradas en la manufactura de tabletas son: El mezclado sólido-sólido, mezclado sólido-líquido, reducción del tamaño, secado y compactación (compresión). La selección de los componentes de la formulación y del equipo se hace para optimizar la eficiencia de la operación unitaria involucrada. Generalmente, es necesario usar equipo disponible en la planta de producción y la formulación debe adaptarse al proceso y el equipo disponible. Algunas otras consideraciones deben ser anotadas (señaladas): Ya que la manufactura de tabletas involucra el procesamiento de polvos, es necesario un alto control de la temperatura y humedad del área de trabajo. El aire acondicionado normal puede proporcionar el ambiente necesario en la mayoría de los

casos. Sin embargo, con algunos productos (fármacos, activos) la humedad debe mantenerse controlada a niveles bajos.

Existe también un alto potencial de contaminación cruzada entre productos en el procesamiento de polvos. Por lo tanto, el diseño del área así como los procedimientos de trabajo deben estar diseñados adecuadamente para este propósito, los operadores que trabajan en el área deben protegerse del polvo de activos potentes y de otros polvos así como de vapores de solvente.(25)

6.1.3 MANUFACTURA DE TABLETAS

Los métodos para hacer tabletas consisten en ejercer una fuerza sobre un área expuesta de una determinada cantidad de sólidos contenidos en una cavidad. Por lo tanto una formulación de tabletas debe primero ser diseñada para obtener una tableta adecuada. Esto se refiere a la preparación de una granulación o mezcla que debe de tener propiedades reológicas adecuadas al proceso. Los métodos para preparar granulados son: granulación vía húmeda y granulación vía seca. En la compresión directa no se lleva a cabo la granulación.

Los métodos de manufactura para la formación de tabletas son:

- a) Granulación por vía húmeda: En este proceso se forman los gránulos por humectación de los ingredientes previamente mezclados, después son secados, tamizados y comprimidos a tabletas.
- b) Granulación vía seca: Por esta vía, los ingredientes mezclados son precompactados en láminas. Las láminas son molidas, tamizadas y comprimidos a tabletas.
- c) Compresión directa: Las tabletas se obtienen como su nombre lo indica por compresión directa de los activos premezclados con los excipientes disponibles.

Tabla No 2 Etapas de los diferentes métodos de manufactura para tabletas.

GRANULACION VIA HUMEDA	GRANULACION VIA SECA	COMPRESION DIRECTA
1. Tamizado de fármaco y excipientes	1. Tamizado de fármaco y excipientes	1. Tamizado de fármaco y excipientes
2. Mezcla de polvos tamizados	2. Mezcla de polvos tamizados	2. Mezcla de polvos tamizados
3. Preparación de una solución aglutinante	3. Compresión en tabletas grandes denominados "slugs"	3. Compresión
4. Mezclado de la sol. aglutinante y mezcla de polvos tamizados para formar masas húmedas	4. Tamizado de "slugs"	
5. Tamizado grueso de masa húmeda usando malla 6 a 12.	5. Mezcla con agentes lubricantes y desintegrantes	
6. Secado de gránulos húmedos	6. Compresión de tabletas	
7. Calibración del tamaño de los gránulos secos a través de malla 14 a 20		
8. Mezcla de gránulos tamizados con lubricantes y desintegrantes		
9. Compresión		

6.2 COMPRESION DIRECTA

La utilización exitosa de excipientes en compresión directa depende del desarrollo de excipientes adecuados para un flujo libre, compresibilidad alta, además de ser inertes fisiológicamente y químicamente compatibles con el principio activo. Por consiguiente, estos podrían ser diseñados, con las bases que pide la tecnología farmacéutica para tener propiedades deseables. (27)

La disponibilidad de nuevos excipientes o nuevas formas de antiguos excipientes, particularmente diluentes o aglutinantes y el desarrollo de tableteadoras o la modificación de viejas tableteadoras han permitido mejorar la compresión de tabletas por el procedimiento más simple de la compresión directa. El término de compresión directa fue ampliamente usado para identificar la compresión de un compuesto cristalino simple en un compacto sin la adición de ninguna otra sustancia. Pocos compuestos químicos poseen el buen flujo, propiedades de cohesión y lubricación bajo presión para hacer tales compactos posibles.

El término de compresión directa es ahora usado para definir el proceso por el cual las tabletas son comprimidas directamente a partir de mezclas de polvos de los ingredientes activos y excipientes los cuales fluyen uniformemente dentro de la cavidad de la matriz y forman un compacto firme.(25,26)

6.2.1 VENTAJAS

1. Menos pasos de manufactura.
2. Reducción del tiempo del proceso.
3. Disminución del costo del equipo (espacio y mantenimiento).
4. Reducción del requerimiento del costo de energía (secado).
5. Uniformidad del tamaño de partícula.
6. Optimiza la desintegración y la disolución.
7. Disminución en el riesgo de contaminación cruzada.
8. Método fácil para formular activos termolábiles o hidrolábiles.
9. Proceso económico.
10. Eliminación de calor y humedad.
11. Mayor estabilidad.
12. Comprimidos con menores tiempos de desintegración.

DESVENTAJAS

1. Las propiedades de los activos y los excipientes se hacen más críticas.
2. Posibilidad de segregación.
3. Precio alto del diluyente/aglutinante.
4. Comprimidos más duros.
5. Mayor desgaste en los punzones.

6.2.2 COMPRESION FISICA DE UNA TABLETA

Marshall (1977) define físicamente la compresión de una tableta como "La compactación de un polvo sólido dentro de una cavidad dada entre dos punzones por la aplicación de una carga externa". La física de este proceso quizás es un estado simple como "La compresión y consolidación de dos fases particularmente un sistema sólido-gas debido a fuerzas aplicadas (Figura 1). (24)

Figura 1. Etapas que ocurren durante la formación de una tableta
(a,b) Rearreglo: El flujo del polvo es ordenado dentro de la matriz.

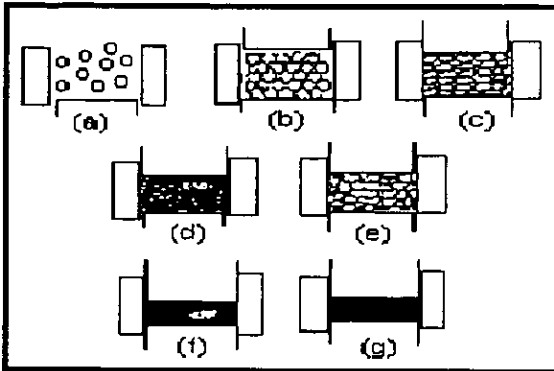


Figura 1 (a) llenado de la matriz, (b) rearreglo, (c) Deformación plástica, (d) fragmentación. Esto es debido a que el rearreglo no es rápido, y por lo tanto se forman espacios, lo cual nos lleva a la situación en (f); (e) deformación plástica: El suministro específico en áreas representadas por el flujo del material. En ambos (d) y (e) estos son espacios presentes sustancialmente vacíos (aire). (f) situación de una tableta formada desde (d). El suministro específico de los espacios representan una compactación con una cantidad mínima de porosidad. (g) Formación de una tableta desde (e) o desde (d) sin espacios. (24)

6.3 EXCIPIENTES

6.3.1 CARACTERIZACION FISICA DE EXCIPIENTES

Para evitar problemas durante el desarrollo de un medicamento, las pruebas físicas de los excipientes deben incluirse como parte del proceso de desarrollo. El grado de las pruebas físicas varía necesariamente con la formulación particular pero debe incluir elementos de los niveles molecular (propiedades asociadas con las moléculas individuales), particular (propiedades pertenecientes a las partículas sólidas individuales) y de volumen (propiedades asociadas con un ensamble de partículas) apropiadas para el estudio. Debido a las grandes diferencias que existen entre las formulaciones, puede existir diferentes requerimientos de un mismo excipiente. (28)

Durante el curso del desarrollo de un medicamento, una cantidad considerable de atención es dada a las propiedades físicas y químicas del fármaco. Una vez que se elige el modo de liberación se eligen los excipientes para la forma de dosificación. Estos excipientes se eligen por la capacidad para la administración del fármaco, promover liberación y biodisponibilidad consistente y para proteger al fármaco de la degradación. Uno de los pasos más importantes en el proceso de preformulación consiste en determinar la compactabilidad del Principio Activo y varios excipientes. Regularmente el Principio Activo es considerado compatible con un excipiente dado y no se presentan reacciones químicas entre ellos. (28)

La falta de caracterización física de los excipientes representa un problema ya que la mayor parte de la funcionalidad asociada es de naturaleza física. En las tabletas generalmente los excipientes comprenden más porcentaje en masa, por esta razón es importante caracterizar los excipientes. (17)

La selección de excipientes es la base de 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 estabilidad prolongada. Desde el punto de vista industrial, se requiere de una maximización de dureza de las tabletas sin la aplicación de excesivas fuerzas de compresión (detrimentales para disolución, aspecto del comprimido y para durabilidad del equipo); el empleo de la mayor proporción posible de excipientes simples (en función de los costos); y una reproducibilidad lote a lote.

Los excipientes especialmente desarrollados para compresión directa de tabletas son derivados químicos no reactivos, que funcionan simultáneamente como aglutinantes y diluentes. Consisten en aglomerados cristalinos fabricados por procesos de cristalización o de secado por spray, lográndose una deformación plástica, similar a la de los gránulos. Se trata de que doten a la tableta de una cohesividad tal, que permita prescindir de la granulación.

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 de lote a lote.

6.3.2 PRUEBAS DE FUNCIONALIDAD

Es el nombre que se le ha dado a las pruebas para materias primas que buscan predecir algún aspecto del funcionamiento final del material, usualmente llamado excipiente en el producto final.

Muchas personas no han entendido como los estándares para excipientes no se encuentran dentro de los primeros lugares. Los compendios usados sólo han sido una recopilación de recetas que son utilizadas únicamente para las farmacias; pero no se ha establecido un compendio para uso industrial. Los primeros estándares para la industria de los excipientes fueron la polivinilpirrolidona y la Celulosa Microcristalina oficialmente usados en 1965. Sin embargo es necesario establecer estándares para todos los componentes, activos e inactivos. Las pruebas para excipientes se elaboran después de las pruebas realizadas para fármacos ya que estas últimas atestiguan la pureza de los activos, que son muy importantes para el desarrollo farmacológico o toxicológico. Generalmente no se piensan en las propiedades físicas ya que esto no se relaciona con la pureza. Sin embargo, existen excipientes muy diferentes a los activos que necesitan de ciertas cualidades que no afectan la funcionalidad en el desarrollo biológico. Estas cualidades son: el tamaño de partícula, el área superficial y la velocidad de flujo; estos aspectos son importantes para la función que debe cumplir un excipiente, como la pureza lo es para el desarrollo de un activo.(18)

6.3.3 NUEVAS COMBINACIONES DE EXCIPIENTES EXISTENTES

Los cambios a los que se enfrenta un Químico Farmacéutico le permite observar que el continuo aumento en la velocidad de producción, en las exigencias de las autoridades sanitarias, requieren de un conocimiento más profundo en uso y limitaciones de los excipientes, con el fin de evitar problemas que pueden surgir en el momento de la manufactura.

Las características de los excipientes en la utilización de nuevas combinaciones es importante, dado a la necesidad de contar con un mayor control de las características fisicoquímicas, y así mantener reproducible su funcionamiento. Esto nos lleva a pensar en la búsqueda de nuevos excipientes.

Se ha considerado que los excipientes se llegan a desarrollar a través de tres vías: la creación de sustancias químicas nuevas, el desarrollo de cambios físicos en las sustancias ya existentes a través de su coprocesamiento, aunque también podría considerarse como alternativa el desarrollo de combinaciones de excipientes en mezclas físicas.(29)

En general ha existido una resistencia en la industria farmacéutica para la combinación de excipientes. En muchos casos existe la idea de que la combinación de excipientes no muestra ventaja sobre una mezcla o granulación. En otros casos la combinación fija puede considerarse óptima para una formulación. La clave de la aceptación puede ser el sinergismo derivado de una combinación y procesamiento particular. El sinergismo que pueda conseguir, debe ser alto usando una simple mezcla o granulado.

El desarrollo en el campo de excipientes ha buscado incluir materiales coprocesados donde se adicionen otros materiales que utilicen el perfeccionamiento de las propiedades del componente principal mejorando sus características y dándole una propiedad benéfica que sirva para añadir el material el cual se llevara dentro del excipiente final, y éste traerá un beneficio adicional. Un ejemplo de este tipo de excipiente ya existente en el mercado es Edmex (hidruros dextratos NF), con un mínimo del 93 % de Dextrosa y con un resto de Maltodextrina. La estructura especial del Edmex es una partícula lograda de la co-cristalización. Esta estructura no es posible usando Dextrosa como único componente. Los beneficios de la estructura incluyen una buena compresibilidad y una gran superficie rugosa que permite una buena mezcla interactiva generalmente de partículas finas.(5)

6.3.4 NUEVOS GRADOS DE MATERIALES EXISTENTES

Son un camino muy prometedor ya que lo que se busca es sobreponerse a la deficiencia de los grados comunes de excipientes ya existentes. A menudo el desarrollo de nuevos grados puede ser requerido por algún cliente en particular o un grupo de clientes. Sin embargo; los factores económicos pueden tener una influencia muy importante para que se pueda conseguir; para esto hay una escala económica que debe cumplirse. Existen clientes poderosos que desean una economía de escala que les permita conseguir fácilmente el poder de manufacturar grados especiales de excipientes realmente convenientes. Ejemplos de la fuerza con la que se ha desarrollado esta área son los diferentes tamaños de partícula, las diferentes densidades, las diferentes áreas superficiales y los diferentes contenidos de mezclas.(5)

6.4 DISEÑO EXPERIMENTAL

Los investigadores realizan experimentos virtualmente en todos los campos del saber, por lo general para describir algo acerca de un proceso o sistema en particular. Literalmente, un experimento es una prueba o ensayo. Un experimento diseñado es una prueba o serie de pruebas en las cuales se inducen cambios deliberados en las variables de entrada de un proceso o sistema, de manera que sea posible observar e identificar las causas de los cambios en las respuestas de salida.

Entre los objetivos del experimento se pueden en listar:

1. Determinar cuales variables tienen mayor influencia en la respuesta, Y.
2. Determinar el mejor valor de las X que influyen en Y, de modo que Y tenga casi siempre un valor cercano al valor normal deseado.
3. Determinar el mejor valor de las X que influyen en Y, de modo que la variabilidad de Y sea pequeña.
4. Determinar el mejor valor de las X que influyen en Y, de modo que se minimicen los efectos de las variables incontrolables Z_1, Z_2, \dots, Z_q .

Los métodos de diseño experimental tienen un importante contenido en el desarrollo de procesos y en la depuración de procesos para mejorar el rendimiento. En muchos casos el objetivo puede ser desarrollar un proceso consistente o robusto, esto es, un proceso afectado mínimamente por fuentes de variabilidad externas. (23)

El uso de diseños experimentales y el análisis estadístico tiene como fin ser eficiente y efectivo en el desarrollo de la formulación, el proceso y útil en la validación del proceso. La mayor ventaja de usar los diseños experimentales es para desarrollar las formulaciones que proporcionan una metodología evaluando todos los factores simultáneamente y en una manera cada factor en cada respuesta y en una manera oportuna. Usando diseños experimentales, uno puede evaluar el efecto de cada factor de respuesta (y posiblemente las interacciones que hay entre factores) y su significado, así como el análisis estadístico. Una vez que los factores críticos se han identificado, la formulación final puede ser optimizada, adecuando los niveles de los factores. (21)

6.4.1 APLICACIONES DEL DISEÑO EXPERIMENTAL

Los métodos de diseño experimental tienen una aplicación amplia en muchas disciplinas. En efecto, es posible considerar a la experimentación parte del proceso científico y una de las formas en que aprendemos acerca de la forma en que funcionan los sistemas o procesos.

El diseño experimental es de importancia en el ámbito de la ingeniería para mejorar el rendimiento de un proceso de manufactura, también se emplea extensamente en el desarrollo de nuevos procesos. La aplicación de técnicas de diseño experimental en una fase temprana del desarrollo de un proceso puede dar por resultado:

1. Mejora el rendimiento del proceso.
2. Menor variabilidad y mayor apego a los requerimientos nominales u objetivo.
3. Menor tiempo de desarrollo.
4. Menores costos globales

Los métodos de diseño experimental también tienen un cometido importante en las actividades de diseño técnico (o diseño de ingeniería), en las cuales se desarrollan nuevos productos y se mejoran otros ya existentes. Algunas aplicaciones del diseño experimental en el diseño técnico son:

1. Evaluación y comparación de configuraciones de diseño básicas.
2. Evaluación de materiales alternativos.
3. Selección de parámetros de diseño de modo que el producto funcione bien en una amplia variedad de condiciones de campo (de uso real), esto es, de modo de que el producto sea consistente (robusto)

El uso de diseño experimental en esas áreas puede dar por resultado productos con mayor confiabilidad y mejor funcionamiento en el campo, menores costos, menor tiempo de diseño y desarrollo del producto.

El diseño estadístico de experimentos es el proceso de planear un experimento para obtener datos apropiados que puedan ser analizados mediante métodos estadísticos, con objeto de producir conclusiones válidas y objetivas. Se requiere de un enfoque estadístico del diseño de experimentos para obtener conclusiones significativas a partir de los datos.

Gran parte de la investigación en el campo de la ingeniería, ciencia e industria es empírica y emplea en forma extensiva la experimentación y a menudo, reforzar las conclusiones obtenidas.

6.4.2 OPTIMIZACION EXPERIMENTAL

El concepto de optimización se podría definir como la mejor forma de llevar a cabo una operación por lo que en la práctica se deben tomar en cuenta restricciones tales como: tiempo, recursos económicos y de personal.

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

La optimización de una función puede o no encontrar una máxima o mínima respuesta, según sea la requerida. Normalmente el máximo buscado no será el máximo global, más bien será un máximo de la región específica en el rango de los factores. (3)

6.4.3 PRINCIPIOS BASICOS

La metodología estadística es el único enfoque objetivo para analizar un problema que involucre datos sujetos a errores experimentales. Por lo tanto hay dos aspectos en el problema experimental: el diseño del experimento y el análisis estadístico de los datos.

Los tres principios básicos en el diseño de experimentos son el obtención de réplicas, aleatorización y análisis por bloques. La réplica se refiere a una repetición del experimento básico. La aleatorización es la piedra angular que fundamenta el uso de los métodos estadísticos en el diseño de experimentos. El análisis por bloque es una técnica que se usa para incrementar la precisión del experimento.(23)

6.5 DISEÑOS EXPERIMENTALES DE MEZCLAS

6.5.1 DEFINICION

Es una técnica estadística donde el objetivo es conseguir una respuesta óptima (máximos o mínimos) en función de los elementos constitutivos de una mezcla.

En un programa experimental de este tipo se desea modelar el área experimental de combinaciones de la mezcla para:

- Predecir una respuesta debida a algún o algunos de los ingredientes de la mezcla.
- Obtener alguna medida de la influencia en la respuesta de cada componente o de sus combinaciones.

Un programa experimental de mezclas consiste de N ensayos, en los cuales se observa la respuesta del i -ésimo ensayo denotado como Y_N ; donde se asume que la varianza de la media Y es la todas las $U = 1,2,3,\dots,k$, observando un valor aditivo al error $Y_u = \mu + E_u$, $1 \leq u \leq N$, donde el error E_u se asume que no esta correlacionado y es idénticamente distribuido con media 0 y varianza σ^2 .(23)

6.5.2 EXPERIMENTOS DE MEZCLAS

En algunos experimentos con mezclas, la propiedad depende de las proporciones de los componentes de mezclas y no de los componentes de mezclas y no del incremento (volumen ó peso) de los componentes individualmente. La proporción de los componentes de una mezcla deben de sumar en total 100%, es decir cuando hay una mezcla de tres componentes (A,B,C) el porcentaje de cada uno debe ser A 33.3%, B 33.3% y C 33.3% para que la suma total sea de 100%, o algún componente debe de estar en cero para llegar al 100% por ejemplo A 50%, B 50% y C 0%.

En el diseño de mezclas el espacio factor disponible para experimentación es comprimido o forzado el tamaño de la proporción usada debe de sumar para unirse.

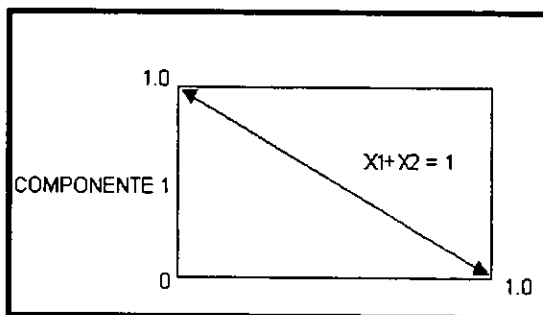


Figura 2. Area experimental para una mezcla binaria.

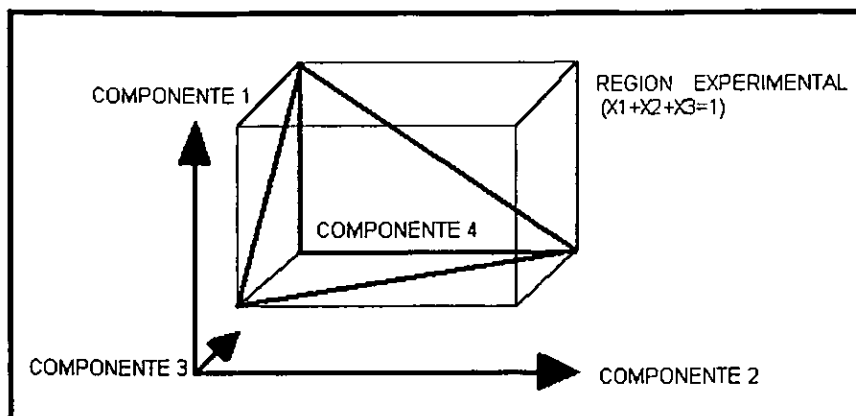


Figura 3. Región experimental para una mezcla de 4 componentes

6.5.3 DISEÑOS SIMPLEX Y SMPLES CENTROIDE

Los diseños simplex se emplean para estudiar los efectos de componentes de mezclas en la variable de respuesta. Un diseño de red simplex (p,m) para p componentes consiste en puntos definidos por las siguientes condiciones de coordenadas (las proporciones asumidas por cada componente toman los valores equiespaciados $m + 1$ desde 0 hasta 1):

$$X_i = 0, 1/m, 2/m, \dots, 1 \quad i=1,2,\dots,p$$

Y se emplean todas las posibles combinaciones (mezclas) de las proporciones de la ecuación anterior. Por ejemplo, sean $p=3$ y $m=2$. Entonces

$$X_i = 0, 1/2, 1 \quad y=1,2,3.$$

Y la red simplex consiste en las seis corridas siguientes:

$$(X_1, X_2, X_3) = (1,0,0), (0,1,0), (0,0,1), (1/2, 1/2, 0), (0, 1/2, 1/2), (1/2, 0, 1/2)$$

Los tres vértices $(1,0,0)$, $(0,1,0)$, $(0,0,1)$ son los componentes puros, mientras que los puntos $(1/2, 1/2, 0)$, $(1/2, 0, 1/2)$, $(0, 1/2, 1/2)$ son mezclas binarias o de dos componentes.

