

10520
S



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

U. N. A.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN

**DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE PROCESOS FARMACÉUTICOS:
CARACTERIZACIÓN FÍSICA Y FUNCIONAL DE LA
CELULOSA MICROCRISTALINA SILICIFICADA EN
COMPRESIÓN DIRECTA.**

INFORME DE SERVICIO SOCIAL TITULACIÓN:

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A :

GUADALUPE ALVAREZ AVILA

**ASESORES: DRA. RAQUEL LÓPEZ ARELLANO
Q.F.B. ENRIQUE AMADOR GONZALEZ
D.A.R JUAN JOSE DIAZ ESQUIVEL**

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO.

2003

A



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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
AVEMARA DE
MÉXICO

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

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTTLAN
P R E S E N T E

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

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

El Informe de Servicio Social Titulación: "Desarrollo y Validación de Procesos

Farmacéuticos: Caracterización Física y Funcional de la Celulosa Microcristalina
Silicificada en Compresión Directa".

que presenta la pasante: Guadalupe Alvarez Avila
con número de cuenta: 9661179-7 para obtener el título de :
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

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

Cuatitlán Izcalli, Méx. a 06 de FEBRERO de 2003

PRESIDENTE D.A.R. Juan José Díaz Esquivel
VOCAL D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez
SECRETARIO Q.F.B. Salvador Zambrano Martínez
PRIMER SUPLENTE Q.F.B. Guadalupe Rebollar Barrera
SEGUNDO SUPLENTE Q.F.B. Héctor Coss Garduño

[Handwritten signatures and initials]
C-21

B

Agradecimientos.

Quiero agradecer de forma especial a la **UNAM** por permitirme realizar una de mis más grandes metas.

♦ A mis asesores

DRA. Raquel López Arellano
Q.F.B. Enrique Amador González
D.A.R Juan José Díaz Esquivel

Por su orientación y apoyo en el tiempo de la realización de esta tesis, por transmitirme sus conocimientos que me sirvieron para enriquecer este trabajo muchas gracias por todo.

♦ A mis sinodales.

D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez.
Q.F.B. Salvador Zambrano Martínez.
Q.F.B. Guadalupe Rebollos Barrera.
Q.F.B. Héctor Coss Garduño.

Por el tiempo invertido, por sus conocimientos compartidos, por su ayuda y asesoría

♦ A Nutrer S.A de C.V.

Quien amablemente realizó la donación de los excipientes utilizados en el presente trabajo. En especial al Q.F.B. Marco Tulio Morales por su disposición y apoyo a la universidad.

♦ Al laboratorio de Microscopia Electrónica de la FES Cuatitlán, al Doctor Eliseo B. Hernández y en especial al Técnico Rodolfo Robles Gómez por su valiosa ayuda para obtener las microfotografías.

♦ Al Maestro en Ciencias Juan Manuel Aceves por permitirnos realizar los análisis de Rayos X.

♦ Al laboratorio de Análisis Térmico en especial a Manuel Paz por su gran ayuda.

C

Gracias a Dios por permitirme terminar una de mis más anheladas metas por la vida, por mantener conmigo a mi familia y sobre todo por las gracias que he recibido.

A mis padres

Miguel y Carolina. Por lo que me brindaron siempre a lo largo de la vida por su ternura y gran apoyo brindado, por creer en mí en todos los momentos, gracias los amo.

A mis hermanos.

Juanito, Pablo, Karys, Pepe, Carmen, Pancho, Iulú, Miguel, Rosa y Beto.

Por todo el apoyo brindado a lo largo de la carrera y de mi vida, gracias por sus desvelos conmigo por ayudarme en mis tareas por el apoyo económico que me brindaron cuando mas lo necesitaba nunca olvidare todo lo que han hecho por mi, los quiero muchisimo.

A ti Camilo.

Por tu amor, cariño y comprensión, gracias por permitirme conocerte.

A mi profesor Enrique Amador González

Por la confianza que deposito en mi, por su amistad y su gran ayuda, gracias por ser mi ángel de la guarda.

A tere:

Por toda tu ayuda brindada incondicionalmente, gracias por todo.

A mis Amigas del departamento.

Mary, Hector, Caty, Aby, Gaby, Olga y Bety.

Por los momentos que pasamos juntas estudiando, cotorreando gracias por ser mi segunda familia las aprecio mucho.

A las chicas del LEM.

Chio, Cristy, Gris, Karys, Adriana Morales, Adriana, Bety, Sandra, Maribel, Miriam S, Ara, por su amistad, por compartir conmigo algunas cositas de su vida, por comprarme Candys y por toda la confianza que en mi depositaron gracias.

A mis amigas (as) que estuvieron conmigo en el trascurso de la carrera Gaby, Claus, Vale, Mary, Estela, Alma, Cinty, Faby, Elibet, Ara, y de manera muy especial Álvaro, Ale y Adriana Morales por su amistad y confianza gracias a todos.

En este momento quisiera poner a tanta gente que de una u otra forma estuvieron conmigo apoyándame, a toda esa gente que en mi confió Gracias.

1

INDICE

E

| | |
|--|----|
| INTRODUCCIÓN | 1 |
| OBJETIVOS | 2 |
| MARCO TEÓRICO | |
| Compresión directa..... | 3 |
| CELULOSA MICROCRISTALINA SILICIFICADA (PROSOLV™SMCC®). | |
| Proceso de manufactura..... | 4 |
| Propiedades Típicas..... | 5 |
| Diluentes-Aglutinantes con Celulosa Microcristalina Silicificada..... | 5 |
| Efecto del Dióxido de Silicio Coloidal sobre la fluidez de la Celulosa Microcristalina Silicificada..... | 6 |
| Efecto del Dióxido de Silicio Coloidal sobre el Área Superficial de la Celulosa Microcristalina Silicificada..... | 6 |
| CELULOSA MICROCRISTALINA (EMCOCEL®) | |
| Proceso de manufactura..... | 8 |
| Propiedades Típicas..... | 9 |
| Diluentes-Aglutinantes con Celulosa Microcristalina..... | 9 |
| INDICE DE SENSIBILIDAD AL LUBRICANTE | |
| Formula para el cálculo de ISL..... | 10 |
| Lubricación..... | 11 |
| Estearato de magnesio como lubricante..... | 12 |
| CAPACIDAD DE CARGA. | |
| Definición de capacidad de carga..... | 13 |
| Como se calcula el índice de capacidad de carga..... | 13 |
| Acetaminofen cristalino como principio activo..... | 13 |
| PARTE EXPERIMENTAL. | |
| Materiales..... | 14 |
| Primer Nivel (Propiedades Estructurales y Físicas de PROSOLV™SMCC® Y EMCOCEL®)..... | 15 |
| Segundo Nivel (Definición de Parámetros de Compresión)..... | 15 |
| Tercer Nivel (propiedades de Comportamiento)..... | 16 |
| Cuarto Nivel (Formulación Tipo)..... | 16 |
| Métodos..... | 17 |
| RESULTADOS Y ANÁLISIS | |
| Características Estructurales. | |
| Espectroscopia de Infrarrojo cercano..... | 25 |
| Análisis estructural..... | 27 |

F

| | |
|---|----|
| Calorimetría diferencial de barrido..... | 29 |
| Características Físicas. | |
| Morfología de las Partículas..... | 31 |
| Cinética de consolidación..... | 40 |
| Densidad aparente y Densidad consolidada..... | 42 |
| Índice de Hausner e Índice de Carr..... | 44 |
| Porosidad interparticular..... | 45 |
| Ángulo de reposo..... | 46 |
| Humedad..... | 47 |
| Distribución de tamaño de partícula..... | 48 |
| Características Funcionales | |
| Velocidad de flujo dinámico..... | 52 |
| Velocidad de flujo estático..... | 54 |
| Determinación del perfil de resistencia a la ruptura..... | 54 |
| Determinación de Índice de sensibilidad a los lubricantes..... | 55 |
| Determinación de la capacidad acarreadora de los excipientes.... | 59 |
| Formulación tipo | |
| Formulación..... | 63 |
| Resistencia a la ruptura, espesor y masa de los comprimidos..... | 64 |
| Friabilidad de los comprimidos..... | 65 |
| Desintegración de los comprimidos..... | 65 |
| Modelos obtenidos para los resultados de los comprimidos | |
| Modelo obtenido para perfil de resistencia a la ruptura..... | 67 |
| Modelo obtenido para perfil de sensibilidad al lubricante..... | 69 |
| Modelo obtenido para perfil de capacidad de carga..... | 73 |
| CONCLUSIONES. | |
| Conclusiones..... | 75 |
| ANEXOS. | |
| Anexo 1. Compresión Directa. | |
| Ventajas y desventajas de compresión directa..... | 76 |
| Etapas del proceso de compactación..... | 77 |
| Excipientes para compresión directa..... | 78 |
| Requerimientos específicos de un diluyente-aglutinante para compresión directa..... | 79 |
| Anexo 2. Difractogramas de Rayos X..... | 81 |
| Anexo 3. Cinética de Consolidación..... | 82 |
| Anexo 4. Distribución de tamaño de partícula..... | 86 |
| Anexo 5. Matriz de capacidad de carga..... | 89 |

| | |
|--|-----|
| Anexo 6. Matriz de sensibilidad al lubricante..... | 94 |
| Anexo 7. Análisis Estadístico para las pruebas realizadas..... | 104 |
| BIBLIOGRAFIA. | |
| Bibliografía | 112 |

tt

INTRODUCCIÓN

H

La mayoría de los productos farmacéuticos son administrados en formas sólidas de dosificación, las cuales se producen a partir de materiales sólidos.

La forma farmacéutica más empleada son los comprimidos, ya que constituyen el 60% de los medicamentos. Esta forma farmacéutica presenta las siguientes ventajas: fácil administración, liberan la dosis propuesta del principio activo con alto grado de exactitud, son medicamentos prácticos para ser transportados y administrados en cualquier sitio; además, su costo de fabricación es económico en relación con otras formas de dosificación oral.

Dentro de la industria farmacéutica existe una gran necesidad por tener excipientes de compresión directa que cumplan con buenas propiedades de flujo, que posean una elevada compresibilidad, y que no exista diferencia de lote a lote. Por ello, continuamente se introducen al mercado nuevos excipientes especialmente diluentes-aglutinantes a los cuales se les ha realizado una modificación física y química ó se adicionan impurezas de estructura similar para alterar la cristalización y con ello se mejora la fluidez y compresibilidad.

La caracterización se ha centrado en los aspectos de pureza química y se ha dado poca importancia a las propiedades físicas de los polvos, es por ello que en el presente trabajo se realizara la caracterización física y funcional de dos marcas comerciales de Celulosa Microcristalina (PROSOLV™ SMCC® y EMCOCEL®).

Los términos características físicas y características funcionales a menudo se utilizan de manera indistinta pero son diferentes. Las características físicas describen los atributos fundamentales que hacen funcionar al excipiente y las características funcionales describen qué hace el excipiente. (Dale A. VonBehren)

OBJETIVOS

Objetivo general:

Evaluar las propiedades de la Celulosa Microcristalina Silicificada (PROSOLVTMSMCC®) en compresión directa y hacer una comparación con una marca comercial de Celulosa Microcristalina (EMCOCEL®).

Objetivos particulares:

Llevar a cabo un estudio de las propiedades relacionadas con la composición química y la estructura del material a través de técnicas instrumentales como son NIR, Difracción de Rayos X y Análisis térmico.

Realizar un estudio comparativo de flujo de la Celulosa Microcristalina Silicificada (PROSOLVTMSMCC®) y la Celulosa Microcristalina (EMCOCEL®), evaluando velocidad de flujo, Índices, densidades, forma y tamaño de partícula para analizar aquellas propiedades que impactan en la fluidez de los excipientes en estudio.

Analizar el comportamiento mecánico de la Celulosa Microcristalina Silicificada (PROSOLVTMSMCC®) y la Celulosa Microcristalina (EMCOCEL®) midiendo la resistencia a la ruptura en función de la fuerza de compresión para así conocer los parámetros críticos durante la compresión y predecir comportamientos.

Evaluar la sensibilidad al lubricante empleando estearato de magnesio, y así deducir que excipiente es más sensible al lubricante.

Determinar el potencial de carga de la Celulosa Microcristalina Silicificada (PROSOLVTMSMCC®) y la Celulosa Microcristalina (EMCOCEL®), empleando Acetaminofen Cristalino como principio activo, para optimizar la cantidad de diluyente- aglutinante utilizado en la formulación.

Evaluar las características finales del comprimido (masa, resistencia a la ruptura, diámetro, tiempo de desintegración, friabilidad) para así seleccionar al mejor excipiente.

MARCO TEÓRICO

2-A

COMPRESION DIRECTA.

Es un hecho notable que, en el nuevo milenio, las tabletas todavía ocupan más del 80% de todas las formas de dosificación administradas al hombre. Las razones principales de su continua popularidad incluyen su facilidad de fabricación, su conveniencia de la dosificación, y su mayor estabilidad comparada con las presentaciones líquidas y semisólidas. Un modo de fabricación de tabletas es el de la compresión directa del ingrediente activo con otros excipientes apropiados para formar estas, normalmente para los compuestos de mediana a elevada potencia donde el contenido del fármaco es menor del 30% de la formulación. Las ventajas de la compresión directa son bien conocidas, siendo las más importantes, menos etapas de proceso y la eliminación de los efectos de calor y humedad. (Mira, Jivraj, y cols. 2000)

La compresión directa es visualizada como la técnica de elección para la manufactura de tabletas que contienen fármacos termolábiles y sensibles a la humedad. (Mira, Jivraj, y cols. 2000)

Los materiales para compresión directa deberán poseer propiedades de cohesión y de fluidez.

Para las tabletas en que el fármaco mismo representa la porción principal del peso de la tableta total, es necesario que el fármaco posea las características físicas requeridas para que la formulación se pueda comprimir directamente. Muchas veces se puede hacer la compresión directa de tabletas que contienen el 30% del fármaco o menos, formulándolas con un diluyente apropiado que actúa como portador del fármaco. (Remington, 1987)

Las ventajas y desventajas de la compresión directa, así como las etapas del proceso y los requerimientos de un diluyente-aglutinante se mencionan en el **Anexo 1.**

CELULOSA MICROCRISTALINA SILICIFICADA (PROSOLV™ SMCC®)

PROCESO DE MANUFACTURA (Seminario Técnico Farmacéutico, 2002)



- Se utiliza pulpa de alta pureza.
- Desfibrador, aquí la pulpa es cortada en tiras de tamaño manejable.
- Hidrólisis, se hace una hidrólisis ácida con HCl.



- Lavado, tiene como objetivo eliminar impurezas y sustancias químicas.
- Adición de dióxido de silicio coloidal. El dióxido de silicio coloidal es dispersado en la suspensión acuosa de Celulosa Microcristalina (MCC).
- Secado por aspersión. El tamaño de partícula y la funcionalidad es determinado en la etapa de secado.

El dióxido de silicio coloidal se usa para aumentar la porosidad o el volumen total de los polvos, transformándolos en polvos de flujo libre que pueden incorporarse a tabletas o cápsulas. (Remington, 1987)

La Celulosa Microcristalina Silicificada es un material co-procesado de celulosa microcristalina y dióxido de silicio coloidal, el dióxido de silicio coloidal es adicionado en un 2% w/w. (Handbook, 2000)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 1: Propiedades Típicas De La Celulosa Microcristalina Silificada.
(Handbook, 2000)

| Propiedades | Especificaciones |
|----------------------------|--|
| Densidad. | Densidad Aparente: 0.31g/cm ³ Densidad Consolidada: 0.39 g/cm ³ Densidad Verdadera: 1.58 g/cm ³ |
| Solubilidad. | Insoluble en agua, ácidos diluidos y la mayoría de solventes orgánicos, ligeramente soluble en 5% w/w de solución de hidróxido de sodio. |
| Intervalo de fusión. | 260-270 °C |
| Contenido de Humedad. | Típicamente menor a 6% w/w |
| Estabilidad. | Estable. Higroscópica |
| Condiciones de almacenaje. | Almacenar en contenedores bien cerrados en un lugar seco. |
| Incompatibilidad. | Con agentes oxidantes fuertes y con preparaciones con dietilestilbestrol. |
| Seguridad | Generalmente reconocida como segura. |

La Celulosa Microcristalina Silificada es utilizada en formulaciones farmacéuticas sólidas principalmente como diluyente-aglutinante en la siguiente tabla se muestran las principales aplicaciones, las propiedades y los diferentes tipos de celulosa microcristalina silificada disponibles en el mercado así como los nombres comerciales.

Tabla 2: Diluentes- Aglutinantes Con Celulosa Microcristalina Silificada.
(Seminario Técnico Farmacéutico 2002)

| Excipiente | Aplicaciones | Propiedades. |
|-------------------|-----------------------|---|
| PROSOLV HD™ 90 | Compresión directa | Flujo libre y uniforme, apropiado para utilizarse con activos pobres en flujo, reducción de tamaño de partícula, incrementa la capacidad de carga de fármaco, excelente dureza y muy baja friabilidad, incremento en la velocidad de tableteado y mejora en la productividad. |

Tabla 2 continuación: Diluentes- Aglutinantes Con Celulosa Microcristalina Silicificada. (Continuación) (Seminario Técnico Farmacéutico 2002)

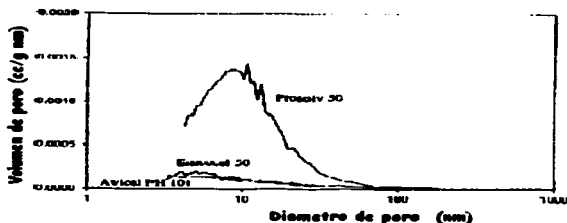
| Excipiente | Aplicaciones | Propiedades. |
|----------------------|---|---|
| PROSOLV™ SMCC@90 | Compresión directa | Mejores propiedades de flujo y propiedades de compactabilidad. |
| PROSOLV™ SMCC@ 50 | Compresión directa, granulación húmeda. | No pierde compactabilidad después de la granulación húmeda en comparación con la celulosa microcristalina convencional. |

EFFECTO DEL DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL SOBRE LA FLUIDEZ DE LA CELULOSA MICROCRISTALINA SILICIFICADA.

El PROSOLV™ SMCC® como ya se menciona contiene dióxido de silicio coloidal, el dióxido de silicio coloidal por su pequeño tamaño de partícula y gran área superficial específica confiere características de flujo deseables lo cual es utilizado para mejorar las propiedades de flujo de los polvos secos, se ha reportado que cuando estas partículas ultrafinas se incorporan a niveles de sólo 0.1-0.5% a un polvo que consta de partículas o gránulos gruesos, recubren la superficie de estos últimos y actúan como pequeños cojinetes y espaciadores esféricos que mejoran la fluidez del polvo e impiden que se pegue. (Handbook, 2000)

EFFECTO DEL DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL SOBRE EL ÁREA SUPERFICIAL DE LA CELULOSA MICROCRISTALINA SILICIFICADA

Las partículas del dióxido de silicio causan una textura superficial extensa de PROSOLV™ SMCC®. El dióxido de silicio coloidal tiene una gran área superficial y las diferencias en área superficial específica así como también en la distribución del poro se atribuyen sobre todo al dióxido de silicio en la superficie del SMCC. Las distribuciones de tamaño del volumen del poro calculada de las isotermas de la adsorción del nitrógeno demostraron que el PROSOLV™ SMCC@ 50 muestra mayor volumen de poro que el EMCOCEL® 50M. (Fig. 1). (P. Luukkonen, 2001)



**TESIS CON
FOLLA DE ORIGEN**

Figura 1: Distribuciones de tamaño del volumen del poro medido por adsorción de nitrógeno

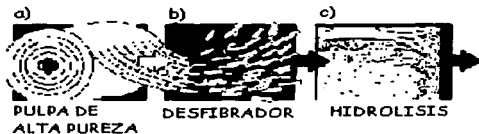
Tabla 3: Área superficial de la Celulosa Microcristalina Silicificada (PROSOLV™ SMCC®) y la Celulosa Microcristalina (EMCOCEL®)

| EXCIPIENTE | Área superficial. (m ² /g) |
|---|--|
| PROSOLV HD™ 90 (Stephen Edge 2002) | 4.4 |
| PROSOLV™ SMCC® 90 (Seminario Técnico Farmacéutico 2002) | 5.6 |
| PROSOLV™ SMCC® 50 (P. Luukkonen, 2001) | 6.34 |
| EMCOCEL®90M (Seminario Técnico Farmacéutico 2002) | 1.3 |
| EMCOCEL®50M (P. Luukkonen, 2001) | 1.33 |

CELULOSA MICROCRISTALINA (EMCOCEL®)

El EMCOCEL® es una celulosa microcristalina parcialmente depolimerizada preparada a partir de α -celulosa de pulpa de árbol por tratamiento con ácido mineral, es una sustancia inerte e insoluble, este excipiente presenta deformación plástica.

PROCESO DE MANUFACTURA (Seminario Técnico Farmacéutico, 2002)



- a) Pulpa de alta pureza.
- b) Desfibrador. La pulpa es cortada en tiras de tamaño manejable.
- c) Hidrólisis. Hidrólisis ácida con HCl.



- d) Lavado. Eliminar impurezas y sustancias químicas.
- e) Secado por aspersión. El tamaño de partícula y la funcionalidad es determinada en la etapa de secado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 4: Propiedades Típicas De La Celulosa Microcristalina. (Handbook, 2000)

| Propiedades | Especificaciones |
|----------------------------|---|
| Densidad. | Densidad Aparente: 0.29g/cm ³ EMCOCEL®90M Densidad consolidada: 0.35g/cm ³ para EMCOCEL®90M Densidad Verdadera: 1.512-1.668 g/cm ³ |
| Solubilidad. | Insoluble en agua, ácidos diluidos y la mayoría de solventes orgánicos, ligeramente soluble en 5% w/w de solución de hidróxido de sodio |
| Intervalo de fusión. | 260-270 °C |
| Contenido de Humedad. | Típicamente menor a 5% w/w |
| Estabilidad. | Estable. Higroscópica |
| Condiciones de almacenaje. | Almacenar en contenedores bien cerrados en un lugar seco. |
| Incompatibilidad. | Con agentes oxidantes fuertes |
| Seguridad | Generalmente reconocida como segura. |

APLICACIONES DE LA CELULOSA MICROCRISTALINA (EMCOCEL®)

La celulosa microcristalina es utilizada en formulaciones farmacéuticas sólidas principalmente como diluentes aglutinantes a continuación se dan las principales aplicaciones y propiedades de estos excipientes así como los nombres comerciales.

Tabla 5: Diluentes-Aglutinantes Con Celulosa Microcristalina (EMCOCEL®).
(Seminario Técnico Farmacéutico 2002)

| Excipiente | Aplicaciones | Propiedades |
|-------------|---|--|
| EMCOCEL®90M | Compresión directa, encapsulación, y algunas granulaciones húmedas. | Buen contenido de uniformidad, tabletas con buena desintegración y buena compactación y mejor flujo comparado con EMCOCEL®50 |

Tabla 5: Diluentes-Aglutinantes Con Celulosa Microcristalina (EMCOCEL®).
(Seminario Técnico Farmacéutico 2002)

| Excipiente | Aplicaciones | Propiedades |
|-------------|--|---|
| EMCOCEL®50M | Compresión directa, granulación húmeda, encapsulación y esferonización | Buen contenido de uniformidad, tabletas con buena desintegración y buena compactación |

INDICE DE SENSIBILIDAD AL LUBRICANTE.

Índice De Sensibilidad Al Lubricante.

El límite de sensibilidad al lubricante proporciona una idea de cómo se modifica la dureza en función de la cantidad de lubricante adicionado, cuya fórmula es la siguiente.

$$LSR = \frac{C_s}{C_s} \frac{(SL) - C_s}{(CL)}$$

En donde:

LSR = Índice de Sensibilidad al Lubricante

Cs (SL) = Resistencia a la ruptura sin lubricante.

Cs (CL) = Resistencia a la ruptura con lubricante.

Los materiales que se fragmentan son menos sensibles al lubricante que los materiales que se deforman plásticamente. Un material cuando es lubricado, está cubierto por una película de lubricante en su contorno; al aplicar la fuerza de compresión, el material que fragmenta expone cierta área limpia que carece de película de lubricante, esta región será capaz de formar enlaces y la dureza no se verá muy afectada. Sin embargo, los materiales que deforman plásticamente al aplicar la fuerza de compresión se deforman pero en ningún momento se encuentran regiones del material expuestas sin la película de lubricante, por lo que será más difícil formar enlaces y la dureza estará más comprometida.

Generalmente con un aumento en el porcentaje del lubricante existe una disminución en la dureza de los comprimidos, lo cual se debe a que la película del lubricante formada en la superficie de los granúlos impide y debilita la formación de uniones entre las partículas. (Magaña, Beatriz. Tesis de licenciatura 2001)

LUBRICACION

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

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

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

Los lubricantes son añadidos como polvos microfinos, a través de una malla, a la mezcla final de compresión directa. La sobre-lubricación, ya sea por una concentración excesiva de lubricante, o bien por sobre-mezclado provocando un aumento en el área superficial de los lubricantes, puede reducir la dureza de la tableta formada y causar una desintegración inefectiva. Estos efectos nocivos son particularmente notorios en los lubricantes que funcionan por mecanismos de corte (estearatos alcalinos). El efecto reblandecedor es solventado en cierta medida por aquellos aglutinantes que sufren fragmentación bajo la compresión. La fragmentación del aglutinante crea superficies "limpias", que resultan benéficas para cohesionar al principio activo, al incrementar el área superficial disponible para el enlazamiento durante la compactación, con una reducción similar de la concentración inter-enlace del lubricante. En lo que refiere a la baja desintegración, esta se debe a la naturaleza hidrofóbica de los estearatos alcalinos, la cual se ha tratado de contrarrestar empleando surfactantes como el lauril sulfato de sodio o el dioctil sulfosuccinato de sodio.

Los factores críticos que determinan la eficacia lubricante son: la naturaleza de éste, estructura cristalina, resistencia al corte, estabilidad térmica y oxidativa, tamaño de partículas, hidrosolubilidad, reactividad química, su concentración en la formulación, su método de adición a la mezcla, el tipo de mezclador empleado, y el tiempo de mezclado. (Pérez, Celso. Tesis de Licenciatura 1997)

ESTEARATO DE MAGNESIO COMO LUBRICANTE PARA EVALUAR INDICE DE SENSIBILIDAD AL LUBRICANTE.

El estearato de magnesio es quizá el lubricante más ampliamente utilizado, y el más representativo en cuanto a las interacciones que pueda presentar, en particular con los excipientes de compresión directa. Cuando la celulosa microcristalina se compacta usando estearato de magnesio como lubricante, las fuertes interacciones adhesivas (aglutinante-lubricante) suscitadas, causan que se forme una delgada capa alrededor del aglutinante.

