



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES
CUAUTITLÁN



DEPARTAMENTO DE
EXAMENES CON
PROFESIONALES

OPTIMIZACIÓN DE UNA FORMULACIÓN
CON
TRES DILUENTES-AGLUTINANTES
(PROSOLV HD90[®], EMDEX[®], Y
EMCOMPRESS[®]) PARA COMPRESIÓN
DIRECTA APLICANDO UN DISEÑO SIMPLEX
CENTROIDE

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A:

EMPERATRIZ CLAUDIA CARRASCO CANDIA

ASESORES DE TESIS: D.A.R. JUAN JOSÉ DÍAZ ESQUIVEL
Q.F.B. ENRIQUE AMADOR GONZÁLEZ

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO

2005

m. 344946



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



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

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

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

Optimización de una formulación con tres diluentes-aglutinantes
(Prosolv HD90^R, Emdex^R y Emcompress^R) para Compresión Directa
aplicando un Diseño Simplex Centroide.

que presenta la pasante: Emperatriz Claudia Carrasco Candia
con número de cuenta: 09755381-6 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.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 03 de Diciembre de 2004

PRESIDENTE DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez

VOCAL OPB. José A. Garduño Rosas

SECRETARIO OPB. Enrique Amador González

PRIMER SUPLENTE MC. Lidia Rangel Trujano

SEGUNDO SUPLENTE OPB. Enrique Ramos López

AGRADECIMIENTOS

✓ A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán (UNAM), por brindarme la formación académica para enfrentarme al campo laboral.

✓ A mis asesores de tesis:

D.A.R. Juan José Díaz Esquivel

Q.F.B. Enrique Amador González

Por el apoyo brindado para la realización y terminación de esta tesis, por heredarme un poco de sus conocimientos adquiridos a través del tiempo.

✓ Gracias a:

Dra. Raquel López Arellano, por todo su apoyo brindado.

NUTRER S.A. de C.V., por la donación de los excipientes Prosolv HD90[®], Emdex[®], y Emcompress[®]; y sobre todo a la QFB. Sandra Tecocuatzi quién sin conocerme me otorgo todo su apoyo.

HELM de México S.A., por la donación del principio activo Acetaminofén en polvo.

Laboratorio de Microscopía Electrónica de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. En especial al Técnico Rodolfo Robles Gómez.

DEDICATORIAS

♥ A mis Padres:

Eugenia Candia y Claudio Carrasco, por todo el amor, cariño, dedicación, confianza y esfuerzo que nos han brindado, a mí, a mi hija y a mis hermanos.

Les agradezco y debo mucho.

♥ A mi Hija:

Nicole, por el solo hecho de estar conmigo, por que haz venido al mundo a llenar mi vida de amor y satisfacciones, y por ser el motor que me impulsa a seguir adelante.

Te amo.

♥ A mis Hermanos:

Luis Alexis y Juan Antonio, con la esperanza de que también alcancen sus metas y sueños.

♥ A Enrique A.:

Por ser mi guía y mi mentor, por la amistad que recién se formó, por dejarme entrar y conocer un poco de su vida y familia.

♥ A Félix A.:

Por apoyarme cuando más lo necesitaba, por su amistad y compañía. Gracias.

♥ A mi Familia y Amigos:

q.e.p.d. Abuelita Ana, Abuelito Manuel y Tío Mimi; Tía Cecilia, Tía Anita, Tío Pato, Tío Manuel y Tía Mary, Tía Magda, Jessica Pineda y Griselda Gaytán.

Y a todos aquellos que aportaron su granito de arena para la elaboración de esta tesis.

ÍNDICE

1. ÍNDICE

1. Índice General.....	3
2. Índice de Figuras.....	5
3. Índice de Tablas.....	7
4. Introducción.....	9
5. Objetivos.....	11
6. Marco Teórico.	
6.1 Tabletas.....	12
6.1.1 Reseña Histórica.....	12
6.1.2 Composición de las Tabletas.....	13
6.1.3 Ventajas de la Fabricación y Uso de las tabletas.....	15
6.1.4 Cualidades de una tableta.....	15
6.2 Etapas de la Compresión de una Tableta.	
6.2.1 Compresión y Consolidación.....	15
6.2.2 Etapas del Proceso de Compactación.....	16
6.3 Compresión Directa.....	17
6.3.1 Ventajas y Desventajas.....	19
6.3.2 Limitaciones.....	19
6.4 Diluentes-Aglutinantes para Compresión Directa.....	21
6.4.1 Factores que Influyen en la Selección de un Diluyente-Aglutinante.....	23
6.4.2 Requerimientos de un Diluyente-Aglutinante para Compresión directa.....	24
6.4.3 Factores en el Desarrollo de Formulaciones.....	25
6.5 Descripción Físicoquímica y de Compresión de los Excipientes ProsolvHD90®, Emdex® y Emcompress®.....	27
6.6 Descripción Físicoquímica y de Compresión del Principio Activo Acetaminofén.....	32
6.7 Diseños Experimentales.....	34
6.7.1 Aplicaciones de los Diseños Experimentales.....	36
6.7.2 Optimización Experimental.....	37
6.7.3 Superficies de Respuesta.....	39
6.7.4 Diseños Experimentales de Mezclas.....	40