En general, el número de puntos en un diseño de red simplex (p,m) es $N = (p+m-1)!/m!(p-1)!$

Una alternativa al diseño de red simplex es el diseño de centroide simplex. En un diseño de centroides simplex de p componentes hay $2^p - 1$ puntos, que corresponden a las p permutaciones de $(1,0,0,\dots,0)$ las $\binom{p}{2}$ permutaciones de $(1/2, 1/2, 0, \dots, 0)$, la $\binom{p}{3}$ de $(1/3, 1/3, 1/3, \dots, 0)$ y el centroide global $(1/p, 1/p, \dots, 1/p)$. (30)

Una crítica a los diseños simplex antes descritos es que la mayoría de las corridas experimentales se hacen en la frontera de la región y en consecuencia, solo se incluyen $p-1$ de los p componentes. Suele ser deseable aumentar la red o el centroide simplex con puntos extra en el interior de la región en las que las mezclas consistirán en todos los p componentes.

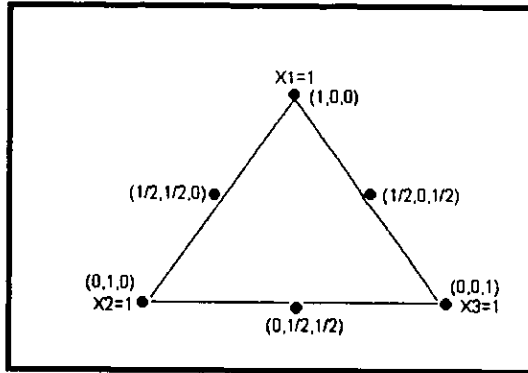


Figura 4. Diseño en red con 6 puntos de experimentación en una mezcla de componentes

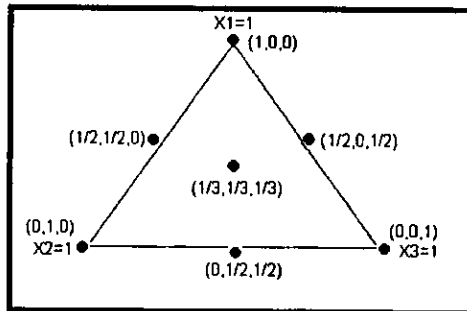


Figura 5. Una alternativa al diseño de red simplex es el diseño de centroide simplex

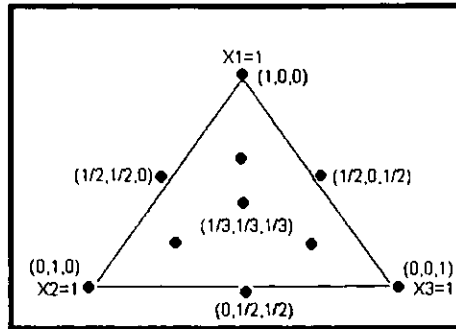


Figura 6. Diseño donde se incluyen más combinaciones dentro del área respuesta, son variantes a los diseños centrales.

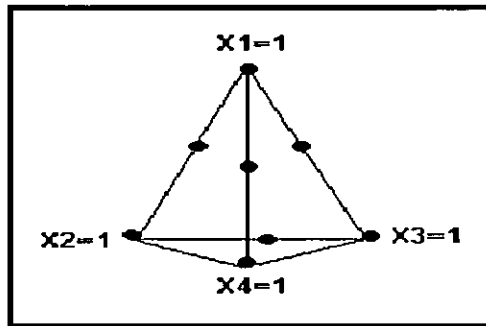


Figura 7. Diseños de red simplex para $p = 4$.

6.5.4 MODELOS PARA LOS DISEÑOS DE MEZCLAS

Los modelos de mezcla difieren de los polinomios usuales empleados en el trabajo con superficie de respuesta.

Las formas estándares de los modelos de mezclas de uso difundido son: LINEAL, CUADRÁTICA, CÚBICA Y CÚBICA ESPECIAL.

Cuando existe una curvatura debida a la mezcla no lineal entra pares de componentes, los parámetros β_{ij} representan mezclas sinérgicas o antagonistas. A menudo son necesarios términos de orden superior en los modelos de mezcla debido a que los fenómenos estudiados pueden ser complejos y la región experimental a menudo es toda la región de operabilidad y por tanto grande, lo que hace necesario un modelo elaborado.(30)

MODELO LINEAL

$$Y = \sum_{i=1}^k \beta_i X_i \quad \text{ecuación 1}$$

El modelo lineal se usara en los casos en que la mezcla de los componentes sea aditivo y la calidad del producto se defina como una combinación lineal de sus proporciones.

MODELO CUADRATICO

$$Y = \sum_{i=1}^k \beta_i X_i + \sum_{i,j}^k \beta_{ij} X_i X_j + \epsilon \quad \text{ecuacion 2}$$

El modelo cuadrático se emplea si existe interacción (antagonismo o sinergismo) entre los constituyentes de la mezcla, y por consiguiente la calidad fue superior o inferior a la que se hubiera obtenido con la combinación lineal de sus proporciones.

MODELO CUBICO ESPECIAL

$$Y = \sum_{i=1}^k \beta_i X_i + \sum_{i,j}^k \beta_{ij} X_i X_j + \sum_{i,j,k}^k \beta_{ijk} X_i X_j X_k + \epsilon \quad \text{ecuacion 3}$$

MODELO CUBICO COMPLETO

$$Y = \sum_{i=1}^k \beta_i X_i + \sum_{i,j}^k \beta_{ij} X_i X_j + \sum_{i,j}^k \delta_{ij} X_i X_j (X_i - X_j) + \sum_{i,j,k}^k \beta_{ijk} X_i X_j X_k + \epsilon \quad \text{ecuacion 4}$$

El término cúbico β_{123} identifica la diferencia en los valores de la variable dependiente con la mezcla $X_1 = 1/3$, $X_2 = 1/3$, $X_3 = 1/3$ y el valor pronostico en dicho punto con el modelo cuadrático.

El modelo lineal, cuadrático y cúbico completo son generalmente asociados con $\{q,1\}$, $\{q,2\}$ y $\{q,3\}$ del diseño de red simplex, porque establecido el número de componentes $\{q\}$ solo se requerirá una combinación binaria para generar el modelo lineal, dos para el modelo cuadrático y 3 para el modelo cúbico. Con respecto a la ecuación cúbica especial se observa que se reduce a la forma de un polinomio tercer grado que posee las combinaciones ternarias de los componentes i , j y k por consiguiente representa un polinomio al menos de grado de 2, donde es posible calcular el siguiente número de términos:

$$N = q(q^2 + 5) / 6 \quad \text{ecuacion 5}$$

Mientras que la forma para calcular el número de términos para el modelo cúbico completo es:

$$N = q(q+1)(q+2) / 6 \quad \text{ecuacion 6}$$

En la **tabla No 3** se indica el número de puntos de respuesta, el número de factores y el número de espacios por factor:

	Cuadrático	Cúbico especial	Cúbico	Cuártico
Número de espacios(m)	2	2	3	4
Número de factores(q)	Número de respuesta (k)			
3	6	7	10	15
4	10	14	20	35
5	15	25	35	70
6	21	41	56	126
8	36	92	120	330
10	55	175	220	715

En general el número de puntos en el diseño de red simplex es:

$$N = (q+m-1)! / m! 8q-1 \quad \text{ecuación 7}$$

La ecuación anterior no es aplicable para el simplex cúbico especial, para este modelo se utiliza la siguiente ecuación:

$$N = q(q+1) / 2 + q(q+1)(q-2) / 6 \quad \text{ecuación 8}$$

La forma canónica del polinomio en k componentes que tiene los puntos calculados del diseño de centroide simplex es :

$$Y = \sum_{i=1}^k \beta_i X_i + \sum \sum_{i,j} \beta_{ij} X_i X_j + \sum \sum_{i,j,k} \beta_{ijk} X_i X_j X_k + \beta_{1,2,\dots,k} \quad \text{ecuación 9}$$

Las gráficas facilitan la visualización del diseño de red simplex que corresponde, así como las áreas de experimentación.(23)

Una vez establecido el diseño experimental de mezcla con el modelo adecuado (lineal, cuadrático, cúbico y cúbico especial), estamos optimizando y minimizando tiempo en nuestro trabajo experimental, y así obtener las mejores respuestas, esperadas minimizando errores sobre nuestro trabajo experimental.

7. DESARROLLO EXPERIMENTAL

Excipientes utilizados:

1. PHARMATOSE LACTOSA DCL-11
2. PHARMATOSE LACTOSA DCL-21
3. CELULOSA MICROCRISTALINA MCC-302.

Los porcentajes requeridos para cada excipiente se muestra en la Tabla No4.

EXCIPIENTE	DCL-11	DCL-21	MCC-302
No de Mezcla	(%)	(%)	(%)
1	100	0	0
2	0	100	0
3	0	0	100
4	50	50	0
5	50	0	50
6	0	50	50
7	33.33	33.33	33.33

NOTA: En la tabla No 4 la mezcla 1, 2 y 3 son los excipientes solos.

7.1.1 ETAPA I

7.1.1.1 CARACTERIZACION DE LOS EXCIPIENTES

- 7.1.1.1.1 Humedad.
- 7.1.1.1.2 Densidad (aparente, consolidada y verdadera).
- 7.1.1.1.3 Velocidad de flujo.
- 7.1.1.1.4 Angulo de reposo.

7.1.1.2 ESTUDIOS ESPECIALIZADOS

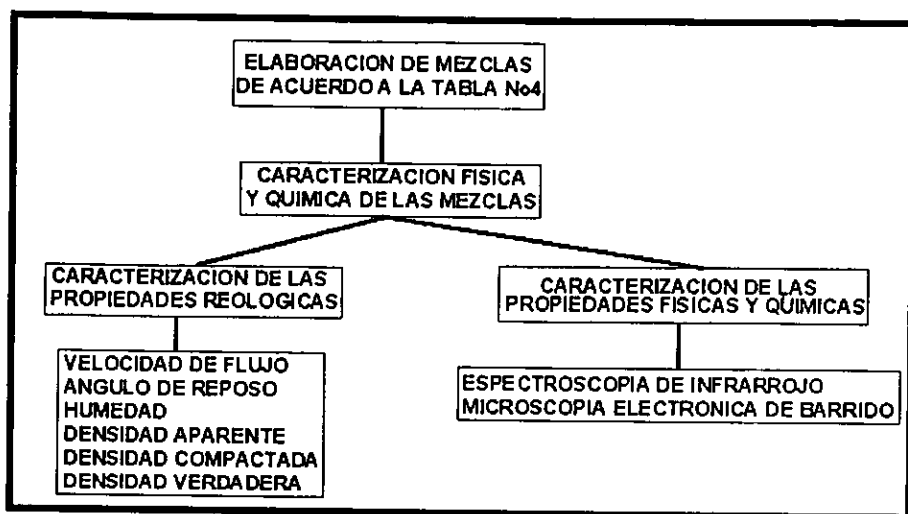
- 7.1.1.2.1 Análisis térmicos.
- 7.1.1.2.2 Microscopía electrónica de barrido.

7.1.1.3 EVALUACIÓN DE LAS MEZCLAS DEL SISTEMA

(Las mezclas se hicieron en un mezclador de cubo a 25rpm durante 15 min)

- 7.1.1.3.1 Evaluación.
- 7.1.1.3.2 Densidad (aparente, consolidada y verdadera).
- 7.1.1.3.3 Velocidad de flujo.
- 7.1.1.3.4 Angulo de reposo.

7.1.1.4 FIGURA No DIAGRAMA DE FLUJO PARA LA ETAPA I



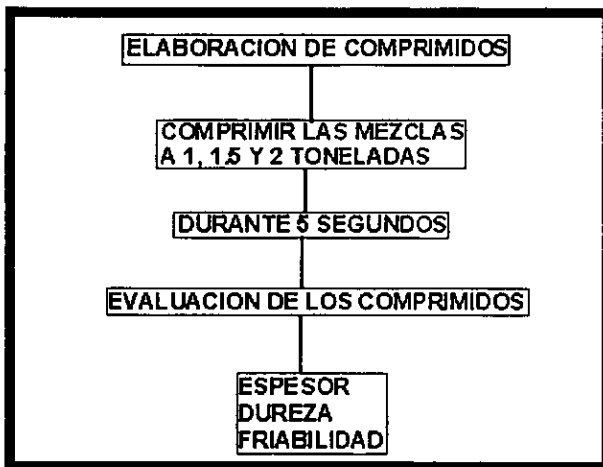
7.1.2 ETAPA II

En esta etapa se llevo acabo la compresión de las mezclas donde se utilizará tres fuerzas de compresión (1, 1.5 y 2 TON);con lubricante con concentraciones de 0.5, 1.0 y 3.0 % y también con un principio activo con concentraciones de 10%, 15% y 20%; posteriormente se evaluaron los comprimidos. En la Tabla No4, 5 y 6 se muestran los porcentajes de cada materia así como la del principio activo y lubricante.

7.1.2.1 EVALUACIÓN DE COMPRIMIDOS.

- 7.1.2.1.1 Diámetro y espesor
- 7.1.2.1.2 Friabilidad.
- 7.1.2.1.3 Dureza.

7.1.2.2 FIGURA No DIAGRAMA DE FLUJO PARA LA ETAPA II



7.1.2.3 TABLAS DE PORCENTAJES

TABLA No 5 FORMULACIONES EMPLEADAS PARA LA ELABORACION DE COMPRIMIDOS (EXCIPIENTES CON LUBRICANTE).

No DE ENSAYO	FORMULACION				FUERZA DE COMPRESION (TON)		
	% DE DCL-21	% DE DCL-11	% DE MCC-302	% DE LUBRICANTE	1	1.5	2
1	0	100	0	0	1	1.5	2
2	0	99.5	0	0.5	1	1.5	2
3	0	99	0	1	1	1.5	2
4	0	97	0	3	1	1.5	2
5	100	0	0	0	1	1.5	2
6	99.5	0	0	0.5	1	1.5	2
7	99	0	0	1	1	1.5	2
8	97	0	0	3	1	1.5	2
9	0	0	100	0	1	1.5	2
10	0	0	99.5	0.5	1	1.5	2
11	0	0	99	1	1	1.5	2
12	0	0	97	3	1	1.5	2
13	50	50	0	0	1	1.5	2
14	49.75	49.75	0	0.5	1	1.5	2
15	49.5	49.5	0	1	1	1.5	2
16	48.5	48.5	0	3	1	1.5	2
17	0	50	50	0	1	1.5	2
18	0	49.75	49.75	0.5	1	1.5	2
19	0	49.5	49.5	1	1	1.5	2
20	0	48.5	48.5	3	1	1.5	2
21	50	0	50	0	1	1.5	2
22	49.75	0	49.75	0.5	1	1.5	2
23	49.5	0	49.5	1	1	1.5	2
24	48.5	0	48.5	3	1	1.5	2
25	33.33	33.33	33.33	0	1	1.5	2
26	33.17	33.17	33.17	0.5	1	1.5	2
27	33	33	33	1	1	1.5	2
28	32.33	32.33	32.33	3	1	1.5	2

TABLA No 6 FORMULACIONES EMPLEADAS PARA LA ELABORACION DE COMPRIMIDOS (EXCIPIENTES CON PRINCIPIO ACTIVO).

FORMULACION							
No DE ENSAYO	% DE DCL-11	% DE DCL-21	% DE MCC-302	% DE PRINCIPIO ACTIVO	FUERZA DE COMPRESION (TON)		
1	100	0	0	0	1	1.5	2
2	90	0	0	10	1	1.5	2
3	85	0	0	15	1	1.5	2
4	80	0	0	20	1	1.5	2
5	0	100	0	0	1	1.5	2
6	0	90	0	10	1	1.5	2
7	0	85	0	15	1	1.5	2
8	0	80	0	20	1	1.5	2
9	0	0	100	0	1	1.5	2
10	0	0	90	10	1	1.5	2
11	0	0	85	15	1	1.5	2
12	0	0	80	20	1	1.5	2
13	50	50	0	0	1	1.5	2
14	45	45	0	10	1	1.5	2
15	42.5	42.5	0	15	1	1.5	2
16	40	40	0	20	1	1.5	2
17	50	0	50	0	1	1.5	2
18	45	0	45	10	1	1.5	2
19	42.5	0	42.5	15	1	1.5	2
20	40	0	40	20	1	1.5	2
21	0	50	50	0	1	1.5	2
22	0	45	45	10	1	1.5	2
23	0	42.5	42.5	15	1	1.5	2
24	0	40	40	20	1	1.5	2
25	33.33	33.33	33.33	0	1	1.5	2
26	30	30	30	10	1	1.5	2
27	28.33	28.33	28.33	15	1	1.5	2
28	26.67	26.67	26.67	20	1	1.5	2



**RESULTADOS Y
ANALISIS DE RESULTADOS**

8. RESULTADOS Y DISCUSION

FIGURA No 8 ESPECTRO DE INFRARROJO PARA LACTOSA DCL-11

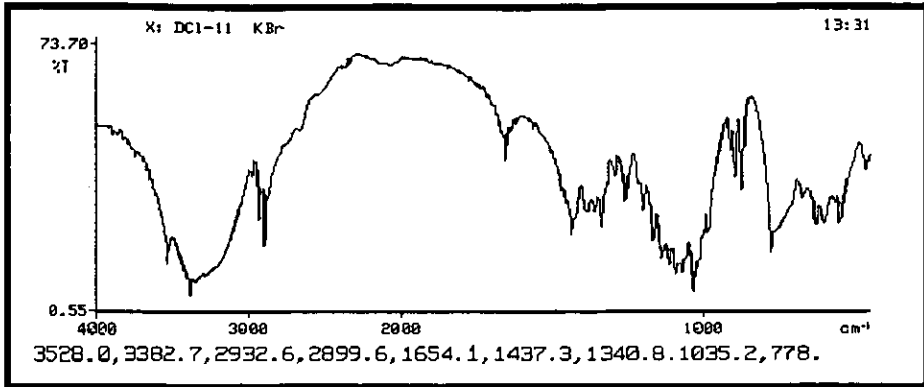


FIGURA No 9 ESPECTRO DE INFRARROJO PARA LACTOSA DCL-21

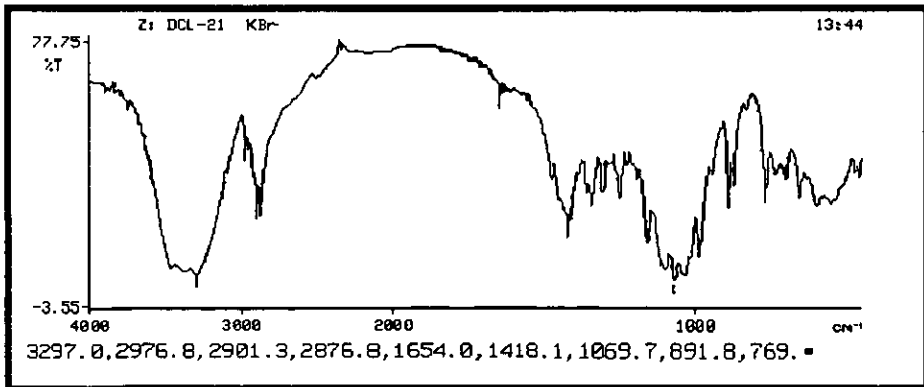
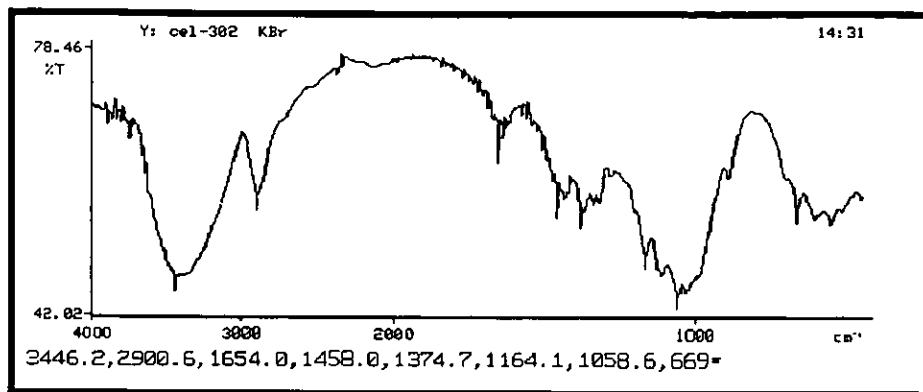


FIGURA No 10 ESPECTRO DE INFRARROJO PARA CELULOSA MICROCRISTALINA MCC-302



En la figura No 8 se presenta un espectro de infrarrojo de la Lactosa DCL-11; al analizar la zona de infrarrojo se observa que en la región (3500-3650 cm^{-1}) se presentan bandas fuertes y anchas, el pico en 3528 cm^{-1} indica la presencia de ácidos carboxílico, en la región (3200-3600 cm^{-1}) se presentan un pico en 3382.7 cm^{-1} indica la presencia de grupos alcoholes, en la región (2850-2970 cm^{-1}) se presentan dos picos en 2932.6 cm^{-1} y 2899.6 cm^{-1} indica la presencia de grupos alcanos, en la región (1610-1680 cm^{-1}) se presentan un pico en 1654.1 cm^{-1} indica la presencia de grupos alquenos, en la región (1340-1470 cm^{-1}) se presentan dos picos en 1437.3 cm^{-1} y 1340.8 cm^{-1} indica la presencia de grupos alcanos, en la región (690-900 cm^{-1}) se presentan un pico en 778 cm^{-1} indica la presencia de grupos aromáticos.

En la figura No 9 se presenta un espectro de infrarrojo de la Lactosa DCL-21; al analizar la zona de infrarrojo se observa que en la región (3200-3300 cm^{-1}) se presentan bandas fuertes y anchas, el pico en 3297 cm^{-1} indica la presencia de alquinos, en la región (2500-3000 cm^{-1}) se presentan un pico en 2976.8 cm^{-1} indica la presencia de grupos ácidos carboxílicos, en la región (2850-2970 cm^{-1}) se presentan dos picos en 2901.3 cm^{-1} y 2876.8 cm^{-1} indica la presencia de grupos alcanos, en la región (1610-1680 cm^{-1}) se presentan un pico en 1654 cm^{-1} indica la presencia de grupos alquenos, en la región (1340-1470 cm^{-1}) se presentan un pico en 1418.1 cm^{-1} indica la presencia de grupos alcanos, en la región (1050-1300 cm^{-1}) se presentan un pico en 1069.7 cm^{-1} indica la presencia de grupos alcoholes, en la región (690-900 cm^{-1}) se presentan dos pico en 891.8 cm^{-1} y 769 cm^{-1} indica la presencia de grupos aromáticos.

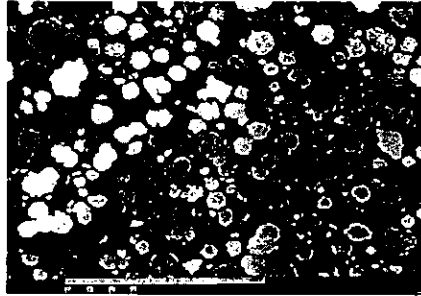
En la figura No 10 se presenta un espectro de infrarrojo de la Celulosa Microcristalina MCC-302; al analizar la zona de infrarrojo se observa que en la región (3200-3600 cm^{-1}) se presentan bandas fuertes y anchas, el pico en 3446.2 cm^{-1} indica la presencia de grupos alcoholes, en la región (2850-2970 cm^{-1}) se presentan un pico en 2900.6 cm^{-1} indica la presencia de grupos alcanos, en la región (1610-1680 cm^{-1}) se presentan un pico en 1654 cm^{-1} indica la presencia de grupos alquenos, en la región (1340-1470 cm^{-1}) se presentan un pico en 1458 cm^{-1} y 1374.7 cm^{-1} indica la presencia de grupos alcanos, en la región (1100-1300 cm^{-1}) se presentan un pico en 1164.1 cm^{-1} indica la presencia de grupos alcanos, en la región (1050-1300 $^{-1}$) se presentan un pico en 1058.6 cm^{-1} indica la presencia de grupos alcoholes o esterres.