Este recubrimiento es extensivo en la medida en que el continuo estrés sobre el sistema produzca que el estearato de magnesio prosiga desdoblándose y esparciéndose, hasta formar una capa monomolecular sobre las partículas de

celulosa microcristalina. Al no tratarse de un aglutinante en cuya compactación intervenga en forma importante el mecanismo de fragmentación (el cual permite la creación de nuevas superficies, "limpias de lubricante"), la consecuencia es que disminuye el número de interacciones cohesivas aglutinante-aglutinante, propiciando un marcado descenso en la dureza de la tableta formada, y también un aumento en el tiempo de desintegración. (Pérez, Celso. Tesis de Licenciatura 1997)

CAPACIDAD DE CARGA O POTENCIAL DE DILUCIÓN.

Capacidad de carga (potencial de dilución o capacidad acarreadora) es definida como la máxima cantidad en porcentaje de principio activo que se puede adicionar a un diluyente- aglutinante sin que la resistencia a la ruptura disminuya por debajo de un valor preestablecido.

Esta prueba esta diseñada solo para diluyentes-aglutinantes para compresión directa.

Experimentalmente se determina adicionando cantidades crecientes de principio activo al diluyente-aglutinante y se mide la resistencia a la ruptura de las tabletas, se hace un grafico Resistencia a la ruptura vs. Concentración de principio activo.

Los principios activos que son útiles para esta prueba son aquellos que poseen pobres propiedades de compactabilidad y compresibilidad un ejemplo de ellos es el Acetaminofen cristalino.

ACETAMINOFEN CRISTALINO COMO PRINCIPIO ACTIVO PARA EVALUAR CAPACIDAD DE CARGA.

En el presente trabajo se utilizó Acetaminofen Cristalino por ser utilizado como un fármaco que se encuentra en altas dosis en formulaciones farmacéuticas, por poseer propiedades de pobre flujo y pobre compactabilidad, hace que las características mecánicas de las mezclas de polvos y de las tabletas, así como la liberación del principio activo, sean muy sensibles a las características tecnológicas de la formulación. (Balhuis y Chowhan, 1996)

MATERIALES

13-A

PROSOLV HD™ 90 (Celulosa Microcristalina Silicificada de Alta Densidad)

No de lote: K959036X

Proveedor: NUTRER- México.

Fabricante: Penwest New York.

PROSOLV™ SMCC® 90 (Celulosa Microcristalina Silicificada)

No de lote: P9BOA12

Proveedor: NUTRER- México.

Fabricante: Penwest New York.

PROSOLV™ SMCC® 50 (Celulosa Microcristalina Silicificada)

No de lote: P5B8BO9X

Proveedor: NUTRER- México.

Fabricante: Penwest New York.

EMCOCEL® 90M (Celulosa Microcristalina)

No de lote: 9B6G1X

Proveedor: NUTRER- México.

Fabricante: Penwest New York.

EMCOCEL® 50M (Celulosa Microcristalina)

No de lote: 5B6F3X

Proveedor: NUTRER- México.

Fabricante: Penwest NY

ESTEARATO DE MAGNESIO

No de lote: V13596

Proveedor: HELM- México

ACETAMINOFEN CRISTALINO

No de lote: 88997H958

Proveedor: HELM- México

NOTA: Todos los materiales empleados son de grado farmacéutico.

**DESARROLLO
EXPERIMENTAL.**

14-A

Nivel 1

Propiedades estructurales y Físicas de PROSOLV™ SMCC® y EMCOCEL®

- a) Espectroscopia de Infrarrojo Cercano (NIR).
- b) Análisis de rayos X (DRX).
- c) Análisis Térmico (DSC).
- d) Morfología de Partícula (SEM).
- e) Cinética de Consolidación.
- f) Densidad (densidad aparente, densidad consolidada).
- g) Parámetros derivados de las densidades (Índice de Hausner, Índice de Carr y porosidad).
- h) Ángulo de reposo.
- i) Humedad.
- j) Distribución de tamaño de partícula.

Nivel 2

Se definieron parámetros esenciales como:

- a) Tipo y tamaño del punzón.
- b) Masa de la tableta.
- c) Niveles de fuerza de compresión.
- d) Tiempo de compresión.

Nivel 3

Parte funcional.

Propiedades de Comportamiento, (Flujo, Compactabilidad, Índice de sensibilidad al lubricante y capacidad de carga)

- a) Propiedades Reológicas (velocidad de flujo dinámica, velocidad de flujo estática.
- b) Compactabilidad se realizó midiendo resistencia a la ruptura de la tableta en función de la presión aplicada.
- c) El Índice de sensibilidad al lubricante se utilizó estearato de magnesio en proporciones de 0, 0.5, 1.0, 1.5% w/w.
- d) El potencial de carga se midió utilizando Acetaminofen cristalino como principio activo en una proporción de 0, 10, 20 y 30% w/w.

Nivel 4

Diseño y Elaboración de Comprimidos con (PROSOLVTMSMCC® y EMCOCEL®)

Se definieron parámetros de diseño del comprimido como:

- a) Proporción de excipientes.
- b) Cantidad de principio activo.

Elaboración y evaluación de comprimido.

- a) comprimidos de masa de 500mg con diámetro de 11mm
- b) evaluación (masa, dureza, espesor, friabilidad y tiempo de desintegración)

MÉTODOS

16-A

PRIMER NIVEL.

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS Y ESTRUCTURALES.

Durante este primer nivel las evaluaciones que se realizaron a los excipientes fueron propiedades estructurales mediante Espectroscopia de Infrarrojo Cercano (NIR), Difracción de rayos X y Análisis Térmico.

También se evaluaron características físicas en ellas se incluyeron pruebas de morfología de las partículas, Cinética de consolidación, densidad aparente, densidad consolidada, parámetros derivados de las densidades (Índice de Hausner, Índice de Carr, porosidad interparticular), ángulo de reposo, humedad, distribución y tamaño de partícula.

Espectroscopia de infrarrojo Cercano.

Se colocó aproximadamente 1g de cada uno de los excipientes en frascos viales transparentes se coloca en el porta muestra para tomar la lectura correspondiente y obtener su espectro.

Esta prueba se llevo acabo en un NIR Systems S/N 2082 Modelo 6500.

Difracción de rayos X.

El análisis estructural por difracción de rayos X de todos los materiales estudiados se llevó a cabo en un Difractómetro SIEMENS KRISTALLOFLEX D5000 de Laboratorio de Física de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM.

Las condiciones de operación corriente 20 mA 30kVolts Rango de 2.5 a 50 20 0.05 grados angulares por cada 5 minutos.

Análisis térmico (calorimetría)

El análisis por calorimetría se llevó a cabo en TA Instruments 2010 Differential Scanning Calorimeter en el cual se colocaron 10mg de excipiente en una celda de aluminio y se tomó como referencia una celda de aluminio vacía colocándose las dos celdas en el DSC. Las condiciones de trabajo fueron 10°C por minuto en un rango de lectura de 50 a 450°C

Microscopía Electrónica de Barrido.

Morfología y textura de las partículas mediante Microscopía Electrónica de Barrido.

Esta prueba se llevó a cabo en un Microscopio Electrónico de Barrido JEOL modelo JSM-25SII del laboratorio de Microscopía Electrónica de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM. Las muestras se recubrieron con oro y se observaron al Microscopio Electrónica con los siguientes aumentos.

| | |
|-------------------|------------------------------------|
| PROSOLV HD™ 90 | con 100X, 300X, 450X, 3000X. |
| PROSOLV™ SMCC® 90 | con 100X, 300X, 700X, 7000X. |
| PROSOLV™ SMCC® 50 | con 100X, 300X, 450X, 700X, 7000X. |
| EMCOCEL® 90M | con 100X, 300X, 700X, 4500X. |
| EMCOCEL® 50M | con 100X, 450X, 4500X. |

Cinética de consolidación, densidades e Índices.

La cinética de consolidación se llevo a cabo en un equipo Vankel®, 50-100, serie 5-1315-0297. Se realizaron lecturas de volumen a 0, 10, 20, 30, 50, 100, 200 y 500 golpes,

Se colocó una cierta cantidad de excipiente en una probeta de integrada en un equipo Autotap 100ml (de tal manera que los gramos adicionados de excipiente ocupen el volumen aproximado de 100ml). Se determinó el volumen que ocupó el polvo al inicio y con número de asentamientos, con los resultados obtenidos se calcularon las siguientes propiedades del material.

$$\text{Densidad aparente } (da) = \frac{m}{V_i}$$

$$\text{Densidad compactada } (dc) = \frac{m}{V_f}$$

$$\text{Índice de Hausner} = \frac{dc}{da}$$

$$\text{Índice de Carr} = \frac{(dc - da)}{dc} (100\%)$$

Donde:

m = masa

V_i = Volumen Inicial

V_f = Volumen Final.

Densidad aparente. Es la masa de un material dividida por el volumen que ocupa el mismo incluyendo los poros y espacios ocupados por el aire.

Densidad consolidada. Es la masa del material dividida entre el volumen que ocupa dicha masa (volumen final) excluyendo los espacios ocupados por el aire interparticular, pero aún considera el aire intraparticular.

Las constantes de velocidad de consolidación, se obtuvieron empleando la ecuación de Kuno:

$$D_f - D_n = (D_f - D_0)e^{-kn}$$

Donde:

D_f = densidad aparente del polvo a un número infinito de asentamientos.

D_0 = densidad aparente inicial.

D_n = densidad aparente a n número de asentamientos

k = Constante de velocidad de consolidación.

n = número de asentamientos

Angulo de reposo.

Se define como el ángulo entre la horizontal y la pendiente de una pila de material.

Se colocaron 50g del material dentro de un cilindro hueco cerrado en su parte inferior con un tapón de hule; el cilindro se retiro cuidadosamente en posición vertical, formando el material una pila sobre la superficie del tapón de hule. El ángulo de reposo de tipo estático se midió con la ayuda de un transportador al menos en tres puntos de referencia, las determinaciones se realizaron por triplicado.

Humedad.

Se determinó en una Balanza de Humedad de Halógeno (METTLER TOLEDO) Modelo HR73 donde se colocaron en el plato de aluminio 2g del material, la temperatura de desecación fue de 80°C, las pruebas se realizaron por triplicado.

Distribución de tamaño de partícula.

Se pesaron 10g del material y se realizó el análisis de mallas utilizando los tamices No. 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 100, 200 y 325, el tiempo de vibración para este análisis de malla fue de 15 minutos utilizando el equipo SIEVE SHAKER modelo RX-86 se determinaron diferentes tipos de diámetros con ayuda de ecuaciones matemáticas.

$$\text{Diámetro Aritmético} = \frac{\sum \left(\frac{pcti}{di^2} \right)}{\sum \left(\frac{pcti}{di^3} \right)}$$

$$\text{Diámetro aritmético Masico} = d_{arit} = \frac{\sum [d * \%retenido]}{100\%}$$

$$\text{Desviación estandar aritmético Masico} = \sigma_{arit} = \frac{\sum (di - d_{arit})^2 \%ret}{100}$$

$$\text{Diámetro geométrico Masico} = In_{dgeo} = \frac{\sum (\%ret * In di)}{100} \quad (\text{Powder Technology Handbook, 1997})$$

$$\text{Desviación estándar geométrica} = In_{ogeo} = \frac{\sum (\%ret (In di - In_{dgeo})^2)}{100}$$

$$\text{Diámetro volumen superficie} = \frac{\sum (pcti)}{\sum \left(\frac{pcti}{di} \right)}$$

Donde:

Pcti= Peso en gramos retenidos

di = diámetro

di² = diámetro al cuadrado

di³ = diámetro al cubo

M = peso total

m_n = peso en n malla

d_n = diámetro en n malla

SEGUNDO NIVEL.

En este nivel se tomó la decisión de la fuerza de compresión que se aplicaría para cada uno de los excipientes, el tipo de punzón, y el tiempo de compresión.

TERCER NIVEL.

CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES.

Velocidad de flujo Estático.

En esta prueba se midió la capacidad intrínseca del material para fluir a través de un orificio de un diámetro determinado, por efecto de la fuerza de gravedad. Se determinó la velocidad de flujo por medio de un equipo Flodex modelo 21-100-004. Este equipo cuenta con un recipiente donde se colocaron 30g del material, también posee una serie de 12 discos de metal que tienen orificios en el centro; éstos orificios tienen diferentes diámetros que van desde 4 a 30 mm, coincidiendo el número de discos con su apertura en milímetros. Se colocan discos de diferente diámetro en la parte inferior del recipiente y se permite que el material fluya a través del orificio del disco. Con ayuda de un cronómetro se determina el tiempo en el que el material es capaz de pasar por el orificio del disco estas determinaciones se realizaron por triplicado.

Velocidad de flujo Dinámico.

Se realizó determinando el tiempo en que tarda una cantidad conocida de material en pasar a través de un embudo de diámetro de 12mm esta prueba se realizó en un equipo medidor de flujo SSC ERWEKA tipo GDT Nr39668, las determinaciones se realizaron por triplicado.

Compactabilidad

Para llevar a cabo la determinación del perfil de Resistencia a la ruptura se fabricaron comprimidos de 500mg con un diámetro de 11mm Para (PROSOLV™ SMCC® 90, PROSOLV™ SMCC® 50, EMCOCEL® 90M, EMCOCEL® 50M) las fuerzas de compresión utilizadas fueron 0,25 toneladas mientras que para el PROSOLV HD™ 90 se utilizaron fuerzas de compresión de 0,25 y 0,5 toneladas. Se evaluó la resistencia a la ruptura de los comprimidos obtenidos, con el fin de determinar la influencia de la fuerza de Compresión sobre la Resistencia a la Ruptura.

Índice de Sensibilidad al Lubricante.

Se prepararon mezclas de cada material con 100g como peso total y variando el porcentaje en peso de Estearato de magnesio (lubricante) en una proporción de 0, 0.5, 1.0 y 1.5 %. El mezclado se realizó en un equipo ERWEKA modelo AR 400 con un mezclador cilíndrico diseñado por el propio laboratorio, la velocidad de mezclado fue de 35rpm durante 7 minutos.

Se fabricaron comprimidos de 500mg con un diámetro de 11mm, empleado las siguientes fuerzas de compresión: para PROSOLV HD™ 90 0.25, 0.5 y 0.75 toneladas, mientras que para PROSOLV™ SMCC® 90, PROSOLV™ SMCC® 50, EMCOCEL® 90M, EMCOCEL® 50M se utilizaron fuerzas de compresión de 0.25 y 0.5 toneladas.

Las evaluaciones realizadas en esta etapa fueron:

Masa.

Espesor.

Resistencia a la ruptura.

Capacidad de Carga o Potencial de dilución.

Se prepararon mezclas de cada material con 100g como peso total y variando el porcentaje en peso de Acetaminofen cristalino (principio activo) en una proporción de 0, 10, 20, 30 %. El mezclado se realizó en un equipo ERWEKA modelo AR 400 con un mezclador cilíndrico diseñado por el propio laboratorio, la velocidad de mezclado fue de 35rpm durante 7 minutos.

Se fabricaron comprimidos de 500mg con un diámetro de 11mm, la fuerza de compresión fue de 0.5 toneladas para todos los materiales.

Las evaluaciones realizadas en esta etapa fueron:

Masa.

Espesor.

Resistencia a la ruptura.

CUARTO NIVEL.

Formulación tipo.

En base a los resultados obtenidos en el nivel 2 y 3 se propuso una formulación tipo que contiene:

Principio activo: Acetaminofen (30% p/p)

Lubricante: Estearato de Magnesio (0.5% p/p)

Diluentes: PROSOLV HD™ 90, PROSOLV™ SMCC® 90, PROSOLV™ SMCC® 50, EMCOCEL® 90M, EMCOCEL® 50M. (69.5% p/p)

Las evaluaciones que se realizaron a los comprimidos en este nivel fueron:

Resistencia a la ruptura.

Masa

Espesor.

Friabilidad.

Diámetro.

Tiempo de desintegración.

Compresión.

La elaboración de los comprimidos se llevo a cabo mediante el proceso de compresión directa utilizando una prensa de laboratorio "CARVER" mod. C. El llenado de la matriz se realizó en forma manual, se utilizaron punzones de 11mm de diámetro, tiempo de compresión de 5 segundos y la fuerza de compresión fue de 1 Tonelada.

Evaluación De Las Propiedades De Los Comprimidos.

Masa.

Las determinaciones de masa se realizaron a 30 comprimidos, en una balanza analítica METTLER TOLEDO modelo RS232C.

Resistencia a la ruptura.

La resistencia a la ruptura fue determinada con 10 comprimidos empleando un durómetro Vander Kamp mod 40- 2000 y se calculó la resistencia a la ruptura promedio.

Espesor.

Se midió el espesor de 30 comprimidos empleando un Vernier calibrador MITUTOYO digital mod. CD-6"CS y se calculo el espesor promedio.

Friabilidad.

Esta prueba se realizó con 10 comprimidos empleando un friabilador ERWEKA TA 3R, en condiciones de operación de 25 r.p.m durante 10min determinando su peso promedio inicial y después del tiempo de prueba se determinó su peso promedio final de las tabletas desgastadas, pero completas.

Tiempo de desintegración.

Se midió el tiempo de desintegración de 6 comprimidos empleando un desintegrador ELECSA modelo DES.--30, utilizando agua destilada a 37°C +/- 1°C como medio de desintegración.

**RESULTADOS Y
ANALISIS.**

24-A

CARACTERISTICAS ESTRUCTURALES. ESPECTRO DE INFRARROJO CERCANO

La Espectroscopia por NIR es la medición de la intensidad de luz del infrarrojo cercano absorbida por una muestra a una cierta longitud de onda. El infrarrojo cercano abarca el rango de los 780 a los 2,500 nm y es lo suficientemente energético para excitar sobretonos y combinaciones de vibraciones moleculares a altos niveles de energía. (Skoog, 1994)

La Espectroscopia de NIR se utiliza comúnmente para la medición cualitativa y cuantitativa de grupos funcionales orgánicos, especialmente O-H, N-H y C=O.

La Espectroscopia de NIR se ha extendido rápidamente como una técnica analítica dentro de la industria farmacéutica por sus aplicaciones tanto cualitativas como cuantitativas, la naturaleza de los productos farmacéuticos, mezclas de compuestos predominante orgánicos, los hacen matrices ideales para el monitoreo por NIR, es ampliamente utilizada para la caracterización de materias primas, y comienza a ser aceptada para el análisis de tabletas intactas, homogeneidad de mezclas, determinación de tamaño de partícula y medición del contenido de humedad. Todo esto se ha permitido gracias al uso de sofisticadas técnicas estadísticas, que incluye el análisis por componentes principales y mínimos cuadrados parciales (Axon, 1998) (Lewis)

En la Figura 2 de los Espectros de NIR para EMCOCEL® y PROSOLV™ SMCC®, se observa que todos los excipientes muestran un mismo comportamiento, mostrando una similitud entre las cinco muestras y el desplazamiento de absorbancia más alto se debe a un tamaño de la partícula mas grande, este método es capaz de diferenciar entre los tamaños de partícula de cada uno de los excipientes. (G. Buckton 1999)

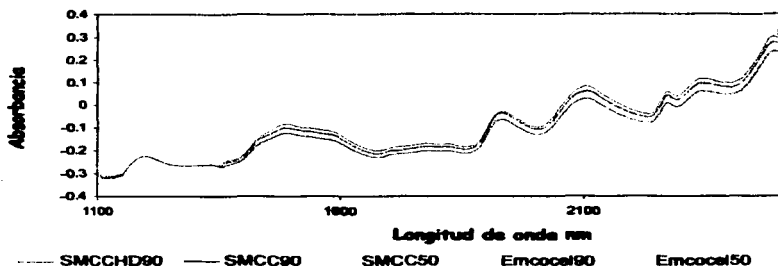


Figura 2: Espectro de Absorción de Infrarrojo Cercano de los excipientes.

En la tabla 6 se indican las absorbancias de cada uno de los excipientes a diferentes longitudes de onda en los que se observa una diferencia de absorbancias, lo cual es un indicativo de la diferencia en el tamaño de partícula de los excipientes de tal manera que si relacionamos la absorbancia con tamaño de partícula el excipiente con mayor tamaño de partícula es el PROSOLV™ HD 90 seguido del PROSOLV™ SMCC® 90, EMCOCEL®90M, PROSOLV™ SMCC® 50 y finalmente EMCOCEL®50M.

Tabla 6. Datos de absorbancia en función de la longitud de onda (nm)

| Longitud De Onda nm | PROSOLV HD™ 90 | PROSOLV™ SMCC® 90 | PROSOLV™ SMCC® 50 | EMCOCEL® 90M | EMCOCEL® 50M |
|---------------------|----------------|-------------------|-------------------|--------------|--------------|
| 2096 | 0.076604 | 0.056226 | 0.024991 | 0.042097 | 0.02346 |
| 2098 | 0.078699 | 0.057864 | 0.026566 | 0.043738 | 0.025055 |
| 2100 | 0.080573 | 0.059303 | 0.027962 | 0.045186 | 0.026419 |
| 2102 | 0.082088 | 0.060469 | 0.029048 | 0.046301 | 0.027505 |
| 2104 | 0.083172 | 0.061288 | 0.029853 | 0.047133 | 0.028248 |
| 2106 | 0.083703 | 0.061633 | 0.030229 | 0.047472 | 0.028553 |
| 2108 | 0.083642 | 0.061571 | 0.03016 | 0.04743 | 0.028469 |

ANÁLISIS ESTRUCTURAL.

La estructura molecular de una sustancia no es la única responsable de su comportamiento físico y biológico; también depende de su disposición molecular al estado sólido. En general, las moléculas se ordenan en disposiciones regulares, redes cristalinas. La forma en la que la red crece en diferentes direcciones, controla la forma final o morfología de la estructura.

A las distintas formas cristalinas que puede adoptar una sustancia, de idéntica composición química, se conocen como formas polimórficas. Los polimorfos presentan diferencias en algunas propiedades fisicoquímicas como densidad, comportamiento óptico, punto de fusión, solubilidad, velocidad de reacción, que influyen en la formulación y fabricación del medicamento, en su estabilidad y también en su actividad biológica. La formación de formas polimórficas puede tener lugar durante el proceso de cristalización por cambios de disolvente, modificaciones de la temperatura o de la velocidad de enfriamiento, pero también durante las propias operaciones farmacéuticas como pulverización, mezclado, granulación, secado, compresión.

Como se puede observar en la figura 3 los difractogramas de Rayos X de los cinco excipientes estudiados presentan picos a los mismos valores de 2θ , la diferencia es la intensidad de sus picos lo cual es un indicador de la cristalinidad del material. Las graficas individuales se presentan en el Anexo 2.

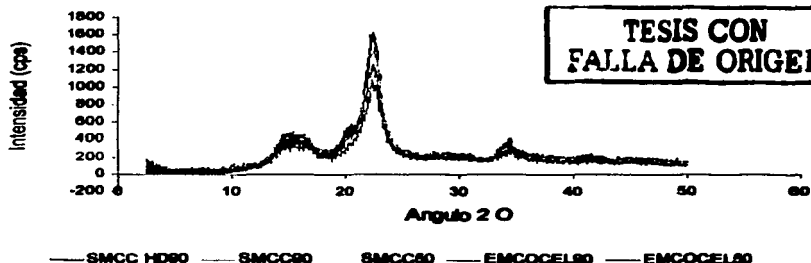
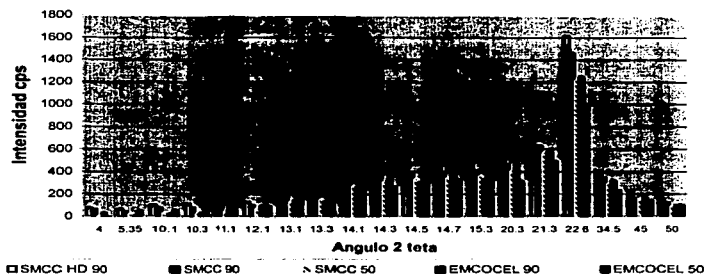


Figura 3: Difracción de rayos X de los excipientes.

En la figura 3a se presenta otro tipo de grafica en la cual se observa la intensidad de los picos con más claridad.



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Figura 3ª: Difracción de Rayos X de los excipientes en los picos mas representativos.

En la tabla 7 se observa que el excipiente que presenta mayor cristalinidad es el PROSOLV HD™ 90, posteriormente el PROSOLV™ SMCC® 90, EMCOCEL® 90M, PROSOLV™ SMCC® 50, y finalmente el EMCOCEL® 50M. Observándose esto en la región de 2θ igual a 22.55.

Tabla 7: Resultados de intensidad (cps) de los excipientes.

| ANGULO 2θ | Intensidad (CPS). | | | | |
|-----------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------|--------------|
| | PROSOLV HD™ 90 | PROSOLV™ SMCC® 90 | PROSOLV™ SMCC® 50 | EMCOCEL® 90M | EMCOCEL® 50M |
| 14.05 | 313 | 325 | 280 | 267 | 228 |
| 15.25 | 468 | 406 | 363 | 332 | 333 |
| 22.55 | 1618 | 1464 | 1220 | 1252 | 999 |
| 34.5 | 410 | 345 | 300 | 321 | 232 |

CALORIMETRIA DIFERENCIAL

El análisis térmico es la medición de las propiedades fisicoquímicas de los materiales, como una función de temperatura, puede proporcionar información sobre la perfección del cristal, polimorfismo, temperatura de fusión, sublimación, transiciones de cristal, deshidratación, evaporación.

En la figura 4 de análisis térmico, se observa que los materiales en estudio siguen un mismo comportamiento, y que solo ocurrió una etapa en el proceso el cual fue una fusión con descomposición esto ocurrió en un rango de temperatura de 323.93 a 328.00°C (Ver tabla B), se dice que ocurrió solo un proceso de descomposición porque la temperatura de fusión de los materiales es de 260-270 °C.

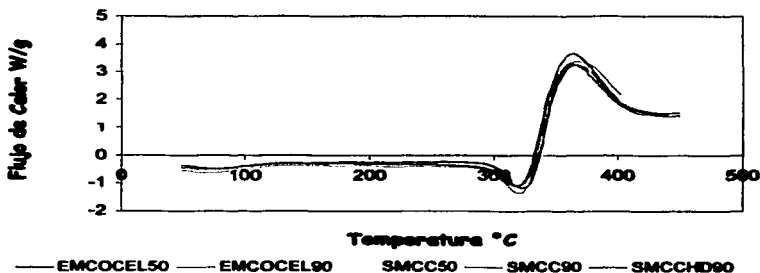


Figura 4: DSC de los diferentes tipos de materiales.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 8 Temperaturas de cambios observados en los DSC para los excipientes.

| Excipiente | Temperatura (°C) de Inicio | Temperatura (°C) Donde se observo el primer cambio | Temperatura (°C) Donde se observo el segundo cambio |
|----------------------|-------------------------------|--|---|
| PROSOLV HD™ 90 | 333.42 | 326.17 | 361.89 |
| PROSOLV™ SMCC® 90 | 330.84 | 323.93 | 359.90 |
| PROSOLV™ SMCC® 50 | 332.29 | 327.1 | 357.54 |
| EMCOCEL® 90M | 331.67 | 325.07 | 345.49 |
| EMCOCEL® 50M | 335.4 | 327.59 | 361.94 |

Como resumen general de esta primera parte se observa un mismo comportamiento para todos los excipientes, el proceso de silicificación produce un material que es química y físicamente muy similares al estándar de Celulosa Microcristalina y que el dióxido de silicio coloidal contenido en el PROSOLV™ SMCC® no muestra diferencia significativa sobre los métodos NIR, Difracción de Rayos X y Calorimetría Diferencial.