6.7.5 Diseños Simplex y Simples Centroide.....	42
6.7.6 Modelos para los Diseños de Mezclas.....	44
7. Desarrollo Experimental.....	46
7.1 Etapa I.	
7.1.1 Generación de Diseño Experimental y Planteamiento de la Formulación.....	46
7.2 Etapa II.	
7.2.1 Características Físicas, Reológicas y estructurales de los excipientes y el principio activo de manera individual...	49
7.3 Etapa III.	
7.3.1 Elaboración de las Mezclas físicas y Evaluación Reológica de las mismas.....	51
7.4 Etapa IV.	
7.4.1 Compresión de las Mezclas y Evaluación Farmacotécnica de los Comprimidos.....	55
7.5 Etapa V.	
7.5.1 Análisis Estadístico de las Mezclas por medio del paquete estadístico Stat Graphics Versión 4.0.....	57
8. Resultados y Discusión.	
8.1 Caracterización de Materias Primas.	
8.1.1 Microscopía Electrónica de Barrido.....	58
8.1.2 Distribución de Tamaño de Partícula.....	63
8.1.3 Cinética de Secado.....	66
8.2 Evaluación Reológica de las Mezclas.....	67
8.3 Evaluación Farmacotécnica de los Comprimidos.	
8.3.1 Prueba de Ajuste de Modelos y Gráficos de Contornos...	78
8.3.2 Optimización.....	90
9. Conclusiones.....	94
10. Anexos.....	95
11. Referencias.....	124

2. INDICE DE FIGURAS

FIGURA	NOMBRE	PÁGINA
1	Proceso de Compresión Directa.	18
2	Estructura del Acetaminofén (Paracetamol).	33
3	Modelo general de un proceso o sistema.	35
4	Localización gráfica del punto óptimo (máximo o mínimo).	38
5	Superficie de respuesta que representa la relación entre las variables independientes, X_1 y X_2 , y las variables dependientes Y .	40
6	Espacio de los factores restringidos para mezclas.	41
7	Diseño de red con 6 puntos de experimentación en una mezcla de componentes.	43
8	Alternativa al diseño de red simplex, es el diseño simplex centroide.	43
9	Diseño Simplex Centroide.	43
10	Diseño Simplex Centroide para la formulación.	48
11	Gráfico teórico de Distribución de tamaño de Partícula.	50
12	Desecación Estándar en Termobalanza.	51
13	Gráfico teórico de la Ecuación de Kawakita.	53
14	Fotografías de Microscopía Electrónica de Barrido para Prosolv HD90®.	59
15	Fotografías de Microscopía Electrónica de Barrido para Emdex®.	60
16	Fotografías de Microscopía Electrónica de Barrido para Emcompress®.	61
17	Fotografías de Microscopía Electrónica de Barrido para Acetaminofén.	63
18	Distribución de Frecuencia de tamaño de Partícula.	63
19	Gráfica % Acumulado v/s di.	64
20	Cinética de Secado.	66
21	Gráfico de Volumen v/s Numero de Golpes.	67
22	Gráfico de Kawakita.	68
23	Gráfico de Densidades.	70
24	Gráfico de Contornos para DENSIDAD APARENTE.	72
25	Gráfico de Contornos para DENSIDAD CONSOLIDADA.	73
26	Gráfico de Espesor v/s Fuerza de Compresión.	79
27	Gráfico Perfil de Resistencia a la Ruptura.	82