8.1.2 MICROSCOPIA ELECTRONICA

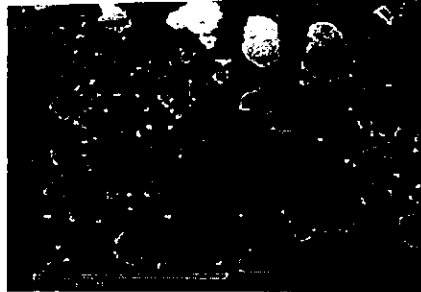
FIGURA No 11 FOTOGRAFIAS DE MICROSCOPIA ELECTRONICA DE BARRIDO PARA a) DCL-11, b) DCL-21 c) MCC-302. de 45x.

LABORATORIO DE MICROSCOPIA ELECTRONICA
FOTOGRAFIA: TEC. RODOLFO ROBLES
FES-GUATITLÁN

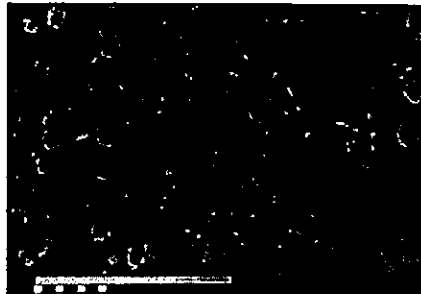
MICROSCOPIA DE BARRIDO ELECTRONICO
DCL-11, DCL-21 Y MCC-302



a) DCL-11



b) DCL-21



c) MCC-302

Nota: la barra corresponde a

1000

1000micm = 1 mm

FIGURA No 12 FOTOGRAFÍAS DE MICROSCOPIA ELECTRONICA PARA LACTOSA DCL-11; a) aumento 450x, b) aumento 700x y c) aumento 1000x.

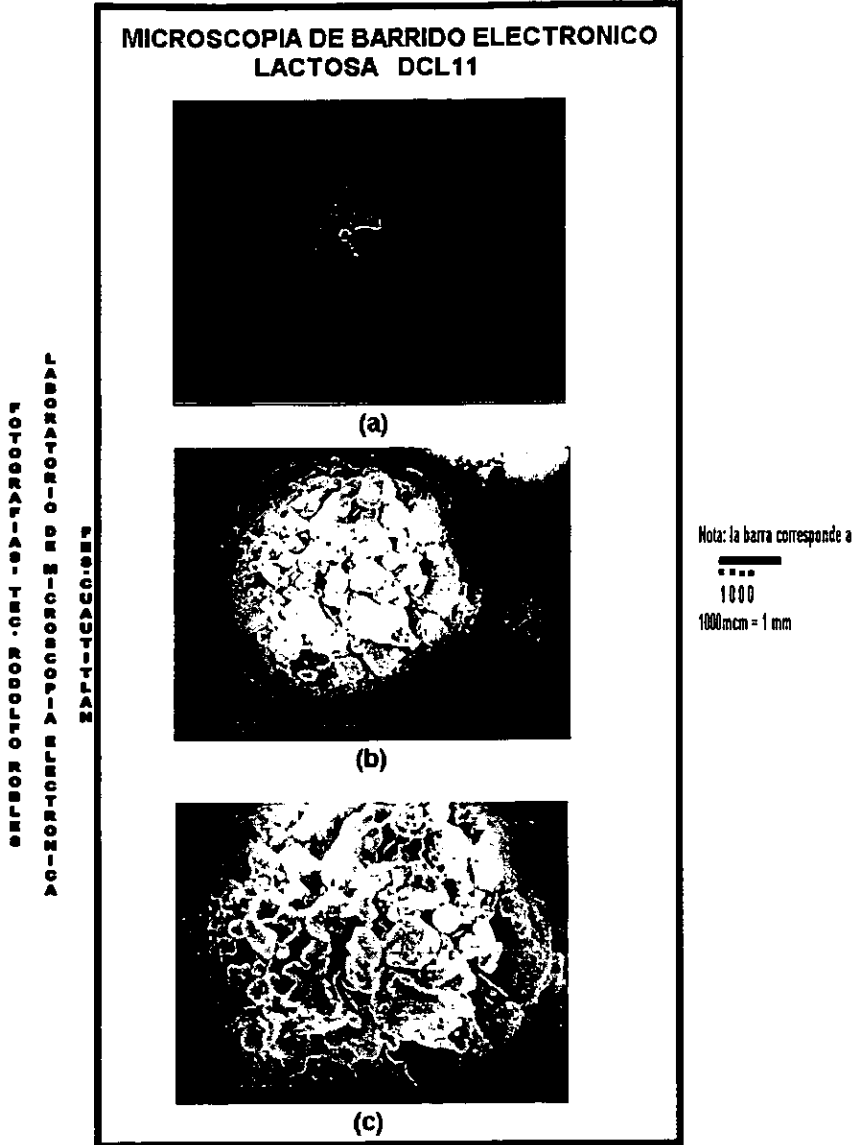


FIGURA No 13 FOTOGRAFIAS DE MICROSCOPIA ELECTRONICA PARA LACTOSA DCL-21 a) aumento 150x, b) aumento 300x y c) aumento 450x.

LABORATORIO DE MICROSCOPIA ELECTRONICA
FOTOGRAFIAS Y RECORDEROS DE LOS
FES-GUAUTITLAN

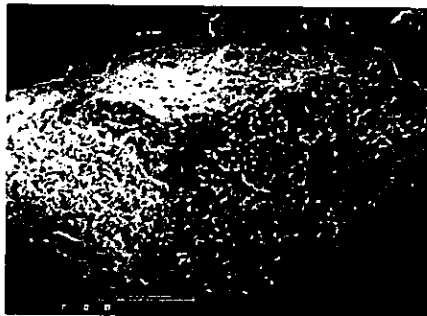
MICROSCOPIA DE BARRIDO ELECTRONICO
LACTOSA DCL-21



(a)



(b)



(c)

Nota: la barra corresponde a



1000

1000micm = 1 mm

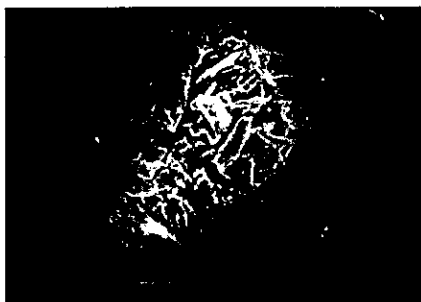
FIGURA No 14 FOTOGRAFÍAS DE MICROSCOPIA ELECTRONICA PARA CELULOSA MICROCRISTALINA MCC-302 a) aumento 700x, b) aumento 1000x c) 2000x.

LABORATORIO DE MICROSCOPIA ELECTRONICA
FOTOGRAFIAS DE CELULOSA MICROCRISTALINA

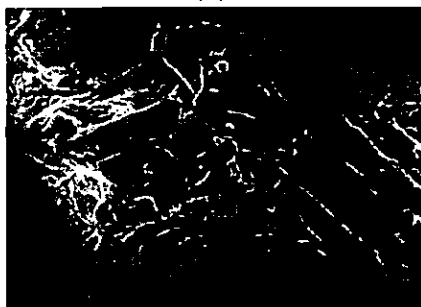
MICROSCOPIA DE BARRIDO ELECTRONICO
CELULOSA MICROCRISTALINA
MCC-302



(a)



(b)



(c)

Nota: la barra corresponde a



1000
1000mcm = 1 mm

MICROSCOPIA ELECTRONICA

En las figuras No 11, 12 13 y 14 se muestran las fotografías de DCL-11, DCL-21 y MCC-302 en una vista general de los polvos, se pueden apreciar las diferencias de las formas de las partículas de los excipientes, en aumento de 45x.

En la figura No 12 Lactosa DCL-11 se puede apreciar que son partículas de forma esférica, en la fotografía se muestra la distribución homogénea del tamaño de partícula por lo que genera una alta capacidad de flujo

En la figura No 13 Lactosa DCL-21 se observa que la forma de la partícula es de forma irregular en la fotografía se muestra la distribución amplia de tamaños de partícula lo que genera un pobre flujo de velocidad.

En la figura No 14 Celulosa Microcristalina MCC-302 se observa que la forma de la partícula es de forma irregular en la fotografía se muestra la distribución amplia de tamaño de partícula lo que genera un pobre flujo de velocidad.

TABLA No 7 DE RESULTADOS DE LAS MATERIAS PRIMAS SOLAS Y LAS MEZCLAS ENTRE ELLAS.

PROPIEDADES	<i>Mezcla 1</i>	<i>Mezcla 2</i>	<i>Mezcla 3</i>	<i>Mezcla 4</i>	<i>Mezcla 5</i>	<i>Mezcla 6</i>	<i>Mezcla 7</i>
DENSIDAD COMPACTADA	0.73	0.84	0.6	0.81	0.68	0.75	0.77
INDICE DE COMPRESIBILIDAD.	13	24	26	19	22	28	25
INDICE DE HAUSNER	0.87	0.76	0.74	0.81	0.78	0.72	0.75
V10-V500	4	11.33	16	8	9.4	15	12.7

PROPIEDADES REOLOGICAS DE LOS EXCIPIENTES.

Para utilizar excipientes en compresión directa debe tener buenas propiedades de flujo, esta propiedad esta influenciada por la distribución y forma de partículas y por la humedad.

DENSIDAD COMPACTADA

El número de asentamiento dado a un lecho de polvo, propicia que exista un reacomodo de las partículas. Por lo que la mezcla 2 y la mezcla 4 presenta un rápido reacomodo de partículas y al aplicarle una fuerza existe un mejor reacomodo de éstas, liberando el aire que pudiera estar atrapado. Por lo que concierne a las mezclas 1,3, 5, 6 y 7 al aplicarles una fuerza hay un mejor rearrreglo.

INDICE DE HAUSNER

El índice de Hausner para la mezcla 1 (0.87) y la mezcla 4 (0.81) de acuerdo con Schmidt y Rudendörfer, muestran que tienen buenas propiedades ya que se acercan al valor uno; en cuanto a las demás mezclas podemos decir que también presentaron valores cercanos a uno pero mas bajos con respecto a la mezcla 1 y la mezcla 4, cabe mencionar que al adicionar dcl-11 mejora las propiedades de flujo.

INDICE DE COMPRESIBILIDAD

TABLA NO 8 INTERPRETACIÓN DEL ÍNDICE DE COMPRESIBILIDAD

Índice de Compresibilidad (%)	Flujo
5-15	Excelente
12-16	Bueno
18-21	Regular Aceptable
23-35	Pobre
33-38	Medianamente pobre
>40	Extremadamente pobre

De acuerdo con la tabla anterior podemos decir que la mezcla 1 presenta un excelente flujo, seguida de la mezcla 4 con un flujo regular aceptable, en cuanto a las demás mezclas decimos que tienen un flujo pobre. Por lo tanto decimos que al mezclar la lactosa DCL-11 con otro excipiente mejora las propiedades de flujo de este.

DIFERENCIA $V_{10} - V_{500}$

En esta diferencia de volumen pudimos observar que todas las mezclas son menores que 20 mL la mezcla 3 es la que presenta una mayor diferencia de volumen por lo que decimos que aloja una gran cantidad de aire entre partículas. La menor diferencia la presento la mezcla 1 por lo que decimos que fluye adecuadamente en el proceso de tableado; en cuanto a las demás mezclas decimos que al mezclarlas con la DCL-11 influye en su comportamiento de disminuyendo su valor en esta propiedad.

HUMEDAD

Los resultados muestran que la Lactosa DCL-11 (α -lactosa monohidratada) y la Celulosa Microcristalina MCC-302 son los que muestran un alto contenido de humedad, en cuanto a la Lactosa DCL-21 (β -lactosa anhidra) como es una Lactosa anhidra su contenido de humedad es bajo.

EXCIPIENTE	% HUMEDAD
DCL-11	5.03
DCL-21	0.32
MCC-302	4.35

TABLA NO 9 CONTENIDO DE HUMEDAD DE LOS EXCIPIENTES

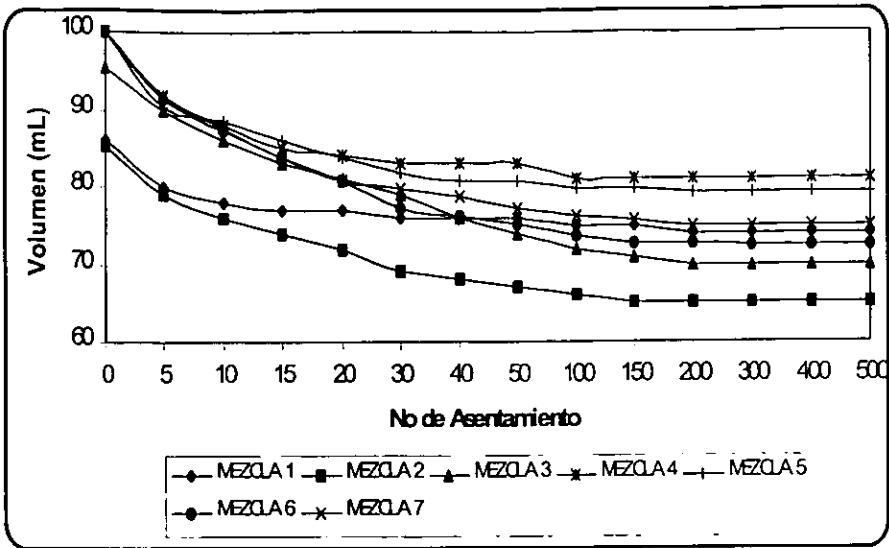


FIGURA No 15 REARREGLO DE LAS MEZCLAS.
Los resultados se muestran en el apéndice III.

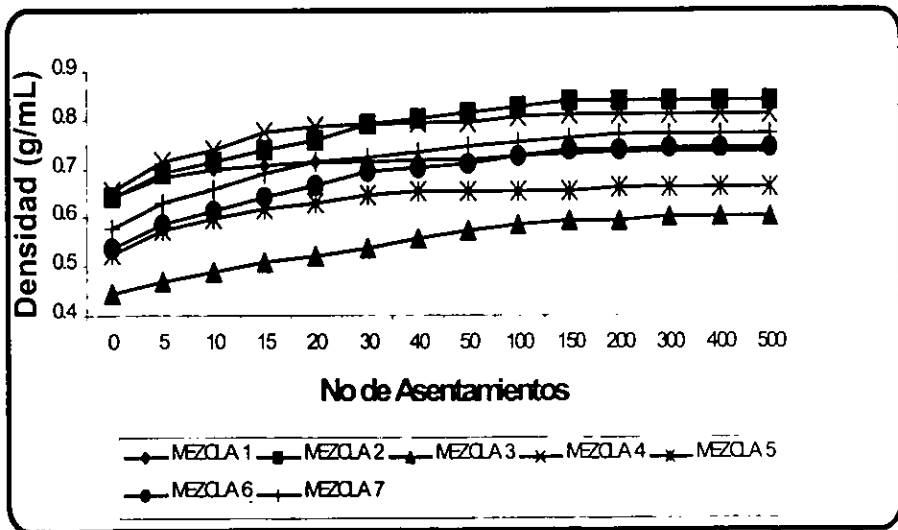


FIGURA No 16 DENSIDAD VS No DE GOLPES.
Los resultados se muestran en el apéndice III.

TABLA No 10 CONSTANTES DE CONSOLIDACION

MATERIA	$K(n^{-1})$	COEFICIENTE DE CORRELACION LINEAL
MEZCLA 1	0.0039	0.8885
MEZCLA 2	0.0120	0.9194
MEZCLA 3	0.0074	0.8954
MEZCLA 4	0.0045	0.8917
MEZCLA 5	0.0110	0.6426
MEZCLA 6	0.0102	0.9251
MEZCLA 7	0.0086	0.8863

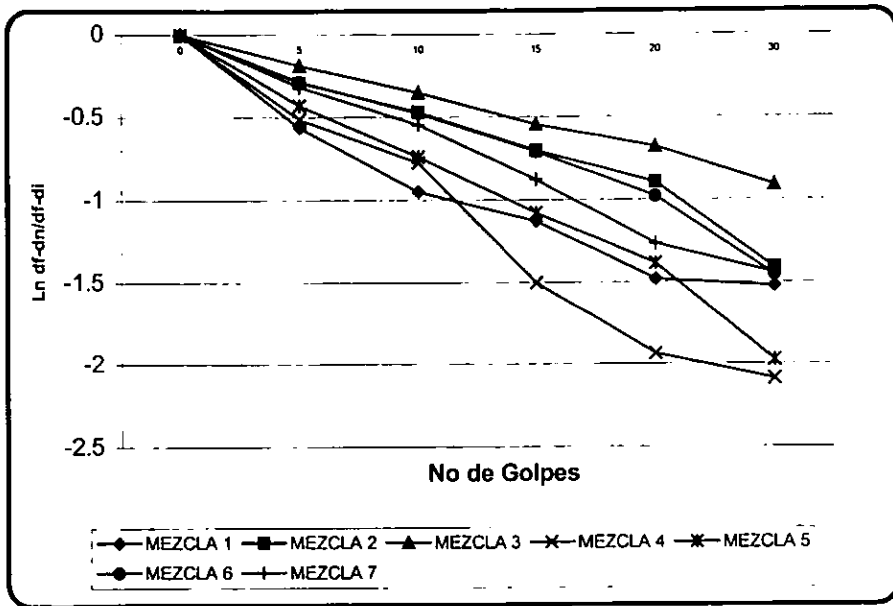


FIGURA No 17 CINETICA DE CONSOLIDACION DE LAS MEZCLAS.

En la tabla No 10 se muestran las constantes de consolidación, la mayor constante la presenta la mezcla 2 (DCL-21) y la menor la presenta la mezcla 1 (DCL-11) esto se atribuye

TABLA No 11 RESULTADOS DE LA REOLOGIA DE LAS MEZCLAS.

No DE ENSAYO	FORMULACION			RESPUESTA		
	% DE DCL-11	% DE DCL-21	% DE MCC-302	ANGULO DE REPOSO °	DENSIDAD APARENTE	VELOCIDAD DE FLUJO (No DE DISCO 10)
1	100	0	0	40	0.64	7.62
2	100	0	0	40	0.64	7.76
3	100	0	0	40	0.63	7.54
4	0	100	0	60	0.64	0.44
5	0	100	0	60	0.64	0.44
6	0	100	0	60	0.64	0.52
7	0	0	100	58	0.44	0.55
8	0	0	100	57	0.45	0.51
9	0	0	100	56	0.44	0.54
10	50	50	0	54	0.64	5.78
11	50	50	0	55	0.67	5.12
12	50	50	0	53	0.65	5.2
13	50	0	50	54	0.53	3.37
14	50	0	50	55	0.53	3.08
15	50	0	50	56	0.51	3
16	0	50	50	52	0.52	2.03
17	0	50	50	54	0.54	2
18	0	50	50	53	0.54	1.81
19	33.33	33.33	33.33	54	0.57	3
20	33.33	33.33	33.33	55	0.58	2.8
21	33.33	33.33	33.33	54	0.57	2.66

TABLA No 12 RESULTADOS DE LAS TABLETAS CON LUBRICANTE A UNA FUERZA DE COMPRESION DE 1 TON.

No DE ENSAYO	FORMULACION				FUERZA DE COMPRESION (TON)	RESPUESTA	
	% DE DCL-21	% DE DCL-11	% DE MCC-302	% DE LUBRICANTE		ESPOSOR (mm)	DUREZA (Kp)
1	0	100	0	0	1	3.55	6.15
2	0	99.5	0	0.5	1	3.5	2.8
3	0	99	0	1	1	3.47	2.63
4	0	97	0	3	1	3.41	2.71
5	100	0	0	0	1	3.55	6.56
6	99.5	0	0	0.5	1	3.46	4.74
7	99	0	0	1	1	3.42	4.62
8	97	0	0	3	1	3.42	6.02
9	0	0	100	0	1	3.33	26.15
10	0	0	99.5	0.5	1	3.29	21.02
11	0	0	99	1	1	3.26	11.86
12	0	0	97	3	1	3.26	4.78
13	50	50	0	0	1	3.53	9.21
14	49.75	49.75	0	0.5	1	3.51	5.4
15	49.5	49.5	0	1	1	3.49	5.07
16	48.5	48.5	0	3	1	3.46	3.74
17	0	50	50	0	1	3.41	14.4
18	0	49.75	49.75	0.5	1	3.4	6.83
19	0	49.5	49.5	1	1	3.42	6.43
20	0	48.5	48.5	3	1	3.36	4.59
21	50	0	50	0	1	3.12	15.19
22	49.75	0	49.75	0.5	1	3.11	5.53
23	49.5	0	49.5	1	1	3.15	6.6
24	48.5	0	48.5	3	1	3.1	5.82
25	33.33	33.33	33.33	0	1	3.43	11.9
26	33.17	33.17	33.17	0.5	1	3.41	6.76
27	33	33	33	1	1	3.39	8.45
28	32.33	32.33	32.33	3	1	3.38	5.25

TABLA No 13 RESULTADOS DE LAS TABLETAS CON LUBRICANTE A UNA FUERZA DE COMPRESION DE 1.5 TON.

No DE ENSAYO	FORMULACION				FUERZA DE COMPRESION (TON)	RESPUESTA	
	% DE DCL-11	% DE DCL-21	% DE MCC-302	% DE LUBRICANTE		ESPESOR (mm)	DUREZA (Kp)
1	100	0	0	0	1.5	3.35	9.81
2	99.5	0	0	0.5	1.5	3.36	4.28
3	99	0	0	1	1.5	3.32	4.31
4	97	0	0	3	1.5	3.28	4.37
5	0	100	0	0	1.5	3.35	10.48
6	0	99.5	0	0.5	1.5	3.29	7.88
7	0	99	0	1	1.5	3.29	7.32
8	0	97	0	3	1.5	3.28	9.02
9	0	0	100	0	1.5	3.18	33.32
10	0	0	99.5	0.5	1.5	3.17	26.04
11	0	0	99	1	1.5	3.16	13.81
12	0	0	97	3	1.5	3.19	5.54
13	50	50	0	0	1.5	3.34	12.83
14	49.75	49.75	0	0.5	1.5	3.33	8.93
15	49.5	49.5	0	1	1.5	3.33	7.89
16	48.5	48.5	0	3	1.5	3.29	6.32
17	50	0	50	0	1.5	3.2	21
18	49.75	0	49.75	0.5	1.5	3.2	10.9
19	49.5	0	49.5	1	1.5	3.2	10.85
20	48.5	0	48.5	3	1.5	3.2	6.68
21	0	50	50	0	1.5	3.22	22.24
22	0	49.75	49.75	0.5	1.5	3.41	9.84
23	0	49.5	49.5	1	1.5	3.36	9.61
24	0	48.5	48.5	3	1.5	3.33	8.73
25	33.33	33.33	33.33	0	1.5	3.21	19.54
26	33.17	33.17	33.17	0.5	1.5	3.24	10.31
27	33	33	33	1	1.5	3.24	12.29
28	32.33	32.33	32.33	3	1.5	3.21	8.85

TABLA No 14 RESULTADOS DE LAS TABLETAS CON LUBRICANTE A UNA FUERZA DE COMPRESION DE 2 TON.