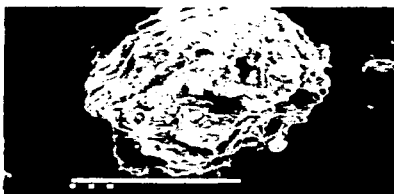
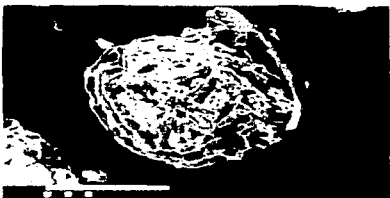
CARACTERÍSTICAS FÍSICAS

MORFOLOGÍA DE LAS PARTÍCULAS.

La morfología de las partículas es un parámetro muy importante para las características de flujo de los materiales, las partículas grandes esféricas y densas fluyen mejor que las partículas pequeñas, ligeras y de formas irregulares. Para ilustrar las diferencias en la morfología y textura de las partículas de los diferentes excipientes se muestra una serie de fotografías de los materiales.

Según estudios realizado por Wong & Pipel la forma de las partículas determinan la dureza del comprimido, las partículas mas pequeñas e irregulares dan como resultado comprimidos mas resistentes sin embargo también encontraron que lo anterior solo se cumplía para materiales que sufren deformación plástica al comprimir y que en el caso de los materiales que comprimen por fragmentación no hay efecto significativo de la forma o de la rugosidad de las partículas sobre la resistencia a la ruptura de los comprimidos.

En la figura 5. Se puede observar que el PROSOLV HD™ 90 contiene aglomerados y partículas con tendencia a la esfericidad existiendo muy pocas partículas de forma irregular, dando como resultado un mejor flujo de este material.

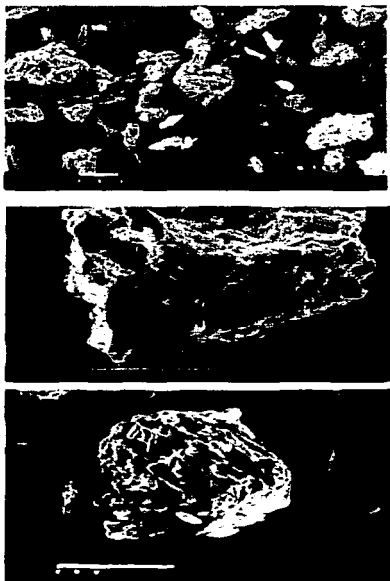


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 5: Fotografías de Microscopía Electrónica de Barrido de PROSOLV HD™ 90
la longitud de la barra corresponde a 100µm.

Fotografías: Tec. Rodolfo Rebles Gómez.
Lab. Microscopía Electrónica FES-Cuautitlán, UNAM.

En la figura 6 de PROSOLV™ SMCC® 90 se observan partículas de forma irregular y también partículas fibrosas de celulosa con forma cilíndrica las cuales producen un menor flujo del material.

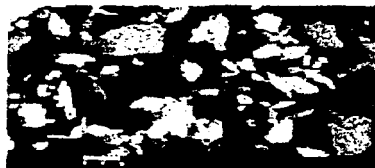


**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Figura 6: Fotografías de Microscopía Electrónica de Barrido de PROSOLV™ SMCC® 90, la longitud de la barra corresponde a 100µm.

Fotografías: Tec. Rodolfo Robles Gómez.
Lab. Microscopía Electrónica FES-Cuautitlán, UNAM.

En la figura 7 de PROSOLV™ SMCC® 50 se observa que las partículas de este material son relativamente más pequeñas e irregulares, algunas de ellas presentan forma acicular lo cual es inconveniente para un buen flujo.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

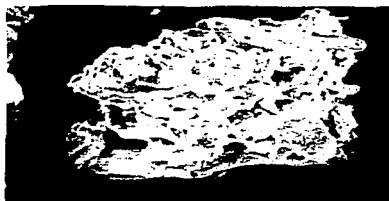


Figura 7: Fotografías de Microscopía Electrónica de Barrido de PROSOLV™ SMCC® 50, la longitud de la barra corresponde a 100µm.

Fotografías: Tec. Rodolfo Robles Gómez.
Lab. Microscopía Electrónica FES-Cuautitlán. UNAM.

En la figura 8 de EMCOCEL® 90M se observan partículas en forma de aglomerados con tendencia a la esfericidad, y menos partículas con forma irregular lo que se refleja en un mejor flujo con respecto a EMCOCEL® 50M.

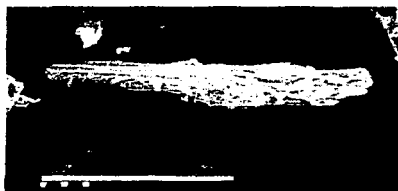


**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Figura 8: Fotografías de Microscopía Electrónica de Barrido de EMCOCEL®90, la longitud de la barra corresponde a 100µm.

Fotografías: Tsc. Rodolfo Robles Gómez.
Lab. Microscopía Electrónica FES-Cuautitlán. UNAM.

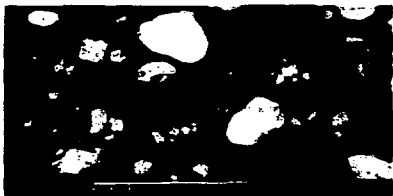
En la figura 9 EMCOCEL® 50M revela un material con numerosas partículas con formas relativamente irregulares, más pequeñas y alejadas de la esfericidad lo cual es indicativo de su baja fluidez.



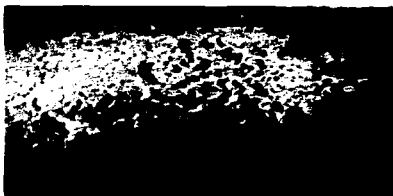
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 9: Fotografías de Microscopía Electrónica de Barrido de EMCOCEL®50, la longitud de la barra corresponde a 100µm.

Fotografías: Tec. Rodolfo Robles Gómez.
Lab. Microscopía Electrónica FES-Cuautitlán. UNAM.



DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL VISTO A UN AUMENTO DE 450X



DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL VISTO A UN AUMENTO DE 3000X

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

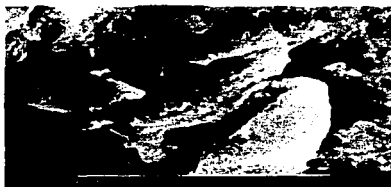
Figura 10: Fotografías de Microscopía Electrónica de Barrido de Dióxido de Silicio Coloidal

Fotografías: Tec. Rodolfo Robles Gómez.
Lab. Microscopía Electrónica FES-Quintán, UNAM.

Una ampliación de las partículas de PROSOLV™ SMCC® se muestra en la figura 11, se pueden observar las partículas del dióxido de silicio coloidal en la superficie y también puede observarse en estas fotografías el cambio en la textura de las partículas de PROSOLV™ SMCC en comparación con las de EMCOCEL®. Figura 12



PROSOLV HD™ 90 Vista en un aumento de 3000X.



PROSOLV™ SMCC ® 90 Vista en un aumento de 7000X.



PROSOLV™ SMCC ® 50 Vista en un aumento de 7000X.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 11: Fotografías de Microscopía Electrónica de Barrido para observar el dióxido de silicio coloidal sobre las partículas de PROSOLV™ SMCC®.



EMCOCEL © 90 Vista en un aumento de 4500X



EMCOCEL © 50 Vista en un aumento de 4500X

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 12: Fotografías de Microscopía Electrónica de Barrido para observar la texturización del material.

La forma de las partículas esta muy relacionada con la fluidez de la misma observándose así que el excipiente con mejor tendencia a la esfericidad PROSOLV HD™ 90 seguida de aquellos materiales en los que se observan algunas partículas irregulares en los que se ve disminuido el flujo comparado con PROSOLV HD™ 90 son el EMCOCEL© 90M, PROSOLV™ SMCC© 90 y PROSOLV™ SMCC© 50 y el material con mas formas irregulares y con muy pobre flujo EMCOCEL© 50M.

CINÉTICA DE CONSOLIDACIÓN.

En relación directa con la fluidez de las partículas, se encuentran las propiedades de empacamiento de los polvos, las cuales pretenden reflejar la primera etapa de la compresión, en la que los polvos reducen su volumen sin llegar a deformarse.

En la figura 13 se observa que todos los excipientes pueden llegar a reacomodarse de igual manera, también se observa que los PROSOLV™ SMCC® presentan mayor densidad con respecto a los EMCOCEL®

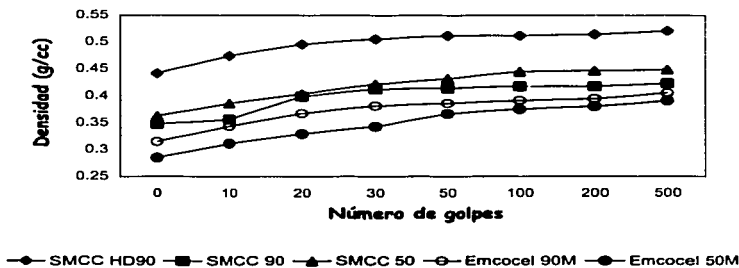


Figura 13: Grafico de Cinética de Consolidación.

En la figura 14 se utilizó una ecuación matemática con la que se logró linearizar los datos obteniéndose así un valor de pendiente, en cinética de consolidación este valor tiene una interpretación, es la constante de velocidad de consolidación la cual es un indicativo de un mejor y mas rápido reacomodo de las partículas, es decir, el excipiente que tenga mayor pendiente es el que se ordena mas rápidamente y quizás sea el que mejor comprima.

Para calcular la constante de velocidad de consolidación se empleo la ecuación de kuno: $D_f - D = (D_f - D_i)e^{-kn}$, realizando el análisis para los primeros 50 golpes. Ver Anexo 3.

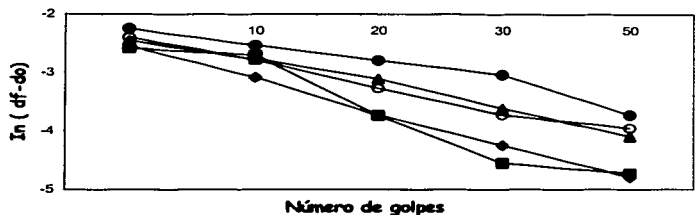


Figura 14: Grafico de Cinética de Consolidación.

En la tabla 9 se observa que el excipiente que se reacomoda más fácilmente y tiene mejores propiedades de consolidación es el PROSOLV™ SMCC® 90 seguido de PROSOLV HD™ 90, PROSOLV™ SMCC® 50 y los excipientes que tienen bajas propiedades de consolidación y de reacomodo son EMCOCEL® 90M y EMCOCEL® 50M esto es debido a la forma más irregular de las partículas.

Tabla 9: Valores de constantes de velocidad de consolidación para los materiales.

| EXCIPIENTE | Cte. De velocidad de Consolidación (asentamientos) | Coefficiente de Correlación r^2 |
|-------------------|--|-----------------------------------|
| PROSOLV HD™ 90 | 0.0458 | 0.9667 |
| PROSOLV™ SMCC® 90 | 0.0487 | 0.8744 |
| PROSOLV™ SMCC® 50 | 0.0340 | 0.9865 |
| EMCOCEL®90 | 0.0323 | 0.9294 |
| EMCOCEL®50 | 0.0294 | 0.9946 |

DENSIDADES.

La densidad es definida como la relación de masa entre el volumen de una sustancia, y es expresada en g/cm^3 o g/ml . La densidad de un polvo o un granulado puede afectar el proceso farmacéutico incluyendo el flujo, mezclado y tableado.

En relación directa con la fluidez de las partículas, se encuentran las propiedades de empacamiento de los polvos - connotados por los valores de densidad aparente, densidad consolidada y porosidad interparticular, la cuales pretenden reflejar la primera etapa de la compresión, en que los polvos reducen su volumen sin llegar a deformarse.

En la tabla 10 observamos que el excipiente con mayor densidad aparente es PROSOLV HD™ 90 seguido de PROSOLV™ SMCC® 50 PROSOLV™ SMCC® 90 EMCOCEL®90M y finalmente EMCOCEL®50M.

La relación entre las densidades aparente y consolidada de los polvos también puede ser expresada mediante la diferencia entre sus volúmenes aparente y consolidado, pues en estas dos determinaciones sucesivas la masa permanece constante. Se ha establecido como límite práctico de una fluidez adecuada, una diferencia máxima de 20% entre el volumen final del polvo (después de 500 asentamientos) y su volumen tras 10 asentamientos. El resultado de esta evaluación se menciona en la tabla 10. Es evidente que las tres marcas de PROSOLV™SMCC® y EMCOCEL® 90 cumplen con la mencionada exigencia, y el EMCOCEL® 50 queda fuera del límite establecido.

Tabla 10: Resultados de Densidades.

| EXCIPIENTE | Densidad Aparente (g/cm^3) | Densidad Consolidada (g/cm^3) | $V_{10}-V_{500}$ (ml) |
|-------------------|---------------------------------------|--|------------------------|
| PROSOLV HD™ 90 | 0.4419 | 0.5203 | 8.8235 |
| PROSOLV™ SMCC® 90 | 0.3475 | 0.4232 | 15.8273 |
| PROSOLV™ SMCC® 50 | 0.3621 | 0.4487 | 13.9705 |
| EMCOCEL®90 | 0.3148 | 0.4055 | 15.2671 |
| EMCOCEL®50 | 0.2848 | 0.3908 | 20.3703 |

La densidad aparente, de bulto o de volumen como también se le conoce depende de numerosos factores, los cuales son forma, tamaño, cohesión de las partículas, así las partículas más grandes, permiten la formación de espacios, ocupados por aire con lo cual resulta densidades aparentes bajas que con partículas pequeñas los cuales dejan menos espacios al estar juntas y dan como resultados densidades aparentes altas, la densidad aparente también tiene un doble significado farmacéutico: se relaciona con la facilidad para el inicial acomodo de las partículas al ser depositadas sobre un lecho, es también una medida de la capacidad diluyente del polvo, es decir, de su facultad para mezclarse de manera efectiva con el principio activo, el cual se introducirá en los espacios de aire alojados por el aglutinante.

La alta densidad aparente de PROSOLV HD™ 90 se debe a su proceso de manufactura ya que si bien este excipiente es una celulosa microcristalina silicificada de alta densidad.

La baja densidad aparente del EMCOCEL 50 es atribuible a la forma irregular que tienen las partículas, la misma forma hizo que se quedaran algunos espacios vacíos entre las partículas dando como resultado una densidad aparente baja también es debido al menor tamaño de partícula y la alta porosidad interparticular. Ver tabla 12

Se realizando el análisis estadístico de comparación de medias y el resultado fue que estadísticamente existe diferencia significativa entre todos los pares de media para densidad aparente y densidad consolidada. Ver anexo 7

Índice de Carr.

Este Índice es usado para evaluar el flujo y su interpretación es la siguiente.

| I.C (%) | Flujo |
|---------|-------------------|
| 5-15 | Excelente |
| 12-16 | Bueno |
| 18-21 | Regular o pasable |
| 23-35 | Pobre |
| 33-38 | Muy pobre |
| >40 | Sumamente pobre |

Índice de Hausner.

Este Índice de igual manera se emplea para evaluar flujo y su interpretación es la siguiente.

| I.H | Flujo |
|-----------|---------------|
| I.H >1.25 | Pobre fluidez |
| 1.25 | Regular |
| 1.18-1.19 | Bueno |
| 1.14 | Muy Bueno |
| 1.1-1.09 | Excelente |

Un Índice mayor 1.25 resulta de un polvo con pobre fluidez, conforme el valor se acerca al valor de 1 la fluidez se torna regular.

En la tabla 11, se observa que el excipiente que presenta mejor flujo según Hausner y Carr es el PROSOLV HD™ 90 seguido de PROSOLV™ SMCC® 90, PROSOLV™ SMCC® 50 quienes presentan un flujo calificado como regular o pasable y aquellos excipientes con pobre fluidez como EMCOCEL® 90M y EMCOCEL® 50M

Tabla 11. Estimación del Índice de Hausner e Índice de Carr.

| EXCIPIENTE | I.H | I.C % |
|-------------------|--------|---------|
| PROSOLV HD™ 90 | 1.1774 | 15.0677 |
| PROSOLV™ SMCC® 90 | 1.2179 | 17.8947 |
| PROSOLV™ SMCC® 50 | 1.2393 | 19.3084 |
| EMCOCEL® 90 | 1.2883 | 22.3758 |
| EMCOCEL® 50 | 1.3721 | 27.1181 |

La evaluación de los Índices de Hausner y de Carr lo cual es una medición de flujo de los excipientes se observa que el excipiente con buenas propiedades de flujo es el PROSOLV HD™90, aunque si bien los otros dos PROSOLV™ SMCC® presentan un flujo regular o pasable pero los dos EMCOCEL® son calificados como excipientes con pobre fluidez.

Se realizó el análisis estadístico de comparación de medias y el resultado fue que estadísticamente existe diferencia significativa entre todos los pares de medias tanto de Índice de Hausner como Índice de Carr. Ver anexo 7

POROSIDAD INTERPARTICULAR.

La relación entre la densidades aparente y densidad consolidada de los polvos es la porosidad interparticular. Los valores de porosidad mostrados en la tabla 12 son expresados como porcentaje de espacios vacíos existentes en el lecho inicial de polvos, y esta es una medida efectiva de su dificultad de reacomodo.

Tabla 12: Resultados obtenidos de cálculo de porosidad interparticular.

| EXCIPIENTE | % Porosidad Interparticular. |
|-------------------|-------------------------------------|
| PROSOLV HD™ 90 | 15.0677 |
| PROSOLV™ SMCC® 90 | 17.8947 |
| PROSOLV™ SMCC® 50 | 19.3084 |
| EMCOCEL®90 | 22.3757 |
| EMCOCEL®50 | 27.1181 |

Según el rango de porosidad aceptado es no mas del 20% en este caso los excipientes con menor porosidad o menos espacios interparticulares son los PROSOLV™ SMCC®.

Estadísticamente existe diferencia significativa entre todos los pares de medias para porosidad interparticular de los excipientes en estudio. Ver anexo 7.

ANGULO DE REPOSO ESTÁTICO.

El ángulo de reposo es una medida relativa de la fricción entre las partículas del polvo pero también es una medida de la cohesión de las partículas finas.

Hay varios factores que modifican el ángulo de reposo, como el tamaño de partícula, la forma, el contenido de humedad, la superficie rugosa o lisa de la partícula, área superficial, pero a pesar de ello se pueden hacer varias generalizaciones con respecto a este parámetro.

- $\alpha > 60^\circ$ son polvos cohesivos
- $\alpha > 25^\circ$ partículas no cohesivas

Valores altos de α usualmente significan flujo pobre del material y las partículas son usualmente menores de 75 - 100 μm .

Valores bajos de α usualmente significan buenas propiedades de flujo y las partículas son usualmente de 250 μm .

En la tabla 13 se observa que todos los materiales presentan altos ángulos de reposo esto es debido a las irregulares en la forma de la partícula y el área superficial, por lo que si hay un aumento en estos parámetros la fricción aumentara y por ende el ángulo de reposo se vera afectado.

Tabla 13: Resultado del Ángulo de reposo para los excipientes.

| EXCIPIENTE | Angulo de Reposo ($^\circ$) | Desviación Estándar | Coefficiente de Variación |
|-------------------|-------------------------------|---------------------|---------------------------|
| PROSOLV HD™ 90 | 57.888 | 0.8389 | 1.4491 |
| PROSOLV™ SMCC® 90 | 64.000 | 0.5773 | 0.9021 |
| PROSOLV™ SMCC® 50 | 70.444 | 0.1924 | 0.2731 |
| EMCOCEL®90M | 67.333 | 1.5030 | 2.7563 |
| EMCOCEL®50M | 73.111 | 3.3389 | 4.5669 |

El área superficial de los excipientes PROSOLV™ SMCC® son mayores que el área superficial de los EMCOCEL® (ver tabla 3), el ángulo de reposo se ve afectado por este parámetro ya que a mayor área expuesta mayor fricción y por consecuencia mayor ángulo de reposo, si hacemos una relación entre el área superficial de los PROSOLV™ SMCC® con ángulo de reposo deducimos que el excipiente con menor área superficial y menor ángulo de reposo es el PROSOLV HD™ 90, seguido de PROSOLV™ SMCC® 90 y PROSOLV™ SMCC® 50, pero esta relación no se observa para los EMCOCEL® este valor de ángulo de reposo alto puede ser atribuido a la forma de partícula mas irregular.

Estadísticamente si comparamos el ángulo de reposo de PROSOLV™ SMCC® 50 con EMCOCEL® 50 que tienen las mismas características en cuanto a tamaño de partícula observamos que entre este par de medias no existe diferencia significativa, al igual que si comparamos PROSOLV™ SMCC® 90 y EMCOCEL® 90. Ver anexo 7.

HUMEDAD

La presencia de humedad en los polvos farmacéuticos puede jugar un papel significativo en su consolidación, y con frecuencia produce cambios en sus propiedades físicas, especialmente después de su almacenamiento.

Para la celulosa microcristalina el porcentaje de humedad debe estar por debajo de 6% de humedad lo cual le confiere un mejor flujo.

Tabla 14: Resultados de humedad de todos los excipientes.

| EXCIPIENTE | Promedio | Mínimo | Máximo |
|-------------------|-----------------|---------------|---------------|
| PROSOLV HD™ 90 | 3.8166 | 3.7696 | 3.8636 |
| PROSOLV™ SMCC® 90 | 4.0500 | 4.0030 | 4.0969 |
| PROSOLV™ SMCC® 50 | 3.9666 | 3.9196 | 4.0136 |
| EMCOCEL® 90 | 3.9500 | 3.9030 | 3.9969 |
| EMCOCEL® 50 | 4.0500 | 4.0030 | 4.0969 |

Estadísticamente existe diferencia significativa entre las medias de los excipientes PROSOLV HD™ 90 comparadas con PROSOLV™ SMCC® 90, EMCOCEL® 90, EMCOCEL® 50. No observándose diferencia significativa entre

EMCOCEL® 50 y PROSOLV™ SMCC® 50 ni entre EMCOCEL® 90 y PROSOLV™ SMCC® 90. ANEXO 7.

DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA.

Las partículas pueden clasificarse determinando su cantidad en intervalos sucesivos de tamaño, la distribución puede representarse con un gráfico de histograma Figura 15, en la distribución asimétrica de tamaño de partícula como la que presentaron los materiales en estudio el valor medio es afectado por lo valores muy pequeños, en este caso la mediana (valor central de una serie de observaciones) es un promedio mas útil. En la distribución simétrica los valores medio y mediano son iguales. La mayoría de las curvas asimétricas de distribución de tamaño relacionado con los polvos puede convertirse en curvas simétricas mediante el Log de tamaño, es decir una curva de distribución logarítmica normal.

Para determinar el tamaño de partícula se realizó por análisis de mallas - distribución por peso. El análisis de mallas es una distribución por tamaño y masa. Para determinar el tamaño generalmente se asigna la medida geométrica o aritmética de la apertura de los tamices por este método se obtienen diámetros basados en el peso.

En la figura 15 se observa que el excipiente que tiene partículas mayores a 358.5 µm en un porcentaje considerable es el EMCOCEL ®50 no existiendo partículas finas para este excipiente, el material que presento partículas finas menores a 59 µm fue PROSOLV™ SMCC® 50 seguido de EMCOCEL®90M, PROSOLV™ SMCC® 90 y finalmente la PROSOLV HD™ 90.

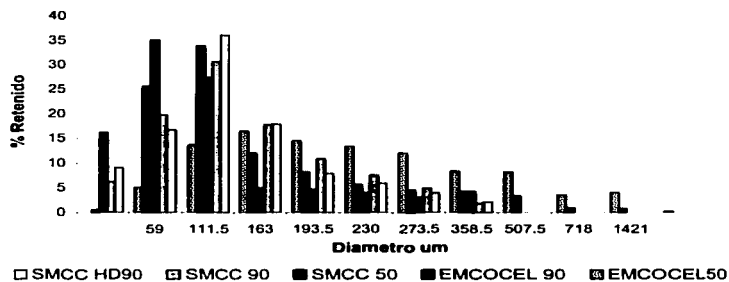


Figura 15: Distribución de Tamaño de Partícula

Figura 12. Los gráficos acumulativos también son muy útiles para este análisis aquí se grafica el % acumulado de las partículas en función del tamaño. Usando el papel para probabilidades logarítmicas se puede obtener con facilidad graficas de tamaño mediano (media geométrica) y la desviación estándar es la pendiente de la curva y es igual a la relación tamaño 50% tamaño 15.87%.

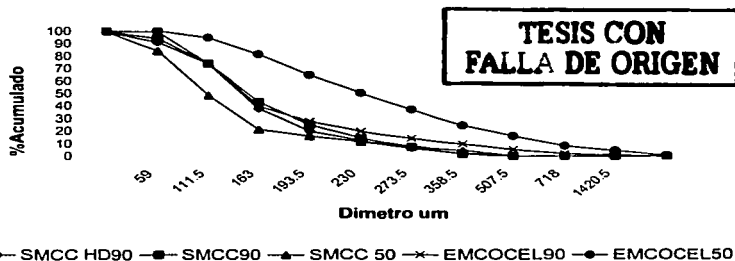


Figura 12. Grafica acumulativa de los excipientes evaluados.

En la tabla 12 observamos que el diámetro aritmético de EMCOCEL® 50 es muy alto. Esto se reatribuye a que hubo una irregularidad en la distribución de tamaño de partícula debido a la forma tan irregular que tiene, probablemente surgió un estancamiento de partículas más grandes o irregulares y la presentación ineficiente de las partículas en la superficie del tamiz.