28	Gráficos de Contorno para DUREZA a una fuerza de compresión de a) 1.0 Ton, b) 1.5 Ton y c) 2.0 Ton.	84
29	Gráfico de Contornos para FRIABILIDAD.	86
30	Gráfico de Contornos para TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN.	87
31	Perfil de Disolución para las Formulaciones.	89
32	Gráfico de Contornos para DISOLUCIÓN (30min) a 1.0 Ton.	90
33	Optimización de la Resistencia a la Ruptura (8 – 10kp).	91
34	Optimización de la Friabilidad ($\leq 0.8\%$).	92
35	Optimización de la Disolución ($\geq 80\%$ de fármaco liberado en 30min.).	92
36	Optimización de la Formulación de Acetaminofén en tabletas.	93
37	Gráfico de Residuales para DENSIDAD APARENTE.	101
38	Gráfico de Residuales para DENSIDAD CONSOLIDADA.	103
39	Gráfico de Contornos para MASA.	104
40	Gráfico de Residuales para MASA.	105
41	Gráficos de Contorno para ESPESOR a una fuerza de compresión de a) 1.0 Ton, b) 1.5 Ton y c) 2.0 Ton.	109
42	Gráficos de Residuales para ESPESOR a una fuerza de compresión de a) 1.0 Ton, b) 1.5 Ton y c) 2.0 Ton.	110
43	Gráficos de Residuales para DUREZA a una fuerza de compresión de a) 1.0 Ton, b) 1.5 Ton y c) 2.0 Ton.	114
44	Gráfico de Residuales para FRIABILIDAD.	117
45	Gráfico de Residuales para TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN.	119
46	Gráfico de Residuales para DISOLUCIÓN (30min) a 1.0 Ton.	121
47	Curva de Calibración para Acetaminofén estándar.	121
48	Gráficos de Análisis de Residuales para la Curva de Calibración de Acetaminofén estándar.	123

3. ÍNDICE DE TABLAS

TABLA	NOMBRE	PÁGINA
1	Componentes de una tableta.	13
2	Tipos y Funciones de Excipientes para tabletas.	14
3	Factores que influyen en la selección de un Diluyente-Aglutinante.	23
4	Propiedades Típicas de la Celulosa Microcristalina Silicificada (Prosolv HD90 [®]).	29
5	Propiedades Típicas de Dextratos (Emdex [®]).	30
6	Propiedades típicas del Fosfato Dibásico de Calcio Dihidratado (Emcompress [®]).	32
7	Propiedades Típicas del Paracetamol (Acetaminofén).	34
8	Ejemplos de variables implicadas en un proceso farmacéutico.	39
9	Ingredientes de la Formulación.	46
10	Proporciones de diluyente-aglutinante para cada sistema.	48
11	Diámetro Geométrico y Desviación Geométrica, de los Diluentes-Aglutinantes.	65
12	Constantes de Kawakita.	68
13	Resultados de Densidades.	70
14	Estimación del Índice de Hausner e Índice de Carr.	74
15	Relación entre el Ángulo de Reposo y el flujo del material sólido.	75
16	Resultados de Ángulo de Reposo para las mezclas.	75
17	Resultados de Velocidad de Flujo Estático para los diluentes-aglutinantes.	77
18	Resultados de las tabletas para Espesor.	78
19	Resultados de las tabletas para Resistencia a la Ruptura.	80
20	Perfil de Resistencia a la Ruptura para las mezclas.	82
21	Proporciones de los Diluentes-aglutinantes para obtener una Resistencia a la Ruptura Óptima de 8 - 10kp.	85
22	Resultados de las tabletas para Friabilidad a 1.0 Ton.	85
23	Proporciones de los Diluentes-aglutinantes para una Friabilidad de 0.8%.	86
24	Resultados de las tabletas para Tiempo de Desintegración a 1.0 Ton.	87
25	Distribución de Tamaño de Partícula Prosoolv	95

	HD90®.	
26	Distribución de Tamaño de Partícula Emdex®.	95
27	Distribución de Tamaño de Partícula Emcompress®.	96
28	Resultados de las tabletas para Masa a 1Ton.	100
29	Resultados de las tabletas para Perfil de Disolución a 1.0 Ton.	119
30	Absorbancias de la curva de calibración para Acetaminofén estándar.	122

INTRODUCCIÓN

4. INTRODUCCIÓN

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, 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.

Uno de los métodos para fabricar comprimidos es la compresión directa, la cual ofrece grandes beneficios económicos como: menor tiempo de elaboración de las tabletas, menor mano de obra, bajo consumo de energía debido a que requiere de un menor número de equipos para la fabricación. Este método de elaboración es seguro debido a que ofrece bajo potencial de contaminación y durante la fabricación no es necesario el calor y la humedad, lo que favorece la estabilidad del principio activo.

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 el presente estudio está encaminado hacia la optimización de una formulación para compresión directa con diversos diluentes-aglutinantes por medio del uso de diseños experimentales de mezclas.