No DE ENSAYO	FORMULACION				FUERZA DE COMPRESION (TON)	RESPUESTA	
	% DE DCL-11	% DE DCL-21	% DE MCC-302	% DE LUBRICANTE		ESPESOR (mm)	DUREZA (Kp)
1	100	0	0	0	2	3.23	12.09
2	99.5	0	0	0.5	2	3.23	6.3
3	99	0	0	1	2	3.23	6.08
4	97	0	0	3	2	3.2	5.65
5	0	100	0	0	2	3.24	13.82
6	0	99.5	0	0.5	2	3.18	10.37
7	0	99	0	1	2	3.18	10.36
8	0	97	0	3	2	3.19	11.94
9	0	0	100	0	2	3.08	35
10	0	0	99.5	0.5	2	3.14	14.43
11	0	0	99	1	2	3.15	27.87
12	0	0	97	3	2	3.16	5.95
13	50	50	0	0	2	3.25	15.56
14	49.75	49.75	0	0.5	2	3.24	10.84
15	49.5	49.5	0	1	2	3.22	10.58
16	48.5	48.5	0	3	2	3.19	8.57
17	50	0	50	0	2	3.11	25.25
18	49.75	0	49.75	0.5	2	3.1	14.08
19	49.5	0	49.5	1	2	3.1	12.92
20	48.5	0	48.5	3	2	3.12	8.14
21	0	50	50	0	2	3.41	27.03
22	0	49.75	49.75	0.5	2	3.21	12.17
23	0	49.5	49.5	1	2	3.19	12.01
24	0	48.5	48.5	3	2	3.18	10.52
25	33.33	33.33	33.33	0	2	3.11	26.54
26	33.17	33.17	33.17	0.5	2	3.12	13.57
27	33	33	33	1	2	3.12	15.89
28	32.33	32.33	32.33	3	2	3.12	10.76

TABLA No 15 RESULTADOS DE LAS TABLETAS CON PRINCIPIO ACTIVO A UNA FUERZA DE COMPRESION DE 1 TON.

No DE ENSAYO	FORMULACION				FUERZA DE COMPRESION (TON)	RESPUESTA	
	% DE DCL-11	% DE DCL-21	% DE MCC-302	% DE PRINCIPIO ACTIVO		ESPESOR (MM)	DUREZA (KP)
1	100	0	0	0	1	3.55	6.15
2	90	0	0	10	1	3.57	3.09
3	85	0	0	15	1	3.56	3.03
4	80	0	0	20	1	3.58	2.65
5	0	100	0	0	1	3.55	6.56
6	0	90	0	10	1	3.55	5.88
7	0	85	0	15	1	3.59	4.88
8	0	80	0	20	1	3.59	4.38
9	0	0	100	0	1	3.33	26.15
10	0	0	90	10	1	3.42	19.12
11	0	0	85	15	1	3.45	16.87
12	0	0	80	20	1	3.47	15.21
13	50	50	0	0	1	3.53	9.21
14	45	45	0	10	1	3.6	4.6
15	42.5	42.5	0	15	1	3.6	4.35
16	40	40	0	20	1	3.63	4
17	50	0	50	0	1	3.41	14.4
18	45	0	45	10	1	3.6	8.19
19	42.5	0	42.5	15	1	3.57	7.66
20	40	0	40	20	1	3.55	7.23
21	0	50	50	0	1	3.12	15.19
22	0	45	45	10	1	3.46	11.81
23	0	42.5	42.5	15	1	3.48	11.7
24	0	40	40	20	1	3.53	9.77
25	33.33	33.33	33.33	0	1	3.43	11.9
26	30	30	30	10	1	3.46	11.81
27	28.33	28.33	28.33	15	1	3.48	11.7
28	26.67	26.67	26.67	20	1	3.53	9.77

TABLA No 16 RESULTADOS DE LAS TABLETAS CON PRINCIPIO ACTIVO A UNA FUERZA DE COMPRESION DE 1.5 TON.

Nº DE ENSAYO	FORMULACIÓN				FUERZA DE COMPRESION (TON)	RESPUESTA	
	% DE DCL-11	% DE DCL-21	% DE MCC-302	% DE PRINCIPIO DE ACTIVO		ESPESOR (mm)	DUREZA (Kp)
1	100	0	0	0	1.5	3.35	9.81
2	90	0	0	10	1.5	3.4	4.95
3	85	0	0	15	1.5	3.41	4.91
4	80	0	0	20	1.5	3.46	4.32
5	0	100	0	0	1.5	3.35	10.48
6	0	90	0	10	1.5	3.41	9.09
7	0	85	0	15	1.5	3.42	8.24
8	0	80	0	20	1.5	3.46	7.39
9	0	0	100	0	1.5	3.18	33.32
10	0	0	90	10	1.5	3.26	24.84
11	0	0	85	15	1.5	3.29	22.06
12	0	0	80	20	1.5	3.33	20.14
13	50	50	0	0	1.5	3.34	12.83
14	45	45	0	10	1.5	3.42	7.11
15	42.5	42.5	0	15	1.5	3.44	7.97
16	40	40	0	20	1.5	3.46	6.69
17	50	0	50	0	1.5	3.2	21
18	45	0	45	10	1.5	3.38	12.95
19	42.5	0	42.5	15	1.5	3.39	11.19
20	40	0	40	20	1.5	3.4	10.57
21	0	50	50	0	1.5	3.22	22.24
22	0	45	45	10	1.5	3.27	18.51
23	0	42.5	42.5	15	1.5	3.32	16.74
24	0	40	40	20	1.5	3.35	14.25
25	33.33	33.33	33.33	0	1.5	3.21	19.54
26	30	30	30	10	1.5	3.27	18.51
27	28.33	28.33	28.33	15	1.5	3.32	16.74
28	26.67	26.67	26.67	20	1.5	3.35	14.25

TABLA No 17 RESULTADOS DE LAS TABLETAS CON PRINCIPIO ACTIVO A UNA FUERZA DE COMPRESION DE 2 TON.

No DE ENSAYO	FORMULACION				FUERZA DE COMPRESION (TON)	RESPUESTA	
	% DE DCL-11	% DE DCL-21	% DE MCC-302	% DE PRINCIPIO DE ACTIVO		ESPESOR (MM)	DUREZA (KP)
1	100	0	0	0	2	3.23	12.09
2	90	0	0	10	2	3.31	6.36
3	85	0	0	15	2	3.33	6.07
4	80	0	0	20	2	3.39	5.98
5	0	100	0	0	2	3.24	13.82
6	0	90	0	10	2	3.3	11.27
7	0	85	0	15	2	3.32	10.13
8	0	80	0	20	2	3.36	9.19
9	0	0	100	0	2	3.08	35
10	0	0	90	10	2	3.17	28.39
11	0	0	85	15	2	3.19	26.8
12	0	0	80	20	2	3.24	23.65
13	50	50	0	0	2	3.25	15.56
14	45	45	0	10	2	3.32	9.39
15	42.5	42.5	0	15	2	3.34	8.72
16	40	40	0	20	2	3.35	7.97
17	50	0	50	0	2	3.11	25.25
18	45	0	45	10	2	3.24	16.51
19	42.5	0	42.5	15	2	3.29	14.4
20	40	0	40	20	2	3.3	13.68
21	0	50	50	0	2	3.41	27.03
22	0	45	45	10	2	3.17	22.3
23	0	42.5	42.5	15	2	3.21	21.38
24	0	40	40	20	2	3.26	18.35
25	33.33	33.33	33.33	0	2	3.11	26.54
26	30	30	30	10	2	3.17	22.3
27	28.33	28.33	28.33	15	2	3.21	21.38
28	26.67	26.67	26.67	20	2	3.26	18.35

TABLA No 18 RESULTADOS DE LAS TABLETAS PARA FRIABILIDAD % A 1 TON.

No DE ENSAYO	% DE DCL-11	% DE DCL-21	% DE MCC-302	FUERZA DE COMPRESION (TON)	% DE FRIABILIDAD
1	100	0	0	1	5.69
2	0	100	0	1	3.12
3	0	0	100	1	0.2
4	50	50	0	1	3.26
5	50	0	50	1	0.65
6	0	50	50	1	0.45
7	33.33	33.33	33.33	1	0.91

TABLA No 19 RESULTADOS DE LAS TABLETAS PARA FRIABILIDAD % A 1.5 TON.

No DE ENSAYO	% DE DCL-11	% DE DCL-21	% DE MCC-302	FUERZA DE COMPRESION (TON)	% DE FRIABILIDAD
1	100	0	0	1.5	3.47
2	0	100	0	1.5	2.19
3	0	0	100	1.5	0.13
4	50	50	0	1.5	2.49
5	50	0	50	1.5	0.4
6	0	50	50	1.5	0.47
7	33.33	33.33	33.33	1.5	0.36

TABLA No 20 RESULTADOS DE LAS TABLETAS PARA FRIABILIDAD % A 2 TON.

No DE ENSAYO	% DE DCL-11	% DE DCL-21	% DE MCC-302	FUERZA DE COMPRESION (TON)	% DE FRIABILIDAD
1	100	0	0	2	2.75
2	0	100	0	2	1.97
3	0	0	100	2	0.11
4	50	50	0	2	2.17
5	50	0	50	2	0.32
6	0	50	50	2	0.21
7	33.33	33.33	33.33	2	0.25

FIGURA No 18 COMPORTAMIENTO DE LAS MEZCLAS EN FUNCION DE LA DENSIDAD APARENTE, ANGULO DE REPOSO Y VELOCIDAD DE FLUJO.

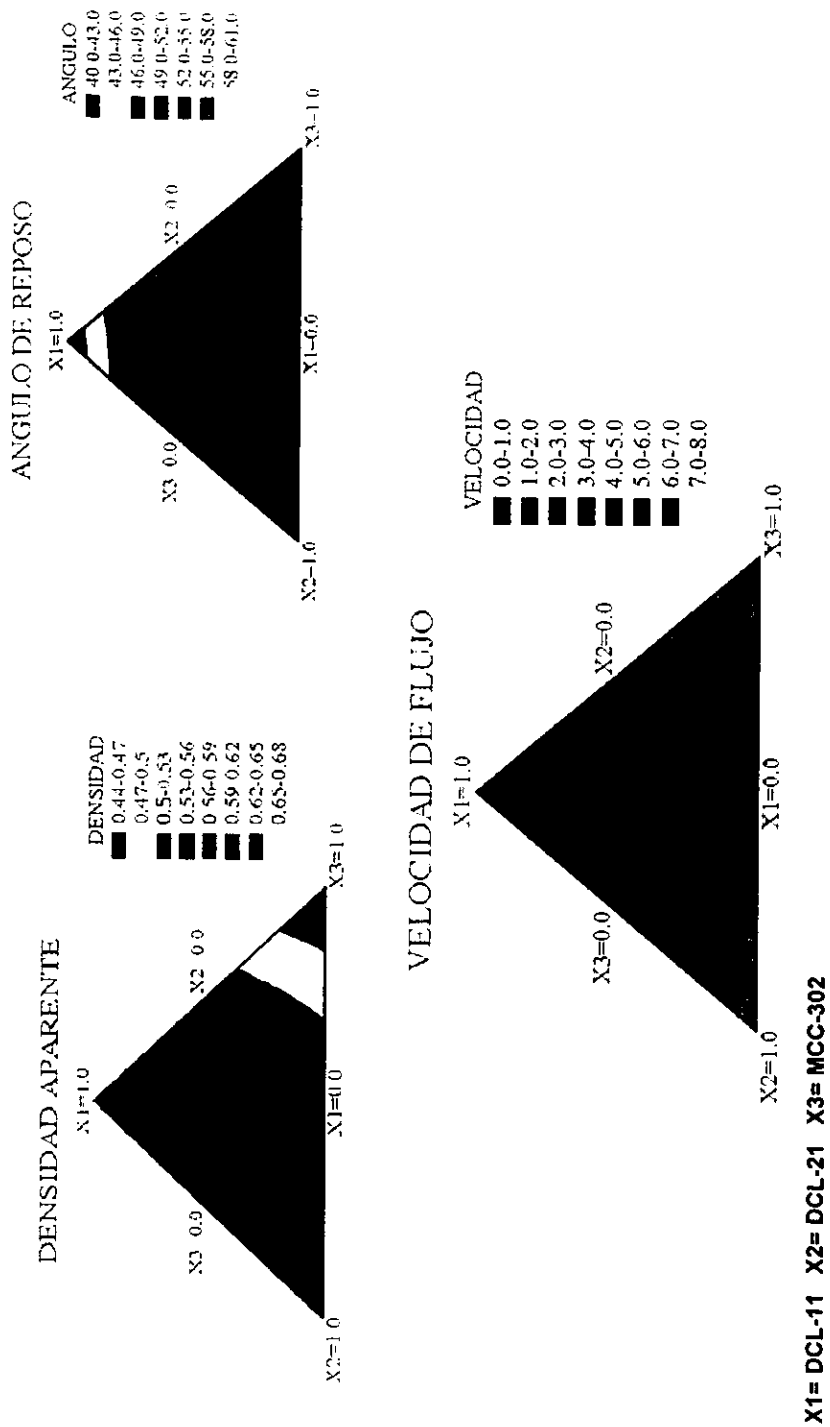
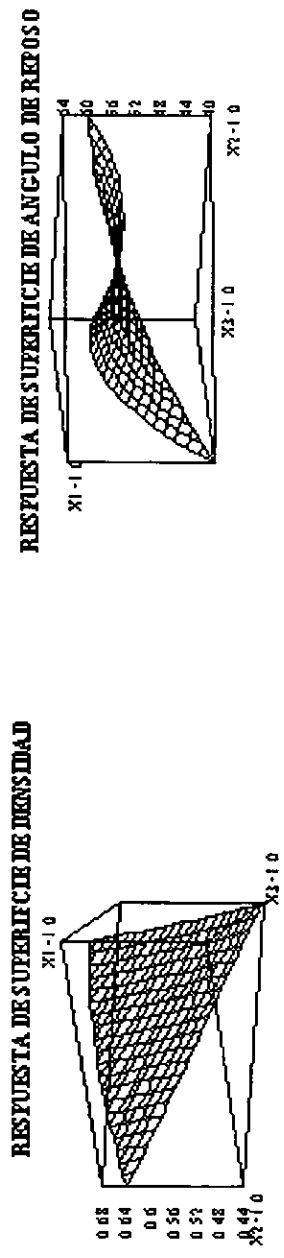
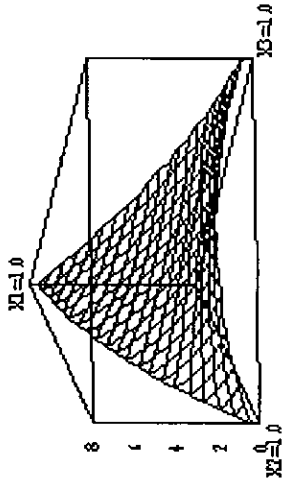


FIGURA No 19 COMPORTAMIENTO DE LAS MEZCLAS EN FUNCION DE LA DENSIDAD APARENTE, ANGULO DE REPOSO Y VELOCIDAD DE FLUJO.



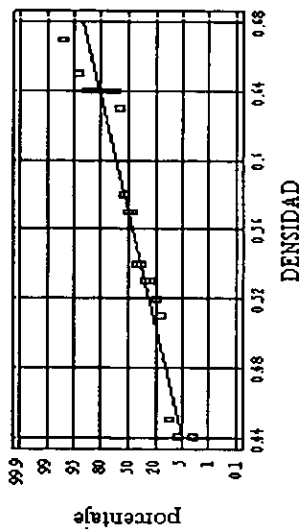
SUPERFICIE DE RESPUESTA DE VELOCIDAD DE FLUJO



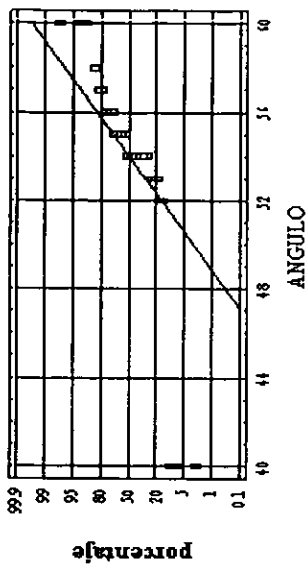
X1= DCL-11, X2= DCL-21 X3= MCC-302

FIGURA No 20 COMPORTAMIENTO DE LAS MEZCLAS EN FUNCION DE LA DENSIDAD APARENTE, ANGULO DE REPOSO Y VELOCIDAD DE FLUJO.

PLANO NORMAL DE PROBABILIDAD PARA DENSIDAD



PLANO DE PROBABILIDAD NORMAL DE ANGULO DE REPOSO



PLANO DE PROBABILIDAD NORMAL DE VELOCIDAD DE FLUJO

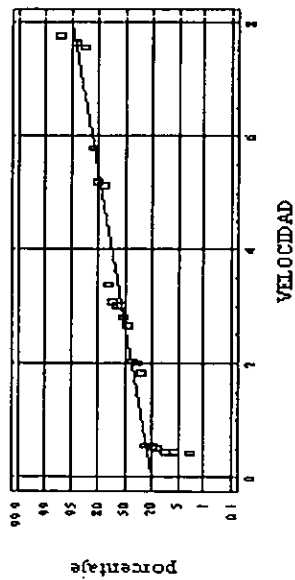
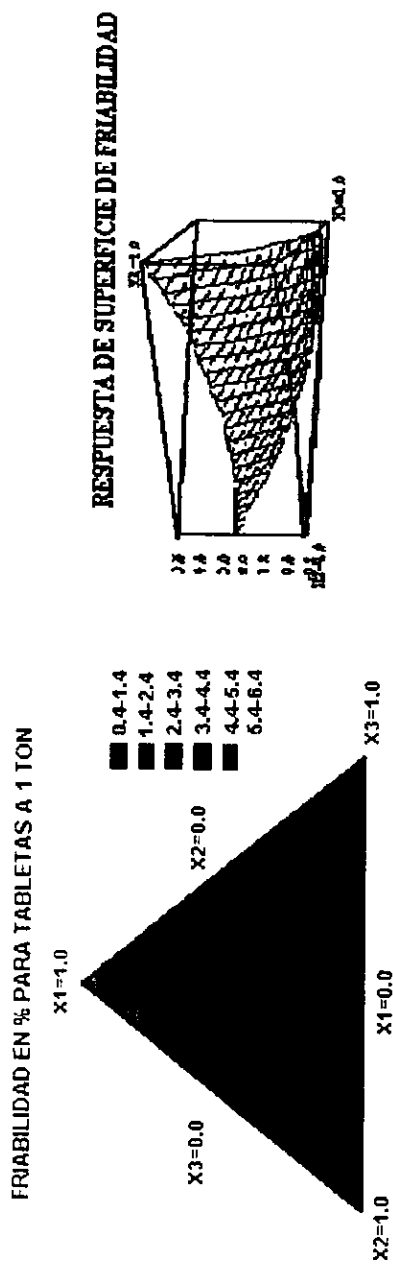
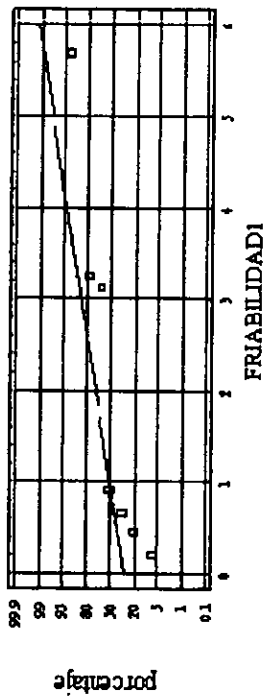


FIGURA No 21 COMPORTAMIENTO DE FRIABILIDAD (%) PARA TABLETAS A 1 TON



FLANO DE PROBABILIDAD NORMAL DE FRIABILIDAD



$X_1=$ DCL-11, $X_2=$ DCL-21 $X_3=$ MCC-302

FIGURA No 22 COMPORTAMIENTO DE ESPESOR (mm) PARA TABLETAS CON LUBRICANTE (ESTEARATO DE MAGNESIO) A TRES DIFERENTES PORCENTAJES (0.5, 1 Y 3%).

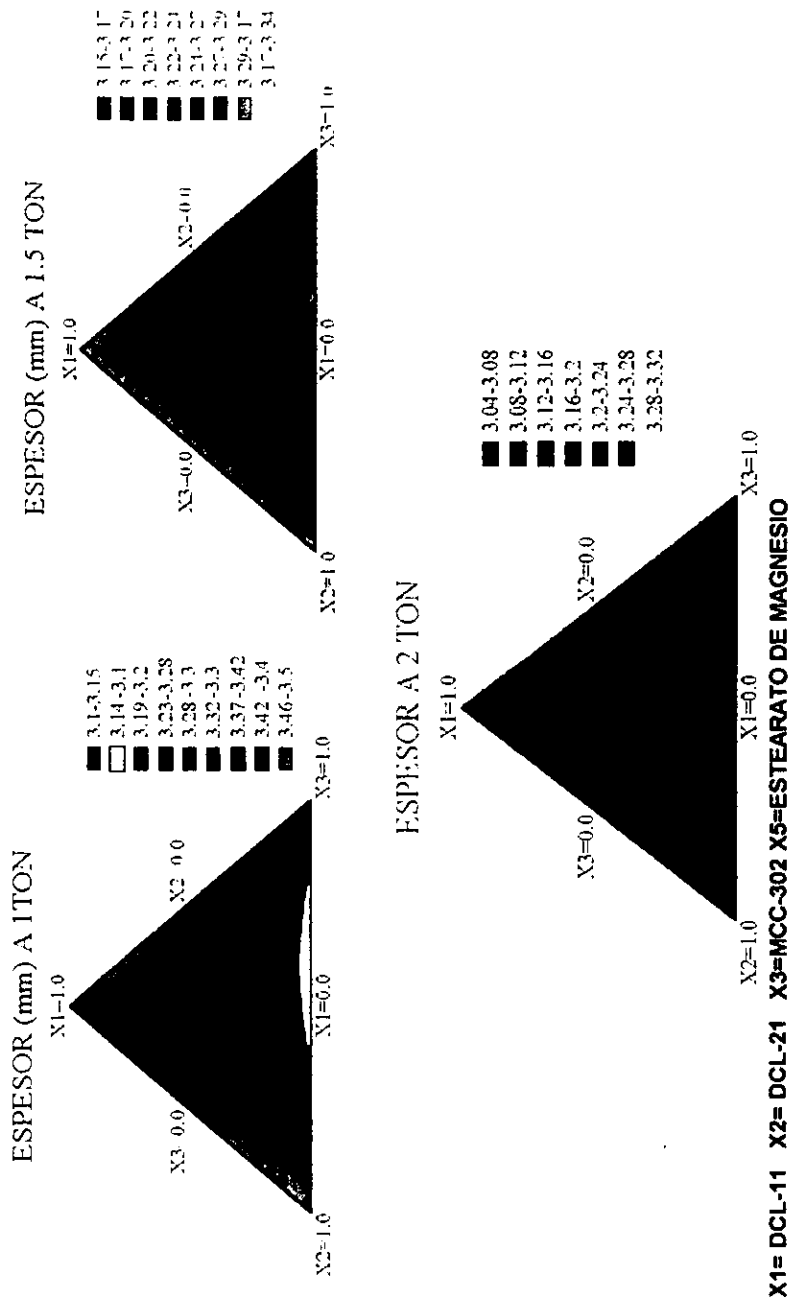
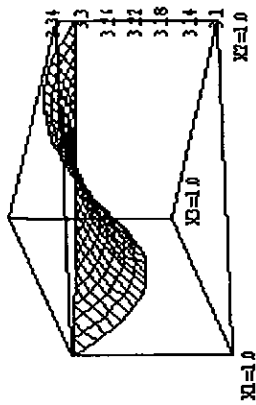
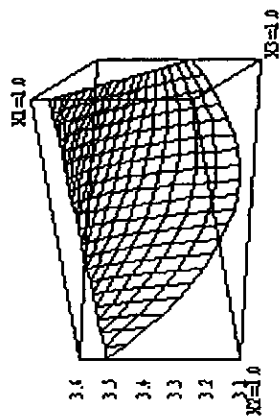
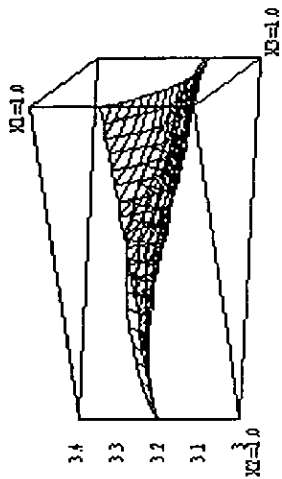


FIGURA No 23 COMPORTAMIENTO DE ESPESOR (mm) PARA TABLETAS CON LUBRICANTE (ESTEARATO DE MAGNESIO) A TRES DIFERENTES PORCENTAJES (0.5, 1 Y 3%).