Tabla 12: Diámetro Aritmético, Diámetro por peso, Diámetro volumen Superficie de los diferentes excipientes.

| EXCIPIENTE | Diámetro aritmético masico (µm) | Desviación estándar masica (µm) | Diámetro geométrico (µm) | Desviación estándar geométrica (µm) | Diámetro Volumen Superficie (µm) |
|--------------------------|--|--|---------------------------------|--|---|
| PROSOLV HD™ 90 | 127.2975 | 74.5669 | 81.2656 | 1.9549 | 124.0525 |
| PROSOLV™ SMCC® 90 | 133.9820 | 74.4496 | 94.1191 | 1.8615 | 119.8033 |
| PROSOLV™ SMCC® 50 | 101.8381 | 85.6957 | 48.3757 | 2.4354 | 106.5271 |
| EMCOCEL® 90M | 164.7393 | 161.6190 | 126.0492 | 1.6826 | 186.8542 |
| EMCOCEL® 50M | 293.8505 | 273.8843 | 224.9438 | 2.1852 | 119.8033 |

El tamaño de partícula es una variable que influye en las propiedades de flujo de los polvos.

Las partículas grandes secas fluyen mejor que las partículas pequeñas porque tienen mayor masa y porque existe una menor fuerza superficial. Partículas pequeñas crean problemas de mezclado porque tienen una área superficial muy grande, lo que puede ocasionar fuerzas electrostáticas fuertes como resultado del proceso y la fricción interparticular provocado por el movimiento.

El tamaño de partícula de un polvo tiene efecto en las características de empaquetamiento y en la densidad aparente del polvo. Polvos con mayor cantidad de finos forman un empaquetamiento de mayor densidad, esto es

debido a que las pequeñas partículas ocupan los espacios interparticulares que dejan las partículas grandes.

Otra medición tentativa del tamaño de partícula fue midiendo ancho y largo de las partículas en las fotografías de microscopía electrónica en donde solo se encuentra vista una sola partícula tabla 15, el excipiente con mayor tamaño de partícula es el PROSOLV HD™ 90, seguido de EMCOCEL®90M, PROSOLV™ SMCC® 90, PROSOLV™ SMCC® 50 y finalmente EMCOCEL® 50.

Tabla 15. Tamaño de Partícula de los Excipientes.

| EXCIPIENTE | Ancho μm | Largo μm |
|-------------------|---------------------|---------------------|
| PROSOLV HD™ 90 | 181.87 | 189.13 |
| PROSOLV™ SMCC® 90 | 164.08 | 167.20 |
| PROSOLV™ SMCC® 50 | 137.72 | 169.86 |
| EMCOCEL® 90M | 172.00 | 208.62 |
| EMCOCEL® 50M | 117.25 | 137.73 |

Como resumen general de esta sección, la evaluación preliminar de las dos marcas de Celulosa Microcristalina pone en evidencia que el PROSOLV™ SMCC® muestra un desempeño superior a el EMCOCEL® en cuanto a propiedades farmacéuticas básicas para la fabricación de comprimidos fluidez y consolidación. Este comportamiento parece ser debido en primera instancia, a su forma mas regular de las partículas, densidades mas altas y mayor tamaño de partícula.

Una mejora en flujo, consolidación y densificación provee ventajas como: Adaptar activos con pobre flujo, mejor uniformidad de peso de la tableta, aumento en el contenido de fármaco e incremento en la velocidad de compresión.

CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES.

PROPIEDADES REOLÓGICAS

Velocidad de Flujo Dinámico.

La fluidez es una propiedad importante para los materiales usados como excipientes, esta propiedad depende de factores tales como humedad, tamaño y forma de la partícula.

Las dos fuerzas fundamentales que pueden afectar el flujo de los materiales son la cohesión y la fricción. La cohesión es la atracción mutua, y la resistencia a la separación de las partículas de un mismo material en contacto. La fricción es la resistencia ejercida por una partícula contra el movimiento de otra (partícula) en los puntos de contacto.

La prueba de velocidad de flujo intenta simular las condiciones en que se deslizará un lecho de polvos a través de la tolva de una máquina tableteadora. Sin embargo persiste el inconveniente de la diferencia de masa entre la cantidad de polvo que se utiliza para la evaluación, con respecto a las condiciones reales de tableteo. Descartando la incertidumbre de esta prueba para emular el flujo de los polvos en condiciones de tableteo, es incuestionable su capacidad de proporcionar Índices de aptitud de flujo de polvos y granulados, habiéndose establecido un mínimo de velocidad de flujo = 10 g/s para asegurar un deslizamiento adecuado y uniforme en condiciones industriales, limite que podría extenderse a 4 g/s tratándose de la evaluación de un excipiente aislado. (Pérez, Celso. Tesis de Licenciatura 1997)

En tabla 16 puede observarse la diferencia entre las velocidades de flujo de los diferentes materiales, siendo el PROSOLV HD™ 90 la que mejor fluye seguido de EMCOCEL® 90M, PROSOLV™ SMCC® 50 y PROSOLV™ SMCC® 90 y el que menos fluye es el EMCOCEL® 50M.

Tabla 16: Resultados obtenidos en la velocidad de flujo dinámico para los excipientes en estudio.

| Velocidad De Flujo Dinámico (g/seg.) | | | |
|---|-----------------|---------------|---------------|
| EXCIPIENTE | Promedio | Mínimo | Máximo |
| PROSOLV HD™ 90 | 3.74057 | 3.5609 | 3.9102 |
| PROSOLV™ SMCC® 90 | 2.37629 | 2.1967 | 2.5560 |
| PROSOLV™ SMCC® 50 | 2.87241 | 2.6928 | 3.0520 |
| EMCOCEL®90M | 3.16033 | 2.9807 | 3.3399 |
| EMCOCEL®50M | 1.13339 | 0.9537 | 1.3130 |

El mejor flujo de PROSOLV HD™ 90 es debido a varios factores como son la forma esférica de sus partículas, su contenido de humedad que otorga mayor densidad al material y menor atracción electrostática interparticular, también presenta mayor flujo con respecto a los otros materiales por su alta densidad.

El menor flujo lo presentó EMCOCEL® 50M esto puede atribuirse a la gran cantidad de partículas irregulares (forma acicular) y la gran cantidad de finos que a pesar de hacer más denso el material favorece el incremento de las fuerzas de atracción interparticulares. Observar fotografías de microscopía.

Estadísticamente existe una diferencia significativa entre los cinco excipientes es decir entre PROSOLV HD™90 con PROSOLV™ SMCC® 90, EMCOCEL®90, PROSOLV™ SMCC® 50, EMCOCEL®50, no encontrándose diferencia significativa solamente en un par de medias que son EMCOCEL®90 y PROSOLV™ SMCC® 50. Ver ANEXO 7.

Velocidad de Flujo Estático.

Las propiedades de flujo de los polvos se determinan midiendo el tiempo (en segundos) necesarios para que cierta cantidad de polvo pase a través de un embudo en condiciones estandarizadas.

Esta prueba se realizó por triplicado con una masa de 30g y un disco con orificio de 10 mm de diámetro.

En la tabla 16 se observa que el único excipiente que flujo fue el PROSOLV HD™ 90. Este valor de flujo si es mayor al reportado como evaluación de excipiente aislado, (50g en menos de 10 segundos), los demás excipientes presentaron flujo errático sobre diámetros de 10mm y sobre diámetros mayores a 10mm.

Tabla 16: Resultados obtenidos en la velocidad de flujo estático para todos los excipientes.

| EXCIPIENTE | Velocidad De Flujo Estático (g/s) |
|-------------------|--|
| PROSOLV HD™ 90 | 5.2314 |
| PROSOLV™ SMCC® 90 | No flujo |
| PROSOLV™ SMCC® 50 | No flujo |
| EMCOCEL®90 | No flujo |
| EMCOCEL®50 | No flujo |

PERFIL DE RESISTENCIA A LA RUPTURA.

Para esta prueba no se realizó el perfil de resistencia a la ruptura porque los materiales a una fuerza de compresión mayor a 0.25 toneladas daban como resultado resistencias a la ruptura mayor a 35Kp valor que no es posible medir en el equipo del laboratorio, por lo que se realizó solo a una fuerza de compresión de 0.25 toneladas proporcionándonos una información útil.

En la tabla 17 observamos que el material que presenta mayor resistencia a la Ruptura a una Fuerza de compresión de 0.25 toneladas es el EMCOCEL® 50M seguido de EMCOCEL® 90M, PROSOLV™ SMCC® 50, PROSOLV™ SMCC® 90 y finalmente la PROSOLV HD™ 90, sin embargo la PROSOLV HD™ 90 a una fuerza de compresión de 0.5 Toneladas que no es una fuerza de compresión muy alta logra tener una resistencia a la ruptura mayor a la de EMCOCEL® 50M. Ver modelo matemático pagina 67.

Así observamos que todos los excipientes presentan una alta compactibilidad que nos da información sobre la habilidad que tiene el material para producir un compacto cohesivo.

Tabla 17: Resultados de Resistencia a la ruptura para cada uno de los excipientes.

| EXCIPIENTE | Fza. comp. (toneladas) | Resistencia a la ruptura (Kp) | Espesor (mm) | Compactibilidad (Kp/tonelada) |
|-------------------|------------------------|-------------------------------|--------------|-------------------------------|
| PROSOLV HD™ 90 | 0.25 | 25.12 | 4.57 | 100.48 |
| PROSOLV™ SMCC® 90 | 0.25 | 29.70 | 4.62 | 118.8 |
| PROSOLV™ SMCC® 50 | 0.25 | 30.22 | 4.62 | 120.88 |
| EMCOCEL®90 | 0.25 | 30.30 | 4.52 | 121.20 |
| EMCOCEL®50 | 0.25 | 30.45 | 4.66 | 121.18 |

SENSIBILIDAD AL LUBRICANTE.

Sensibilidad al lubricante se refiere a la disminución en la resistencia mecánica de las tabletas debido a la adición de lubricantes (hidrófobos). El estearato de magnesio tiene la propiedad de reducir las uniones especialmente de materiales plásticos, por lo que al adicionar el estearato de magnesio al material se ve disminuida la resistencia a la ruptura. En la tabla 18 se muestran los datos promedio de resistencia a la ruptura y espesor en función del % de principio activo y la fuerza de compresión y en la tabla 19 se muestran los índices de sensibilidad de los excipientes.

Tabla 18: Resultados de las propiedades de Compresión con respecto a la variación del Porcentaje de Lubricante.

| Excipiente | % Lubricante | Fza. comp. (toneladas) | Resistencia a la Ruptura (Kp) | Espesor (mm) |
|-------------------|--------------|------------------------|-------------------------------|--------------|
| PROSOLV HD™ 90 | 0 | 0.25 | 25.12 | 4.577 |
| | | 0.50 | 33.25 | 4.254 |
| | 0.5 | 0.25 | 21.94 | 4.571 |
| | | 0.50 | 31.31 | 4.200 |
| | 1.0 | 0.25 | 20.22 | 4.534 |
| | | 0.50 | 27.36 | 4.202 |
| | 1.5 | 0.25 | 17.92 | 4.534 |
| | | 0.50 | 24.47 | 4.187 |
| | | 0.75 | 28.62 | 3.993 |
| PROSOLV™ SMCC® 90 | 0 | 0.25 | 29.63 | 4.631 |
| | 0.5 | 0.25 | 27.94 | 4.660 |
| | | 0.50 | 33.47 | 4.224 |
| | 1.0 | 0.25 | 26.53 | 4.492 |
| | | 0.50 | 33.47 | 4.224 |
| | 1.5 | 0.25 | 24.74 | 4.077 |
| PROSOLV™ SMCC® 50 | 0 | 0.25 | 30.22 | 4.620 |
| | 0.5 | 0.25 | 29.62 | 4.538 |
| | | 0.50 | 32.94 | 4.225 |
| | 1.0 | 0.25 | 28.02 | 4.519 |
| | | 0.50 | 26.14 | 4.493 |
| | 1.5 | 0.25 | 26.14 | 4.493 |
| EMCOCEL®90 | 0 | 0.25 | 30.30 | 4.520 |
| | 0.5 | 0.25 | 27.66 | 4.544 |
| | | 0.50 | 25.14 | 4.495 |
| | 1.0 | 0.25 | 23.66 | 4.521 |
| | | 0.50 | 30.01 | 4.207 |
| | 1.5 | 0.25 | 30.45 | 4.659 |
| EMCOCEL®50 | 0 | 0.25 | 28.90 | 4.562 |
| | 0.5 | 0.25 | 27.41 | 4.482 |
| | | 0.50 | 25.78 | 4.545 |
| | 1.0 | 0.25 | 32.59 | 4.233 |
| | 1.5 | 0.50 | | |

Tabla 19. Resultados de Índice de Sensibilidad a los Lubricantes.

| EXCIPIENTE | % Lubricante | Fza. comp. (toneladas) | ISL |
|------------------------------|---------------------|-----------------------------------|----------------|
| PROSOLV HD™ 90 | 0 | 0.25 | - |
| | | 0.50 | - |
| | 0.5 | 0.25 | 12.6659 |
| | | 0.50 | 5.8345 |
| | 1.0 | 0.25 | 19.5063 |
| | | 0.50 | 18.4360 |
| 1.5 | 0.25 | 29.3789 | |
| | 0.50 | 26.4060 | |
| PROSOLV™ SMCC® 90 | 0 | 0.25 | - |
| | 0.5 | 0.25 | 5.7036 |
| | 1.0 | 0.25 | 10.4623 |
| | 1.5 | 0.25 | 16.5035 |
| PROSOLV™ SMCC® 50 | 0 | 0.25 | - |
| | 0.5 | 0.25 | 2.0826 |
| | 1.0 | 0.25 | 7.3719 |
| | 1.5 | 0.25 | 13.5867 |
| EMCOCEL®90 | 0 | 0.25 | - |
| | 0.5 | 0.25 | 8.7128 |
| | 1.0 | 0.25 | 17.0297 |
| | 1.5 | 0.25 | 21.9141 |
| EMCOCEL®50 | 0 | 0.25 | - |
| | 0.5 | 0.25 | 5.0903 |
| | 1.0 | 0.25 | 9.9836 |
| | 1.5 | 0.25 | 15.3366 |

En la evaluación de las tabletas con lubricante en la respuesta de resistencia a la ruptura podemos apreciar que las durezas mas altas las impone PROSOLV™ SMCC® 50 seguido de EMCOCEL®50M, PROSOLV™ SMCC® 90, EMCOCEL®90M y por ultimo PROSOLV HD™ 90. Ver modelo matemático pagina 69.

En la figura 15 se observa que en cuanto se le adicionaba el lubricante la resistencia a la ruptura disminuía. En general las mezclas se ven influenciadas en la respuesta a la resistencia a la ruptura pues al adicionar el lubricante la resistencia a la ruptura disminuía, los excipientes son sensibles al lubricante y también con esto puede deducirse que los materiales sufren deformación plástica.

PERFIL DE SENSIBILIDAD AL LUBRICANTE.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

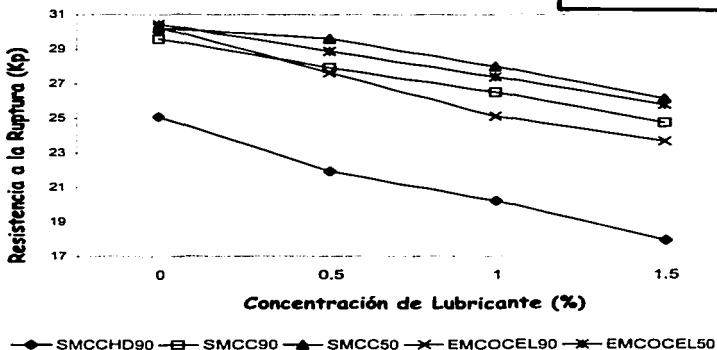


Figura 15: Grafica de perfil de sensibilidad al lubricante.

En la Tabla 20 se calcularon el valor de pendientes para los cinco excipientes, y el excipiente mas sensible al estearato de magnesio como lubricante es PROSOLV HD™ 90 seguida de EMCOCEL® 90, PROSOLV™ SMCC® 90, EMCOCEL® 50 y finalmente el menos sensible es el PROSOLV™ SMCC® 50. Los datos individuales de la evaluación de sensibilidad al lubricante se presentan en el anexo 6.

Tabla 20: Valores de pendiente para sensibilidad al lubricante.

| EXCIPIENTE | Pendiente | Coefficiente De Correlacion r ² |
|-------------------|-----------|--|
| SMCC HD™90 | -4.664 | 0.9854 |
| PROSOLV™ SMCC® 90 | -3.216 | 0.9981 |
| PROSOLV™ SMCC® 50 | -2.768 | 0.9565 |
| EMCOCEL®90 | -4.488 | 0.9851 |
| EMCOCEL®50 | -3.100 | 0.9997 |

CAPACIDAD DE CARGA.

Tabla 21. Resultados de Capacidad de carga

| EXCIPIENTE | % Acetaminofen Cristalino. | Resistencia a la Ruptura (Kp) | Espesor (mm) |
|-------------------|----------------------------|-------------------------------|--------------|
| PROSOLV HD™ 90 | 0 | 29.68 | 4.42 |
| | 10 | 23.81 | 4.47 |
| | 20 | 18.20 | 4.51 |
| | 30 | 12.20 | 4.57 |
| PROSOLV™ SMCC® 90 | 0 | 29.79 | 4.51 |
| | 10 | 25.51 | 4.54 |
| | 20 | 19.92 | 4.63 |
| | 30 | 16.30 | 4.63 |
| PROSOLV™ SMCC® 50 | 0 | 32.66 | 4.55 |
| | 10 | 26.80 | 4.58 |
| | 20 | 23.00 | 4.56 |
| | 30 | 16.11 | 4.61 |

Tabla 21 (Continuación). Resultados de Capacidad de carga

| | | | |
|------------|----|-------|------|
| EMCOCEL®90 | 0 | 33.57 | 4.22 |
| | 10 | 27.03 | 4.31 |
| | 20 | 21.42 | 4.57 |
| | 30 | 14.41 | 4.57 |
| EMCOCEL®50 | 0 | 33.92 | 4.38 |
| | 10 | 28.80 | 4.46 |
| | 20 | 23.35 | 4.57 |
| | 30 | 18.39 | 4.63 |

Las condiciones de trabajo para determinar capacidad de carga fue realizando mezclas de 10,20 y 30% de Acetaminofen cristalino / diluyente-aglutinante sin embargo dado que esta seguía una tendencia lineal se logro hacer predicciones de resistencia a la ruptura al 0 , 40, 50 y 60% suponiendo que el material seguiría una tendencia lineal pero esto solo es un supuesto.

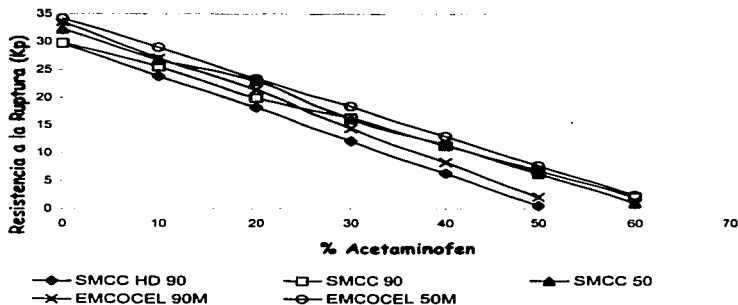


Figura 16: Grafica para determinar la capacidad acarreadora de todos los excipientes.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Los datos reportados en la Tabla 22, fueron extrapolaciones suponiendo un comportamiento lineal por lo que EMCOCEL®50M tiene mayor capacidad de carga seguido de PROSOLV™ SMCC® 90, PROSOLV™ SMCC® 50, EMCOCEL® 90M y finalmente PROSOLV HD™ 90.

Tabla 22. Datos en porcentaje de Capacidad Acarreadora de los materiales.

| | PROSOLV HD™ 90 | PROSOLV™ SMCC® 90 | PROSOLV™ SMCC® 50 | EMCOCEL ®90 | EMCOCEL ®50 |
|--|-------------------|----------------------|----------------------|----------------|----------------|
| % de P. Activo para obtener una resistencia a la ruptura de 8(Kp) | 37.34 | 47.3108 | 46.1365 | 40.5282 | 49.8046 |
| % de P. Activo para obtener una resistencia a la ruptura de 10(Kp) | 33.9018 | 42.9677 | 42.3947 | 37.3587 | 45.9622 |

Si observamos la tabla 23 de valores de pendientes en donde solo se consideraron las condiciones de trabajo se llega a la conclusión de que el excipiente que tiene mayor capacidad de carga es el PROSOLV™ SMCC® 90 seguido de EMCOCEL®50, PROSOLV™ SMCC® 50, PROSOLV HD™ 90 y finalmente el EMCOCEL® 90. Los datos individuales de la evaluación de capacidad de carga se presentan en el anexo 5.

Tabla 23: Valores de pendiente para capacidad de carga.

| EXCIPIENTE | Pendiente | Coefficiente De Correlación r^2 |
|-------------------|-----------|-----------------------------------|
| PROSOLV HD™90 | -0.5805 | 0.9996 |
| PROSOLV™ SMCC® 90 | -0.4605 | 0.9849 |
| PROSOLV™ SMCC® 50 | -0.5345 | 0.9729 |
| EMCOCEL®90 | -0.6310 | 0.9959 |
| EMCOCEL®50 | -0.5205 | 0.9992 |

Como resumen final de esta sección de características funcionales

Los excipientes con mejor capacidad para fluir son los PROSOLV™ SMCC® y los excipientes con mayor compactabilidad son los EMCOCEL® por lo que estos excipiente tienen mayor capacidad de carga de fármaco y menor tamaño de tableta. Ver modelos matemáticos de resistencia a la ruptura y espesor en función de la fuerza de compresión.

Los excipientes con mayor capacidad de carga son los grados de EMCOCEL® 50 y PROSOLV™ SMCC® 50 seguido de EMCOCEL® 90 y PROSOLV™ SMCC® 90 y finalmente el PROSOLV HD™ 90 por lo que los EMCOCEL® provee una mayor capacidad acarreadora.

La disminución de sensibilidad al lubricante minimiza la pérdida de compactabilidad en las formulaciones y elimina la pérdida económica debida a la sobre lubricación por lo que en esta propiedad los PROSOLV™ SMCC tiene una ventaja sobre los EMCOCEL® además del mejor flujo.

FORMULACIÓN TIPO

Las tabletas comprimidas pueden caracterizarse o describirse con una cantidad de especificaciones, como diámetro, forma, espesor, peso, dureza, tiempo de desintegración. El diámetro y la forma dependen de la matriz y los punzones elegidos para comprimir la tableta.

Dureza.

La resistencia de la tableta a la picadura, abrasión o rotura en condiciones de almacenamiento, transporte y manipulación antes de su uso, depende de su dureza.

Durante el tableteado se hacen determinaciones de la dureza para ajustar la presión en la máquina tableteadora. Si la tableta es demasiado dura, puede ser que no se desintegre en el lapso establecido o que no satisfaga la especificación para la disolución; si es demasiado blanda, no soportará la manipulación del proceso ulterior, como las operaciones de cobertura o de envasado y transporte.

Espesor.

El espesor puede modificarse sin alteración del peso a causa de una diferencia en la densidad de la granulación y en la presión aplicada sobre las tabletas, así como la velocidad de compresión. La importancia del control del espesor de tabletas es reproducir tabletas de aspecto idéntico, también para asegurar que cada lote de producción se podrá usar con determinados componentes de envasado. Si las tabletas son más gruesas de lo especificado, puede ser que la cantidad dada ya no quepa en un determinado frasco. El espesor también es una característica importante para contar las tabletas en máquinas envasadoras.

El espesor de la tabletas se determina con un calibre o medidor del espesor que indica el espesor en milímetros. Puede tolerarse un 5% en más o menos, según el tamaño de la tableta.

Masa.

El peso de la tableta es la cantidad de granulación que contiene la cantidad rotulada del componente terapéutico. Una vez que la máquina tableteadora entra en funcionamiento, el peso de las tabletas se verifica como rutina, a mano o electrónicamente, para tener la seguridad de que se producen tabletas de pesos correctos. La USP establece tolerancias para el peso medio de las tabletas comprimidas no revestidas. Estas tolerancias rigen cuando la tableta contiene 50 mg o más del fármaco o cuando ésta representa el 50% o más, en peso, de la forma farmacéutica.

En la tabla 24 se proporcionan los datos de formulación tipo en las cantidades en las que fueron adicionadas.

Tabla 24: Cantidades Adicionadas En La Formulación Tipo.

| | % en la formulación |
|---|--------------------------------|
| Acetaminofen Cristalino USP | 30 |
| Diluyente -Aglutinante (PROSOLV™ SMCC® ó EMCOCEL®) | 69,5 |
| Estearato de Magnesio | 0,5 |

En la tabla 25 se proporcionan datos de resistencia a la ruptura, espesor, diámetro y masa. En resumen en la evaluación de las formulaciones de la celulosa microcristalina para compresión directa, EMCOCEL® 50, produjo tabletas con mayor resistencia a la ruptura lo cual es una ventaja de este excipiente para acarrear mayor cantidad de principio activo seguida de PROSOLV™ SMCC® 50, EMCOCEL® 90, PROSOLV™ SMCC® 90, y finalmente PROSOLV HD™ 90. Sin embargo ambas marcas resultaron equivalentes en cuanto a su capacidad para impartir firmeza y cohesividad a los comprimidos fabricados con estos excipientes.

En la primera sección de características estructurales en la evaluación de cristalinidad el excipiente que presentaba mayor cristalinidad era el EMCOCEL® 50, seguida de PROSOLV™ SMCC® 50, EMCOCEL® 90, PROSOLV™ SMCC® 90, y finalmente PROSOLV HD™ 90, en este mismo orden se presentó la resistencia a la ruptura de estas formulaciones, por lo que la cristalinidad de los materiales influye en la compactabilidad de las tabletas.

Tabla 25: Resultados de Resistencia a la Ruptura, Espesor y Masa para la Formulación tipo.

| EXCIPIENTE | Resistencia a la ruptura (Kp) | Espesor (mm) | Diámetro (mm) | Masa (g) |
|-------------------|-------------------------------|------------------------|---------------------------|-------------------------|
| SMCC HD™90 | 16.13 C.V = 2.1286% | 4.2116 C.V=0.5579% | 11.04 C.V =2.26E-C6 % | 0.4981 C.V =3.5970% |
| PROSOLV™ SMCC® 90 | 19.97 C.V = 2.2524% | 4.2732 C.V =0.6732% | 11.03 C.V =2.78E-06% | 0.4994 C.V =0.0.4845 |
| PROSOLV™ SMCC® 50 | 22.92 C.V = 2.2976% | 4.2663 C.V =0.6977% | 11.04 C.V =2.2685E-06% | 0.4992 C.V =0.6333% |
| EMCOCEL®90 | 20.57 C.V = 2.3931% | 4.2215 C.V =0.5609% | 11.0336 C.V =0.0444% | 0.5002 C.V =0.4534% |
| EMCOCEL®50 | 25.03 C.V = 1.7772% | 4.2376 C.V =0.4282% | 11.0343 C.V =0.0456% | 0.5002 C.V =0.4554% |

Friabilidad.

Una propiedad relacionada con la dureza es la friabilidad de la tableta en la cual se evalúa la capacidad de la tableta para soportar la abrasión durante el envasado, manipulación y transporte.