Los diseños experimentales de mezclas son usados como herramientas en la optimización de formulaciones farmacéuticas. Tales diseños han sido aplicados en el estudio de muchas formulaciones, de tabletas de liberación controlada, geles, mucoadhesivos, y manufactura de gránulos en mezcladores de alta velocidad.

En los experimentos de mezclas, los factores son los componentes o ingredientes de una mezcla, y en consecuencia, sus niveles no son independientes. El propósito de los diseños de mezclas es el de generar un modelo que se ajuste con alguna función matemática de tal forma que, se puedan hacer predicciones empíricas de la respuesta para cualquier mezcla o combinación de ingredientes y se pueda medir la influencia sobre la respuesta de cada componente en forma individual o en combinación con los otros componentes.

En el presente estudio se realizó una serie de sistemas o mezclas con distintas proporciones de diluentes-aglutinantes para compresión directa empleando como principio activo al Acetaminofén Cristalino en polvo, de acuerdo al diseño de mezclas generado con el Paquete estadístico Stat Graphics Versión 4.0. Los diluentes-aglutinantes seleccionados fueron Prosolv HD90[®], Emdex[®] y Emcompress[®]. Se llevó a cabo, una evaluación de la morfología de partículas por microscopía electrónica de barrido, un estudio de la distribución del tamaño de partícula y una cinética de secado a cada uno de los diluentes-aglutinantes y al principio activo de manera individual. Se realizaron pruebas reológicas a los sistemas, que fueron: cinética de consolidación (que incluye densidad aparente y consolidada, Índice de Hausner e Índice de Carr), velocidad de flujo estático y dinámico, y ángulo de reposo. Posteriormente se realizó la compresión de las mezclas con lo que se obtuvieron tabletas, las cuales fueron evaluadas, tales evaluaciones fueron: resistencia a la ruptura, friabilidad, uniformidad de masa, espesor, tiempo de desintegración y la construcción de un perfil de disolución. Todas las evaluaciones realizadas formaron parte del diseño simplex centroide como respuestas que variaron de acuerdo a las proporciones de cada diluyente-aglutinante diseñadas para cada sistema o mezcla de la formulación.

En resumen, el trabajo consistió de cuatro etapas que fueron:

- **Etapas I.** Generación del Diseño Experimental, Planteamiento de la Formulación.
- **Etapas II.** Elaboración de las mezclas físicas y Evaluación Reológica de las mismas.
- **Etapas III.** Compresión de las Mezclas y Evaluación Farmacotécnica de los Comprimidos.
- **Etapas IV.** Análisis Estadístico de las Mezclas por medio del Paquete Estadístico Statgraphics Versión 4.0.

OBJETIVOS

5. OBJETIVOS

Objetivo General

- Determinar las proporciones óptimas de tres diluentes aglutinantes en una formulación para Compresión Directa (Prosolv HD90[®], Emdex[®], y Emcompress[®]) aplicando un diseño Simplex Centroides por medio de la estimación de modelos matemáticos de las respuestas, para analizar las propiedades de unión óptimas de cada mezcla de componentes en una formulación de Acetaminofén en polvo.

Objetivos Particulares

- Aplicar un diseño experimental estadístico (simplex centroides) de la formulación para conocer las diferentes proporciones de cada diluyente-aglutinante para compresión directa.
- Caracterizar la funcionalidad reológica (cinética de consolidación, velocidad de flujo estático y dinámico, y ángulo de reposo) de los sistemas o mezclas generadas del diseño experimental con diferentes proporciones de los tres diluentes-aglutinantes para compresión directa de la formulación.
- Caracterizar las tabletas elaboradas, las evaluaciones son: masa, espesor, resistencia a la ruptura, friabilidad, tiempo de desintegración y perfil de disolución.
- Realizar un análisis estadístico a las respuestas obtenidas para encontrar las proporciones óptimas en la formulación para compresión directa. En la optimización se requiere que las respuestas cumplan con las siguientes especificaciones: masa (500mg±15mg), resistencia a la ruptura (8-10kp), friabilidad (≤0.8%), tiempo de desintegración (≤1min) y perfil de disolución (≥80% de fármaco liberado en 30min).

MARCO TEÓRICO

6. MARCO TEÓRICO

Tabletas.