SUPERFICIE DE RESPUESTA DE ESPESOR 1 TON RESPUESTA DE SUPERFICIE DE ESPESOR 1.5 TON



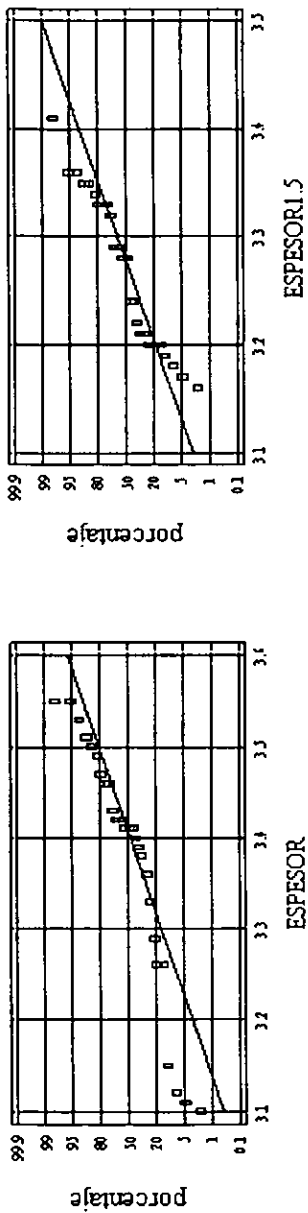
RESPUESTA DE SUPERFICIE DE ESPESOR 2 TON



X1= DCL-11, X2= DCL-21 X3= MCC-302 X5= ESTEARATO DE MAGNESIO

FIGURA No 24 COMPORTAMIENTO DE ESPESOR (mm) PARA TABLETAS CON LUBRICANTE (ESTEARATO DE MAGNESIO) A TRES DIFERENTES PORCENTAJES (0.5, 1 Y 3%).

PLANO DE PROBABILIDAD NORMAL DE ESPESOR ITON PLANO DE PROBABILIDAD NORMAL DE ESPESOR I.5



PLANO DE PROBABILIDAD NORMAL DE ESPESOR 2 TON

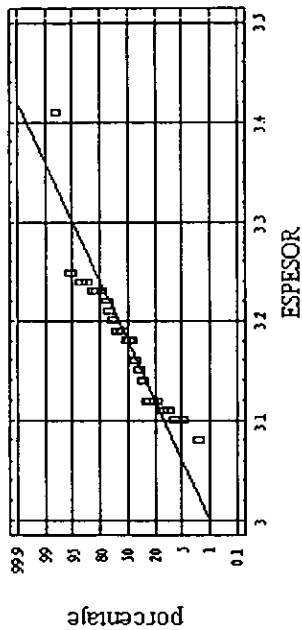


FIGURA No 25 COMPORTEAMIENTO DE DUREZA (kp) PARA TABLETAS CON LUBRICANTE (ESTEARATO DE MAGNESIO) A TRES DIFERENTES PORCENTAJES (0.5, 1 Y 3%).

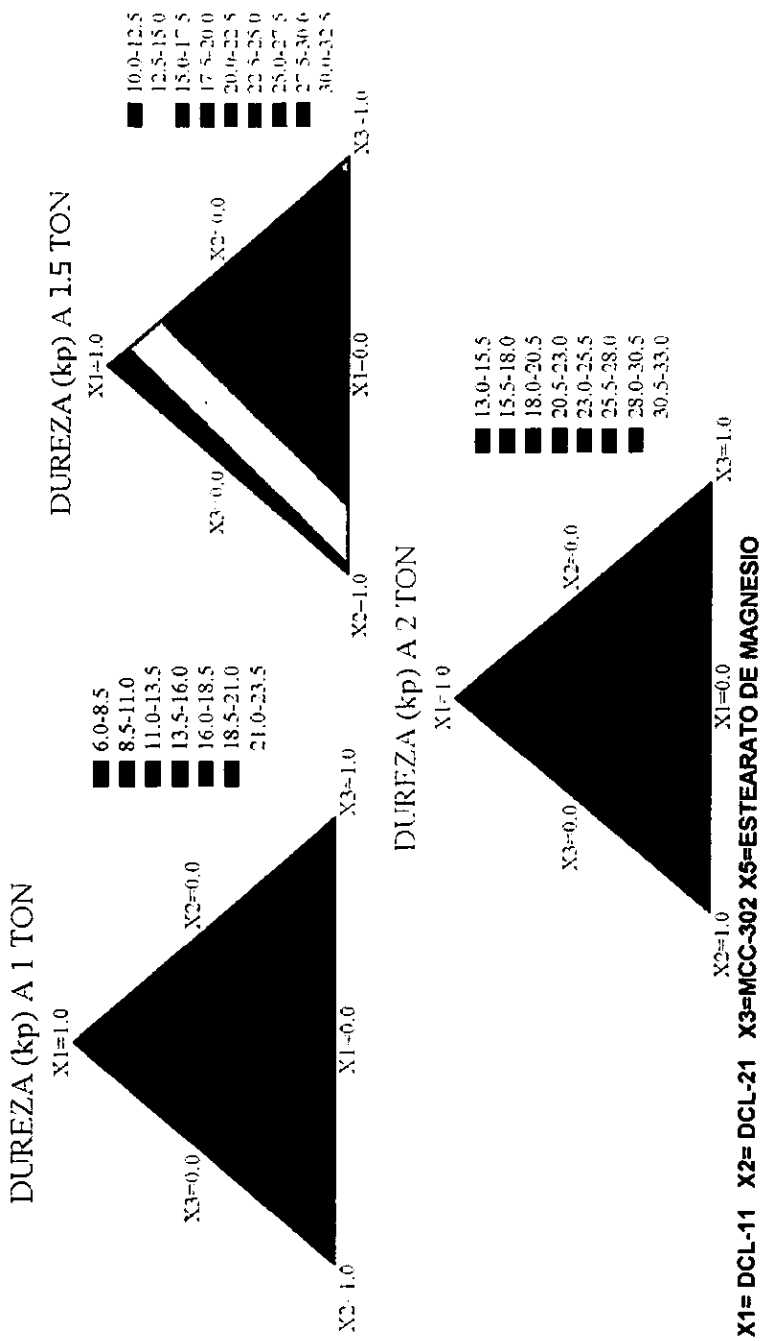
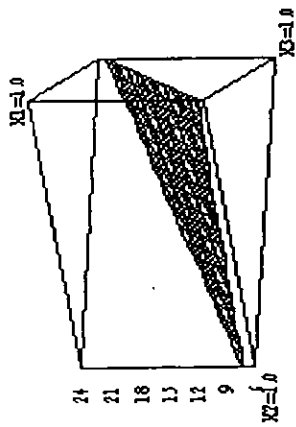
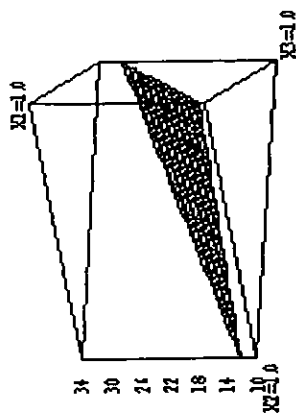


FIGURA No 26 COMPORTAMIENTO DE DUREZA (Kp) PARA TABLETAS CON LUBRICANTE (ESTEARATO DE MAGNESIO) A TRES DIFERENTES PORCENTAJES (0.5, 1 Y 3%).

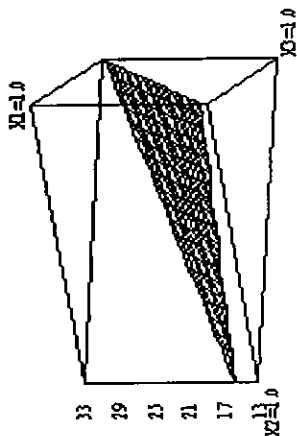
RESPUESTA DE SUPERFICIE DE DUREZA 1TON



RESPUESTA DE SUPERFICIE DE DUREZA 1.5TON



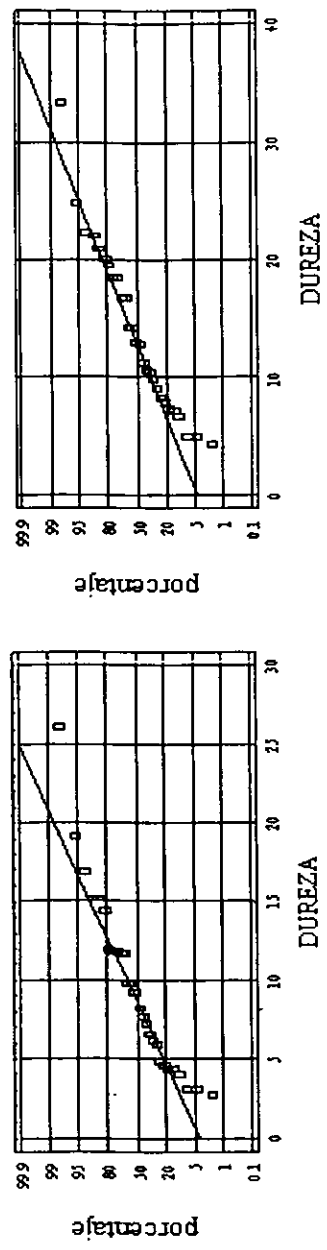
RESPUESTA DE SUPERFICIE DE DUREZA 2TON



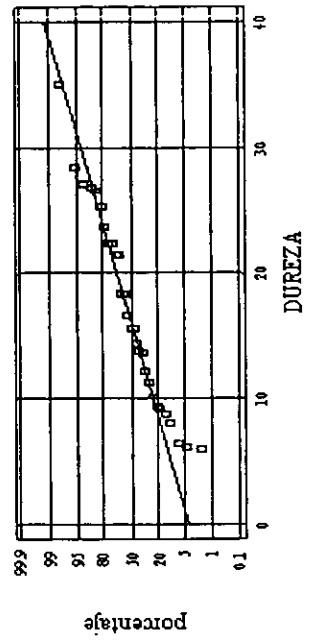
X1= DCL-11 X2= DCL-21 X3=MCC-302 X5=ESTEARATO DE MAGNESIO

FIGURA No 27 COMPORTEAMIENTO DE DUREZA (Kp) PARA TABLETAS CON LUBRICANTE (ESTEARATO DE MAGNESIO) A TRES DIFERENTES PORCENTAJES (0.5, 1 Y 3%).

PLANO DE PROBABILIDAD NORMAL DE DUREZA 1TON PLANO DE PROBABILIDAD NORMAL DE DUREZA 1.5TON

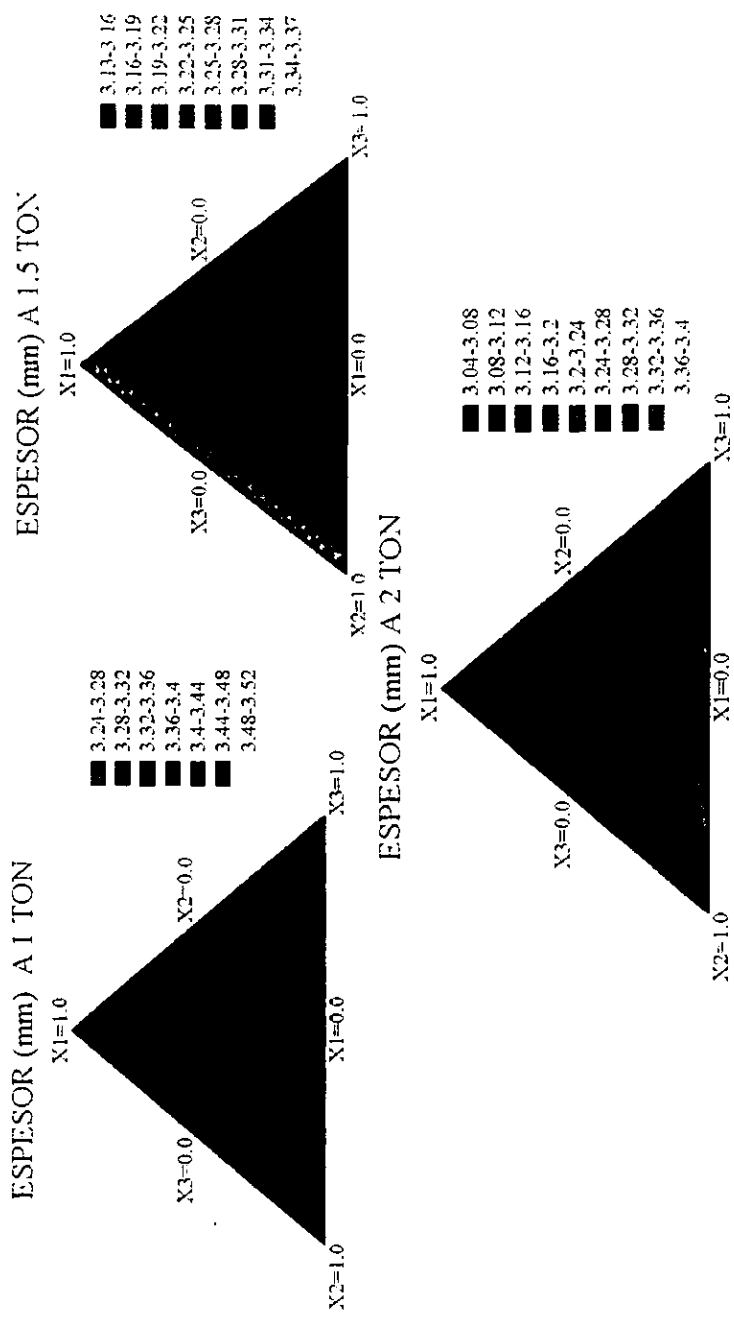


PLANO DE PROBABILIDAD NORMAL DE DUREZA 2TON



X1= DCL-11 X2= DCL-21 X3=MCC-302 X5=ESTEARATO DE MAGNESIO

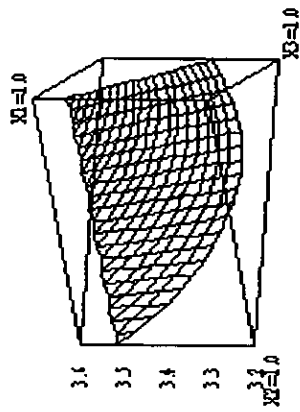
FIGURA No 28 COMPORTAMIENTO DE ESPESOR (mm) PARA TABLETAS CON PRINCIPIO ACTIVO (ACETAMINOFEN) A TRES DIFERENTES PORCENTAJES (10, 15 Y 20%).



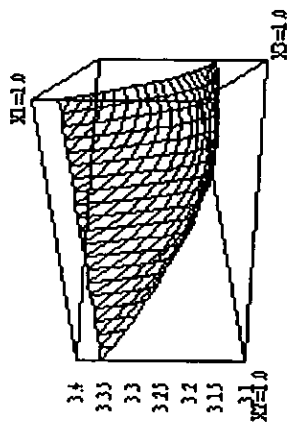
X1= DCL-11 X2= DCL-21 X3=MCC-302 X6=ACETAMINOFEN

FIGURA No 29 COMPORTAMIENTO DE ESPESOR (mm) PARA TABLETAS CON PRINCIPIO ACTIVO (ACETAMINOFEN) A TRES DIFERENTES PORCENTAJES (10, 15 Y 20%).

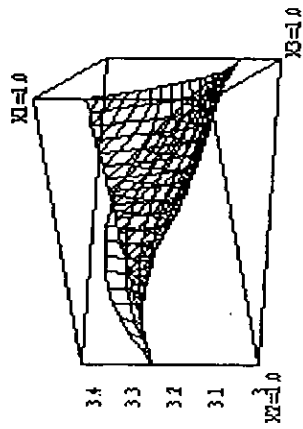
RESPUESTA DE SUPERFICIE DE ESPESOR 1TON



RESPUESTA DE SUPERFICIE DE ESPESOR 1.5TON



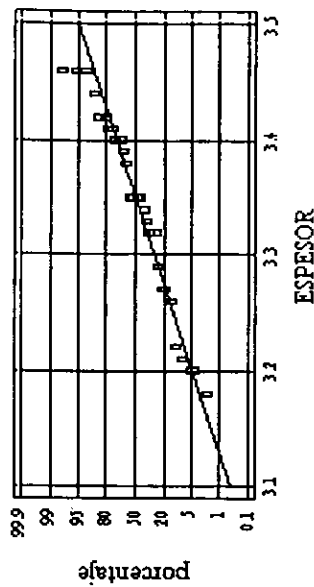
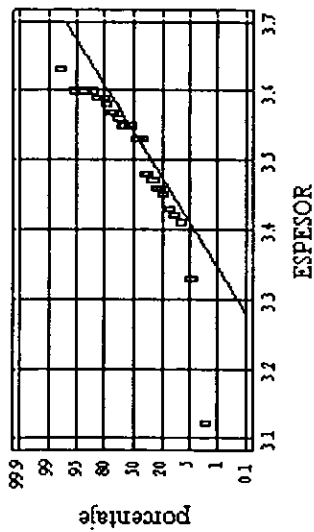
RESPUESTA DE SUPERFICIE DE ESPESOR 2TON



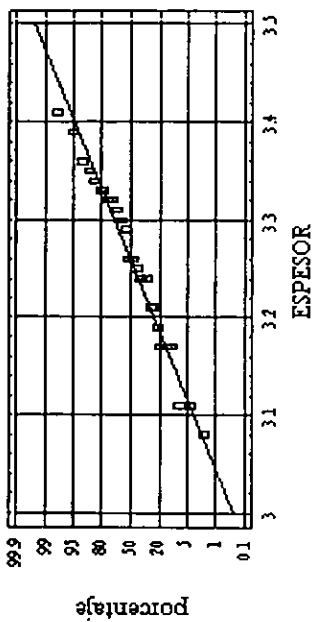
X1= DCL-11 X2= DCL-21 X3= MCC-302 X6= ACETAMINOFEN

FIGURA No 30 COMPORTAMIENTO DE ESPESOR (mm) PARA TABLETAS CON PRINCIPIO ACTIVO (ACETAMINOFEN) A TRES DIFERENTES PORCENTAJES (10, 15 Y 20%).

PLANO DE PROBABILIDAD NORMAL DE ESPESOR ITON PLANO DE PROBABILIDAD NORMAL DE ESPESOR 1.5TON



PLANO DE PROBABILIDAD NORMAL DE ESPESOR 2TON



X1= DCL-11 X2= DCL-21 X3=MCC-302 X6=ACETAMINOFEN

FIGURA No 31 COMPORTAMIENTO DE DUREZA (Kp) PARA TABLETAS CON PRINCIPIO ACTIVO (ACETAMINOFEN) A TRES DIFERENTES PORCENTAJES (10, 15 Y 20%).

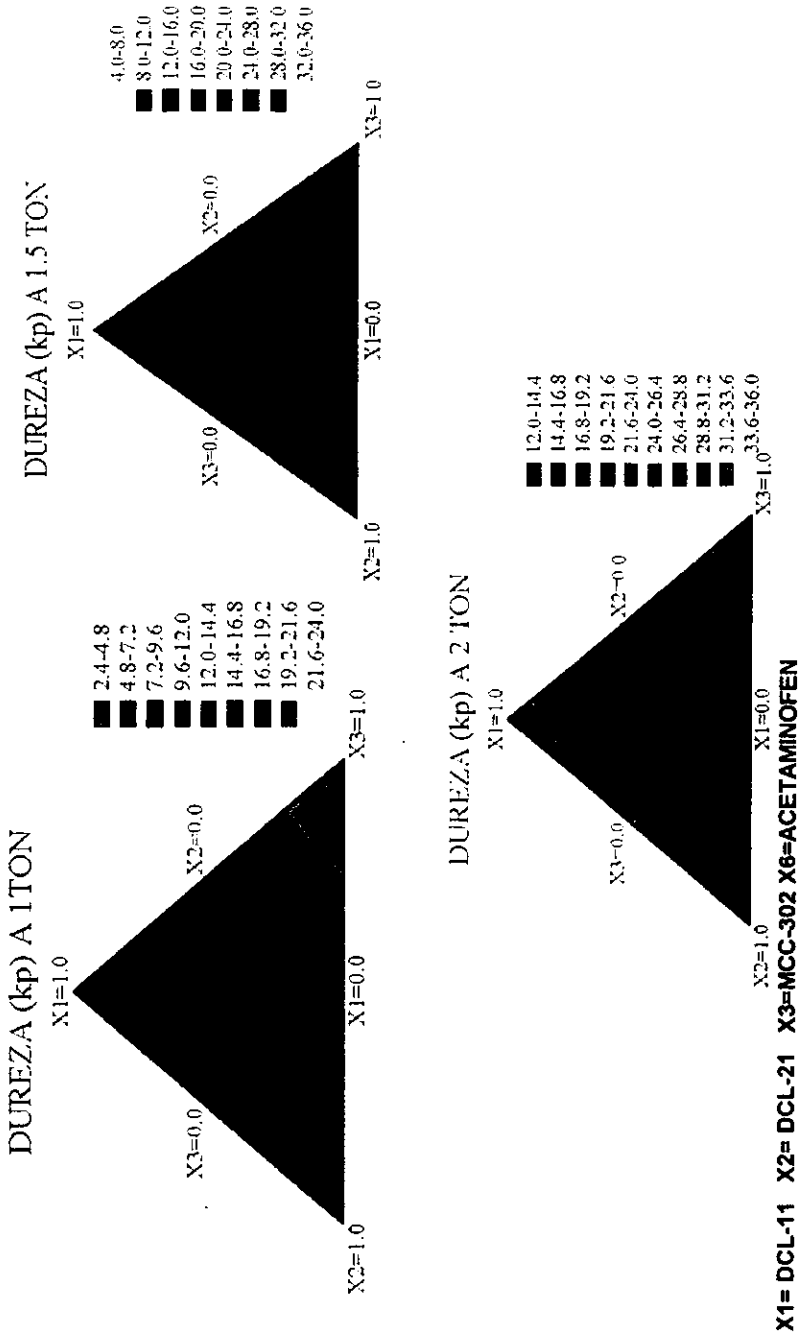
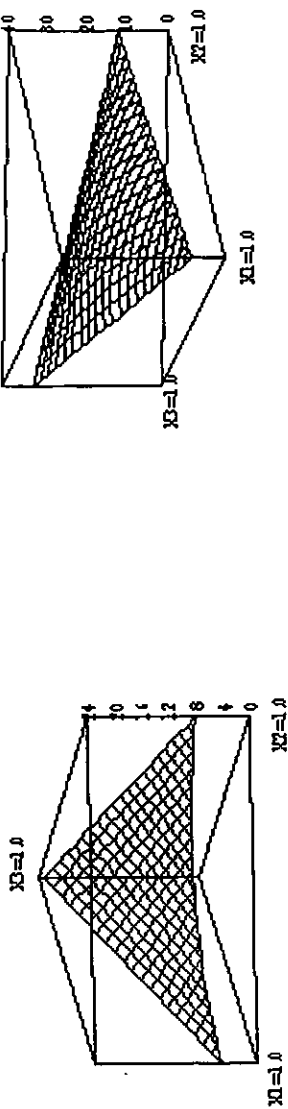
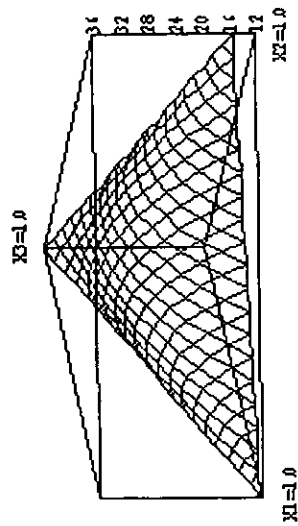


FIGURA No 32 COMPORTAMIENTO DE DUREZA (Kp) PARA TABLETAS CON PRINCIPIO ACTIVO (ACETAMINOFEN) A TRES DIFERENTES PORCENTAJES (10, 15 Y 20%).