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.

Debido a las alta resistencia a la ruptura de las tabletas formuladas la el porcentaje de friabilidad resulto ser pequeño en orden de ser menores a 0.23%.

Tabla 26: Resultados de Friabilidad.

| EXCIPIENTE | Friabilidad % |
|-------------------|----------------------|
| PROSOLV HD™ 90 | 0.1876 |
| PROSOLV™ SMCC® 90 | 0.1320 |
| PROSOLV™ SMCC® 50 | 0.1403 |
| EMCOCEL®90 | 0.1699 |
| EMCOCEL®50 | 0.2237 |

Tiempo de Desintegración.

En general se reconoce que la prueba de la desintegración de tabletas in Vitro no guarda necesariamente una relación con la acción in vivo de una forma farmacéutica sólida. Para absorberse, el fármaco debe estar en solución y la prueba de la desintegración sólo mide el tiempo requerido, en un juego dado de condiciones, para que un grupo de tabletas se desintegren en partículas.

En la monografía se indican los tiempos de desintegración para la tableta individual. Para la mayor parte de las tabletas no revestidas, el periodo es de 30 minutos, aunque en alguna de ellas la duración es muy diferente.

Tabla 26: Resultados de Tiempo de desintegración

| EXCIPIENTE | TIEMPO DE DESINTEGRACION (seg.) |
|-------------------|--|
| PROSOLV HD™90 | 13.99 |
| PROSOLV™ SMCC® 90 | 25.94 |
| PROSOLV™ SMCC® 50 | 40.19 |
| EMCOCEL®90 | 24.28 |
| EMCOCEL®50 | 87.43 |

El tiempo de desintegración para las Formulaciones resulto ser pequeño esto es debido a que la celulosa microcristalina actúa también como un desintegrante y que el dióxido de silicio coloidal además de proveer un mejor flujo mejora la desintegración de las tabletas.

Diferentes grados de Celulosa Microcristalina están disponibles comercialmente; la diferencia esta en su método de manufactura, tamaño de partícula, humedad, flujo y otras propiedades físicas. Los grados de tamaño de partícula mas grandes generalmente proveen mejores propiedades de flujo, los grados que tienen baja humedad son usados con materiales sensibles a la humedad, grados de Celulosa Microcristalina con alta densidad mejoran fluidez y uniformidad en peso.

Por lo que ¿Cuál es el mejor excipiente? Dependerá de las propiedades y características que se requieran en la formulación, considerando las propiedades fisicoquímicas del principio activo o principios activos y de los excipientes.

MODELOS MATEMÁTICOS OBTENIDOS POR MEDIO DEL SISTEMA DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO (SAS)

MODELO MATEMÁTICO PARA RESISTENCIA A LA RUPTURA

Modelo matemático obtenido para la propiedad de Resistencia a la ruptura en la variación del Excipiente, y la Fuerza de compresión.

Resistencia a la ruptura (Y_1) = $16.99 + 32.52 X_2 + 5.869(X_1 = \text{EMCOCEL} \otimes 50) + 5.180 \cdot (X_1 = \text{EMCOCEL} \otimes 90) + 5.100 \cdot (X_1 = \text{PROSOLV}^{\text{TM}} \text{ SMCC} \otimes 50) + 4.510 \cdot (X_1 = \text{PROSOLV}^{\text{TM}} \text{ SMCC} \otimes 90)$.

Y_1 = Resistencia a la Ruptura (Kp)

X_1 = Tipo de excipiente

X_2 = Fuerza de compresión (0.25 0.50 Toneladas)

$r^2 = 0.8429$

Root MSE = 1.117

r^2 ajustada = 0.8281

C.V. = 3.7358

| | gl | Suma de cuadrados | Cuadrados medios | F | Valor F |
|--------|----|-------------------|------------------|-------|---------|
| Modelo | 5 | 354.7 | 7095 | 56.86 | 0.0000 |
| Error | 53 | 66.13 | 1.248 | | |
| Total | 58 | 420.9 | | | |

El modelo es en general significativo.

De este modelo se establece que el 84.29% de los datos son explicados por el modelo, podemos considerar que este es un porcentaje alto ya que generalmente un modelo de diseños se espera que explique mas de 50% de los datos.

Analizando el modelo anterior podemos observar que las dos variables independientes X_1 y X_2 , tienen un efecto significativo sobre el valor predicho de Resistencia a la Ruptura. El coeficiente que multiplica a X_1 (tipo de excipiente) modifica el valor de la ordenada al origen, en este caso podemos ver que el valor mayor de la ordenada al origen es el EMCOCEL \otimes 50M., seguido de EMCOCEL \otimes 90M., PROSOLV $^{\text{TM}}$ SMCC \otimes 50, PROSOLV $^{\text{TM}}$ SMCC \otimes 90 y finalmente la PROSOLV HD $^{\text{TM}}$ 90, todas estas ordenadas se encuentran multiplicadas por un signo positivo, que nos indica que el valor de Resistencia a la Ruptura aumentara considerablemente con cualquiera de los excipientes.

Modelo matemático obtenido para la propiedad de Espesor en la variación del Excipiente, y la Fuerza de compresión.

$$\text{Espesor } (Y_1) = 4.900 + 0.0820(X_1 = \text{EMCOCEL} \textcircled{50}) - 0.057(X_1 = \text{EMCOCEL} \textcircled{90}) + 0.0430(X_1 = \text{PROSOLV}^{\text{TM}} \text{ SMCC} \textcircled{50}) + 0.0540(X_1 = \text{PROSOLV}^{\text{TM}} \text{ SMCC} \textcircled{90}) - 1.292 X_2$$

Y_1 = Espesor (mm)

X_1 = Tipo de excipiente

X_2 = Fuerza de compresión (0.25 0.50 Toneladas)

$$r^2 = 0.9348$$

$$\text{Root MSE} = 0.0373$$

$$r^2 \text{ ajustada} = 0.9283$$

$$C.V = 0.8231$$

| | gl | Suma de cuadrados | Cuadrados medios | F | Valor F |
|--------|----|-------------------|------------------|-------|---------|
| Modelo | 5 | 0.9970 | 0.1990 | 143.4 | 0.0000 |
| Error | 50 | 0.0696 | 0.0014 | | |
| Total | 55 | 1.0670 | | | |

El modelo es significativo

Analizando el modelo para la respuesta espesor se observa que las dos variables independientes X_1 y X_2 tienen un efecto significativo sobre el valor predicho de Espesor. El coeficiente que multiplica a X_2 (fuerza de compresión) modifica el valor respuesta observándose así que si aumentamos la fuerza de compresión el valor de Espesor se vera disminuido, al igual que si utilizamos el excipiente EMCOCEL $\textcircled{90}$ por su valor de la pendiente negativa, el espesor se vera aumentado cuando utilizamos los excipientes EMCOCEL $\textcircled{50}$ seguido de PROSOLV TM SMCC $\textcircled{90}$ y PROSOLV TM SMCC $\textcircled{50}$.

MODELO MATEMATICO PARA SENSIBILIDAD AL LUBRICANTE.

Modelo matemática obtenido para la propiedad de Resistencia a la ruptura en la variación del Excipiente, % Lubricante y la Fuerza de compresión.

$$\text{Resistencia a la ruptura } (Y_1) = 17.98 + 6.958 (X_1 = \text{EMCOCEL}^\circ 50M) + 5.166 (X_1 = \text{EMCOCEL}^\circ 90M) + 7.200 (X_1 = \text{PROSOLV}^{\text{TM}} \text{ SMCC}^\circ 50) + 5.987 (X_1 = \text{PROSOLV}^{\text{TM}} \text{ SMCC}^\circ 90) + 26.66X_2 - 4.209X_3$$

Y_1 = Resistencia a la Ruptura (Kp)

X_1 = Tipo de excipiente

X_2 = Fuerza de compresión (0.25 0.50 0.75 Toneladas)

X_3 = Concentración del lubricante (0.5 1.0 1.5 %)

$$r^2 = 0.8948$$

$$\text{Root MSE} = 1.264$$

$$r^2 \text{ ajustada} = 0.8927$$

$$C.V = 4.5509$$

| | gl | Suma de cuadrados | Cuadrados medios | F | Valor F |
|--------|-----|-------------------|------------------|--------|---------|
| Modelo | 6 | 3969 | 661.5 | 414.00 | 0.0000 |
| Error | 292 | 466.5 | 1.598 | | |
| Total | 298 | 4435 | | | |

El modelo es estadísticamente significativo.

Tabla 28: ANOVA

| | gl | Suma de cuadrados | Cuadrados medios | F | Valor F |
|----------------------|----|-------------------|------------------|-------|---------|
| Fuerza de compresión | 1 | 2890 | 2890 | 1890 | 0.0000 |
| Excipiente | 4 | 2204 | 551.0 | 344.9 | 0.0000 |
| %Lubricante | 1 | 1451 | 1451 | 908.1 | 0.0000 |

Analizando el modelo anterior podemos observar que las tres variables independientes X_1 , X_2 , y X_3 tienen un efecto significativo sobre el valor predicho de Resistencia a la Ruptura. El coeficiente que multiplica a X_1 (tipo de excipiente) modifica el valor de la ordenada al origen, en este caso podemos ver que el valor mayor de la ordenada al origen es la $\text{PROSOLV}^{\text{TM}} \text{ SMCC}^\circ 50$, seguido de $\text{EMCOCEL}^\circ 50M$, $\text{PROSOLV}^{\text{TM}} \text{ SMCC}^\circ 90$ y finalmente $\text{EMCOCEL}^\circ 90M$ las cuales todas estas ordenadas se encuentran multiplicadas por un signo

positivo, que nos indica que el valor de Resistencia a la Ruptura aumentara considerablemente con cualquiera de los excipientes.

La respuesta de Resistencia a la Ruptura también se ve afectada por la fuerza de compresión (X_2), como se puede ver que el coeficiente que multiplica a esta variable tiene un valor positivo, lo que nos indica que al incrementarse la fuerza de compresión, el valor de Resistencia a la Ruptura también se incrementa significativamente observar figura 17.

En el caso de la variable concentración de lubricante X_3 se observa un valor negativo del coeficiente lo cual nos indica que al incrementarse la concentración de lubricante, el valor Resistencia a la Ruptura obtenido vera disminuido significativamente ver figura 18.

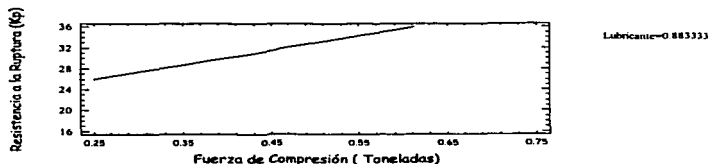


Figura 17: Efecto de la fuerza de compresión sobre la resistencia a la ruptura

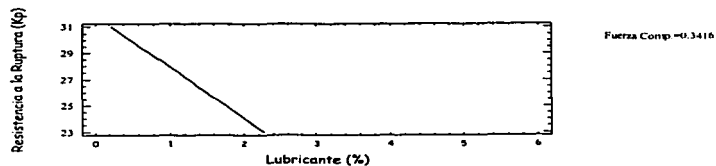
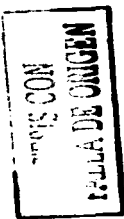


Figura 18: Efecto de la concentración de lubricante sobre la resistencia a la ruptura



Modelo matemático obtenido para la propiedad de Espesor en la variación del Excipiente, % Lubricante y la Fuerza de compresión.

$$\begin{aligned}
 \text{Espesor } (Y_1) &= 4.867 + 0.0183 (X_1 = \text{EMCOCEL}^\circ 50\text{M}) \\
 &- 0.011 (X_1 = \text{EMCOCEL}^\circ 90\text{M}) + 0.065 (X_1 = \text{PROSOLV}^{\text{TM}} \text{SMCC}^\circ 50) \\
 &+ 0.0201 (X_1 = \text{PROSOLV}^{\text{TM}} \text{SMCC}^\circ 90) - 1.170 X_2 - 0.048 X_3
 \end{aligned}$$

Y_1 = Espesor (mm)

X_1 = Tipo de excipiente

X_2 = Fuerza de compresión (0.25, 0.50, 0.75 Toneladas)

X_3 = Concentración del lubricante (0.5, 1.0, 1.5 %)

$$r^2 = 0.9232$$

$$r^2 \text{ ajustada} = 0.9216$$

$$\text{Root MSE} = 0.0507$$

$$\text{C.V.} = 1.1448$$

| | gl | Suma de cuadrados | Cuadrados medios | F | Valor F |
|--------|-----|-------------------|------------------|-------|---------|
| Modelo | 6 | 8.8310 | 1.4720 | 512.8 | 0.0000 |
| Error | 286 | 0.7350 | 0.0026 | | |
| Total | 292 | 9.5650 | | | |

El modelo es estadísticamente significativo.

Tabla 29 ANOVA

| | gl | Suma de cuadrados | Cuadrados medios | F | Valor F |
|----------------------|----|-------------------|------------------|---------|---------|
| Fuerza de compresión | 1 | 5.5140 | 5.5140 | 2146 | 0.0000 |
| Excipiente | 4 | 0.0356 | 0.0089 | 3.4620 | 0.0088 |
| %Lubricante | 1 | 0.1840 | 0.1840 | 71.6700 | 0.0000 |

Analizando el modelo obtenido para la respuesta de espesor podemos darnos cuenta que el espesor depende del X_1 (tipo de excipiente) empleado y al valor de los coeficientes, el excipiente que dará valores mas altos de espesor según la concentración de excipiente utilizada será el PROSOLVTM SMCC^o 90, seguida de EMCOCEL^o 50M, PROSOLVTM SMCC^o 50, pero este no es el caso de EMCOCEL^o 90M ya que presenta un signo negativo en su coeficiente lo cual

nos indica que este excipiente presentara valores de espesor mas bajos a medida que aumente la concentración de excipiente.

Por otra parte también observamos que el valor de espesor depende del valor de X_2 (fuerza de compresión) siendo así que si se comprime a fuerzas de compresión altas el espesor se vera disminuido observar figura 17.

Puede observarse que el espesor también se ve influenciado por X_3 (concentración de lubricante) por lo que si aumentamos la cantidad de lubricante el espesor se vera disminuido ver figura 18.

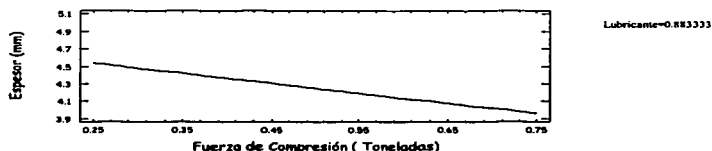


Figura 17. Efecto de la Fuerza de Compresión sobre el Espesor



Figura 18. Efecto de la concentración de lubricante sobre el Espesor

TIENE CON
FALLA DE ORIGEN

MODELO MATEMATICO PARA CAPACIDAD DE CARGA

Modelo matemático obtenido para la propiedad de Resistencia a la Ruptura en la variación del Excipiente, Principio Activo.

$$\begin{aligned} \text{Resistencia a la Ruptura } (Y_1) = & 29.12 + 5.533 (X_1 = \text{EMCOCEL}^{\circledR} 50\text{M}) \\ & + 2.910 (X_1 = \text{EMCOCEL}^{\circledR} 90\text{M}) + 4.117 (X_1 = \text{PROSOLV}^{\text{TM}} \text{SMCC}^{\circledR} 50) \\ & + 2.533 (X_1 = \text{PROSOLV}^{\text{TM}} \text{SMCC}^{\circledR} 90) - 0.554X_2 \end{aligned}$$

Y_1 = Resistencia a la Ruptura (Kp)

X_1 = Tipo de excipiente

X_2 = Principio Activo

$$r^2 = 0.9258$$

$$r^2 \text{ ajustada} = 0.9232$$

$$\text{Root MSE.} = 1.4108$$

$$\text{C.V.} = 6.6982$$

| | gl | Suma de cuadrados | Cuadrados medios | F | Valor F |
|--------|-----|-------------------|------------------|-------|---------|
| Modelo | 5 | 3574 | 714.7 | 359.1 | 0.0000 |
| Error | 144 | 286.6 | 1.990 | | |
| Total | 149 | 3860 | | | |

El modelo es estadísticamente significativo.

Tabla 30: ANOVA

| | gl | Suma de cuadrados | Cuadrados medios | F | Valor F |
|------------------|----|-------------------|------------------|-------|---------|
| Principio activo | 1 | 3067 | 3067 | 1541 | 0.0000 |
| Excipiente | 4 | 506.7 | 126.7 | 63.64 | 0.0000 |

Analizando el modelo obtenido para Resistencia a la Ruptura observamos que este valor se ve influenciado por las dos variables de estudio, para X_1 (Tipo de excipiente), el valor de Resistencia a la ruptura es mayor para EMCOCEL[®] 50M, seguido de PROSOLV[™] SMCC[®] 50, EMCOCEL[®] 90M y finalmente para PROSOLV[™] SMCC[®] 90.

Por otra parte también observamos que el valor de Resistencia a la Ruptura depende del valor de X_2 (concentración de principio activo) siendo así que si se aumenta la concentración de principio activo la respuesta disminuirá ver figura 20.

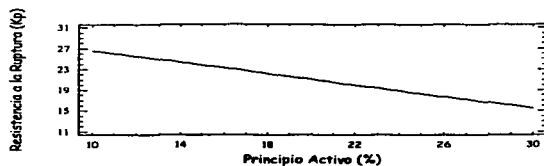


Figura 20: Efecto de la concentración de principio activo sobre el valor de resistencia a la ruptura.

**CON
FALLA DE ORIGEN**

CONCLUSIONES

24-A

Este estudio demuestra que el proceso de silicificación no induce cambios bruscos en la forma y textura de las partículas, y que las propiedades químicas fundamentales del PROSOLV™ SMCC® son muy similares a las del EMCOCEL®, así que la mejora en funcionalidad de PROSOLV™ SMCC® en propiedades físicas, de bulto y características mecánicas es considerada ser debida a alguna otra propiedad intrínseca en vez de un cambio sobre la base química del PROSOLV™ SMCC®.

Los PROSOLV™ SMCC® tiene mejores propiedades de flujo debido a la forma mas regular de las partículas, mayor densidad y mayor tamaño de partícula. Sin embargo el excipientes que supera todas las expectativas en flujo, densidades e Indices de flujo adecuados es el PROSOLV HD™ 90 esto es debido a su forma mas esférica, tamaño de partícula y su alta densidad, mientras que los EMCOCEL® son calificados según Indices de Hausner y Carr como excipientes con pobre fluidez.

Los cinco excipientes en estudio presentaron una muy buena compactación ya que a bajas fuerzas de compresión daban como resultado una alta compactabilidad esto viéndose reflejado en respuestas de resistencia a la ruptura, dándonos como resultado valores mayores a 35Kp a una fuerza de compresión de 0.5 Toneladas.

Uno de los requerimientos importantes para un buen diluyente-aglutinante para compresión directa es tener baja sensibilidad al lubricante por lo que los excipientes menos sensibles al lubricante comparando EMCOCEL®90 con PROSOLV™ SMCC® 90 el menos sensible al lubricante es PROSOLV™ SMCC® 90 y comparando EMCOCEL® 50 con PROSOLV™ SMCC® 50 el menos sensible es PROSOLV™ SMCC® 50. Por lo que se concluye que los PROSOLV™ SMCC son menos sensibles al lubricante.

En cuanto a características de capacidad acarreadora el material que soportaría mas cantidad de principio activo es el EMCOCEL® 50 debido a su forma mas irregular, elevada compactabilidad y baja cristalinidad. Sin embargo todos lo excipientes logran tener capacidad acarreadora de mas del 30% w/w de principio activo sin darnos una respuesta de resistencia a la ruptura por debajo de 8Kp.

ANEXOS.

73-A

ANEXO 1. COMPRESIÓN DIRECTA.

Ventajas de la Compresión Directa.

(Mira, Jivraj, y cols. 2000). (Seminario Técnico Farmacéutico, 2002)

- ✓ Requiere menos operaciones unitarias comparadas con la granulación húmeda.
- ✓ Tiempo de proceso corto y bajo consumo de energía.
- ✓ Menores problemas de estabilidad para activos sensibles al calor ó humedad.
- ✓ Para ciertos compuestos, una velocidad de disolución rápida puede ser generada con tabletas preparadas por compresión directa.
- ✓ Menos excipientes.
- ✓ Proceso muy simple.
- ✓ Menor oportunidad de contaminación cruzada.
- ✓ Operación menos costosa.
- ✓ Menos variables de proceso y menos requerimientos de validación.

Desventajas de Compresión Directa.

(Mira, Jivraj, y cols. 2000). (Seminario Técnico Farmacéutico, 2002)

- ✗ Problemas con segregación lo cual puede ser reducido igualando el tamaño de partícula y densidad del principio activo con los excipientes.
- ✗ En general, tiene un límite aproximadamente 30% o aproximadamente 50mg del principio activo.
- ✗ Puede no ser aplicable para materiales que poseen baja densidad aparente porque después de comprimir, la tableta producida puede ser también delgada.
- ✗ No adecuada para fármacos con flujo pobre.
- ✗ Muy sensible a la densidad de los polvos (se produce estratificación con mayor facilidad)
- ✗ Problemas de uniformidad de contenido con fármacos de dosificación baja.
- ✗ Limitado en preparación de tabletas coloreadas.

Etapas del proceso de compactación. (Mira, Jivra), y cols. 2000)

Cuando un polvo es comprimido dentro de una matriz, las etapas del proceso de compactación pueden ser separadas como sigue:

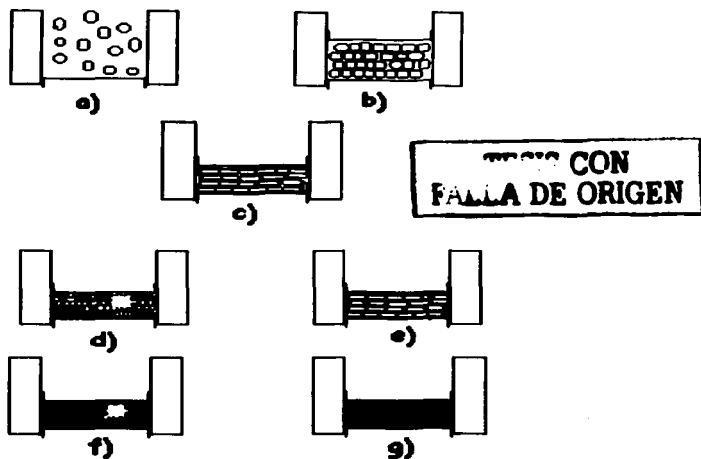


Figura: a) Llenado en cascada, b) rearreglo, c) deformación elástica, y d) fractura frágil. Es supuesto que el rearreglo no es lo suficientemente rápido, y que forma un agujero, que en el futuro lleva a la situación en (f). (e) deformación plástica. En (d) y (e) hay espacio nulo sustancial (aire) presente. (f) tableta formada de la situación (d). El llenado sin aire representa un compacto con un mínimo de porosidad. Tableta propiamente formada de (e) o (d) sin aire atrapado.

- Y a, b) Rearreglo: Donde las partículas se mueven dentro de la cavidad de la matriz para ocupar los espacios vacíos que existen entre las partículas.
- Y c) Deformación elástica se da cuando las partículas ya no pueden volverse arreglar por si mismas, y el material empieza a deformarse elásticamente.
- Y d, e) Compactación: Cuando el límite elástico del material es excedido, el material se deformara ya sea destructivamente (d) (fragmentación ó fractura frágil) o plásticamente (e). Cualquiera de los dos mecanismos puede ocurrir y es dependiente de las características del material, de la velocidad y presión de la compactación y del tamaño de partícula.

La deformación plástica ayudara al enlazamiento ya que incrementa el área de contacto entre las partículas y la fragmentación produce nuevas superficies las cuales favorecen la unión fuerte.

- Reposo o relajación: Una vez que la fuerza de compresión cesa (durante el retiro del punzón y eyección de la tableta de la cavidad de la matriz) el compacto experimentara relajación, si estas fuerzas elásticas exceden la fuerza tensil de la tableta, entonces la integridad de la tableta fracasara.

Excipientes para Compresión Directa.

Los excipientes para compresión directa tienen que poseer buenas características de flujo y compactación. Estas propiedades les son impartidas como un paso previo, como la granulación en seco, secado por aspersión, esferonización o cristalización. (Remington, 1987)

Un excipiente que ha sido estudiado extensamente como diluyente para compresión directa es la celulosa microcristalina. Esta forma no fibrosa de celulosa se obtiene a partir de celulosa tratada con ácido, lavada y secada por aspersión. Se expende en varios grados que va desde un tamaño medio de partículas de 20µm hasta 100µm, no es soluble en agua, pero el material atrae líquido hacia la tableta mediante capilaridad; se hincha al mojarse y, por ende, actúa como agente desintegrante, posee ciertas cualidades autolubricantes, de modo que requiere menos lubricante en comparación con otros excipientes. (Remington, 1987)

Los excipientes además de poseer buen flujo y propiedades de compresión, deben también poseer los siguientes atributos: (Mira, Jivraj, y cols. 2000)

- ✓ Distribución de tamaño de partícula deben ser similares a la mayoría de los principios activos. De esta manera se evitara la segregación durante el proceso.
- ✓ Alta densidad aparente.
- ✓ La calidad de lote-lote debe ser reproducible.

Los atributos anteriores son los más críticos para la compresión directa. Los atributos siguientes son requeridos para todos los excipientes estos deben también ser: (Mira, Jivraj, y cols. 2000)

- * Física y químicamente estable durante el contacto con humedad, aire y calor.
- * Químicamente inerte, esto es, no acelerar la degradación de ingredientes activos o de otros excipientes.
- * Compatibles con los componentes del empaque.
- * Disponibles mundialmente, y preferiblemente por mas de un proveedor.

Además todo esto es importante para todos aquellos excipientes que pueden poseer características multi-funcionales, lo cual depende de la concentración a lo que ellos son empleados. Por ejemplo la celulosa microcristalina puede ser usada como anti-adherente (5-20%) un desintegrante (5-15%) y como diluyente (20-90%). (Mira, Jivraj, y cols. 2000)

REQUERIMIENTOS ESPECIFICOS DE UN DILUENTE-AGLUTINANTE PARA COMPRESIÓN DIRECTA. (Pharmaceutical Powder Compaction Technology)

Los requerimientos mas importantes de un diluyente-aglutinante para compresión directa son listados a continuación.

- ✓ Alta compactabilidad. Asegurar que la masa compactada seguirá enlazada después de liberar la presión de compactación. La compactabilidad de un diluyente-aglutinante ó mezcla de diluyentes-aglutinantes con otros materiales es generalmente probada graficando resistencia a la ruptura de la tableta en función de la presión aplicada.