Las tabletas son por mucho la forma farmacéutica más usada, aportando tanto al fabricante como al usuario grandes ventajas, ya que son fáciles de usar, y su costo de fabricación es menor respecto a otras formas de dosificación. Sin embargo, la manufactura de tabletas puede ser un proceso complejo, ya que sólo unos pocos materiales poseen, de manera intrínseca, las propiedades que son necesarias para la fabricación de tabletas con una calidad satisfactoria. (24)

Las tabletas se pueden definir como preparaciones sólidas que contienen una dosis única de uno o más principios activos en cada una de ellas. Son obtenidas por la compresión uniforme de partículas, y están dirigidas casi siempre para una administración oral. (24)

6.1.1 Reseña Histórica.

La primera referencia de una forma farmacéutica parecida a una tableta se encontró en la literatura médica Árabe en el siglo X. Las partículas de fármacos fueron comprimidas entre barras de madera de ébano impresas, y la fuerza aplicada se realizaba por medio de un martillo. Los detalles del proceso de tableteo, hasta ahora conocidos, fueron publicados por primera vez en 1843 cuando a William Brockedon le fue aceptada la patente 9977 para "fabricación de tabletas medicinales para materiales que se encuentren en estado granulado o sólido particulado, para ser transformados a una forma sólida por la aplicación de una presión en un molde." En este caso, también la fuerza de compresión fue aplicada con un martillo. La primera sustancia farmacéutica tratada de esta manera fue el bicarbonato de potasio. (24)

El uso de "píldoras" comprimidas, así eran conocidas, se incrementaba rápidamente. Tan es así, que el término "tabletas" fue usado por primera vez en Estados Unidos alrededor de 1870. Prensas hidráulicas de Brockedon reemplazaron al martillo, y por el año 1874 ya existían prensas rotativas y excéntricas, las cuales en su modo de operación fueron fundamentalmente similares a las que se usan actualmente. (24)

6.1.2 Composición de las Tabletas.

Los excipientes son los aditivos (materiales) usados para transformar compuestos farmacológicamente activos a formas farmacéuticas adecuadas para la administración a pacientes. Los excipientes son esenciales en la producción exitosa de formas farmacéuticas como: tabletas y granulados farmacéuticos. Además de que son necesarios para facilitar el tableteado y la elaboración de la formulación. (12)

Se define a un excipiente como aquella sustancia que se mezcla con un activo para darle consistencia y obtener una forma farmacéutica de dosificación que se emplea como vehículo para su administración. En este contexto podemos decir que las tabletas están compuestas del ingrediente(s) activo(s) y un cierto número de excipientes, ver la Tabla 1. (4)

Tabla 1. Componentes de una tableta (4)
A. Ingrediente(s) Activo(s)
B. Excipientes
Diluyente (material de relleno)
Aglutinante
Agente Desintegrante
Deslizante
Lubricante
Colorantes o Lacas
Sabores
Agentes Edulcorantes

Los excipientes más importantes son: el diluyente o el material de relleno, el aglutinante y el agente desintegrante. Para el proceso de producción se necesita adicionalmente de un deslizante y un lubricante. Si es posible, pero no siempre deseable, agregar colorantes o lacas, sabores y agentes edulcorantes. La secuencia de adición de los excipientes durante la producción de tabletas depende de la función de cada excipiente. Por ejemplo, en la granulación húmeda, mientras los diluyentes y los aglutinantes son mezclados con el ingrediente activo al inicio del proceso con la formación de los gránulos, los desintegrantes pueden ser adicionados antes de la granulación (dentro de los gránulos), y/o durante el paso final del proceso, en la lubricación (fuera de los gránulos) y antes de la compresión de la formulación (4).

Los tipos y funciones de los excipientes para la producción de tabletas están listados en la siguiente tabla:

Tabla 2. Tipos y Funciones de Excipientes para Tabletadas. (20)

CATEGORÍA	FUNCIÓN	EJEMPLOS
Diluentes	Permiten dar volumen y llevar a un peso preestablecido.	Lactosa, almidón, celulosa microcristalina.
Aglutinantes	Mejoran las propiedades de compresibilidad.	Sales inorgánicas (Emcompress®), almidón, carboximetilcelulosa (CMC), polivinil pirrolidona (PVP) y derivados.
Deslizantes	Aseguran buenas propiedades de flujo reduciendo la fricción interparticular.	Estearatos Metálicos, Dióxido de Silicio (Aerosil200), Almidón Seco, Benzoato de Sodio.
Desintegrantes	Aseguran la desintegración.	Almidón y sus derivados, celulosas modificadas (AcDiSol®), Pirrolidonas.
Lubricantes	Reducen la fricción entre las piezas metálicas, previene la adhesión a punzones.	Ácido Esteárico, Estearato de Mg.
Antiadherentes	Evitan el pegado del material a comprimir en la superficie de la matriz y los punzones durante la compresión.	Talco, almidón de maíz, estearatos metálicos.
Colorantes	Imparten Coloración a las tabletas.	Colorantes aceptados por Foods&DrugsAdministration (FDA).
Sabores y Edulcorantes	Mejoran el sabor de tabletas masticables	Manitol, aspartame.
Tensoactivos	Reducen la tensión superficial del agua, mejora las propiedades de mojado	Lauril Sulfato de Sodio, Dioctil sulfocinato de sodio (DDS).
Conservadores	Evitan la contaminación microbiológica	Propil parabeno y Metil parabeno.
Antioxidante	Evitan la oxidación	Butilhidroxianisol (BHA) y Butilhidroxitolueno (BHT).