RESPUESTA DE SUPERFICIE DE DUREZA ITON RESPUESTA DE SUPERFICIE DE DUREZA 1.5TON

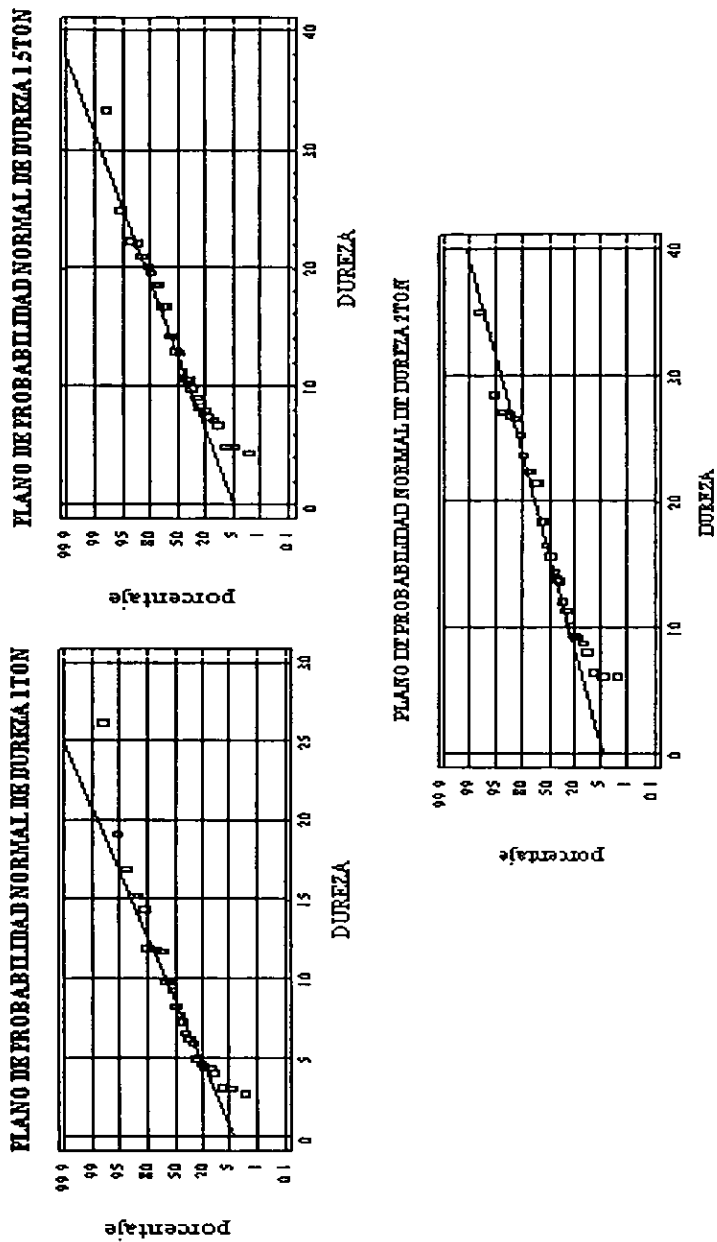


RESPUESTA DE SUPERFICIE DE DUREZA 2TON



X1= DCL-11 X2= DCL-21 X3=MCC-302 X6=ACETAMINOFEN

FIGURA No 33 COMPORTAMIENTO DE DUREZA (Kp) PARA TABLETAS CON PRINCIPIO ACTIVO (ACETAMINOFEN) A TRES DIFERENTES PORCENTAJES (10, 15 Y 20%).



X1= DCL-11 X2= DCL-21 X3=MCC-302 X6=ACETAMINOFEN

FLUJO DE LOS POLVOS

Para medir la fluidez de los polvos existe un gran número de métodos, entre otros ángulo de reposo estático y el dinámico, el índice de Hausner como indicador de la fricción de la partícula y la medición de la velocidad de flujo.

ANGULO DE REPOSO

La resistencia de fricción puede ser determinada mediante el ángulo de reposo.

Lantz y Schwart indicann que hay varios factores que modifican el ángulo de reposo, como el tamaño de partícula, la forma de la partícula, el contenido de humedad, pero a pesar de ello se pueden hacer ciertas generalizaciones respecto a este parámetro:

1. $\alpha > 60^\circ$ para polvos cohesivos.
2. $\alpha < 25^\circ$ para partículas no-cohesivas.
3. Valores altos de α usualmente significan flujo pobre del material y las partículas son usualmente menores de $75\text{-}100\mu\text{m}$.
4. Valores bajos de α usualmente significan buenas propiedades de flujo y las partículas son usualmente mayores de malla 60 a $250\mu\text{m}$.

Otros autores indican que para la mayoría de los polvos farmacéuticos, el ángulo de reposo varía entre 25° y 45° , con menores valores de indica mejores características. Cartensen, puntualiza que ángulos de reposo de $28^\circ\text{-}42^\circ$ constituyen un buen intervalo de trabajo para materiales farmacéuticos.

En la figura No 17 observamos que el menor ángulo de reposo ($40^\circ\text{-}43^\circ$) se encuentra dirigida a la región de lactosa DCL-11 y el mayor ángulo de reposo ($58^\circ\text{-}61^\circ$) se encuentra en la zona de la MCC-302, por lo que concierne en la zona del centro el ángulo de reposo es de $52^\circ\text{-}55^\circ$, cuando hay una mezcla de DCL-11 (en mayor proporción) y DCI-21(en menor proporción) cabe mencionar que el ángulo de reposo mejora las propiedades de la DCL-21, en cuanto a la mezcla de DCL-11 (en mayor proporción) y MCC-302 (en menor proporción) al igual que la lactosa DCL-21 se mejora esta propiedad.

DENSIDAD APARENTE

En la figura No 18 la lactosa DCL-11 presenta la densidad aparente mayor, esto es debido a que la forma de la partícula es esférica y en cuanto a las mezclas donde se presenta una densidad aparente mayor es en la región de Lactosa DCL-11 y DCL-21. Por lo que se presenta un mejor arreglo inicial es la Lactosa DCL-11, por lo que decimos que al mezclar la Lactosa DCL-11 y la DCL-21 se mejora el arreglo inicial de la Lactosa DCL-21, ya que la forma de la partícula de la DCL-21 es irregular.

VELOCIDAD DE FLUJO

Las propiedades de flujo son importantes durante la manufactura de tabletas en compresión directa, ya que de esta propiedad depende la uniformidad de contenido. La velocidad de flujo fue determinada en un equipo Flowdex (Hanson Research, modelo 21-100-004) con una apertura de diámetro de 10 mm, en la figura No 18 observamos donde se encuentra un mejor flujo se dirige hacia la región de DCL-11. Por lo que observamos que al mezclar la lactosa DCL-11 con la DCI-21 o la Celulosa Microcristalina MCC-302 se mejora la propiedad de flujo para ambos excipientes.

La intención de las mezclas de lactosas/celulosas es mejorar parámetros como la velocidad de flujo de los polvos.

RESULTADOS DE LAS TABLETAS

Las propiedades evaluadas se traducen en la calidad de las tabletas elaboradas, como son el espesor, la dureza y la friabilidad entre otras.

ESPESOR

TABLETAS CON LUBRICANTE (ESTEARATO DE MAGNESIO)

En la figura No 22 se muestran los resultados de los comprimidos a tres fuerzas de compresión y tres porcentajes de lubricante.

A 1 Tonelada podemos observar que la región donde se encuentra el máximo espesor es donde se encuentra los cuatro componentes se intercalan obteniendo un espesor alto y el espesor mínimo lo encontramos hacia la zona de la Lactosa DCL-11. En este análisis se utilizó un modelo cuadrático por lo que las mezclas fueron solo binarias.

A 1.5 Toneladas observamos que la región donde se encuentran el espesor máximo es en la región donde predomina más las Lactosas y menos porcentaje de la Celulosa Microcristalina; en cuanto al espesor mínimo decimos que se dirige hacia la zona de la Celulosa Microcristalina con la Lactosa DCL-11.

A 2 Toneladas decimos que el espesor más alto está en la zona de Lactosa DCI-21 y MCC--302, en cuanto al menor espesor se encuentra situado en la zona de DCL-11.

En los análisis a 1.5 y 2 Toneladas el modelo que se ajustó mejor fue el Cúbico especial por lo que decimos que se presentaron mezclas terciarias de los cuatro componentes utilizados.

TABLETAS CON PRINCIPIO ACTIVO (ACETAMINOFEN)

En la figura No 28 se muestran los resultados de los comprimidos a tres fuerzas de compresión y de tres porcentajes de principio activo.

A 1 Tonelada la región donde se encuentra el máximo espesor se dirige hacia la Lactosa DCL-11 que se mezcla con la Celulosa MCC-302 y DCL-21 en menor proporción teniendo en cuenta que donde se presenta el espesor máximo es donde se presenta mayor proporción de DCL-11 y MCC-302; el espesor mínimo se presenta en la región de DCL-21 en menor proporción, encontrándose también MCC-302 en mezcla con DCL-21. En este análisis se utilizó un modelo cuadrático por lo que solo fueron mezclas binarias.

A 1.5 Toneladas observamos que la región donde se encuentra el mínimo espesor se dirige en hacia la zona de MCC-302 en mayor proporción mezclándose con las Lactosa DCL-11 y DCL-21; en cuanto el máximo espesor se encuentra en la región de las Lactosas no encontrándose presente la Celulosa MCC-302. En este análisis se utilizó un modelo cúbico especial por lo que las mezclas fueron terciarias.

A 2 Toneladas la región donde se presenta el espesor mínimo se dirige hacia la zona de Celulosa MCC-302 y lactosa DCL-11, en cuanto al máximo espesor se encuentra en la zona de DCL-21 y MCC-302 no presentándose la Lactosa DCL-11. EN este análisis se utilizó un modelo cúbico especial.

DUREZA

Las tabletas deben ser resistentes a la manipulación y manejo de estas; por lo que deben tener una dureza alta para que resistan los cambios de la manipulación (emblistado y empaquetado).

TABLETAS CON LUBRICANTE (ESTEARATO DE MAGNESIO)

En la figura No 25 se muestran las gráficas a 3 diferentes fuerzas de compresión y tres diferentes porcentajes de lubricante.

A 1 Tonelada observamos que la menor dureza se dirige hacia la zona de las Lactosas y la mayor dureza se concentra en la región de la Celulosa Microcristalina.

A 1.5 Tonelada y a 2 Toneladas se observa el mismo comportamiento como a 1 Tonelada. En estos análisis estadísticos observamos que el modelo utilizado fue el cuadrático por lo mencionamos que los cuatro componentes forman mezclas binarias físicas.

TABLETAS CON PRINCIPIO ACTIVO (ACETAMINOFEN)

En la figura No 31 se muestran los resultados de los comprimidos a tres fuerzas de compresión y de tres porcentajes de principio activo.

A 1 Tonelada observamos que la menor dureza se encuentra dirigida hacia la región de la Lactosa DCL-11 y la máxima dureza se encuentra en la región de MCC-302 en mezcla con las lactosas tomando en cuenta que en este análisis el modelo utilizado fue cuadrático decimos que las mezclas entre la Celulosa y las Lactosas fueron binarias.

A 1.5 Toneladas observamos que la región de la mínima dureza se encuentra hacia la Lactosa DCL-11 en mezcla con la Lactosa DCL-21 y la máxima dureza la encontramos dirigida hacia la zona de la Celulosa MCC-302 en mayor proporción en mezcla con la Lactosa DCL-21 en menor proporción. En este análisis estadístico el modelo utilizado fue un cúbico especial por lo que decimos que se presentaron mezclas binarias y terciarias.

A 2 Toneladas la región de la mínima dureza se dirige hacia la zona de las Lactosas en cuanto a la máxima dureza se encuentra dirigida hacia la Celulosa en mayor proporción en mezcla con la Lactosa DCL-21 en menor proporción. En este análisis estadístico se utilizó un modelo cúbico especial por lo que se presentan mezcla binarias y terciarias.

FRIABILIDAD

En la figura No 21 a 1 Tonelada observamos que la máxima friabilidad se dirige hacia la zona de la Lactosa DCL-11 y la menor friabilidad se encuentra en la región donde se encuentran presentes los tres excipientes. En este análisis estadístico se utilizó un modelo cúbico especial.

A 1.5 y 2 Toneladas el análisis estadístico no fue considerado y a que no es significativo.

8.4 TABLAS DE RESPUESTAS DE LAS MEZCLAS

TABLA No 21 RESPUESTAS DEL ANGULO DE REPOSO, DENSIDAD Y VELOCIDAD DE FLUJO PARA LOS EXCIPIENTES.

RESPUESTA	PROBABILIDAD DE LOS COEFICIENTES	PROBABILIDAD DEL MODELO	R2
$\text{ANGULO DE REPOSO} = 40.0151 \cdot X1 + 60.0151 \cdot X2 + 57.0151 \cdot X3 + 15.697 \cdot X1 \cdot X2 + 25.697 \cdot X1 \cdot X3 - 22.303 \cdot X2 \cdot X3$	$X1 = 0.9999$ $X2 = 0.9999$ $X3 = 0.9999$ $X1X2 = 0.9999$ $X1X3 = 0.9999$ $X2X3 = 0.9999$	0.9999	0.9840
$\text{DENSIDAD} = 0.636561 \cdot X1 + 0.637293 \cdot X2 + 0.440626 \cdot X3 + 0.0673225 \cdot X1 \cdot X2 - 0.0593442 \cdot X1 \cdot X3$	$X1 = 0.9999$ $X2 = 0.9999$ $X3 = 0.9999$ $X1X2 = 0.9867$ $X1X3 = 0.974$	0.9893	0.9846
$\text{VELOCIDAD DE FLUJO} = 7.64 \cdot X1 + 0.433333 \cdot X2 + 0.533333 \cdot X3 + 5.32 \cdot X1 \cdot X2 - 3.74667 \cdot X1 \cdot X3 + 5.85333 \cdot X2 \cdot X3 - 23.5999 \cdot X1 \cdot X2 \cdot X3$	$X1 = 0.9999$ $X2 = 0.9999$ $X3 = 0.9999$ $X1X2 = 0.9999$ $X1X3 = 0.9999$ $X2X3 = 0.9999$ $X1X2X3 = 0.9999$	0.9999	0.9948

X1 = Proporción de Lactosa DCL-11 X2 = Proporción de Lactosa DCL-21 X3 = Proporción de Celulosa Microcristalina MCC302

TABLA No 22 RESPUESTA DE LAS TABLETAS CON LUBRICANTE.

LUBRICANTE	PROBABILIDAD DE LOS COEFICIENTES	PROBABILIDAD DEL MODELO	R2
$Y1 (1 \text{ TON}) = 3.54463 * X1 + 3.50938 * X2 +$ $3.31222 * X3 + 112.574 * X5 -$ $116.714 * X1 * X5 - 1.05076 * X2 * X3 -$ $115.75 * X2 * X5 - 113.875 * X3 * X5 +$ $2.65192 * X1 * X2 * X3$ $7.13858 * X1 * X2 * X5$	$X1 = 0.9999$ $X2 = 0.9999$ $X3 = 0.9999$ $X5 = 0.9999$ $X1X5 = 0.9593$	$X2X3 = 0.9599$ $X2X5 = 0.9578$ $X3X5 = 0.9547$ $X1X2X3 = 0.9999$ $X1X2X5 = 0.9388$	0.9691
$Y1 (1.5 \text{ TON}) = 3.335 * X1 + 3.30971 * X2 +$ $3.186 * X3 + 2.6308 * X5 -$ $0.296435 * X1 * X3 + 0.2848 * X2 * X3$	$X1 = 0.9999$ $X2 = 0.9999$ $X3 = 0.9999$ $X5 = 0.9999$ $X1X3 = 0.9941$	$X2X3 = 0.9922$	0.6567
$Y1 (2 \text{ TON}) = 3.22922 * X1 + 3.20384 * X2 +$ $3.13262 * X3 + 3.10072 * X5 -$ $0.296692 * X1 * X3 + 0.528256 * X2 * X3 -$ $2.0537 * X1 * X2 * X3 - 18.1575 * X2 * X3 * X5$	$X1 = 0.9999$ $X2 = 0.9999$ $X3 = 0.9999$ $X5 = 0.9999$ $X1X3 = 0.9928$	$X2X3 = 0.9994$ $X1X2X3 = 0.994$ $X2X3X6 = 0.9702$	0.6531
$Y2 (1 \text{ TON}) = 6.60007 * X1 + 7.2749 * X2 +$ $23.2168 * X3 + 18916.9 * X5 -$ $19611.8 * X1 * X5 - 19525.2 * X2 * X5 -$ $20117.0 * X3 * X5$	$X1 = 0.9998$ $X2 = 0.9999$ $X3 = 0.9999$ $X5 = 0.9999$ $X1X5 = 0.9991$	$X2X5 = 0.9991$ $X3X5 = 0.9993$	0.8398
$Y2 (1.5 \text{ TON}) = 10.7818 * X1 + 12.0459 * X2 +$ $30.8703 * X3 + 27395.1 * X5 -$ $28412.6 * X1 * X5 - 28300.3 * X2 * X5 -$ $29070.3 * X3 * X5$	$X1 = 0.9999$ $X2 = 0.9999$ $X3 = 0.9999$ $X5 = 0.9999$ $X1X5 = 0.9999$	$X2X5 = 0.9999$ $X3X5 = 0.9999$	0.8678
$Y2 (2 \text{ TON}) = 13.7223 * X1 + 15.6158 * X2 +$ $32.6472 * X3 + 25698.2 * X5 -$ $26725.2 * X1 * X5 - 26585.5 * X2 * X5 -$ $27313.5 * X3 * X5$	$X1 = 0.9999$ $X2 = 0.9999$ $X3 = 0.9999$ $X5 = 0.9999$ $X1X5 = 0.9896$	$X2X5 = 0.9893$ $X3X5 = 0.991$	0.6914

X1 = Proporción de Lactosa DCL-11 X2 = Proporción de Lactosa DCL-21 X3 = Proporción de Celulosa Microcristalina MCC302
X5 = Proporción de estearato de magnesio (Lubricante)
Y1 = Espesor (mm) Y2 = Dureza (Kp)

TABLA No 23 RESPUESTA DE LAS TABLETAS CON PRINCIPIO ACTIVO.

PRINCIPIO ACTIVO	PROBABILIDAD DE LOS COEFICIENTES	PROBABILIDAD DEL MODELO	R2
$Y1 (1 \text{ TON}) = 3.51963 * X1 + 3.51506 * X2 +$ $3.34945 * X3 + 4.08993 * X6 -$ $0.618153 * X2 * X3$	$X1 = 0.9999$ $X2 = 0.9999$ $X3 = 0.9999$ $X6 = 0.9999$ $X2 * X3 = 0.9995$	0.9914	0.7353
$Y1 (1.5 \text{ TON}) = 3.35005 * X1 + 3.35515 * X2 +$ $3.18925 * X3 + 3.85686 * X6 -$ $0.160847 * X1 * X3 - 0.243296 * X2 * X3 -$ $1.88391 * X1 * X2 * X3 + 1.8706 * X1 * X3 * X6$	$X1 = 0.9999$ $X2 = 0.9999$ $X3 = 0.9999$ $X6 = 0.9999$ $X1 * X3 = 0.9511$ $X2 * X3 = 0.9998$ $X1 * X2 * X3 = 0.9999$ $X1 * X3 * X6 = 0.9929$	0.9964	0.9515
$Y1 (2 \text{ TON}) = 3.2833 * X1 + 3.24205 * X2 +$ $3.09205 * X3 + 3.77815 * X6 -$ $0.320795 * X1 * X3 + 0.787204 * X2 * X3 -$ $3.47287 * X1 * X2 * X3 +$ $2.35085 * X1 * X3 * X6$ $- 6.47009 * X2 * X3 * X6$	$X1 = 0.9999$ $X2 = 0.9999$ $X3 = 0.9999$ $X6 = 0.9999$ $X1 * X3 = 0.9707$ $X2 * X3 = 0.9999$ $X1 * X2 * X3 = 0.9999$ $X1 * X3 * X6 = 0.9528$ $X2 * X3 * X6 = 0.9999$	0.9999	0.8617
$Y2 (1 \text{ TON}) = 5.13242 * X1 + 7.81409 * X2 +$ $23.0738 * X3 - 13.1802 * X6 +$ $9.0878 * X1 * X2$	$X1 = 0.9998$ $X2 = 0.9999$ $X3 = 0.9999$ $X6 = 0.9999$ $X1 * X2 = 0.9521$	0.949	0.9246
$Y2 (1.5 \text{ TON}) = 7.98985 * X1 + 12.1847 * X2 +$ $32.2297 * X3 - 10.394 * X6 -$ $27.4634 * X3 * X6 + 127.605 * X1 * X2 * X3$	$X1 = 0.9999$ $X2 = 0.9999$ $X3 = 0.9999$ $X6 = 0.9948$ $X3 * X6 = 0.9578$ $X1 * X2 * X3 = 0.9995$	0.9817	0.9504
$Y2 (2 \text{ TON}) = 12.2904 * X1 + 15.2246 * X2 +$ $35.8745 * X3 + 77.1838 * X6 -$ $125.304 * X1 * X6 - 111.931 * X2 * X6 -$ $129.115 * X3 * X6 + 190.637 * X1 * X2 * X3 +$ $106.399 * X2 * X3 * X6$	$X1 = 0.9999$ $X2 = 0.9999$ $X3 = 0.9999$ $X6 = 0.9999$ $X1 * X6 = 0.9738$ $X2 * X6 = 0.9552$ $X3 * X6 = 0.9773$ $X1 * X2 * X3 = 0.9999$ $X2 * X3 * X6 = 0.9977$	0.9996	0.9769

X1 = Proporción de Lactosa DCL-11 X2 = Proporción de Lactosa DCL-21 X3 = Proporción de Celulosa Microcristalina MCC302

X6 = Proporción de acetaminofen (Principio activo)

Y1 = Espesor (mm) Y2 = Dureza (Kp)

TABLA No 24 RESPUESTA DE LAS TABLETAS PARA EL % DE FRIABILIDAD.

FRIABILIDAD	PROBABILIDAD DE LOS COEFICIENTES	PROBABILIDAD DEL MODELO	R2
$Y3 \text{ (TON)} = 5.69183 \cdot X1 + 3.12183 \cdot X2 + 0.201825 \cdot X3 - 4.61651 \cdot X1 \cdot X2 - 9.21651 \cdot X1 \cdot X3 - 4.87651 \cdot X2 \cdot X3$	X1=0.9999 X2=0.9999 X3=0.9999 X1X2=0.9868 X1X3=0.9934 X2X3=0.9875	0.9930	0.9999

X1 = Proporción de Lactosa DCL-11
 Y3 = % Friabilidad.

X2 = Proporción de Lactosa DCL-21

X3 = Proporción de Celulosa Microcristalina MCC302

9. CONCLUSIONES

En el presente trabajo se caracterizaron, evaluaron y compararon las tres materias primas así como sus mezclas. Se estudió el efecto de dichas propiedades.