-
- ✓ Buenas propiedades de flujo. Garantizar que la mezcla de polvos fluye homogéneamente y rápidamente. Aunque si bien hay diferencia en los métodos de prueba para flujo, el mejor método es la determinación de la variación en peso de la tableta bajo condiciones de operación.
 - ✓ Buenas propiedades de mezclado, con el objeto de evitar la segregación.
 - ✓ Buena estabilidad. Capacidad de permanecer inalterado química y físicamente y permanecer completamente activo y efectivo durante su almacenamiento. Algunos diluentes-aglutinantes son solamente estables cuando son almacenados bajo ciertas condiciones.
 - ✓ Inerte. Un diluyente aglutinante no debe acelerar la degradación química y física del ingrediente activo ó excipientes.
 - ✓ Compatibilidad. El diluyente- aglutinante debe ser compatible con todas las sustancias de la misma formulación.
 - ✓ No interferir con la biodisponibilidad de los activos.
 - ✓ Promover la liberación del activo.
 - ✓ Promover la desintegración de la tableta.
 - ✓ Capacidad de ser reprocesado (en caso de ser necesario) sin perder flujo ó características de compresibilidad.
 - ✓ Reproducibilidad lote a lote, de propiedades físicas y fisicoquímicas (calidad constante)
 - ✓ Disponibilidad mundial.
 - ✓ Baja sensibilidad al lubricante.

ANEXO 2. DIFRACTOGRAMAS DE RAYOS X.

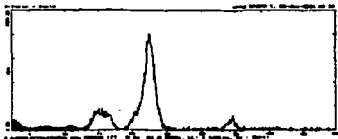
DIFRACTOGRAMA DE RAYOS X DE EMCC HO 90



DIFRACTOGRAMA DE RAYOS X DE EMCC 20



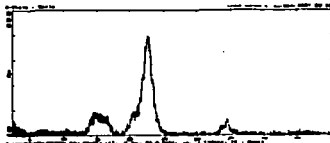
DIFRACTOGRAMA DE RAYOS X DE EMCC 90



DIFRACTOGRAMA DE RAYOS X DE EMCCOCEL 80M



DIFRACTOGRAMA DE RAYOS X DE EMCCOCEL 90M



**EMCCO CON
FALLA DE ORIGEN**

ANEXO 3: CINÉTICA DE CONSOLIDACIÓN.

Tabla 23: Volumen promedio vs Número de golpes.

| No. De Golpes | PROSOLV HD™ 90 | PROSOLV™ SMCC® 90 | PROSOLV™ SMCC® 50 | EMCOCEL® 90 | EMCOCEL® 50 |
|---------------|----------------|-------------------|-------------------|---------------|---------------|
| | 43.01g | 33.01g | 35.00g | 30.01g | 28.01g |
| 0 | 97.33 | 95.00 | 96.67 | 95.33 | 98.33 |
| 10 | 90.67 | 92.67 | 90.67 | 87.33 | 90.00 |
| 20 | 86.67 | 82.67 | 86.67 | 81.67 | 85.00 |
| 30 | 85.00 | 80.00 | 83.00 | 78.67 | 81.67 |
| 50 | 84.00 | 79.67 | 81.00 | 77.67 | 76.33 |
| 100 | 84.00 | 79.00 | 78.67 | 76.67 | 74.67 |
| 200 | 83.67 | 79.00 | 78.33 | 76.00 | 73.67 |
| 500 | 82.67 | 78.00 | 78.00 | 74.00 | 71.67 |

Tabla 23*: Densidad de los Materiales vs Número de golpes

| No. De Golpes | PROSOLV HD™ 90 | PROSOLV™ SMCC® 90 | PROSOLV™ SMCC® 50 | EMCOCEL®90 | EMCOCEL®50 |
|---------------|----------------|-------------------|-------------------|------------|------------|
| 0 | 0.4419 | 0.3475 | 0.3621 | 0.3148 | 0.2848 |
| 10 | 0.4719 | 0.3562 | 0.3861 | 0.3436 | 0.3112 |
| 20 | 0.4963 | 0.3993 | 0.4039 | 0.3675 | 0.3295 |
| 30 | 0.5060 | 0.4126 | 0.4218 | 0.3815 | 0.3429 |
| 50 | 0.5120 | 0.4143 | 0.4322 | 0.3864 | 0.3669 |
| 100 | 0.5120 | 0.4178 | 0.4450 | 0.3914 | 0.3751 |
| 200 | 0.5141 | 0.4178 | 0.4469 | 0.3948 | 0.3802 |
| 500 | 0.5203 | 0.4232 | 0.4487 | 0.4055 | 0.3908 |

Tabla 27: Resultados de la Cinética de Consolidación de PROSOLV HD™ 90 para la estimación de la constante de velocidad de consolidación.

| No. De golpes | Densidad | Df-Do | In(Df-Do) |
|---------------|----------|--------|-----------|
| 0 | 0.4419 | 0.0784 | -2.5459* |
| 10 | 0.4744 | 0.0459 | -3.0810 |
| 20 | 0.4963 | 0.0240 | -3.7290* |
| 30 | 0.5060 | 0.0143 | -4.2475* |
| 50 | 0.5120 | 0.0083 | -4.7944* |
| 100 | 0.5120 | 0.0083 | -4.7944 |
| 200 | 0.5141 | 0.0062 | -5.0801 |
| 500 | 0.5203 | 0.0000 | 0.0000 |

$$\begin{aligned}
 b &= -2.6719 \\
 m &= -0.0458 \\
 r &= -0.9832 \\
 r^2 &= 0.9667
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 Df - D &= (Df - Do)e^{-kn} \\
 0.5203 - D_n &= 0.0784e^{-0.0458n}
 \end{aligned}$$

*Valores utilizados en la regresión lineal

Tabla 28: Resultados de la Cinética de Consolidación de PROSOLV™ SMCC® 90 para la estimación de la constante de velocidad de consolidación.

| No. De Golpes | Densidad | Df-Do | In(Df-Do) |
|---------------|----------|--------|-----------|
| 0 | 0.3475 | 0.0757 | -2.5806* |
| 10 | 0.3562 | 0.0670 | -2.7035* |
| 20 | 0.3993 | 0.0239 | -3.7349* |
| 30 | 0.4126 | 0.0106 | -4.5488* |
| 50 | 0.4143 | 0.0088 | -4.7286* |
| 100 | 0.4178 | 0.0054 | -4.2294 |
| 200 | 0.4178 | 0.0054 | -5.2294 |
| 500 | 0.4232 | 0.0000 | 0.0000 |

$$\begin{aligned}
 b &= -2.5874 \\
 m &= -0.0487 \\
 r &= -0.9350 \\
 r^2 &= 0.8744
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 Df - D &= (Df - Do)e^{-kn} \\
 0.4232 - D_n &= .0757e^{-0.0487n}
 \end{aligned}$$

*Valores utilizados en la regresión lineal

Tabla 29: Resultados de la Cinética de Consolidación de PROSOLV™ SMCC® 50 para la estimación de la constante de velocidad de consolidación.

| No. De Golpes | Densidad | Df-Do | ln(Df-Do) |
|---------------|----------|--------|-----------|
| 0 | 0.3621 | 0.0866 | -2.4459* |
| 10 | 0.3861 | 0.0627 | -2.7697* |
| 20 | 0.4039 | 0.0449 | -3.1041* |
| 30 | 0.4218 | 0.0270 | -3.6122* |
| 50 | 0.4322 | 0.0166 | -4.0998* |
| 100 | 0.4450 | 0.0038 | -5.5762 |
| 200 | 0.4469 | 0.0019 | -6.2693 |
| 500 | 0.4487 | 0.0000 | 0.0000 |

$$b = -2.4566$$

$$m = -0.0340$$

$$r = -0.9932$$

$$r^2 = 0.9865$$

$$Df - D = (Df - Do)e^{-kn}$$

$$0.4487 - D_n = 0.0866e^{-0.0340n}$$

•Valores utilizados en la regresión lineal

Tabla 30: Resultados de la Cinética de Consolidación de EMCOCEL®90 para la estimación de la constante de velocidad de consolidación.

| No. De golpes | Densidad | Df-Do | ln(Df-Do) |
|---------------|----------|--------|-----------|
| 0 | 0.3148 | 0.0907 | -2.3998* |
| 10 | 0.3436 | 0.0619 | -2.7822* |
| 20 | 0.3675 | 0.0381 | -3.2687* |
| 30 | 0.3815 | 0.0240 | -3.7280* |
| 50 | 0.3864 | 0.0191 | -3.9565* |
| 100 | 0.3914 | 0.0141 | -4.2623 |
| 200 | 0.3948 | 0.0107 | -4.5402 |
| 500 | 0.4055 | 0.0000 | 0.0000 |

$$b = -2.5152$$

$$m = -0.0323$$

$$r = -0.9640$$

$$r^2 = 0.9294$$

$$Df - D = (Df - Do)e^{-kn}$$

$$0.4055 - D_n = 0.0907e^{-0.0323n}$$

•Valores utilizados en la regresión lineal

Tabla 31: Resultados de la Cinética de Consolidación de EMCOCEL@50 para la estimación de la constante de velocidad de consolidación.

| No. De golpes | Densidad | Df-Do | ln(Df-Do) |
|---------------|----------|--------|-----------|
| 0 | 0.2848 | 0.1060 | -2.2444* |
| 10 | 0.3112 | 0.0796 | -2.5304* |
| 20 | 0.3295 | 0.0613 | -2.7917* |
| 30 | 0.3429 | 0.0479 | -3.0396* |
| 50 | 0.3669 | 0.0239 | -3.7342* |
| 100 | 0.3751 | 0.0157 | -4.1539 |
| 200 | 0.3802 | 0.0106 | -4.5459 |
| 500 | 0.3908 | 0.0000 | 0.0000 |

$$b = -2.2207$$

$$m = -0.0294$$

$$r = -0.9973$$

$$r^2 = 0.9946$$

$$D_f - D = (D_f - D_0)e^{-kn}$$

$$0.3908 - D_n = .1060^{-0.0294}$$

*Valores utilizados en la regresión lineal

ANEXO 4: DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA.

TABLA 32: DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA DE PROSOLV HD™ 90

| No. Malla | Diámetro µm | Corte de Malla µm | Peso Retenido (Pcti) (g) | % Retenido | % Acumulado | Di*%retenido | (d-eri)*2*%ret | pcti/di | pcti/di | pcti/di |
|-----------|-------------|-------------------|--------------------------|------------|-------------|--------------|----------------|------------|------------|------------|
| 10 | 2000 | | 0.0000 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0 | 0 | 0 |
| 20 | 841 | 1420.5 | 0.0000 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0 | 0 | 0 |
| 30 | 595 | 718 | 0.0000 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0 | 0 | 0 |
| 40 | 420 | 507.5 | 0.0000 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0 | 0 | 0 |
| 50 | 297 | 358.5 | 0.2230 | 2.18 | 2.18 | 782.40 | 116660.52 | 0.00062204 | 1.7351E-06 | 4.8399E-09 |
| 60 | 250 | 273.5 | 0.4074 | 3.99 | 6.17 | 1090.47 | 85224.51 | 0.00148958 | 5.4464E-06 | 1.9914E-08 |
| 70 | 210 | 230 | 0.6102 | 5.97 | 12.14 | 1373.52 | 62989.48 | 0.00265304 | 1.1535E-05 | 5.0152E-08 |
| 80 | 177 | 193.5 | 0.8106 | 7.93 | 20.07 | 1535.05 | 34768.75 | 0.00418915 | 2.1649E-05 | 1.1188E-07 |
| 100 | 149 | 163 | 1.8306 | 17.92 | 37.99 | 2920.22 | 22638.21 | 0.01123067 | 6.89E-05 | 4.227E-07 |
| 200 | 74 | 111.5 | 3.7034 | 36.24 | 74.23 | 4041.19 | 9045.10 | 0.03321435 | 0.00029789 | 2.6716E-06 |
| 325 | 44 | 59 | 1.7092 | 16.73 | 90.96 | 986.91 | 78025.58 | 0.02896949 | 0.00049101 | 8.3222E-06 |
| BASE | | | 0.9236 | 9.04 | 100.00 | 0.00 | 146473.14 | | | 0 |
| TOTAL | | | 10.2180 | 100.00 | | 12729.75 | 556023.29 | 0.08236832 | 0.00089816 | 1.1603E-05 |

TABLA 33: DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA DE PROSOLV™ SMCC® 90

| No. Malla | Diámetro µm | Corte de Malla µm | Peso Retenido (Pcti) (g) | % Retenido | % Acumulado | Di*%retenido | (d-eri)*2*%ret | pcti/di | pcti/di | pcti/di |
|-----------|-------------|-------------------|--------------------------|------------|-------------|--------------|----------------|------------|------------|------------|
| 10 | 2000 | | 0.0000 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0 | 0 | 0 |
| 20 | 841 | 1420.5 | 0.0000 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0 | 0 | 0 |
| 30 | 595 | 718 | 0.0000 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0 | 0 | 0 |
| 40 | 420 | 507.5 | 0.0000 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0 | 0 | 0 |
| 50 | 297 | 358.5 | 0.1950 | 1.90 | 1.90 | 681.40 | 95811.54 | 0.00054393 | 1.5172E-06 | 4.2322E-09 |
| 60 | 250 | 273.5 | 0.5090 | 4.96 | 6.86 | 1356.93 | 98573.76 | 0.00186106 | 6.8046E-06 | 2.488E-08 |
| 70 | 210 | 230 | 0.7743 | 7.55 | 14.41 | 1735.95 | 69584.76 | 0.00336667 | 1.4638E-05 | 6.3642E-08 |
| 80 | 177 | 193.5 | 1.1203 | 10.92 | 25.33 | 2113.05 | 38683.41 | 0.00578984 | 2.9922E-05 | 1.5463E-07 |
| 100 | 149 | 163 | 1.8323 | 17.86 | 43.19 | 2911.21 | 15039.05 | 0.01124131 | 6.8965E-05 | 4.231E-07 |
| 200 | 74 | 111.5 | 3.1537 | 30.74 | 73.93 | 3427.45 | 15536.98 | 0.02828401 | 0.00025367 | 2.2751E-06 |
| 325 | 44 | 59 | 2.0383 | 19.87 | 93.80 | 1172.22 | 111704.36 | 0.03454802 | 0.00058556 | 9.9247E-06 |
| BASE | | | 0.6363 | 6.20 | 100.00 | 0.00 | 111341.85 | | | 0 |
| TOTAL | | | 10.2593 | 100.00 | | 13398.20 | 554275.70 | 0.08563483 | 0.00096107 | 1.287E-05 |

TABLA 34: DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA DE PROSOLV™ SMCC®

50

| No. Malla | Diámetro µm | Corte de Malla µm | Peso Retenido (Pcti) (g) | % Retenido | % Acumulado | DI*%retenido | (d-ari)*2*%ret | pcti/di | pcti/di | pcti/di |
|-----------|-------------|-------------------|--------------------------|------------|-------------|--------------|----------------|------------|------------|------------|
| 10 | 2000 | | 0.0000 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |
| 20 | 841 | 1420.5 | 0.0000 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |
| 30 | 595 | 718 | 0.0000 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |
| 40 | 420 | 507.5 | 0.0000 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 |
| 50 | 297 | 358.5 | 0.4543 | 4.30 | 4.30 | 1543.08 | 283544.53 | 0.00126709 | 3.5344E-06 | 9.8589E-09 |
| 60 | 250 | 273.5 | 0.3253 | 3.08 | 7.39 | 842.90 | 90817.32 | 0.00118921 | 4.3481E-06 | 1.5898E-08 |
| 70 | 210 | 230 | 0.4285 | 4.06 | 11.45 | 933.86 | 66691.77 | 0.00186304 | 8.1002E-06 | 3.5218E-08 |
| 80 | 177 | 193.5 | 0.4985 | 4.72 | 16.17 | 914.01 | 39686.84 | 0.00257623 | 1.3314E-05 | 6.8805E-08 |
| 100 | 149 | 163 | 0.5240 | 4.97 | 21.14 | 809.32 | 18573.63 | 0.00321472 | 1.9722E-05 | 1.21E-07 |
| 200 | 74 | 111.5 | 2.9005 | 27.48 | 48.62 | 3064.44 | 2565.68 | 0.02601345 | 0.00023333 | 2.0924E-06 |
| 325 | 44 | 59 | 3.7138 | 35.19 | 83.81 | 2076.20 | 64576.77 | 0.06294492 | 0.00106686 | 1.8082E-05 |
| BASE | | | 1.7088 | 16.19 | 100.00 | | 0.00 | 167920.02 | | 0 |
| TOTAL | | | 10.5535 | 100.00 | | 10183.81 | 734376.56 | 0.09968666 | 0.00134919 | 2.0426E-05 |

TABLA 35: DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA DE EMCOCEL®90M

| No. Malla | Diámetro µm | Corte de Malla µm | Peso Retenido (Pcti) (g) | % Retenido | % Acumulado | DI*%retenido | (d-ari)*2*%ret | pcti/di | pcti/di | pcti/di |
|-----------|-------------|-------------------|--------------------------|------------|-------------|--------------|----------------|------------|------------|------------|
| 10 | 2000 | | 0.0000 | 0.00 | 0.00 | | | | | |
| 20 | 841 | 1420.5 | 0.0868 | 0.83 | 0.83 | 1178.44 | 1308213.50 | 6.1105E-05 | 4.3017E-08 | 3.0283E-11 |
| 30 | 595 | 718 | 0.0962 | 0.92 | 1.75 | 659.92 | 281338.58 | 0.00013394 | 1.8654E-07 | 2.5891E-10 |
| 40 | 420 | 507.5 | 0.3503 | 3.35 | 5.10 | 1699.27 | 393376.62 | 0.00069031 | 1.3602E-06 | 2.6802E-09 |
| 50 | 297 | 358.5 | 0.4481 | 4.28 | 9.38 | 1535.47 | 160799.09 | 0.00125002 | 3.4868E-06 | 9.7261E-09 |
| 60 | 250 | 273.5 | 0.4822 | 4.61 | 13.99 | 1260.55 | 54518.76 | 0.00176319 | 6.4468E-06 | 2.3571E-08 |
| 70 | 210 | 230 | 0.5878 | 5.62 | 19.61 | 1292.19 | 23927.77 | 0.00255558 | 1.1112E-05 | 4.8314E-08 |
| 80 | 177 | 193.5 | 0.8593 | 8.21 | 27.82 | 1589.23 | 6793.67 | 0.004441 | 2.2951E-05 | 1.1861E-07 |
| 100 | 149 | 163 | 1.2581 | 12.02 | 39.84 | 1959.96 | 36.38 | 0.0077184 | 4.7352E-05 | 2.905E-07 |
| 200 | 74 | 111.5 | 3.5520 | 33.95 | 73.79 | 3785.27 | 96224.94 | 0.0318568 | 0.00028571 | 2.5624E-06 |
| 325 | 44 | 59 | 2.6842 | 25.65 | 99.45 | 1513.62 | 286839.31 | 0.04549548 | 0.00077111 | 1.307E-05 |
| BASE | | | 0.0578 | 0.55 | 100.00 | | 0.00 | | | |
| TOTAL | | | 10.4630 | 100.00 | | 16473.93 | 2612068.61 | 0.09596505 | 0.00114976 | 1.6126E-05 |

TABLA 36: DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA DE EMCOCEL ϕ 50M

| No. Malla | Diámetro μm | Corte de Malla μm | Peso Retenido (Pcti) (g) | % Retenido | % Acumulado | Di*%retenido | (d-ari)*2*%ret | pcti/di | pcti/di | pcti/di |
|-----------|------------------------|------------------------------|--------------------------|------------|-------------|--------------|----------------|------------|------------|------------|
| 10 | 2000 | | 0.0250 | 0.23 | 0.23 | | | | | |
| 20 | 841 | 1420.5 | 0.4517 | 4.11 | 4.34 | 5839.63 | 5218213.64 | 0.00031796 | 2.2384E-07 | 1.5758E-10 |
| 30 | 595 | 718 | 0.3978 | 3.62 | 7.96 | 2599.65 | 651371.69 | 0.00055404 | 7.7164E-07 | 1.0747E-09 |
| 40 | 420 | 507.5 | 0.9031 | 8.22 | 16.18 | 4171.71 | 375216.43 | 0.00177957 | 3.5065E-06 | 6.9095E-09 |
| 50 | 297 | 358.5 | 0.9257 | 8.43 | 24.60 | 3020.66 | 35216.21 | 0.00258224 | 7.2029E-06 | 2.0092E-08 |
| 60 | 250 | 273.5 | 1.3374 | 12.17 | 36.78 | 3329.32 | 5041.36 | 0.00489007 | 1.788E-05 | 6.5373E-08 |
| 70 | 210 | 230 | 1.4783 | 13.46 | 50.23 | 3094.69 | 54855.11 | 0.00642739 | 2.7945E-05 | 1.215E-07 |
| 80 | 177 | 193.5 | 1.6030 | 14.59 | 64.82 | 2823.13 | 146922.93 | 0.00828407 | 4.2812E-05 | 2.2125E-07 |
| 100 | 149 | 163 | 1.8128 | 16.50 | 81.32 | 2689.50 | 282510.56 | 0.01112168 | 6.8231E-05 | 4.186E-07 |
| 200 | 74 | 111.5 | 1.4959 | 13.62 | 94.94 | 1518.11 | 452733.41 | 0.01341614 | 0.00012032 | 1.0791E-06 |
| 325 | 44 | 59 | 0.5561 | 5.06 | 100.00 | 298.65 | 279182.37 | 0.00942599 | 0.00015976 | 2.7078E-06 |
| BASE | | | 0.0000 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | | | | |
| TOTAL | | | 10.9869 | 100.00 | | 29385.05 | 7501263.71 | 0.05879915 | 0.00044866 | 4.6419E-06 |

ANEXO 5: MATRIZ PARA EVALUAR LA CAPACIDAD DE CARGA

Tabla 37: Resultados de las propiedades de Compresión con respecto a la variación del porcentaje de Principio Activo.

| EXCIPIENTE | % DE PRINCIPIO ACTIVO | ESPESOR (mm) | RESISTENCIA A LA RUPTURA (Kp) |
|----------------|-----------------------|--------------|-------------------------------|
| PROSOLV HD™ 90 | 10.00 | 4.49 | 24.30 |
| | | 4.48 | 22.10 |
| | | 4.42 | 25.00 |
| | | 4.44 | 24.70 |
| | | 4.47 | 22.90 |
| | | 4.46 | 22.40 |
| | | 4.50 | 24.40 |
| | | 4.47 | 23.30 |
| | | 4.50 | 25.00 |
| | | 4.44 | 24.00 |
| | 20.00 | 4.57 | 18.10 |
| | | 4.46 | 17.30 |
| | | 4.55 | 18.20 |
| | | 4.50 | 16.70 |
| | | 4.47 | 18.60 |
| | | 4.47 | 18.80 |
| | | 4.45 | 19.40 |
| | | 4.51 | 18.80 |
| | | 4.55 | 17.50 |
| | | 4.53 | 18.60 |
| | 30.00 | 4.52 | 12.90 |
| | | 4.58 | 11.60 |
| | | 4.54 | 12.60 |
| | | 4.61 | 11.90 |
| | | 4.59 | 13.00 |
| | | 4.61 | 11.80 |
| | | 4.50 | 11.70 |
| 4.59 | | 11.40 | |
| 4.59 | 11.40 | | |
| 4.56 | 12.90 | | |

Tabla 38: Resultados de las propiedades de Compresión con respecto a la variación del porcentaje de Principio Activo. (Continuación)

| EXCIPIENTE | %DE PRINCIPIO ACTIVO | ESPESOR (mm) | RESISTENCIA A LA RUPTURA (Kp) |
|----------------------|----------------------|--------------|-------------------------------|
| PROSOLV™ SMCC® 90 | 10.00 | 4.53 | 27.40 |
| | | 4.57 | 23.90 |
| | | 4.49 | 26.30 |
| | | 4.59 | 24.10 |
| | | 4.52 | 24.80 |
| | | 4.50 | 27.60 |
| | | 4.55 | 24.90 |
| | | 4.52 | 25.50 |
| | | 4.54 | 24.80 |
| | 4.61 | 25.80 | |
| | 20.00 | 4.64 | 19.40 |
| | | 4.61 | 20.50 |
| | | 4.63 | 22.40 |
| | | 4.59 | 21.20 |
| | | 4.59 | 19.20 |
| | | 4.62 | 19.60 |
| | | 4.63 | 17.60 |
| | | 4.64 | 19.30 |
| | | 4.69 | 19.80 |
| | 30.00 | 4.64 | 20.20 |
| | | 4.64 | 15.80 |
| | | 4.69 | 15.70 |
| | | 4.64 | 16.90 |
| | | 4.58 | 17.40 |
| | | 4.59 | 17.10 |
| | | 4.60 | 17.60 |
| | | 4.61 | 16.10 |
| 4.66 | | 15.90 | |
| 4.64 | 14.60 | | |
| 4.63 | 15.90 | | |

Tabla 39: Resultados de las propiedades de Compresión con respecto a la variación del porcentaje de Principio Activo. (Continuación)

| EXCIPIENTE | %DE PRINCIPIO ACTIVO | ESPESOR (mm) | RESISTENCIA A LA RUPTURA (Kp) |
|----------------------|----------------------|--------------|-------------------------------|
| PROSOLV™ SMCC® 50 | 10.00 | 4.56 | 25.80 |
| | | 4.90 | 29.90 |
| | | 4.62 | 24.70 |
| | | 4.54 | 27.00 |
| | | 4.51 | 29.80 |
| | | 4.53 | 28.60 |
| | | 4.51 | 29.70 |
| | | 4.65 | 25.30 |
| | | 4.66 | 26.20 |
| | | 4.62 | 26.70 |
| | 20.00 | 4.53 | 22.80 |
| | | 4.52 | 24.90 |
| | | 4.57 | 20.60 |
| | | 4.58 | 22.60 |
| | | 4.58 | 20.50 |
| | | 4.52 | 24.50 |
| | | 4.58 | 22.10 |
| | | 4.60 | 23.50 |
| | | 4.62 | 23.30 |
| | | 4.51 | 25.20 |
| | 30.00 | 4.58 | 15.60 |
| | | 4.58 | 18.50 |
| | | 4.64 | 14.70 |
| | | 4.53 | 17.20 |
| | | 4.64 | 15.10 |
| | | 4.62 | 16.90 |
| | | 4.53 | 15.70 |
| 4.69 | | 14.00 | |
| 4.60 | 18.50 | | |
| 4.69 | 14.90 | | |

Tabla 40: Resultados de las propiedades de Compresión con respecto a la variación del porcentaje de Principio Activo. (Continuación)

| EXCIPIENTE | % DE PRINCIPIO ACTIVO | ESPESOR (mm) | RESISTENCIA A LA RUPTURA (Kp) |
|--------------|-----------------------|--------------|-------------------------------|
| EMCOCEL® 90M | 10.00 | 4.53 | 25.80 |
| | | 4.52 | 25.20 |
| | | 4.59 | 26.40 |
| | | 4.58 | 25.60 |
| | | 4.54 | 27.60 |
| | | 4.50 | 26.70 |
| | | 4.51 | 28.50 |
| | | 4.44 | 26.90 |
| | | 4.40 | 29.20 |
| | | 4.48 | 28.40 |
| | 20.00 | 4.54 | 21.90 |
| | | 4.55 | 20.90 |
| | | 4.63 | 20.80 |
| | | 4.50 | 22.10 |
| | | 4.51 | 24.20 |
| | | 4.49 | 21.90 |
| | | 4.60 | 19.60 |
| | | 4.56 | 20.60 |
| | | 4.53 | 22.10 |
| | | 4.61 | 20.10 |
| | 30.00 | 4.67 | 12.40 |
| | | 4.65 | 14.30 |
| | | 4.57 | 16.30 |
| | | 4.52 | 16.20 |
| | | 4.59 | 16.10 |
| | | 4.54 | 16.30 |
| | | 4.49 | 12.60 |
| 4.54 | | 14.40 | |
| 4.60 | 12.60 | | |
| 4.58 | 12.90 | | |

Tabla 41: Resultados de las propiedades de Compresión con respecto a la variación del porcentaje de Principio Activo. (Continuación)

| EXCIPIENTE | %DE PRINCIPIO ACTIVO | ESPESOR (mm) | RESISTENCIA A LA RUPTURA (Kp) |
|--------------|----------------------|--------------|-------------------------------|
| EMCOCEL® 50M | 10.00 | 4.52 | 28.40 |
| | | 4.56 | 28.90 |
| | | 4.50 | 30.40 |
| | | 4.53 | 29.00 |
| | | 4.44 | 28.80 |
| | | 4.46 | 30.30 |
| | | 4.48 | 27.90 |
| | | 4.48 | 29.20 |
| | | 4.50 | 28.20 |
| | | 4.46 | 28.80 |
| | 4.71 | 22.60 | |
| | 20.00 | 4.58 | 21.50 |
| | | 4.56 | 23.20 |
| | | 4.49 | 23.40 |
| | | 4.61 | 24.00 |
| | | 4.51 | 25.20 |
| | | 4.48 | 24.50 |
| | | 4.64 | 24.00 |
| | | 4.54 | 22.60 |
| | | 4.54 | 22.50 |
| | | 4.62 | 18.20 |
| | 30.00 | 4.68 | 17.80 |
| | | 4.63 | 16.20 |
| | | 4.63 | 18.50 |
| | | 4.61 | 20.40 |
| | | 4.57 | 18.40 |
| | | 4.58 | 20.10 |
| | | 4.67 | 19.90 |
| | | 4.68 | 16.40 |
| | | 4.63 | 18.00 |

ANEXO 6: MATRIZ PARA EVALUAR LA SENSIBILIDAD AL LUBRICANTE.