6.1.3 Ventajas de la fabricación y uso de tabletas (35):

- Por ser una forma farmacéutica sólida, presenta baja humedad y por lo tanto promueve la estabilidad.
- Desde el punto de vista del farmacéutico, son de fácil administración.
- Elaboradas adecuadamente, proveen uniformidad de dosis.
- Apropriadas para emplear recubrimiento que enmascara sabores desagradables y promueve así la aceptación por parte del paciente.
- Proveen de un sistema de liberación del principio activo.
- Un mismo proceso de fabricación, asociado con una formulación adecuada, genera medicamentos que pueden ser administrados por diversas vías como lo es la vía sublingual, bucal, rectal y vaginal; así como tabletas de tipo solubles, dispersables, y efervescentes.

6.1.4 Cualidades de una tableta (24):

1. Debe ser suficientemente resistente para soportar los procesos de fabricación, transporte, y manejo hasta que llegue a manos del paciente.
2. Debe contener una cantidad establecida de fármaco o principio activo, de acuerdo a límites permitidos.
3. Debe liberar la dosis del fármaco o activo en el sitio y a la velocidad requerida.
4. Su tamaño, sabor, y apariencia puede incrementar la aceptabilidad por parte del paciente. (28)

6.2 Etapas de la Compresión de una Tableta (6).

Toda fabricación de tabletas puede ser considerada como la aplicación de cierta presión a una población de partículas encerradas en un espacio definido. El entendimiento del comportamiento de las partículas bajo tales condiciones es entonces la clave para comprender la formación y las propiedades de las tabletas.

6.2.1 Compresión y Consolidación (6).

Durante la compresión, el volumen del material es reducido, resultando en el desplazamiento del aire. Aún más con un incremento de las fuerzas que permiten la deformación y el rearrreglo de las partículas. Las tres principales formas de deformación son:

-
-
1. **Deformación Elástica:** Es una deformación reversible del compacto, en el cual después de remover la fuerza, la masa de polvos se revierte a su forma original, es decir que se recuperan espontáneamente. La mayoría de los materiales se someten a una deformación elástica.
 2. **Deformación Plástica:** Después de exceder el límite elástico del material, la deformación se convierte en plástica, esto es, que las partículas se someten a un flujo viscoso. Este mecanismo predomina cuando la fuerza de corte entre las partículas es menor que la fuerza de fractura. La deformación plástica es un proceso dependiente del tiempo.
 3. **Fragmentación:** Al exceder el límite elástico del material, las partículas sufren fractura si la fuerza de corte entre las partículas es más grande que la fuerza de fractura. Bajo estas condiciones, las partículas son cortadas y fracturadas a partículas más pequeñas.

6.2.2 Etapas del proceso de Compresión (2).

- **Rearreglo:** las partículas se mueven dentro de la cavidad de la matriz para ocupar los espacios vacíos que existen entre las partículas.
- **Deformación elástica:** las partículas ya no pueden volverse arreglar por sí mismas, y el material empieza a deformarse elásticamente.
- **Compactación:** el límite elástico del material es excedido, el material se deformará ya sea irreversiblemente (fragmentación o fractura frágil) o plásticamente. 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 ayudará 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 experimentará relajación, si estas fuerzas elásticas exceden la fuerza tensil de la tableta, entonces la integridad de la tableta fracasará.

6.3 Compresión Directa.

La compresión directa surge como una necesidad para reducir las etapas requeridas para elaborar tabletas. Para ello hubo que desarrollar tecnología (máquinas tableteadoras, mezcladores más eficientes y veloces), así como excipientes con características especiales que facilitaran la compresión directa del fármaco. (7)

La compresión directa es un proceso a menudo usado en la fabricación de tabletas debido a que es un proceso de compresión rápido, simple y económico, aunque existen otros métodos de fabricación como la granulación húmeda y la granulación vía seca; sin embargo, para la compresión directa es deseable que exista un libre flujo y una alta compresibilidad del principio activo y de los excipientes empleados en la formulación para así producir tabletas más resistentes. (7)