Los tres excipientes utilizados son diferentes en morfología y textura de las partículas. Por lo cual tiene influencia en el comportamiento de densidad aparente, ángulo de reposo y velocidad de flujo; al igual que la humedad también influye en dichas evaluaciones.

En estas evaluaciones reológicas se observa la lactosa DCL-11 es la que fluye mejor por su forma esférica ya que los otros excipientes su superficie es rugosa y diferentes tamaños de partícula lo cual impide una mayor velocidad de flujo, en la mezcla 4 (50% DCL-11 y 50% DCL-21) se observó que las propiedades mejoraron notoriamente con respecto a la lactosa DCL-21 sola.

La friabilidad es una evaluación de las tabletas, para conocer que tanto se fracturan o se dañan durante la manipulación. Una pérdida menor al 0.8% se considera satisfactoria, en los resultados obtenidos demuestran que las mezclas 5, 6 y 7 tienen un valor aceptable dentro de las especificaciones requeridas.

En la evaluación de las tabletas con lubricante en la respuesta de dureza podemos apreciar que las durezas más altas las impone la Celulosa Microcristalina MCC-302 seguido de las mezclas 6 y 7, en cuanto se le adicionaba lubricante la dureza disminuía, con respecto a la fuerza de compresión al aumentarla la dureza se incrementaba. En general las mezclas se ven influenciadas en la respuesta de dureza ya que al adicionar el lubricante la dureza disminuía. Concluimos que las mezclas son sensibles al lubricante.

En la evaluación de las tabletas con lubricante en la respuesta del espesor podemos apreciar que el espesor más alto las impone la Lactosa DCL-11 seguido de la mezcla 4, al agregar el lubricante el espesor va disminuyendo, con respecto a la fuerza de compresión al aumentarla el espesor disminuye. En general al añadir el lubricante en las mezclas el espesor disminuía y al incrementar la fuerza de compresión también disminuía el espesor. Concluimos que las mezclas son sensibles al lubricante.

En la evaluación de las tabletas con principio activo en la respuesta de dureza, los resultados obtenidos demuestran que la Celulosa Microcristalina presentó los valores más altos de dureza seguido de las mezclas 6 y 7, la dureza más baja la presentó la lactosa DCL-11, en cuanto se le agregó el principio activo la dureza se disminuía, con respecto a la fuerza de compresión al aumentarla la dureza se incrementaba. En general al adicionarle el principio activo a las mezclas la dureza disminuía; la celulosa microcristalina y las mezclas 6 y 7 tienen mayor capacidad de carga con respecto a las otras mezclas utilizadas y la lactosa DCL-11 tiene menor capacidad de carga.

En la evaluación de las tabletas con principio activo en la respuesta del espesor, los resultados obtenidos demuestran que la Lactosa DCL-11 se impone para obtener el espesor más alto, cuando se adicionaba el principio activo a las mezclas el espesor se incrementaba.

Se obtuvieron modelos para cada respuesta de los comprimidos, excepto para los de friabilidad a 1.5 y 2 TON donde no se obtuvo un modelo significativo; en donde se deduce que el aspecto que más influyo es la fuerza de compresión.

En conclusión al utilizar diseños experimentales podemos minimizar tiempos y costos, haciendo uso de programas estadísticos. Los diseños de mezclas tienen la ventaja de llevar a cabo menos experimentos para localizar la respuesta adecuada.

Los diseños de mezclas son una herramienta estadística en la industria farmacéutica que se pueden aplicar en el desarrollo de nuevas formulaciones o mejorar formulaciones existentes.

10. BIBLIOGRAFIA

1.- Alvarez López Marina.

Tesis de Licenciatura: "Características Reológica y Funcional de Excipientes para Compresión Directa".

Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán UNAM 1997.

2.- Amador González Enrique.

Tesis de Licenciatura. "Caracterización Física y Mecánica de Lactosa para Compresión Directa".

Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán UNAM 1995.

3.- Queb Recillas Victor Hugo.

Tesis de Licenciatura: "Desarrollo y Optimización de una formulación en Lecho Fluido de un Analgésico Antipirético en Tabletas"

Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán UNAM 1995.

4.-Pérez Alvarez Celso Francisco.

Tesis de Licenciatura. "Estudio Comparativo de dos marcas de Celulosa Microcristalina para determinar su equivalencia en Compresión Directa de Tabletas".

Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán UNAM 1997.

5.- R.C. Moreton.

"Tablet Excipient to The 2001 a Look into The Crystal Ball" Drug Development and Industrial Pharmacy 12(7) 953-968 (1986).

6.-Masilungan F.C. and Kraus K.F.

"Determination of Precompression and Compression force levels to Minimize Tablet Friability using Simplex" Drug Development and Industrial Pharmacy, 15(11), 1771-1778(1989).

7.- Vojnovic D., Moneghini M., Rubessa F.

"Optimization of granulates in a high shear mixer by Mixture Design". Drug Development and Industrial Pharmacy. 20(6), 1035-1047 (1994).

8.- Röscheisen Gabriele, C. Schmidt Peter.

"The Combination of Factorial Design and Simplex Method in the Optimization of Lubricants for Effervescent Tablets". Europa Journal Pharmacy and Biopharmacy 41(5), 1995.

9.- Renoux R. Demazieres J.A.

"Experimentally Designed Optimization of Direct Compression Tablets". Drug Development and Industrial Pharmacy 22(2), 103-109 (1996).

10.- Vojinic Dario and Chicco Daniela.

"Mixture Experimental Design Applied to Solubility Predictions". Drug Development and Industrial Pharmacy. 23(7), 639-645 (1997).

11.- Williams o, Robert, Sriwongjanya, and Barron K. Melisa.

"Compaction Properties of Microcrystalline Cellulose Using Tableting Indices. ". Drug Development and Industrial Pharmacy. 23(7), 695-704 (1997).

12.- Landin M., Gonzalez M.P., and Concheiro A.

"Comparison of two Varieties of microcrystalline Cellulose as filler-binders II. Hydrochlorothiazide Tablets". Drug Development and Industrial Pharmacy. 19(10), 1211-1220 (1993).

- 13.- Gómez Amoza J. L., and Stanley Wood N. G.
 "Relation between flow properties, compression Behavior and Mechanical characteristics of Prednisone Microcrystalline Cellulose Tablets". Drug Development and Industrial Pharmacy. 17(9), 1241-1254 (1991).
- 14.- M. Belda Petra and Mielck Jobst.
 "The Tableting Behavior of Cellactose Compared with Mixtures of Celluloses with lactoses". Europal Journal Pharmacy and Biopharmacy. 42(5), 1996.
- 16.- I. Bernabé, P. Di Martino, E. Joiris,, A-M Guyot-Hermann.
 "An Attempt at Explaining the Variability of the Compression Capacity of Lactose".66-78. (1995).
- 17.- G. Brittain Harry.
 "Physical Characterization Pharmaceutical Solids." Pharmaceutical Technology. 103-108 (1997).
- 18.- Chowhan T. Zack.
 "Functionality of Excipients: Status of Physical Test Method Chapters". Pharmaceutical Technology. 48-50 (1997).
- 19.- Blecher Louis and Mercill Alan.
 "Inactive ≠ Inert: Progress in Pharmaceutical Excipients". Pharmaceutical Technology. 50-54 (1998).
- 20.- Hwang Ruy-ching, Gemoules K. Mary, Ramlose S. Daniel and Thomasson E. Catherine.
 "A Systematic Formulation optimization Process for a Generic Pharmaceutical Tablet". Pharmaceutical Technology. 48-64 (1998).
- 21.- Porter C. Stuart, P; Versept Richard and R. Cunningham Charles.
 " Process Optimization Using Design of Experiments" Pharmaceutical Technology. 60-70 (1997).
- 22.- F. Shangraw Ralph.
 "Emerging Trends in the Use of Pharmaceutical Excipients". Pharmaceutical Technology. 36-42 (1997).
- 23.-Montgomery Douglas C.
 "Diseño y Análisis de Experimentos" Ed. Iberoamericana, México, 1991
- 24.- Carstensen Jens Thuro.
 "Solid Pharmaceuticals: Mechanical Properties and Rate Phenomena" Ed. Academic Press, New York, 1980.
- 25.- B.B. Shet. F.J. Bandelein and R.F.
 "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Vol. I" Eds. Lieberman and L. Lachman Marcel Dekker. Inc. New Yorkk 1981, pág. 109-115 y 147-164.
- 26.- H.C. Ansel y N. G. Popovich
 "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems", 5ª edition, Ed. Leo and Febinger. Pág. 159-184.
- 27.- Monedero Perales M.C. and Muñoz Ruiz M.
 "Pharmaceutical Tableting and Microstructural Properties of New Starch for Direct Compression" Drug Development and Industrial Pharmacy, 22(7), 689-695 (1996).
- 28.- Brittain Harry, Sachs Clifford.
 "Physical Characterization of Pharmaceutical Excipients: Practical Examples" Pharmaceutical Technology, Octubre, (38-52),1991.

29.-Pacheco F., Barajas Israel y Villafuerte Robles.

"Propiedades tecnológicas del Sistema de Excipientes Pharmatose 100M, HELM CEL-100" Revista Farmacéutica Mexicana de Ciencias, 28(3)1997.

30.- Zamora Ramírez Ricardo.

Tesis de Especialidad en Farmacia Industrial: "Diseño de mezclas: Una herramienta estadística en la investigación farmacéutica".

Facultad de Estudios Superiores Zaragoza UNAM 1998.

11. APENDICE

11.1 APENDICE I

EVALUACION DE MATERIAS PRIMAS

En todas las pruebas se realizarán por lo menos tres veces para cada materia.

HUMEDAD: Es el índice entre masa y volumen de una sustancia, en g.cm^{-3} o lb. Ft^{-3} . Como las partículas o gránulos pueden tener poros abiertos o estrechos, y superficies agrietadas o con fisuras, gran atención es puesta para expresar la densidad de la partícula.

DENSIDAD VERDADERA = La masa de una partícula dividida por el volumen de la partícula excluyendo los poros abiertos pero incluyendo los poros estrechos.

DENSIDAD COMPACTADA = La masa de una partícula dividida por el volumen de las partículas incluyendo poros estrechos y abiertos.

VELOCIDAD DE FLUJO: La fluidez es definida como la facilidad de flujo y con relación al cambio de posición mutua de partículas individuales formando al lecho de polvos. La fluidez del polvo es fuertemente relacionada a las propiedades físicas, tales como la fuerza de fricción y fuerza cohesiva. El comportamiento dinámico parece ser determinado básicamente por fuerzas interparticulares y estructura de empaquetamiento.

ANGULO DE REPOSO: El ángulo de reposo es definido como el ángulo desde el plano horizontal a la superficie libre de una pila de polvos bajo el campo gravitacional. El ángulo de reposo o ángulo de deslizamiento, es una medición relativa de la fricción entre partículas de polvo, pero es también una medición para muchas partículas en mayor parte, de la cohesividad de finas partículas, también se ve afectado por el tamaño de partícula.

EL MICROSCOPIO DE BARRIDO ELECTRONICO: Analiza la forma y superficie además ha proporcionado un buen camino para conocer, entender y conceptualizar la función de los excipientes para compresión directa, junto con perfiles de compresibilidad y perfiles de desintegración / disolución de diversos materiales, ayuda a ilustrar las ventajas y desventajas.

EVALUACIONES A COMPRIMIDOS

DIAMETRO Y ESPESOR: Se medirá el espesor y el diámetro a 10 tabletas de cada lote utilizando para ello un micrómetro digital Mitutoyo Modelo IDS-1021EB.

DUREZA: La dureza será evaluada al menos a 10 tabletas por lote como la resistencia de la ruptura. La determinación se realizará en un durómetro Vankel VK200. Las unidades son Kiloponds (Kp).

FRIABILIDAD: La friabilidad será evaluada empleando un fragilizador de tabletas convencional Maya S.A. Las condiciones de operación serán de 25 r.p.m. durante 10 min. Se calculará el porcentaje de friabilidad de acuerdo a la fórmula:

$$\% \text{ friabilidad} = [(M_i - M_f) / M] * 100$$

Donde M_i = Masa inicial y M_f = Masa final.

11.2 APENDICE II

CINETICA DE CONSOLIDACION.

No de Golpes	VOLUMEN (ml)						
	MEZCLA 1	MEZCLA 2	MEZCLA 3	MEZCLA 4	MEZCLA 5	MEZCLA 6	MEZCLA 7
0	86	85.33	95.33	100	100	100	100
5	80	79	90	92	90.3	91.3	91.7
10	78	76	86	88	88.7	87.3	87.7
15	77	74	83	85	86	83.7	83.7
20	77	72	81	84	83.7	80.7	80.7
30	76	69	79	83	81.7	77.3	79.7
40	76	68	76	83	80.7	76.3	78.7
50	76	67	74	83	80.7	75.3	77.3
100	75	66	72	81	79.7	73.7	76.3
150	75	65	71	81	79.7	72.7	75.7
200	74	65	70	81	79.3	72.7	75
300	74	65	70	81	79.3	72.3	75
400	74	65	70	81	79.3	72.3	75
500	74	65	70	81	79.3	72.3	75

DENSIDAD VS No DE GOLPES

NO DE GOLPES	DENSIDAD						
	MEZCLA 1	MEZCLA 2	MEZCLA 3	MEZCLA 4	MEZCLA 5	MEZCLA 6	MEZCLA 7
0	0.64	0.64	0.443	0.65262	0.5266	0.5361	0.5771
5	0.6811	0.6904	0.47	0.7159	0.5746	0.5872	0.6293
10	0.6985	0.7146	0.49	0.7376	0.5984	0.6141	0.658
15	0.7045	0.7403	0.5096	0.7751	0.6171	0.6405	0.6894
20	0.7137	0.7576	0.5211	0.7875	0.6294	0.6643	0.7151
30	0.7146	0.7904	0.5377	0.7907	0.6448	0.6935	0.724
40	0.7199	0.802	0.559	0.7971	0.6529	0.7026	0.7332
50	0.7199	0.814	0.5742	0.7971	0.6529	0.7119	0.7465
100	0.7263	0.8263	0.5847	0.8068	0.6557	0.7274	0.7563
150	0.729	0.839	0.5929	0.8102	0.6557	0.7374	0.7623
200	0.7338	0.839	0.5929	0.8102	0.6638	0.7374	0.7694
300	0.7354	0.839	0.6014	0.8102	0.6638	0.7415	0.7694
400	0.7354	0.839	0.6014	0.8102	0.6638	0.7415	0.7694
500	0.7354	0.839	0.6014	0.8102	0.6638	0.7415	0.7694

CINETICA DE CONSOLIDACION DE LA MEZCLA 1

No de Golpes	Densidad	Df - Do	ln (Df - Do)
0	0.64	0.0954	-2.349
5	0.6811	0.0543	-2.9126
10	0.6985	0.0369	-3.2986
15	0.7045	0.0309	-3.4759
20	0.7137	0.0217	-3.8289
30	0.7146	0.0208	-3.8712
40	0.7199	0.0155	-4.1647
50	0.7199	0.0155	-4.1647
100	0.7263	0.0091	-4.6995
150	0.729	0.0064	-5.0514
200	0.7338	0.0016	-6.4377
300	0.7354	0	*
400	0.7354	0	*
500	0.7354	0	*

Ecuación de Kuno = $Df - Di = (Df - Di) e^{-Kn}$

R2 = 0.8885

m = -0.0159

b = -3.1275

0.0039

Ec. De Kuno = $(0.7354 - 0.64) e^{-0.0159n}$

CINETICA DE CONSOLIDACION DE LA MEZCLA 2

No de Golpes	Densidad	Df - Do	ln (Df - Do)
0	0.64	0.199	-1.6144
5	0.6904	0.1486	-1.9065
10	0.7146	0.1244	-2.0842
15	0.7403	0.0987	-2.3157
20	0.7576	0.0814	-2.5084
30	0.7904	0.0486	-3.0241
40	0.802	0.037	-3.2968
50	0.814	0.025	-3.6889
100	0.8263	0.0127	-4.3662
150	0.839	0	*
200	0.839	0	*
300	0.839	0	*
400	0.839	0	*
500	0.839	0	*

Ecuación de Kuno = $Df - Di = (Df - Di) e^{-Kn}$

R2 = 0.9194

m = -0.0281

b = -1.9138

Ec. De Kuno = $(0.839 - 0.64) e^{-0.0281n}$ 0.0120

CINETICA DE CONSOLIDACION DE LA MEZCLA 3

NodeGolpes	Densidad	Df - Do	ln (Df - Do)
0	0.443	0.1584	-1.8428
5	0.47	0.1314	-2.03
10	0.49	0.1114	-2.195
15	0.5096	0.0918	-2.3885
20	0.5211	0.0803	-2.5224
30	0.5377	0.0637	-2.7541
40	0.559	0.0424	-3.1614
50	0.5742	0.0272	-3.6057
100	0.5847	0.0167	-4.0943
150	0.5929	0.0085	-4.7714
200	0.5929	0.0085	-4.7714
300	0.6014	0	*
400	0.6014	0	*
500	0.6014	0	*

Ecuación de Kuno = $Df - Di = (Df - Di) e^{-Kn}$

$R^2 = 0.8954$

$m = -0.0153$

$b = -2.2403$

0.0074

Ec. De Kuno = $(0.6014 - 0.443) e^{-0.0153n}$

CINETICA DE CONSOLIDACION DE LA MEZCLA 4

NodeGolpes	Densidad	Df - Do	ln (Df - Do)
0	0.65262	0.1539	-1.8712
5	0.7159	0.0943	-2.3613
10	0.7376	0.0726	2.6223
15	0.7751	0.0351	-3.3486
20	0.7875	0.0227	3.7869
30	0.7907	0.0195	3.9356
40	0.7971	0.0131	-4.3351
50	0.7971	0.0131	-4.3351
100	0.8068	0.0037	-5.6838
150	0.8102	0*	
200	0.8102	0*	
300	0.8102	0*	
400	0.8102	0*	
500	0.8102	0*	

Ecuación de Kuno = $Df - Di = (Df - Di) e^{-Kn}$

$R^2 = 0.8717$

$m = -0.0356$

$b = -2.5192$

0.0045

Ec. De Kuno = $(0.8102 - 0.65262) e^{-0.0356n}$

CINETICA DE CONSOLIDACION DE LA MEZCLA 5

NodeGolpes	Densidad	Df - Do	ln (Df - Do)
0	0.5266	0.1372	-1.986
5	0.5746	0.0892	-2.4169
10	0.5984	0.0654	-2.7272
15	0.6171	0.0467	-3.064
20	0.6294	0.0344	-3.3697
30	0.6448	0.019	-3.9633
40	0.6529	0.0109	-4.5129
50	0.6529	0.0109	-4.5129
100	0.6557	0.0082	-4.8077
150	0.6557	0.0082	-4.8077
200	0.6638	0 *	
300	0.6638	0 *	
400	0.6638	0 *	
500	0.6638	0 *	

Ecuación de Kuno = $Df - Di = (Df - Di) e^{-Kn}$

R2 = 0.6426

m = -0.0175

b = -2.8819

0.0110

Ec. De Kuno = $(0.6638 - 0.5266) e^{-0.0175n}$

CINETICA DE CONSOLIDACION DE LA MEZCLA 6

NodeGolpes	Densidad	Df - Do	ln (Df - Do)
0	0.5361	0.2054	-1.5829
5	0.5872	0.1543	-1.869
10	0.6141	0.1274	-2.0606
15	0.6405	0.1009	-2.2929
20	0.6643	0.0772	-2.5616
30	0.6935	0.0479	-3.037
40	0.7026	0.0388	-3.247
50	0.7119	0.0296	-3.5207
100	0.7274	0.0141	-4.2632
150	0.7374	0.0041	-5.5022
200	0.7374	0.0041	-5.5022
300	0.7415	0 *	
400	0.7415	0 *	
500	0.7415	0 *	

Ecuación de Kuno = $Df - Di = (Df - Di) e^{-Kn}$

R2 = 0.9251

m = -0.0200

b = -2.0930

0.0102

Ec. De Kuno = $(0.7415 - 0.5361) e^{-0.02n}$

CINETICA DE CONSOLIDACION DE LA MEZCLA 7

NodeGolpes	Densidad	Df - Do	ln (Df - Do)
0	0.5771	0.1923	-1.6486
5	0.6293	0.1401	-1.9652
10	0.658	0.1114	-2.1944
15	0.6894	0.08	-2.5254
20	0.7151	0.0543	-2.9128
30	0.724	0.0454	-3.0917
40	0.7332	0.0362	-3.3181
50	0.7465	0.0229	-3.7756
100	0.7563	0.01312	-4.3334
150	0.7623	0.0071	-4.9444
200	0.7694	0*	
300	0.7694	0*	
400	0.7694	0*	
500	0.7694	0*	

Ecuación de Kuno = $Df - Di = (Df - Di) e^{-Kn}$

R2 = 0.8863

m = -0.0207

b = -2.2000

0.0086

Ec. De Kuno = $(0.7694 - 0.5771) e^{-0.0207n}$

11.3 APENDICE III

Resumen de Análisis de DENSIDAD

Modelo completo estimados para DENSIDAD

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Mean	6.86858	1	6.86858		
Linear	0.106173	2	0.0530867	374.66	0.0000
Quadratic	0.00131411	3	0.000438038	5.31	0.0107
Special Cubic	0.0000363625	1	0.0000363625	0.42	0.5254
Error	0.0012	14	0.0000857143		
Total	6.9773	21			

Resultados de los Modelos completos

Modelo	SE	R-Squared	Adj. R-Squared
Linear	0.0119035	97.65	97.39
Quadratic	0.00907878	98.86	98.48
Special Cubic	0.0092582	98.90	98.42

ANOVA para DENSIDAD

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Quadratic Model	0.107381	4	0.0268453	319.88	0.0000
Total error	0.00134278	16	0.0000839236		
Total (corr.)	0.108724	20			

$$r^2 = 98.765 \%$$

$$r^2 \text{ (adjusted for d.f.)} = 98.4562 \%$$

Standard Error of Est. = 0.00916098

Mean absolute error = 0.00598126

Durbin-Watson statistic = 2.24027

Resultados del Modelo ajustado Cuadrático para DENSIDAD

Parameter	Standard		T	P-Value
	Estimate	Error		
A:X1	0.636561	0.00526612		
B:X2	0.637293	0.00481709		
C:X3	0.440626	0.00481709		
AB	0.0673225	0.0241943	2.78258	0.0133
AC	-0.0593442	0.0241943	-2.45282	0.0260

ESTA TESIS NO SALE DE LA BIBLIOTECA

Resumen de Análisis de ANGULO DE REPOSO

Modelo completo estimados para Angulo de Reposo

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Mean	59733.3	1	59733.3		
Linear	511.6	2	255.8	21.21	0.0000
Quadratic	208.309	3	69.4364	118.93	0.0000
Special Cubic	0.0908955	1	0.0908955	0.15	0.7073
Error	8.66667	14	0.619048		
Total	60462.0	21			

Resultados de los Modelos completos

Model	SE	R-Squared	Adj. R-Squared
Linear	3.47264	70.21	66.90
Quadratic	0.764093	98.80	98.40
Special Cubic	0.786796	98.81	98.30

ANOVA para ANGULO

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Quadratic Model	719.909	5	143.982	246.61	0.0000
Total error	8.75753	15	0.583835		
Total (corr.)	728.667	20			