Tabla 42: Resultados de las propiedades de Compresión con respecto a la variación del porcentaje de lubricante.

| EXCIPIENTE | % LUBRICANTE | FZA. DE COM. (Ton) | ESPESOR (mm) | RESISTENCIA A LA RUPTURA (Kp) |
|-------------------|--------------|--------------------|--------------|-------------------------------|
| PROSOLV HD™ 90 | 0.0000 | 0.2500 | 4.7200 | 23.9000 |
| | | | 4.5600 | 25.8000 |
| | | | 4.5500 | 25.8000 |
| | | | 4.5500 | 25.2000 |
| | | | 4.5400 | 26.0000 |
| | | | 4.5400 | 23.7000 |
| | | 4.5800 | 24.1000 | |
| | | 4.6500 | 25.6000 | |
| | | 4.5400 | 25.8000 | |
| | | 4.5400 | 25.3000 | |
| | | 4.2400 | 34.0000 | |
| | | 4.2900 | 32.9000 | |
| | 4.2200 | 32.7000 | | |
| | 4.2900 | 31.9000 | | |
| | 4.2900 | 33.0000 | | |
| | 4.1800 | 32.7000 | | |
| | 4.3000 | 34.2000 | | |
| | 4.2300 | 33.8000 | | |
| | 4.2300 | 33.4000 | | |
| | 4.2700 | 33.9000 | | |
| | 4.6000 | 20.5000 | | |
| | 0.5000 | 0.2500 | 4.5800 | 21.4000 |
| | 4.5800 | | 22.7000 | |
| | 4.5500 | | 21.4000 | |
| 4.5400 | 22.4000 | | | |
| 4.5800 | 21.7000 | | | |
| 4.5900 | 22.9000 | | | |
| 4.6000 | 22.2000 | | | |
| 4.5700 | 21.9000 | | | |
| 4.5200 | 22.3000 | | | |

Tabla 43: Resultados de las propiedades de Compresión con respecto a la variación del porcentaje de lubricante. (Continuación)

| EXCIPIENTE | % LUBRICANTE | FZA. DE COM. (Ton) | ESPESOR (mm) | RESISTENCIA A LA RUPTURA (Kp) | | |
|-------------------|--------------|--------------------|--------------|-------------------------------|---------|---------|
| PROSOLV HD™ 90 | 0.5000 | 0.5000 | 4.1900 | 31.0000 | | |
| | | | 4.1700 | 31.6000 | | |
| | | | 4.1900 | 30.8000 | | |
| | | | 4.1800 | 31.3000 | | |
| | | | 4.2000 | 31.4000 | | |
| | | | 4.2300 | 32.3000 | | |
| | | | 4.2000 | 31.7000 | | |
| | | | 4.2100 | 31.7000 | | |
| | | | 4.2300 | 31.1000 | | |
| | 1.000 | 0.2500 | 0.2500 | 4.2000 | 30.2000 | |
| | | | | 4.5500 | 19.3000 | |
| | | | | 4.5500 | 20.3000 | |
| | | | | 4.5500 | 19.2000 | |
| | | | | 4.4800 | 22.1000 | |
| | | | | 4.5200 | 20.2000 | |
| | | | | 4.5400 | 20.1000 | |
| | | | | 4.5600 | 20.2000 | |
| | | | | 4.5300 | 20.1000 | |
| | | 0.5000 | 0.5000 | 0.5000 | 4.5400 | 20.3000 |
| | | | | | 4.5200 | 20.4000 |
| | | | | | 4.2500 | 25.9000 |
| | | | | | 4.2300 | 26.5000 |
| | | | | | 4.2200 | 28.0000 |
| | | | | | 4.2100 | 27.1000 |
| | | | | | 4.2400 | 26.7000 |
| | | | | | 4.1800 | 27.3000 |
| | | | | | 4.2000 | 28.0000 |
| 4.2000 | 26.8000 | | | | | |
| 4.2000 | 27.8000 | | | | | |
| 4.0900 | 29.5000 | | | | | |

Tabla 44: Resultados de las propiedades de Compresión con respecto a la variación del porcentaje de lubricante. (Continuación)

| EXCIPIENTE | % LUBRICANTE | FZA. DE COM.(Ton) | ESPESOR (mm) | RESISTENCIA A LA RUPTURA (Kp) |
|-------------------|--------------|-------------------|--------------|-------------------------------|
| PROSOLV HD™ 90 | 1.5000 | 0.2500 | 4.5000 | 19.9000 |
| | | | 4.5600 | 16.7000 |
| | | | 4.4700 | 18.5000 |
| | | | 4.4900 | 17.6000 |
| | | | 4.6000 | 17.5000 |
| | | | 4.5700 | 16.6000 |
| | | | 4.5300 | 17.9000 |
| | | | 4.5200 | 18.2000 |
| | | | 4.5400 | 18.6000 |
| | | | 4.5600 | 17.7000 |
| | | 0.5000 | 4.1800 | 24.2000 |
| | | | 4.1600 | 24.1000 |
| | | | 4.1700 | 24.7000 |
| | | | 4.2400 | 23.4000 |
| | | | 4.2500 | 23.3000 |
| | | | 4.1600 | 24.5000 |
| | | | 4.1800 | 25.5000 |
| | | | 4.1500 | 25.9000 |
| | | | 4.1800 | 24.0000 |
| | | | 4.2000 | 25.1000 |
| | | 0.7500 | 4.0300 | 28.0000 |
| | | | 4.0100 | 28.2000 |
| | | | 3.9800 | 28.4000 |
| | | | 3.9900 | 29.0000 |
| | | | 4.0000 | 29.1000 |
| | | | 3.9800 | 27.9000 |
| | | | 3.9900 | 28.7000 |
| | | | 3.9800 | 29.4000 |
| | | | 3.9800 | 28.4000 |
| | | | 3.9900 | 29.1000 |

Tabla 45: Resultados de las propiedades de Compresión con respecto a la variación del porcentaje de lubricante. (Continuación)

| EXCIPIENTE | % LUBRICANTE | FZA. DE COM. (Ton) | ESPESOR (mm) | RESISTENCIA A LA RUPTURA (Kp) |
|----------------------|--------------|--------------------|--------------|-------------------------------|
| PROSOLV™ SMCC® 90 | 0.0000 | 0.2500 | 4.6800 | 28.8000 |
| | | | 4.6700 | 27.2000 |
| | | | 4.6400 | 30.7000 |
| | | | 4.6200 | 29.3000 |
| | | | 4.5700 | 28.3000 |
| | | | 4.6700 | 31.4000 |
| | | | 4.6100 | 30.5000 |
| | | | 4.6100 | 30.6000 |
| | | | 4.6200 | 31.0000 |
| | | | 4.6200 | 28.5000 |
| | | | 4.6600 | 28.3000 |
| | | | 4.6900 | 27.3000 |
| | 0.5000 | 0.2500 | 4.6500 | 27.1000 |
| | 4.6100 | 27.9000 | | |
| | 4.6300 | 27.3000 | | |
| | 4.6800 | 28.2000 | | |
| | 4.6500 | 28.7000 | | |
| | 4.6800 | 28.6000 | | |
| | 4.6800 | 27.6000 | | |
| | 4.6700 | 28.4000 | | |
| | 1.0000 | 0.2500 | 4.5000 | 25.6000 |
| | 4.3100 | 29.3000 | | |
| | 4.4600 | 24.8000 | | |
| | 4.8100 | 28.2000 | | |
| | 4.4800 | 25.2000 | | |
| | 4.4700 | 26.1000 | | |
| | 4.4800 | 26.5000 | | |
| 4.4300 | 28.1000 | | | |
| 4.5200 | 25.8000 | | | |
| 4.4600 | 25.7000 | | | |

Tabla 46: Resultados de las propiedades de Compresión con respecto a la variación del porcentaje de lubricante. (Continuación)

| EXCIPIENTE | % LUBRICANTE | FZA. DE COM.(Ton) | ESPESOR (mm) | RESISTENCIA A LA RUPTURA (Kp) | | |
|----------------------|--------------|-------------------|--------------|-------------------------------|---------|---------|
| PROSOLV™ SMCC® 90 | 1.0000 | 0.5000 | 4.2500 | 32.6000 | | |
| | | | 4.2300 | 33.3000 | | |
| | | | 4.2500 | 33.7000 | | |
| | | | 4.2000 | 32.8000 | | |
| | | | 4.2300 | 33.0000 | | |
| | | | 4.2400 | 34.2000 | | |
| | | | 4.2100 | 34.2000 | | |
| | | | 4.2200 | 32.8000 | | |
| | | | 4.2000 | 34.1000 | | |
| | | | 4.2100 | 34.0000 | | |
| | 1.5000 | 0.2500 | 0.5000 | 4.5000 | 24.9000 | |
| | | | | 4.5200 | 23.8000 | |
| | | | | 4.5000 | 23.9000 | |
| | | | | 4.4600 | 25.0000 | |
| | | | | 4.4600 | 25.7000 | |
| | | | | 4.4200 | 25.2000 | |
| | | | | 4.4000 | 25.2000 | |
| | | | | 4.4600 | 25.0000 | |
| | | | | 4.4600 | 25.1000 | |
| | | | | 4.5800 | 23.6000 | |
| | | 0.5000 | 0.5000 | 0.5000 | 4.2600 | 29.4000 |
| | | | | | 4.1900 | 31.9000 |
| | | | | | 4.1800 | 31.7000 |
| | | | | | 4.1900 | 31.9000 |
| | | | | | 4.2400 | 31.9000 |
| | | | | | 4.2300 | 31.8000 |
| | | | | | 4.2400 | 31.8000 |
| | | | | | 4.2300 | 32.5000 |
| 4.2300 | 31.3000 | | | | | |
| 4.2500 | 32.3000 | | | | | |

Tabla 47: Resultados de las propiedades de Compresión con respecto a la variación del porcentaje de lubricante. (Continuación)

| EXCIPIENTE | % LUBRICANTE | FZA. DE COM. (Ton) | ESPESOR (mm) | RESISTENCIA A LA RUPTURA (Kp) |
|----------------------|--------------|--------------------|--------------|-------------------------------|
| PROSOLV™ SMCC® 50 | 0.0000 | 0.25 | 4.7000 | 27.6000 |
| | | | 4.6300 | 29.0000 |
| | | | 4.5700 | 30.8000 |
| | | | 4.6300 | 31.0000 |
| | | | 4.5500 | 32.0000 |
| | | | 4.6600 | 29.7000 |
| | | | 4.6100 | 30.2000 |
| | | | 4.5600 | 32.7000 |
| | | | 4.6400 | 30.6000 |
| | 4.6500 | | 28.6000 | |
| | 4.4000 | | 29.3000 | |
| | 4.5400 | | 29.0000 | |
| | 4.5500 | | 28.6000 | |
| | 4.5500 | | 29.9000 | |
| | 4.6100 | | 30.5000 | |
| | 4.5200 | | 29.0000 | |
| | 4.5500 | | 29.8000 | |
| | 4.6000 | | 29.9000 | |
| | 4.5000 | | 30.2000 | |
| | 4.5600 | | 30.0000 | |
| | 4.5700 | | 28.1000 | |
| | 4.6000 | | 27.0000 | |
| | 4.5100 | | 28.8000 | |
| | 4.5200 | | 28.1000 | |
| | 4.4100 | | 26.1000 | |
| | 4.5300 | | 29.0000 | |
| | 4.4900 | | 28.3000 | |
| 4.4500 | 29.1000 | | | |
| 4.5500 | 28.4000 | | | |
| 4.5600 | 27.3000 | | | |

Tabla 48: Resultados de las propiedades de Compresión con respecto a la variación del porcentaje de lubricante. (Continuación)

| EXCIPIENTE | % LUBRICANTE | FZA. DE COM. (Ton) | ESPESOR (mm) | RESISTENCIA A LA RUPTURA (Kp) |
|-------------------|--------------|--------------------|--------------|-------------------------------|
| PROSOLV™ SMCC® 50 | 1.5000 | 0.25 | 4.5900 | 25.9000 |
| | | | 4.5600 | 26.1000 |
| | | | 4.4800 | 26.4000 |
| | | | 4.4700 | 25.5000 |
| | | | 4.4900 | 26.1000 |
| | | | 4.5100 | 25.8000 |
| | | | 4.4800 | 27.2000 |
| | | | 4.3300 | 25.4000 |
| | | | 4.5100 | 26.6000 |
| | | 4.5100 | 26.4000 | |
| | | 4.1900 | 32.5000 | |
| | | 4.2300 | 33.0000 | |
| | | 4.2300 | 32.4000 | |
| | | 4.2700 | 32.6000 | |
| | | 4.2400 | 32.9000 | |
| | | 4.2100 | 33.2000 | |
| | | 4.2100 | 33.6000 | |
| | | 4.2200 | 33.4000 | |
| 4.2100 | 32.5000 | | | |
| 4.2400 | 33.3000 | | | |
| EMCOCEL® 90M | 0.0000 | 0.25 | 4.5400 | 31.3000 |
| | | | 4.5900 | 29.8000 |
| | | | 4.5500 | 30.3000 |
| | | | 4.5800 | 30.1000 |
| | | | 4.3600 | 28.9000 |
| | | | 4.5000 | 30.6000 |
| | | | 4.5500 | 30.6000 |
| | | | 4.5100 | 30.8000 |
| | | | 4.5300 | 30.5000 |
| | | | 4.4900 | 30.1000 |

Tabla 49: Resultados de las propiedades de Compresión con respecto a la variación del porcentaje de lubricante. (Continuación)

| EXCIPIENTE | % LUBRICANTE | FZA. DE COM. (Ton) | ESPESOR (mm) | RESISTENCIA A LA RUPTURA (Kp) | |
|--------------|--------------|--------------------|--------------|-------------------------------|---------|
| EMCOCEL® 90M | 0.5000 | 0.25 | 4.5900 | 26.2000 | |
| | | | 4.5600 | 27.4000 | |
| | | | 4.5700 | 27.6000 | |
| | | | 4.5100 | 30.1000 | |
| | | | 4.5100 | 28.2000 | |
| | | | 4.5300 | 28.0000 | |
| | | | 4.5900 | 26.1000 | |
| | | | 4.5400 | 27.0000 | |
| | | | 4.5100 | 27.9000 | |
| | | | 4.5300 | 28.1000 | |
| | | | 4.6000 | 22.9000 | |
| | | | 4.4900 | 25.2000 | |
| | 1.000 | | 4.5000 | 25.0000 | |
| | | | 4.4900 | 25.0000 | |
| | | | 4.5200 | 25.3000 | |
| | | | 4.4800 | 25.3000 | |
| | | | 4.5100 | 25.4000 | |
| | | | 4.4800 | 25.7000 | |
| | | | 4.4500 | 25.3000 | |
| | | | 4.4300 | 26.3000 | |
| | | | 4.5000 | 24.1000 | |
| | | | 1.5000 | 4.5800 | 23.0000 |
| | | | | 4.4900 | 23.9000 |
| | | | | 4.5300 | 23.8000 |
| | 4.5800 | | | 22.2000 | |
| | 4.5300 | | | 23.7000 | |
| | 4.4800 | | | 24.3000 | |
| | 4.5300 | | | 23.0000 | |
| | 4.4700 | | | 24.2000 | |
| | 4.5200 | | | 24.4000 | |

Tabla 50: Resultados de las propiedades de Compresión con respecto a la variación del porcentaje de lubricante. (Continuación)

| EXCIPIENTE | % LUBRICANTE | FZA. DE COM. (Ton) | ESPESOR (mm) | RESISTENCIA A LA RUPTURA (Kp) |
|--------------|--------------|--------------------|--------------|-------------------------------|
| EMCOCEL® 90M | 1.5000 | 0.500 | 4.2200 | 30.3000 |
| | | | 4.2000 | 29.1000 |
| | | | 4.2300 | 29.8000 |
| | | | 4.2000 | 30.6000 |
| | | | 4.2100 | 29.4000 |
| | | | 4.2000 | 29.8000 |
| | | | 4.2000 | 30.1000 |
| | | | 4.2100 | 30.8000 |
| | | | 4.1600 | 29.6000 |
| | | | 4.2400 | 30.6000 |
| EMCOCEL® 50M | 0.0000 | 0.2500 | 4.6000 | 30.8000 |
| | | | 4.5800 | 32.2000 |
| | | | 4.6200 | 31.5000 |
| | | | 4.5600 | 31.7000 |
| | | | 4.6300 | 29.8000 |
| | | | 4.6300 | 32.6000 |
| | | | 4.5900 | 30.5000 |
| | | | 4.9600 | 31.0000 |
| | | | 4.6200 | 28.8000 |
| | | | 4.8000 | 25.6000 |
| | 4.5700 | | 29.6000 | |
| | 4.5200 | | 28.7000 | |
| | 4.5300 | | 29.5000 | |
| | 4.5700 | | 29.1000 | |
| | 4.5600 | | 28.7000 | |
| | 4.5600 | | 28.3000 | |
| | 4.6300 | | 28.1000 | |
| | 4.6100 | | 28.6000 | |
| | 4.5200 | | 28.9000 | |
| | 4.5500 | | 29.5000 | |

Tabla 51: Resultados de las propiedades de Compresión con respecto a la variación del porcentaje de lubricante. (Continuación)

| EXCIPIENTE | % LUBRICANTE | FZA. DE COM.(Ton) | ESPESOR (mm) | RESISTENCIA A LA RUPTURA (Kp) |
|--------------|--------------|-------------------|--------------|-------------------------------|
| EMCOCEL® 50M | 1.0000 | 0.2500 | 4.4100 | 26.1000 |
| | | | 4.2400 | 25.5000 |
| | | | 4.4700 | 27.3000 |
| | | | 4.4900 | 26.9000 |
| | | | 4.5200 | 27.6000 |
| | | | 4.5700 | 27.0000 |
| | | | 4.5600 | 28.6000 |
| | | | 4.5600 | 28.8000 |
| | | | 4.5100 | 28.1000 |
| | | | 4.4900 | 28.2000 |
| | | | 4.6200 | 24.8000 |
| | | | 4.5200 | 25.3000 |
| | 4.5500 | 25.4000 | | |
| | 4.5500 | 26.3000 | | |
| | 4.5500 | 26.5000 | | |
| | 4.5500 | 26.0000 | | |
| | 4.5500 | 26.0000 | | |
| | 4.5500 | 25.3000 | | |
| | 4.5300 | 25.5000 | | |
| | 4.4800 | 26.7000 | | |
| | 4.2400 | 32.0000 | | |
| | 4.2500 | 32.5000 | | |
| | 4.2200 | 32.9000 | | |
| | 4.2300 | 32.3000 | | |
| | 4.2300 | 33.5000 | | |
| | 4.2200 | 32.2000 | | |
| | 4.2300 | 32.7000 | | |
| 4.2400 | 33.1000 | | | |
| 4.2300 | 32.7000 | | | |
| 4.2400 | 32.0000 | | | |

ANEXO 7: ANALISIS ESTADISTICO DE LAS PRUEBAS REALIZADAS PARA LA CARACTERIZACION DE EXCIPIENTES.

VELOCIDAD DE FLUJO.

| PRUEBA DE RANGO MÚLTIPLE Método: 95% Tukey HSD | | | |
|---|-------------------|------------|-------------------------|
| EXCIPIENTE | REPETI- CIONES | MEDIA | GRUPO HOMÓGENEO # |
| EMCOCEL® 50 | 3 | 1.133 4 | X |
| PROSOLV™ SMCC® 90 | 3 | 2.376 3 | X |
| PROSOLV™ SMCC® 50 | 3 | 2.872 4 | X |
| EMCOCEL® 90 | 3 | 3.160 3 | X |
| PROSOLV HD™ 90 | 3 | 3.740 6 | X |

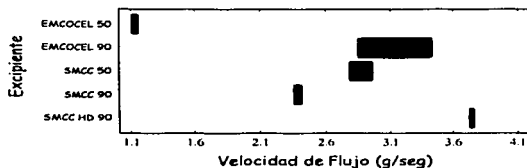
| CONTRASTE | DIFERENCIA | */ LIMITES |
|-----------------------------------|------------|---------------|
| EMCOCEL® 50M -EMCOCEL® 90M | **2.0269 | 0.359266 |
| EMCOCEL® 50M -PROSOLV™ SMCC® 50 | **-1.7390 | 0.359266 |
| EMCOCEL® 50M -PROSOLV™ SMCC® 90 | **1.2429 | 0.359266 |
| EMCOCEL® 50M -PROSOLV™ HD™ 90 | **2.6071 | 0.359266 |
| EMCOCEL® 90M -PROSOLV™ SMCC® 50 | * 0.2879 | 0.359266 |
| EMCOCEL® 90M -PROSOLV™ SMCC® 90 | * 0.7840 | 0.359266 |
| EMCOCEL® 90M -PROSOLV™ HD™ 90 | **0.5802 | 0.359266 |
| PROSOLV™SMCC®50 -PROSOLV™SMCC® 90 | * 0.4961 | 0.359266 |
| PROSOLV™SMCC® 50 -PROSOLV™ HD™ 90 | **0.8681 | 0.359266 |
| PROSOLV™SMCC® 90 -PROSOLV™ HD™ 90 | **1.3642 | 0.359266 |

*DENOTA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA ESTADISTICAMENTE

En esta prueba se hace una comparación múltiple para determinar que medias son significativamente diferentes.

En la primera tabla se denota 4 grupos homogéneos demostrados con X. En la cual se demuestra que no hay diferencia significativa entre (EMCOCEL®90 - PROSOLV™SMCC® 50).

Un asterisco se ha puesto al lado de 9 pares indicando que estos pares demuestran una diferencia significativa estadísticamente en un intervalo de confianza al 95%.



CON FALLA DE ORIGEN

ANÁLISIS DE VARIANZA.

| ORIGEN | SUMA DE CUADRADOS | GRADOS DE LIBERTAD | CUADRADO MEDIO | VALOR F | VALOR P |
|----------------------|----------------------|-----------------------|-------------------|---------|---------|
| ENTRE GRUPOS | 11.6220 | 4 | 2.90551 | 162.57 | 0.0000 |
| DENTRO DE LOS GRUPOS | 0.1787 | 10 | 0.01787 | | |
| TOTAL | 11.8007 | 14 | | | |

El valor P de la prueba F es menor a 0.05 esto indica que hay diferencia significativa estadísticamente entre el Velocidad de Flujo y el Excipiente en un nivel de confianza de 95% es decir, el excipiente tiene efecto sobre la velocidad de flujo en este nivel de significancia.

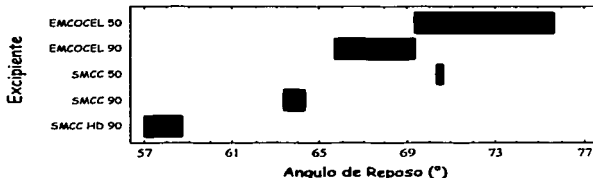
ANGULO DE REPOSO ESTÁTICO.

| PRUEBA DE RANGO MÚLTIPLE Método: 95% Tukey HSD | | | |
|---|-------------------|---------|----------------------|
| EXCIPIENTE | REPETI- CIONES | MEDIA | GRUPOS HOMOGÉNEOS |
| PROSOLV HD™ 90 | 3 | 57.8889 | X |
| PROSOLV™ SMCC® 90 | 3 | 64.0000 | X |
| EMCOCEL® 90M | 3 | 67.3333 | XX |
| PROSOLV™ SMCC® 50 | 3 | 70.4444 | XX |
| EMCOCEL® 50M | 3 | 73.1111 | X |

| COMPARATE | DIFERENCIA | +/- LÍMITES |
|------------------------------------|------------|----------------|
| EMCOCEL®50M - EMCOCEL® 90 | * 5.7777 | 4.75703 |
| EMCOCEL®50M - PROSOLV™SMCC® 50 | 2.6666 | 4.75703 |
| EMCOCEL®50M - PROSOLV™SMCC® 90 | * 9.1111 | 4.75703 |
| EMCOCEL®50M - PROSOLV HD™ 90 | *15.2222 | 4.75703 |
| EMCOCEL®90M - PROSOLV™SMCC® 50 | -3.1111 | 4.75703 |
| EMCOCEL®90M - PROSOLV™SMCC® 90 | 3.3333 | 4.75703 |
| EMCOCEL®90M - PROSOLV HD™ 90 | * 9.4444 | 4.75703 |
| PROSOLV™SMCC®50 - PROSOLV™SMCC® 90 | * 6.4444 | 4.75703 |
| PROSOLV™SMCC®50 - PROSOLV HD™ 90 | *12.5555 | 4.75703 |
| PROSOLV™SMCC®90 - PROSOLV HD™ 90 | * 6.1110 | 4.75703 |

*DENOTA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA ESTADÍSTICAMENTE

En la primera tabla se denota 4 grupos homogéneos demostrados con X. En la cual se demuestra que no hay diferencia significativa entre (EMCOCEL®50 - PROSOLV™SMCC®50) y (EMCOCEL®90 - PROSOLV™ SMCC®90). Un asterisco se ha puesto al lado de 7 pares indicando que estos pares demuestran una diferencia significativa estadísticamente en un intervalo de confianza al 95%.