La compresión directa inicialmente fue definida para sólidos o cristales que se comprimían directamente sin la adición de ningún otro aditivo. Actualmente, el término de compresión directa se define como el proceso mediante el cual las tabletas son obtenidas directamente a partir de mezclas del ingrediente activo y excipientes (incluyendo diluentes, desintegrantes y lubricantes) los cuales deben fluir uniformemente hacia la cavidad de la matriz y convertirse en un compacto firme y estable. (4)

A pesar de que puede ser un proceso aparentemente sencillo, la compresión directa no debe ser concebida como una simple modificación del proceso de granulación para hacer tabletas, ya que requiere de un análisis minucioso sobre diversos aspectos importantes como la selección de los excipientes y las propiedades de flujo de las mezclas de materiales sólidos.(7)

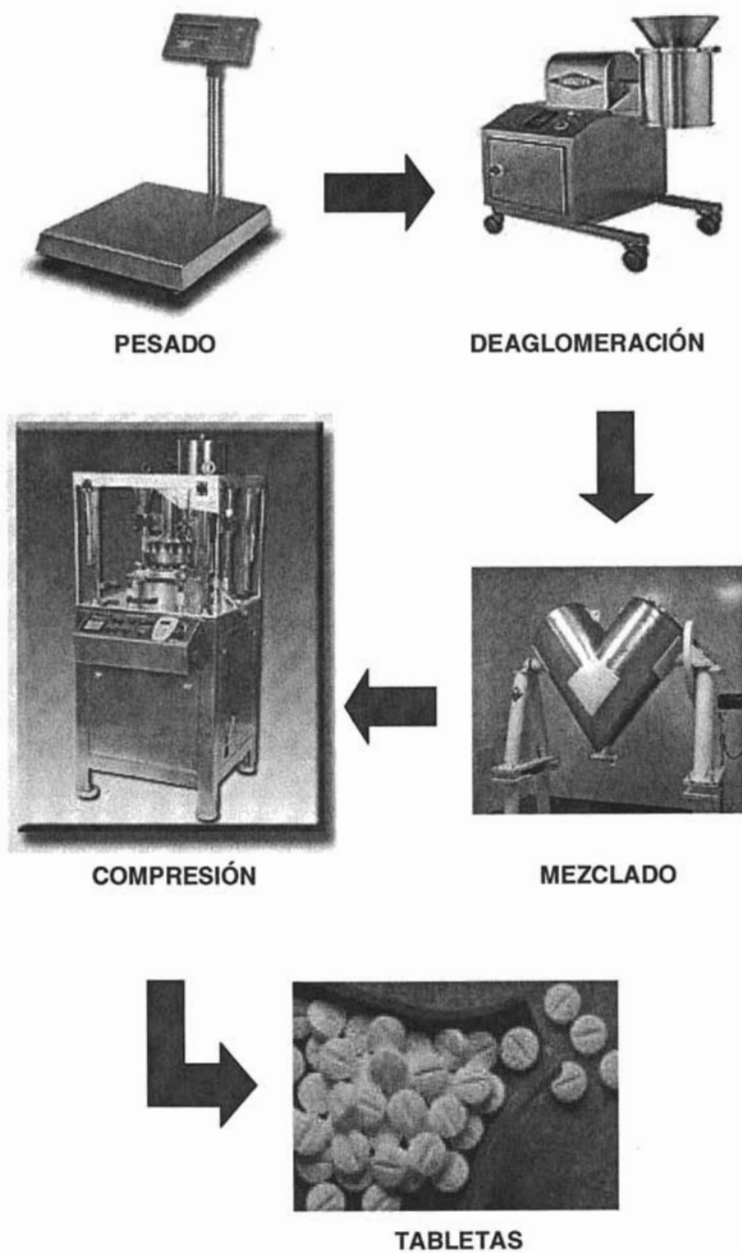


Fig. 1. Proceso de Compresión Directa. (24)

6.3.1 Ventajas y Desventajas. (35)

▪ Ventajas

- ✓ Menos etapas del proceso que validar y controlar.
- ✓ Reducción de tiempo de proceso.
- ✓ Disminución del costo del equipo, espacio y mantenimiento.
- ✓ Reducción de requerimientos energéticos (secado).
- ✓ Optimiza la desintegración y la disolución.
- ✓ Disminución del riesgo de contaminación cruzada.
- ✓ Método principal para formular activos termolábiles ó hidrolábiles.
- ✓ Económico (relativamente).
- ✓ Eliminación de calor y humedad.
- ✓ Estabilidad.
- ✓ Comprimidos con menores tiempos de desintegración.