$r^2 = 98.7981 \%$

r^2 (adjusted for d.f.) = 98.3975 %

Standard Error of Est. = 0.764091

Mean absolute error = 0.464641

Durbin-Watson statistic = 2.56218

Resultados del Modelo ajustado Cuadrático para ANGULO

Parameter	Standard		T	P-Value
	Estimate	Error		
A:X1	40.0151	0.439474		
B:X2	60.0151	0.439474		
C:X3	57.0151	0.439474		
AB	15.697	2.02014	7.77029	0.0000
AC	25.697	2.02014	12.7205	0.0000
BC	-22.303	2.02014	-11.0403	0.0000

Resumen de Análisis de VELOCIDAD DE FLUJO

Modelo completo estimados para VELOCIDAD

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Mean	205.359	1	205.359		
Linear	111.776	2	55.8882	89.55	0.0000
Quadratic	9.37976	3	3.12659	25.29	0.0000
Special Cubic	1.40648	1	1.40648	43.95	0.0000
Error	0.448067	14	0.0320048		
Total	328.37	21			

Resultados de los Modelos completos

Model	SE	R-Squared	Adj. R-Squared
Linear	0.790018	90.87	89.85
Quadratic	0.351619	98.49	97.99
Special Cubic	0.178899	99.64	99.48

ANOVA para VELOCIDAD

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Special Cubic Model	122.563	6	20.4271	638.25	0.0000
Total error	0.448067	14	0.0320048		
Total (corr.)	123.011	20			

$r^2 = 99.6357\%$

r^2 (adjusted for d.f.) = 99.4796 %

Standard Error of Est. = 0.178899

Mean absolute error = 0.105397

Durbin-Watson statistic = 2.63775

Resultados del Modelo ajustado cúbico especial para VELOCIDAD

Parameter	Standard		T	P-Value
	Estimate	Error		
A:X1	7.64	0.103287		
B:X2	0.433333	0.103287		
C:X3	0.533333	0.103287		
AB	5.32	0.506002	10.5138	0.0000
AC	-3.74667	0.506002	-7.40445	0.0000
BC	5.85333	0.506002	11.5678	0.0000
ABC	-23.5999	3.56005	-6.62911	0.0000

Resumen de Análisis de FRIABILIDAD A 1 TON

Modelo completo estimados para FRIABILIDAD1

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Mean	29.1312	1	29.1312		
Linear	19.3382	2	9.66912	6.71	0.0527
Quadratic	5.7613	3	1.92043	4183.48	0.0112
Special Cubic	0.000459052	1	0.000459052		
Error	5.09868E-15	0	0		
Total	54.2312	7			

Resultados de los Modelos completos

Model	SE	R-Squared	Adj. R-Squared
Linear	1.20018	77.04	65.57
Quadratic	0.0214255	100.00	99.99
Special Cubic		100.00	0.0

ANOVA for FRIABILIDAD1

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Quadratic Model	25.0996	5	5.01991	11405.18	0.0070
Total error	0.000440143	1	0.000440143		
Total (corr.)	25.1	6			

$r^2 = 99.9982\%$

r^2 (adjusted for d.f.) = 99.9895 %

Standard Error of Est. = 0.0209796

Mean absolute error = 0.00626021

Durbin-Watson statistic = 1.46969

Resultados del Modelo ajustado Cuadrático para FRIABILIDAD1

Parameter	Standard		Statistic	P-Value
	Estimate	Error		
A:X1	5.69183	0.0209		
B:X2	3.12183	0.0209		
C:X3	0.201825	0.0209		
AB	-4.61651	0.0960736	-48.0519	0.0132
AC	-9.21651	0.0960736	-95.9318	0.0066
BC	-4.87651	0.0960736	-50.7581	0.0125

Resumen de Análisis de FRIABILIDAD A 1.5 TON

Modelo completo estimados para FRIABILIDAD1.5

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Mean	12.8657	1	12.8657		
Linear	8.05988	2	4.02994	6.15	0.0602
Quadratic	2.47821	3	0.826071	5.81	0.2899
Special Cubic	0.142283	1	0.142283		
Error	6.68909E-15	0	0		
Total	23.5461	7			

Resultados de los Modelos completos

Model	SE	R-Squared	Adj. R-Squared
Linear	0.809397	75.46	63.20
Quadratic	0.377204	98.67	92.01
Special Cubic		100.00	0.00

Resumen de Análisis de FRIABILIDAD A 2 TON

Modelo completo estimados para FRIABILIDAD2

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Mean	8.64691	1	8.64691		
Linear	5.74856	2	2.87428	5.81	0.0655
Quadratic	1.87292	3	0.624307	5.95	0.2867
Special Cubic	0.105009	1	0.105009		
Error	-1.06859E-15	0	0		
Total	16.3734	7			

Resultados de los Modelos completos

Model	SE	R-Squared	Adj. R-Squared
Linear	0.703195	74.40	61.60
Quadratic	0.324052	98.64	91.85
Special Cubic		100.00	0.00

Resumen de Análisis de **ESPEJOR A 1TON PARA TABLETAS CON PRINCIPIO ACTIVO**

Modelo completo estimados para **ESPEJOR1**

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Mean	344.331	1	344.331		
Linear	0.180623	3	0.0602078	12.70	0.0000
Quadratic	0.0660698	6	0.0110116	4.15	0.0086
Special Cubic	0.0201508	4	0.0050377	2.56	0.0850
Error	0.0275667	14	0.00196905		
Total	344.626	28			

Resultados de los Modelos completos

Model	SE	R-Squared	Adj. R-Squared
Linear	0.0688559	61.35	56.52
Quadratic	0.0514876	83.79	75.69
Special Cubic	0.0443739	90.64	81.94

ANOVA for **ESPEJOR1**

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Quadratic Model	0.228039	4	0.0570096	19.76	0.0000
Total error	0.0663721	23	0.00288574		
Total (corr.)	0.294411	27			

$r^2 = 77.4559\%$

r^2 (adjusted for d.f.) = 73.5352 %

Standard Error of Est. = 0.0537191

Mean absolute error = 0.0350793

Durbin-Watson statistic = 1.89224

Resultados del Modelo ajustado Cuadrático para **ESPEJOR1**

Parameter	Standard		T	P-Value
	Estimate	Error		
A:X1	3.51963	0.0287825		
B:X2	3.51506	0.0313183		
C:X3	3.34945	0.0313183		
D:X6	4.08993	0.122425		
BC	-0.618153	0.152515	-4.05305	0.0005

Resumen de Análisis de ESPESOR A 1.5TON PARA TABLETAS CON PRINCIPIO ACTIVO

Modelo completo estimados para ESPESOR1.5

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Mean	313.293	1	313.293		
Linear	0.152025	3	0.050675	39.39	0.0000
Quadratic	0.0152374	6	0.00253956	2.92	0.0360
Special Cubic	0.0101593	4	0.00253982	6.49	0.0036
Error	0.00547831	14	0.000391308		
Total	313.476	28			

Resultados de los Modelos completos

Model	SE	R-Squared	Adj. R-Squared
Linear	0.0358672	83.12	81.01
Quadratic	0.0294746	91.45	87.18
Special Cubic	0.0197815	97.00	94.22

ANOVA for ESPESOR1.5

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Special Cubic Model	0.176328	7	0.0251898	76.66	0.0000
Total error	0.00657151	20	0.000328576		
Total (corr.)	0.1829	27			

$r^2 = 96.407\%$

r^2 (adjusted for d.f.) = 95.1495 %

Standard Error of Est. = 0.0181267

Mean absolute error = 0.0115251

Durbin-Watson statistic = 2.55078

Resultados del Modelo ajustado cúbico especial para ESPESOR1.5

Parameter	Standard		T	P-Value
	Estimate	Error		
A:X1	3.35005	0.0108713		
B:X2	3.35515	0.010979		
C:X3	3.18925	0.0117278		
D:X6	3.85686	0.0475439		
AC	-0.160847	0.0767184	-2.09659	0.0489
BC	-0.243296	0.0543795	-4.47404	0.0002
ABC	-1.88391	0.396202	-4.75493	0.0001
ACD	1.8706	0.623457	3.00037	0.0071

Resumen de Análisis de **ESPESOR A 2 TON PARA TABLETAS CON PRINCIPIO ACTIVO**

Modelo completo estimados para **ESPESOR2**

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Mean	297.442	1	297.442		
Linear	0.103326	3	0.0344419	8.52	0.0005
Quadratic	0.0208113	6	0.00346855	0.82	0.5696
Special Cubic	0.0613892	4	0.0153473	14.46	0.0001
Error	0.0148594	14	0.00106139		
Total	297.643	28			

Resultados de los Modelos completos

Model	SE	R-Squared	Adj. R-Squared
Linear	0.0635937	51.56	45.51
Quadratic	0.0650848	61.95	42.92
Special Cubic	0.0325789	92.58	85.70

ANOVA for **ESPESOR2**

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Special Cubic Model	0.180889	8	0.0226112	22.04	0.0000
Total error	0.0194965	19	0.00102613		
Total (corr.)	0.200386	27			

$r^2 = 90.2705\%$

r^2 (adjusted for d.f.) = 86.1739 %

Standard Error of Est. = 0.0320333

Mean absolute error = 0.0182134

Durbin-Watson statistic = 2.54557

Resultados del Modelo ajustado cúbico especial para **ESPESOR2**

Parameter	Standard		T	P-Value
	Estimate	Error		
A:X1	3.2833	0.0199897		
B:X2	3.24205	0.0199897		
C:X3	3.09205	0.0212854		
D:X6	3.77815	0.0957516		
AC	-0.320795	0.136056	-2.35782	0.0293
BC	0.787204	0.136056	5.7859	0.0000
ABC	-3.47287	0.70039	-4.95847	0.0001
ACD	2.35085	1.10798	2.12174	0.0472
BCD	-6.47009	1.10798	-5.83953	0.0000

Resumen de Análisis de DUREZA A 1TON PARA TABLETAS CON PRINCIPIO ACTIVO

Modelo completo estimados para DUREZA I

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Mean	2551.0	1	2551.0		
Linear	776.567	3	258.856	96.72	0.0000
Quadratic	30.1027	6	5.01711	2.65	0.0510
Special Cubic	14.5431	4	3.63578	2.60	0.0816
Error	19.5842	14	1.39887		
Total	3391.79	28			

Resultados de los Modelos completos

Model	SE	R-Squared	Adj. R-Squared
Linear	1.63593	92.36	91.41
Quadratic	1.37694	95.94	93.91
Special Cubic	1.18274	97.67	95.51

ANOVA for DUREZA I

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Quadratic Model	786.813	4	196.703	83.81	0.0000
Total error	53.9842	23	2.34714		
Total (corr.)	840.797	27			

$$r^2 = 93.5794 \%$$

$$r^2 \text{ (adjusted for d.f.)} = 92.4628 \%$$

$$\text{Standard Error of Est.} = 1.53204$$

$$\text{Mean absolute error} = 1.05925$$

$$\text{Durbin-Watson statistic} = 1.16728$$

Resultados del Modelo ajustado Cuadrático para DUREZA I

Parameter	Standard		T	P-Value
	Estimate	Error		
A:X1	5.13242	0.893179		
B:X2	7.81409	0.893179		
C:X3	23.0738	0.820861		
D:X6	-13.1802	3.4915		
AB	9.0878	4.34965	2.08932	0.0479

Resumen de Análisis de DUREZA A 1.5 TON PARA TABLETAS CON PRINCIPIO ACTIVO

Modelo completo estimados para DUREZA1.5

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Mean	5449.99	1	5449.99		
Linear	1237.96	3	412.652	92.23	0.0000
Quadratic	53.4767	6	8.91278	2.98	0.0337
Special Cubic	29.6127	4	7.40318	4.27	0.0183
Error	24.2878	14	1.73484		
Total	6795.32	28			

Resultados de los Modelos completos

Model	SE	R-Squared	Adj. R-Squared
Linear	2.11519	92.02	91.02
Quadratic	1.73045	95.99	93.99
Special Cubic	1.31713	98.19	96.52

ANOVA for DUREZA1.5

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Special Cubic Model	1291.01	5	258.202	104.56	0.0000
Total error	54.325	22	2.46932		
Total (corr.)	1345.33	27			

$r^2 = 95.962\%$

r^2 (adjusted for d.f.) = 95.0442 %

Standard Error of Est. = 1.57141

Mean absolute error = 1.15152

Durbin-Watson statistic = 1.59062

Resultados del Modelo ajustado cúbico especial para DUREZA1.5

Parameter	Standard		T	P-Value
	Estimate	Error		
A:X1	7.98985	0.949491		
B:X2	12.1847	0.949491		
C:X3	32.2297	1.217		
D:X6	-10.394	4.96853		
CD	-27.4634	12.732	-2.15704	0.0422
ABC	127.605	31.1083	4.10195	0.0005

Resumen de Análisis de DUREZA A 2 TON PARA TABLETAS CON PRINCIPIO ACTIVO

Modelo completo estimados para DUREZA2

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Mean	8155.36	1	8155.36		
Linear	1539.38	3	513.127	72.51	0.0000
Quadratic	90.2717	6	15.0453	3.40	0.0201
Special Cubic	59.5545	4	14.8886	10.42	0.0004
Error	20.0019	14	1.42871		
Total	9864.57	28			

Resultados de los Modelos completos

Model	SE	R-Squared	Adj. R-Squared
Linear	2.66011	90.06	88.82
Quadratic	2.10233	95.35	93.02
Special Cubic	1.19528	98.83	97.74

ANOVA for DUREZA2

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Special Cubic Model	1681.45	8	210.181	143.85	0.0000
Total error	27.7616	19	1.46114		
Total (corr.)	1709.21	27			

$r^2 = 98.3758 \%$

r^2 (adjusted for d.f.) = 97.6919 %

Standard Error of Est. = 1.20878

Mean absolute error = 0.799498

Durbin-Watson statistic = 1.66051

Resultados del Modelo ajustado cúbico especial para DUREZA2

Parameter	Standard		T	P-Value
	Estimate	Error		
A:X1	12.2904	0.947569		
B:X2	15.2246	0.947322		
C:X3	35.8745	0.947322		
D:X6	77.1838	41.903		
AD	-125.304	51.981	-2.41058	0.0262
BD	-111.931	52.09	-2.14879	0.0448
CD	-129.115	52.09	-2.47869	0.0227
ABC	190.637	24.4475	7.79781	0.0000
BCD	106.399	30.2952	3.51208	0.0023

Resumen de Análisis de **ESPEJOR A 1.5 TON PARA TABLETAS CON LUBRICANTE**

Modelo completo estimados para **ESPEJOR1.5**

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Mean	299.205	1	299.205		
Linear	0.0651048	3	0.0217016	7.36	0.0012
Quadratic	0.0382566	6	0.00637609	3.53	0.0173
Special Cubic	0.011638	4	0.00290949	1.95	0.1576
Error	0.0208685	14	0.00149061		
Total	299.341	28			

Resultados de los Modelos completos

Model	SE	R-Squared	Adj. R-Squared
Linear	0.0542997	47.92	41.41
Quadratic	0.042496	76.07	64.11
Special Cubic	0.0386084	84.64	70.38

ANOVA for **ESPEJOR1.5**

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Quadratic Model	0.0978679	5	0.0195736	11.33	0.0000
Total error	0.038	22	0.00172727		
Total (corr.)	0.135868	27			

$r^2 = 72.0316 \%$

r^2 (adjusted for d.f.) = 65.6752 %

Standard Error of Est. = 0.0415605

Mean absolute error = 0.0286372

Durbin-Watson statistic = 2.12325

Resultados del Modelo ajustado Cuadrático para **ESPEJOR1.5**

Parameter	Standard		T	P-Value
	Estimate	Error		
A:X1	3.335	0.0206372		
B:X2	3.30971	0.0206372		
C:X3	3.186	0.0223261		
D:X5	2.6308	0.682027		
AC	-0.296435	0.0971982	-3.0498	0.0059
BC	0.2848	0.0971982	2.9301	0.0078

Resumen de Análisis de **ESPESOR A 2 TON PARA TABLETAS CON LUBRICANTE**

Modelo completo estimados para **ESPESOR2**

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Mean	282.893	1	282.893		
Linear	0.028594	3	0.00953135	2.36	0.0967
Quadratic	0.046907	6	0.00781783	2.81	0.0413
Special Cubic	0.0253456	4	0.00633641	3.59	0.0324
Error	0.0246962	14	0.00176401		
Total	283.018	28			

Resultados de los Modelos completos

Model	SE	R-Squared	Adj. R-Squared
Linear	0.0635573	22.78	13.12
Quadratic	0.0527267	60.14	40.21
Special Cubic	0.0420001	80.33	62.06

ANOVA for **ESPESOR2**

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Special Cubic Model	0.0932856	7	0.0133265	8.26	0.0001
Total error	0.0322573	20	0.00161286		
Total (corr.)	0.125543	27			

$r^2 = 74.3058 \%$.

r^2 (adjusted for d.f.) = 65.3128 %

Standard Error of Est. = 0.0401605

Mean absolute error = 0.0239478

Durbin-Watson statistic = 2.06968

Resultados del Modelo ajustado cúbico especial para **ESPESOR2**

Parameter	Standard T		Statistic	P-Value
	Estimate	Error		
A:X1	3.22922	0.0204383		
B:X2	3.20384	0.020413		
C:X3	3.13262	0.022053		
D:X5	3.10072	0.760373		
AC	-0.296692	0.0991756	-2.99158	0.0072
BC	0.528256	0.129459	4.08047	0.0006
ABC	-2.0537	0.669043	-3.06962	0.0060
BCD	-18.1575	7.7593	-2.34009	0.0298

Resumen de Análisis de **ESPESOR A 1 TON PARA TABLETAS CON LUBRICANTE**

Estimated Full Model Effects for **ESPESOR1**

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Mean	319.545	1	319.545		
Linear	0.259502	3	0.0865007	10.02	0.0002
Quadratic	0.17823	6	0.029705	18.51	0.0000
Special Cubic	0.0211759	4	0.00529397	9.62	0.0006
Error	0.00770291	14	0.000550208		
Total	320.012	28			

Resultados de los Modelos completos

Model	SE	R-Squared	Adj. R-Squared
Linear	0.0928952	55.61	50.07
Quadratic	0.0400547	93.81	90.72
Special Cubic	0.0234565	98.35	96.82

ANOVA for **ESPESOR1**

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Special Cubic Model	0.457007	9	0.0507786	95.17	0.0000
Total error	0.00960373	18	0.000533541		
Total (corr.)	0.466611	27			

$r^2 = 97.9418\%$

r^2 (adjusted for d.f.) = 96.9127%

Standard Error of Est. = 0.0230985

Mean absolute error = 0.0137897

Durbin-Watson statistic = 2.00496

Resultados del Modelo ajustado cúbico especial para **ESPESOR1**

Parameter	Standard		T	Statistic	P-Value
	Estimate	Error			
A:X1	3.54463	0.0146742			
B:X2	3.50938	0.0151973			
C:X3	3.31222	0.0151972			
D:X5	112.574	51.2406			
AD	-116.714	52.9345	-2.20487	0.0407	
BC	-1.05076	0.0567183	-18.5259	0.0000	
BD	-115.75	52.9345	-2.18667	0.0422	
CD	-113.875	52.933	-2.15131	0.0453	
ABC	2.65192	0.373594	7.09839	0.0000	
ABD	7.13858	3.5746	1.99703	0.0612	

Resumen de Análisis de DUREZA A 1 TON PARA TABLETAS CON LUBRICANTE

Modelo completo estimados para DUREZA1

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Mean	1747.64	1	1747.64		
Linear	516.257	3	172.086	13.61	0.0000
Quadratic	230.737	6	38.4562	9.53	0.0001
Special Cubic	20.2929	4	5.07323	1.36	0.2985
Error	52.376	14	3.74114		
Total	2567.3	28			

Resultados de los Modelos completos

Model	SE	R-Squared	Adj. R-Squared
Linear	3.55555	62.98	58.36
Quadratic	2.00927	91.13	86.70
Special Cubic	1.9342	93.61	87.68

ANOVA for DUREZA1

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Quadratic Model	717.53	6	119.588	24.59	0.0000
Total error	102.133	21	4.86347		
Total (corr.)	819.663	27			

$r^2 = 87.5397\%$

r^2 (adjusted for d.f.) = 83.9796 %

Standard Error of Est. = 2.20533

Mean absolute error = 1.39415

Durbin-Watson statistic = 1.65266

Resultados del Modelo ajustado Cuadrático para DUREZA1

Parameter	Standard	T	Statistic	P-Value
	Estimate	Error		
A:X1	6.60007	1.38241		
B:X2	7.2749	1.38241		
C:X3	23.2168	1.38241		
D:X5	18916.9	4892.17		
AD	-19611.8	5053.76	-3.88063	0.0009
BD	-19525.2	5053.76	-3.8635	0.0009
CD	-20117.0	5053.76	-3.9806	0.0007

Resumen de Análisis de DUREZA A 1.5 TON PARA TABLETAS CON LUBRICANTE

Modelo completo estimados para DUREZA1.5

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Mean	3725.81	1	3725.81		
Linear	785.9	3	261.967	12.49	0.0000
Quadratic	391.809	6	65.3015	10.54	0.0000
Special Cubic	22.5622	4	5.64054	0.89	0.4963
Error	88.9166	14	6.35119		
Total	5014.99	28			

Resultados de los Modelos completos

Model	SE	R-Squared	Adj. R-Squared
Linear	4.57934	60.96	56.08
Quadratic	2.48863	91.35	87.03
Special Cubic	2.52016	93.10	86.70

ANOVA for DUREZA1.5

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Quadratic Model	1156.59	6	192.765	30.53	0.0000
Total error	132.597	21	6.31416		
Total (corr.)	1289.19	27			

$r^2 = 89.7147\%$

r^2 (adjusted for d.f.) = 86.776 %

Standard Error of Est. = 2.5128

Mean absolute error = 1.7896

Durbin-Watson statistic = 2.03916

Resultados del Modelo ajustado Cuadrático para DUREZA1.5

Parameter	Standard		T	Statistic	P-Value
	Estimate	Error			
A:X1	10.7818	1.57515			
B:X2	12.0459	1.57515			
C:X3	30.8703	1.57515			
D:X5	27395.1	5574.25			
AD	-28412.6	5758.37	-4.93415		0.0001
BD	-28300.3	5758.37	-4.91464		0.0001
CD	-29070.3	5758.37	-5.04835		0.0001

Resumen de Análisis de DUREZA A 2 TON PARA TABLETAS CON LUBRICANTE

Modelo completo estimados para DUREZA2

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Mean	5552.31	1	5552.31		
Linear	817.507	3	272.502	9.57	0.0002
Quadratic	353.469	6	58.9115	3.22	0.0251
Special Cubic	20.0891	4	5.02228	0.23	0.9187
Error	309.583	14	22.1131		
Total	7052.96	28			

Resultados de los Modelos completos

Model	SE	R-Squared	Adj. R-Squared
Linear	5.33519	54.48	48.79
Quadratic	4.27962	78.03	67.05
Special Cubic	4.70246	79.37	60.21

ANOVA for DUREZA2

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Quadratic Model	1140.42	6	190.07	11.08	0.0000
Total error	360.227	21	17.1537		
Total (corr.)	1500.65	27			

$r^2 = 75.9952\%$

r^2 (adjusted for d.f.) = 69.1367%

Standard Error of Est. = 4.1417

Mean absolute error = 2.55088

Durbin-Watson statistic = 2.84873

Resultados del Modelo ajustado Cuadrático para DUREZA2

Parameter	Standard		T	P-Value
	Estimate	Error		
A:X1	13.7223	2.59623		
B:X2	15.6158	2.59623		
C:X3	32.6472	2.59623		
D:X5	25698.2	9187.71		
AD	-26725.2	9491.17	-2.81579	0.0104
BD	-26585.5	9491.17	-2.80107	0.0107
CD	-27313.5	9491.17	-2.87778	0.0090