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

En esta gráfica observamos que hay una mayor dispersión en los datos de EMCOCEL®90 y EMCOCEL®50M esto es debido a que la forma de la partícula no es tan regular en comparación con los PROSOLV™SMCC® que tiene una menor variación en la respuesta de ángulo de reposo.

ANÁLISIS DE VARIANZA

| ORIGEN | SUMA DE CUADRADOS | GRADOS DE LIBERTAD | CUADRADO MEDIO | VALOR F | VALOR P |
|----------------------|----------------------|-----------------------|-------------------|---------|---------|
| ENTRE GRUPOS | 423.0360 | 4 | 105.2590 | 33.5931 | 0.0000 |
| DENTRO DE LOS GRUPOS | 31.3335 | 10 | 3.1333 | | |
| TOTAL | 452.3795 | 14 | | | |

El valor P de la prueba F es menor a 0,05 esto indica que hay diferencia significativa estadísticamente entre el ángulo de reposo y el excipiente en un nivel de confianza de 95% es decir, el excipiente tiene efecto sobre el ángulo de reposo en este nivel de significancia.

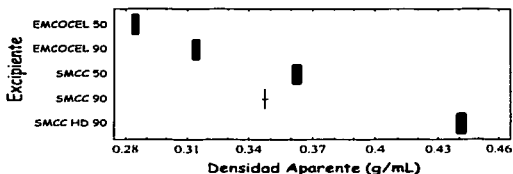
DENSIDAD APARENTE.

| PRUEBA DE RANGO MÚLTIPLE Método: 95% Tukey HSD | | | |
|---|-------------------|--------|----------------------|
| EXCIPIENTE | REPETI- CIONES | MEDIA | GRUPOS HOMOGÉNEOS |
| EMCOCEL® 50M | 3 | 0.2848 | X |
| EMCOCEL® 90M | 3 | 0.3148 | X |
| PROSOLV™ SMCC® 90 | 3 | 0.3474 | X |
| PROSOLV™ SMCC® 50 | 3 | 0.3621 | X |
| PROSOLV HD™ 90 | 3 | 0.4419 | X |

| CONTRASTE | DIFERENCIA | +/- LÍMITES |
|---------------------------------------|------------|----------------|
| EMCOCEL® 50 - EMCOCEL® 90 | ** -0.0300 | 0.005069 |
| EMCOCEL® 50M - PROSOLV™ SMCC® 50 | ** -0.0773 | 0.005069 |
| EMCOCEL® 50M - PROSOLV™ SMCC® 90 | ** -0.0626 | 0.005069 |
| EMCOCEL® 50M - PROSOLV HD™ 90 | ** -0.1571 | 0.005069 |
| EMCOCEL® 90M - PROSOLV™ SMCC® 50 | ** -0.0473 | 0.005069 |
| EMCOCEL® 90M - PROSOLV™ SMCC® 90 | ** -0.0326 | 0.005069 |
| EMCOCEL® 90M - PROSOLV HD™ 90 | ** -0.1271 | 0.005069 |
| PROSOLV™ SMCC® 50 - PROSOLV™ SMCC® 90 | * 0.0146 | 0.005069 |
| PROSOLV™ SMCC® 90 - PROSOLV HD™ 90 | ** -0.0798 | 0.005069 |
| PROSOLV™ SMCC® 90 - PROSOLV HD™ 90 | ** -0.0944 | 0.005069 |

* DENOTA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA ESTADÍSTICAMENTE

En la primera tabla se denota 5 grupos homogéneos demostrados con X, estos grupos demuestran que hay diferencia significativa entre ellos. Un asterisco se ha puesto al lado de 10 pares indicando que estos pares demuestran una diferencia significativa estadísticamente en un intervalo de confianza al 95%.



**DEBES CON
FALLA DE ORIGEN**

ANÁLISIS DE VARIANZA

| ORIGEN | SUMA DE CUADRADOS | GRADOS DE LIBERTAD | CUADRADO MEDIO | VALOR F | VALOR P |
|----------------------|----------------------|-----------------------|-------------------|---------|---------|
| ENTRE GRUPOS | 0.0422649 | 4 | 0.0105662 | 2969.15 | 0.0000 |
| DENTRO DE LOS GRUPOS | 0.0000355 | 10 | 0.0000035 | | |
| TOTAL | 0.0423004 | 14 | | | |

El valor P de la prueba F es menor a 0,05 esto indica que hay diferencia significativa estadísticamente entre el Densidad Aparente y el Excipiente en un nivel de confianza de 95% es decir, el excipiente tiene efecto sobre la Densidad Aparente en este nivel de significancia.

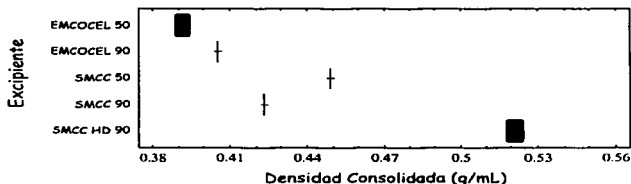
DENSIDAD CONSOLIDADA.

| PRUEBA DE RANGO MULTIPLE Método: 95% Tukey HSD | | | |
|---|-------------------|--------|----------------------|
| EXCIPIENTE | REPETI- CIONES | MEDIA | GRUPOS HOMOGÉNEOS |
| EMCOCEL® 50 | 3 | 0.3908 | X |
| EMCOCEL® 90 | 3 | 0.4055 | X |
| PROSOLV™ SMCC® 90 | 3 | 0.4232 | X |
| PROSOLV™ SMCC® 50 | 3 | 0.4487 | X |
| PROSOLV™ HD™ 90 | 3 | 0.5203 | X |

| CONTRASTE | DIFERENCIA | +/- LIMITE |
|---------------------------------|------------|------------|
| EMCOCEL®50M -EMCOCEL® 90M | ** -0.0147 | 0.005905 |
| EMCOCEL®50M -PROSOLV™SMCC®50 | ** -0.0579 | 0.005905 |
| EMCOCEL®50M -PROSOLV™SMCC®90 | ** -0.0324 | 0.005905 |
| EMCOCEL®50M -PROSOLV™HD™ 90 | ** -0.1295 | 0.005905 |
| EMCOCEL®90M -PROSOLV™SMCC® 50 | ** -0.0432 | 0.005905 |
| EMCOCEL®90M -PROSOLV™SMCC® 90 | ** -0.0177 | 0.005905 |
| EMCOCEL®90M -PROSOLV™HD™ 90 | ** -0.1148 | 0.005905 |
| PROSOLV™SMCC®50-PROSOLV™SMCC®90 | ** 0.0255 | 0.005905 |
| PROSOLV™SMCC®50-PROSOLV™HD™ 90 | ** -0.0715 | 0.005905 |
| PROSOLV™SMCC®90-PROSOLV™HD™ 90 | ** -0.0971 | 0.005905 |

*DENOTA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA ESTADISTICAMENTE

En la primera tabla se denota 5 grupos homogéneos demostrados con X. En la cual se demuestra que existe diferencia significativa entre ellos. Un asterisco se ha puesto al lado de 10 pares indicando que estos pares demuestran una diferencia significativa estadísticamente en un intervalo de confianza al 95%.



**TESIS CON
FALLA DE ORIG**

ANALISIS DE VARIANZA

| ORIGEN | SUMA DE CUADRADOS | GRADOS DE LIBERTAD | CUADRADO MEDIO | VALOR F | VALOR P |
|----------------------|----------------------|-----------------------|-------------------|---------|---------|
| ENTRE GRUPOS | 0.03117360 | 4 | 0.0077934 | 1613.99 | 0.0000 |
| DENTRO DE LOS GRUPOS | 0.00004828 | 10 | 0.0000048 | | |
| TOTAL | 0.03122188 | 14 | | | |

El valor P de la prueba F es menor a 0.05 esto indica que hay diferencia significativa estadísticamente entre el Densidad Consolidada y el Excipiente en un nivel de confianza de 95% es decir, el excipiente tiene efecto sobre la Densidad Consolidada en este nivel de significancia.

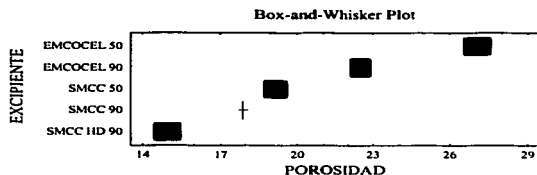
POROSIDAD INTERPARTICULAR

| PRUEBA DE RANGO MÚLTIPLE Método: 95% Tukey HSD | | | |
|---|-------------------|---------|----------------------|
| EXCIPIENTE | REPETI- CIONES | MEDIA | GRUPOS HOMOGÉNEOS |
| PROSOLV HD™ 90 | 3 | 15.0677 | X |
| PROSOLV™ SMCC® 90 | 3 | 17.8947 | X |
| PROSOLV™ SMCC® 90 | 3 | 19.3084 | X |
| EMCOCEL® 90 | 3 | 22.3757 | X |
| EMCOCEL® 50 | 3 | 27.1181 | X |

| CONTRASTE | DIFERENCIA | % LÍMITES |
|----------------------------------|------------|--------------|
| EMCOCEL®50M -EMCOCEL® 90M | * 4.7423 | 1.22559 |
| EMCOCEL®50M -PROSOLV™ SMCC® 50 | * 7.8097 | 1.22559 |
| EMCOCEL®50M -PROSOLV™ SMCC® 90 | * 9.2233 | 1.22559 |
| EMCOCEL®50M -PROSOLV HD™ 90 | *12.0504 | 1.22559 |
| EMCOCEL®90M -PROSOLV™SMCC®50 | * 3.0673 | 1.22559 |
| EMCOCEL®90M -PROSOLV™SMCC®90 | * 4.4809 | 1.22559 |
| EMCOCEL®90M -PROSOLV HD™ 90 | * 7.3080 | 1.22559 |
| PROSOLV™SMCC®50 -PROSOLV™SMCC®90 | * 1.4137 | 1.22559 |
| PROSOLV™SMCC®50 -PROSOLV HD™ 90 | * 4.2407 | 1.22559 |
| PROSOLV™SMCC®90 -PROSOLV HD™ 90 | * 2.8270 | 1.22559 |

*DENOTA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA ESTADÍSTICAMENTE

En la primera tabla se denota 5 grupos homogéneos demostrados con X, en la cual se demuestra que hay diferencia significativa entre ellos. Un asterisco se ha puesto a un lado de 10 pares indicando que estos pares demuestran una diferencia significativa estadísticamente en un intervalo de confianza al 95%.



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ANÁLISIS DE VARIANZA

| ORIGEN | SUMA DE CUADRADOS | GRADOS DE LIBERTAD | CUADRADO MEDIO | VALOR F | VALOR P |
|----------------------|----------------------|-----------------------|-------------------|---------|---------|
| ENTRE GRUPOS | 254.7820 | 4 | 63.6954 | 306.27 | 0.0000 |
| DENTRO DE LOS GRUPOS | 2.0797 | 10 | 0.2079 | | |
| TOTAL | 256.8617 | 14 | | | |

El valor P de la prueba F es menor a 0.05 esto indica que hay diferencia significativa estadísticamente entre el Porosidad y el Excipiente en un nivel de confianza de 95% es decir, el excipiente tiene efecto sobre la Porosidad en este nivel de significancia.

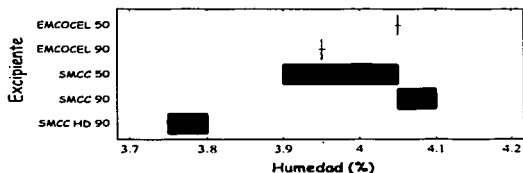
HUMEDAD

| PRUEBA DE RANGO MÚLTIPLE Método: 95% Tukey HSD | | | |
|---|-------------------|--------|----------------------|
| EXCIPIENTE | REPETI- CIONES | MEDIA | GRUPOS HOMOGÉNEOS |
| PROSOLV HD™ 90 | 3 | 3.7833 | X |
| EMCOCEL® 90 | 3 | 3.9500 | X |
| PROSOLV™ SMCC® 50 | 3 | 3.9666 | XX |
| EMCOCEL® 50 | 3 | 4.0500 | XX |
| PROSOLV™ SMCC® 90 | 3 | 4.0666 | X |

| CONTRASTE | DIFERENCIA | +/- LÍMITES |
|--------------------------------------|------------|----------------|
| EMCOCEL®50M - EMCOCEL® 90M | 0.1000 | 0.104082 |
| EMCOCEL®50M - PROSOLV™ SMCC® 50 | 0.0833 | 0.104082 |
| EMCOCEL®50M - PROSOLV™ SMCC® 90 | -0.0166 | 0.104082 |
| EMCOCEL®50M - PROSOLV™ HD™ 90 | * 0.2666 | 0.104082 |
| EMCOCEL®90M - PROSOLV™ SMCC®50 | -0.0166 | 0.104082 |
| EMCOCEL®90M - PROSOLV™ SMCC®90 | * -0.1166 | 0.104082 |
| EMCOCEL®90M - PROSOLV™ HD™ 90 | * 0.1666 | 0.104082 |
| PROSOLV™ SMCC®50 - PROSOLV™ SMCC® 90 | -0.1000 | 0.104082 |
| PROSOLV™ SMCC®50 - PROSOLV™ HD™90 | * 0.1833 | 0.104082 |
| PROSOLV™ SMCC®90 - PROSOLV™ HD™90 | * 0.2833 | 0.104082 |

*DENOTA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA ESTADÍSTICAMENTE

En la primera tabla se denota 3 grupos homogéneos demostrados con X. En la cual se demuestra que no hay diferencia significativa entre (EMCOCEL® 50- EMCOCEL® 90), (EMCOCEL®50-PROSOLV™SMCC 50), (EMCOCEL®50- PROSOLV™ SMCC® 90), (EMCOCEL® 90- PROSOLV™ SMCC®50) y (PROSOLV™ SMCC®50-PROSOLV™SMCC® 90). Un asterisco se ha puesto al lado de 5 pares indicando que estos pares demuestran una diferencia significativa estadísticamente en un intervalo de confianza al 95%.



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ANÁLISIS DE VARIANZA

| ORIGEN | SUMA DE CUADRADOS | GRADOS DE LIBERTAD | CUADRADO MEDIO | VALOR F | VALOR P |
|----------------------|----------------------|-----------------------|-------------------|---------|---------|
| ENTRE GRUPOS | 0.152333 | 4 | 0.0380833 | 25.39 | 0.0000 |
| DENTRO DE LOS GRUPOS | 0.015000 | 10 | 0.0015000 | | |
| TOTAL | 0.167333 | 14 | | | |

El valor P de la prueba F es menor a 0.05 esto indica que hay diferencia significativa estadísticamente entre el Humedad y el Excipiente en un nivel de confianza de 95% es decir, el excipiente tiene efecto sobre el Humedad en este nivel de significancia.

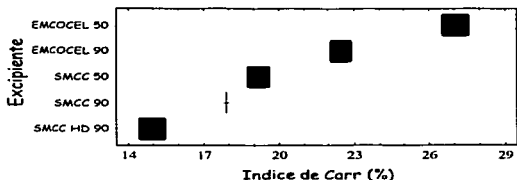
INDICE DE CARR

| PRUEBA DE RANGO MÚLTIPLE Método: 95% Tukey HSD | | | |
|---|-------------------|---------|----------------------|
| EXCIPIENTE | REPETI- CIONES | MEDIA | GRUPOS HOMOGÉNEOS |
| PROSOLV HD™90 | 3 | 15.0677 | X |
| PROSOLV™ SMCC® 90 | 3 | 17.8947 | X |
| PROSOLV™ SMCC® 50 | 3 | 19.3084 | X |
| EMCOCEL® 90 | 3 | 22.3758 | X |
| EMCOCEL® 50 | 3 | 27.1181 | X |

| CONTRASTE | DIFERENCIA | +/- LIMITES |
|-----------------------------------|------------|----------------|
| EMCOCEL®50M - EMCOCEL® 90M | * 4.7423 | 1.22556 |
| EMCOCEL®50M - PROSOLV™SMCC® 50 | * 7.8097 | 1.22556 |
| EMCOCEL®50M - PROSOLV™SMCC® 90 | * 9.2234 | 1.22556 |
| EMCOCEL®50M - PROSOLV™ HD™ 90 | *12.0504 | 1.22556 |
| EMCOCEL®90M - PROSOLV™ SMCC®50 | * 3.0673 | 1.22556 |
| EMCOCEL®90M - PROSOLV™ SMCC®90 | * 4.4810 | 1.22556 |
| EMCOCEL®90M - PROSOLV™ HD™90 | * 7.3081 | 1.22556 |
| PROSOLV™SMCC®50 - PROSOLV™SMCC®90 | * 1.4137 | 1.22556 |
| PROSOLV™SMCC®50 - PROSOLV™ HD™90 | * 4.2407 | 1.22556 |
| PROSOLV™SMCC®90 - PROSOLV™ HD™90 | * 2.8270 | 1.22556 |

*DENOTA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA ESTADÍSTICAMENTE

En la primera tabla se denota 5 grupos homogéneos demostrados con X. En la cual se demuestra que hay diferencia significativa entre ellos. Un asterisco se ha puesto al lado de 10 pares indicando que estos pares demuestran una diferencia significativa estadísticamente en un intervalo de confianza al 95%.



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ANÁLISIS DE VARIANZA

| ORIGEN | SUMA DE CUADRADOS | GRADOS DE LIBERTAD | CUADRADO MEDIO | VALOR F | VALOR P |
|----------------------|----------------------|-----------------------|-------------------|---------|---------|
| ENTRE GRUPOS | 254.78200 | 4 | 63.6955 | 306.27 | 0.0000 |
| DENTRO DE LOS GRUPOS | 2.07974 | 10 | 0.2079 | | |
| TOTAL | 256.86274 | 14 | | | |

El valor P de la prueba F es menor a 0.05 esto indica que hay diferencia significativa estadísticamente entre el Índice de Carr y el Excipiente en un nivel de confianza de 95% es decir, el excipiente tiene efecto sobre la Índice de Carr en este nivel de significancia.

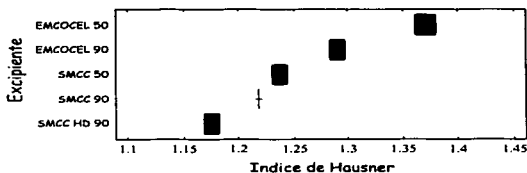
INDICE DE HAUSNER.

| PRUEBA DE RANGO MÚLTIPLE Método: 95% Tukey HSD | | | |
|---|--------------|--------|-------------------|
| EXCIPIENTE | REPETICIONES | MEDIA | GRUPOS HOMOGÉNEOS |
| PROSOLV HD™ 90 | 3 | 1.1774 | X |
| PROSOLV™ SMCC® 90 | 3 | 1.2179 | X |
| PROSOLV™ SMCC® 50 | 3 | 1.2393 | X |
| EMCOCEL® 90 | 3 | 1.2883 | X |
| EMCOCEL® 50 | 3 | 1.3721 | X |

| CONTRASTE | DIFERENCIA | +/ - LÍMITES |
|-----------------------------------|------------|-----------------|
| EMCOCEL®50M - EMCOCEL® 90M | *0.0838 | 0.01982 |
| EMCOCEL®50M - PROSOLV™SMCC®50 | *0.1328 | 0.01982 |
| EMCOCEL®50M - PROSOLV™SMCC®90 | *0.1542 | 0.01982 |
| EMCOCEL®50M - PROSOLV HD™90 | *0.1947 | 0.01982 |
| EMCOCEL®90M - PROSOLV™SMCC®50 | *0.0489 | 0.01982 |
| EMCOCEL®90M - PROSOLV™SMCC®90 | *0.0704 | 0.01982 |
| EMCOCEL®90M - PROSOLV HD™90 | *0.1108 | 0.01982 |
| PROSOLV™SMCC®50 - PROSOLV™SMCC®90 | *0.0214 | 0.01982 |
| PROSOLV™SMCC®50 - PROSOLV HD™90 | *0.0619 | 0.01982 |
| PROSOLV™SMCC®90 - PROSOLV HD™90 | *0.0404 | 0.01982 |

*DENOTA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA ESTADÍSTICAMENTE

En la primera tabla se denota 5 grupos homogéneos demostrados con X. En la cual se demuestra que hay diferencia significativa entre ellos. Un asterisco se ha puesto al lado de 10 pares indicando que estos pares demuestran una diferencia significativa estadísticamente en un intervalo de confianza al 95%.



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ANÁLISIS DE VARIANZA

| ORIGEN | SUMA DE CUADRADOS | GRADOS DE LIBERTAD | CUADRADO MEDIO | VALOR F | VALOR P |
|----------------------|-------------------|--------------------|----------------|---------|---------|
| ENTRE GRUPOS | 0.0671602 | 4 | 0.0167901 | 308.53 | 0.0000 |
| DENTRO DE LOS GRUPOS | 0.0005442 | 10 | 0.0000544 | | |
| TOTAL | 0.0677044 | 14 | | | |

El valor P de la prueba F es menor a 0.05 esto indica que hay diferencia significativa estadísticamente entre el Índice de Hausner y el Excipiente en un nivel de confianza de 95% es decir, el excipiente tiene efecto sobre la Índice de Hausner en este nivel de significancia.

BIBLIOGRAFIA

111-9

Axon, Brown, Hammond y Maris. "Focusing Near Infrared spectroscopy on the business objectives of modern pharmaceutical production". *Journal Near Infrared Spectrosc.* 1998, núm 6., A13-A19.

Bolhuis and Chowhan. "Materials for Direct Compaction" in G. Alderborn and C. Nystrom, Eds., *Pharmaceutical Powder Compaction Technology* (Marcel Dekker, New York, 1996) , págs 422,423 y 489.

Carstensen Jens Thuro. *Solid Pharmaceutics: "Mechanical Properties and Rate Phenomena"* Academic Press, 1980, pages. 187 y 188.

Dale A. VonBehren. "Caracterización Física de los Excipientes en la Practica". *Pharmaceutical Technology*, Abril-Junio .

G. Buckton a, E. Yonemochi, W.L. Ion b Y A.C. Moffat. "Water sorption and near IR spectroscopy to study the differences between microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose before and after wet granulation". *International Journal Pharmaceutics*, 1999, núm 181., págs 41-47.

Graham, Buckton, Etsuo Yonemochi. "Near IR spectroscopy to quantify the silica content and difference between silicified microcrystalline cellulose and physical mixtures of microcrystalline cellulose and silica". *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2000, núm. 10., págs 77 a 80

Handbook of Pharmaceutical Excipients. 3era Edición., Editado por Arthur H. Kibbe, Ph.D., 2000. Págs. 102-105, 110 y 111

Harry G Brittain. "Representations of Particle shape, Size, and Distribution". *Pharmaceutical Technology*, 2001, pag 44.

K. Obae, H. Iijima. " Morphological effect of microcrystalline cellulose particles on tablet tensile strength". *International Journal of Pharmaceutics*, 1999, núm 182., págs 155 a 164.

Powder Technology Handbook. 2da Edición., Editado por Keishi Gotoh y otros New York, Marcel Dekker, 1997.

Lewis, Neil; Carroll, John y Clarke, Fiona. "A near infrared view of pharmaceutical formulation analysis". *NIRS news*. 2001, Vol. 12, No. 3, p. 16-18.

Magaña, Beatriz. "Sistema Computacional Multimedia: Elaboración de Comprimidos Farmacéuticos". Tesis de Licenciatura, Cuautitlán Izcalli Estado de México, UNAM, 2001. págs 28,29.

Martin Kuentz. " Fracture in disordered media and tensile strength of microcrystalline cellulose tablets at low relative densities". *International Journal of Pharmaceutics*, 1999, núm 182., págs 243-255

Michael J. Tobyn. "Physicochemical comparison between microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose". *International Journal of Pharmaceutics*, 1998, núm. 169., págs 183 a 194

Mira, Jivraj, Luigi G. Martín y Carol M. Thomson. "An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets". *Reviews research focus*, 2000, núm 2., págs 58 a 61.

Nutrer. Com. <http://www.penw.com/Products/product.htm>. 4 de Septiembre de 2002.

P. Luukkonen , T. Schfer. "Characterization of microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose wet masses using a powder rheometer". *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2001. núm 13., págs 143 a 149

Pérez, Celso. "Estudio Comparativo de dos Marcas de Celulosa Microcristalina para determinar su equivalencia en compresión directa de tabletas". Cuautitlán Izcalli, Estado de México. UNAM, 1997. pag 37

Pharmaceutical Powder Compaction Technology. Editado por Marcel Dekker Págs. 422 y 523.

Pirjo Luukkonen . "Rheological characterization of microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose wet masses using a mixer torque rheometer". *International Journal of Pharmaceutics* 188 (1999) 181-192

Remington, 17thed. *Farmacía*. Buenos Aires, Panamericana, 1987. pag 2193
2194.

Ruey-ching Hwang. "A systematic Evaluation o the Compression and Tablet Characteristics of Various Types of Microcristalline Cellulose". *Pharmaceutical Techonogy*, marzo 2001, págs 112 a 132.

Seminario Técnico Farmacéutico: Excipientes de alta funcionalidad para formas farmacéuticas sólidas. Penwest y Nutrer s.a de c.v 22 enero 2002.

Stephen Edge. " The mechanical properties of compacts of microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose". *International Journal of Pharmaceutics* ,2000, núm 200., págs 67 a 72.

Stephen Edge. "Physical and mechanical characterization of a high density grade silicified microcrystalline cellulose". 2002.

Skoog, Doouglas. "Análisis Instrumental". 4ta. Ed. Mc Graw Hill. España p935. 1994.

Vijay Kumar *, Sanjeev H. Kothari. "Effect of compressional force on the crystallinity of directly compressible cellulose excipients". *International Journal of Pharmaceutics*, 1999, núm 177., págs 173 a 182.