▪ Desventajas

- × Las propiedades físicas de los activos y los excipientes se hacen más críticas.
- × Dificultades en el desarrollo de formulaciones utilizando activos en concentraciones altas porque se afecta la capacidad de carga y el flujo de los materiales.
- × Posibilidad de segregación.
- × Precio alto de diluyente/aglutinante.
- × Comprimidos más resistentes a la ruptura.
- × Mayor desgaste en los punzones (en el caso del uso de excipientes abrasivos).

6.3.2 Limitaciones.

Aunque existen varias ventajas significativas de la compresión directa sobre la granulación, también existen algunas limitaciones tecnológicas que giran principalmente alrededor del flujo y la unión de las partículas para formar un compacto fuerte, y la velocidad con la cual esto debe completarse, ya que hoy en día se tienden a incrementar las velocidades de producción. (4)

Los ingredientes activos pueden dividirse en dos grupos, de dosis alta y de dosis baja; así, se pueden encontrar problemas en la compresión directa de activos de dosis bajas, los cuales se centran en la distribución uniforme del activo (un mezclado homogéneo) y posible demezclado durante la etapa de compresión. Los activos que se encuentran en dosis alta con las siguientes propiedades: elevado volumen aparente (densidad aparente), pobre compresibilidad y pobres propiedades en cuanto a flujo no se recomiendan para compresión directa. (4)

Las limitaciones en la capacidad o potencial de dilución de los diluentes-aglutinantes hacen que la compresión directa sea impráctica en el caso de activos con dosis altas, con pobres propiedades de compactabilidad y/o compresibilidad. Además, los activos que son a menudo micronizados para mejorar la disolución y la biodisponibilidad, de algún modo genera un incremento de la fricción interparticular y una disminución de la fluidez de los polvos, lo que puede resultar en una pobre compresibilidad. (4)

Otra limitación es que es necesario establecer especificaciones de funcionalidad en propiedades como la compresibilidad y la fluidez, así como en propiedades físicas y químicas, para evitar variaciones que se puedan dar de lote a lote en las materias primas y que interfieran con la calidad del proceso de tableteado. (34)

En general las limitaciones más importantes son: (35)

1. Uniformidad de mezclado de activos presentes en la formulación en dosis bajas. Ya sea por falta de humedad que origine cargas electrostáticas, por diferencias en el tamaño de partícula o densidad entre el activo y las partículas del excipiente; pueden conducir a un demezclado.
2. Los diluentes-aglutinantes a menudo son más costosos que los diluentes y aglutinantes para granulación.
3. Las propiedades funcionales son más críticas; las propiedades del material sólido deben ser cuidadosamente definidas y controladas.
4. No es un método adecuado para obtener tabletas de color intenso uniforme.
5. Limitaciones en la capacidad de dilución de diluentes-aglutinantes.
6. Mayor sensibilidad al lubricante y sobremezclado que en la granulación.

Así, la obtención de tabletas por compresión directa, requiere de una atención cuidadosa en la elección de los excipientes con buenas propiedades de flujo, y de homogeneidad de mezclado, y de la interacción de la formulación y las variables de proceso que pueden afectar la compactabilidad y la disolución del activo o fármaco. (35)

6.4 Diluentes-Aglutinantes para Compresión Directa.

El diseño de la formulación y la selección de excipientes es especialmente crítica en la fabricación de tabletas por compresión directa. Los productos pueden variar desde una simple tableta compuesta por un activo y un diluyente hasta sistemas más complejos que pueden contener diluentes, aglutinantes, agentes desintegrantes, deslizantes y lubricantes. La apropiada selección de excipientes y su concentración son claramente críticas tanto para la capacidad de fabricar tabletas como para el desarrollo de un sistema de liberación de un activo. Se trata de excipientes de especialidad. En la mayoría de los casos son materiales comunes que han sido modificados (co-precipitación, spray drying) para impartirles mayor fluidez y compresibilidad. (35)

El desarrollo de dichos excipientes y en especial de los diluentes para compresión directa se ha centrado en tres procesos generales: (4)

- 1) La modificación de la forma física (fosfato dibásico de calcio, sorbitol);
- 2) La modificación simultánea de la forma física y química (almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina);
- 3) La adición de impurezas de estructura similar para alterar la cristalización (dextrosa, azúcar compresible). (4)

En cada caso, los cambios han resultado en materiales que parecen más a microgranulaciones que a partículas cristalinas individuales, optimizando así la fluidez y la compresibilidad (4). En términos sencillos, el proceso de compresión directa está directamente influenciado por las propiedades de los excipientes. Las propiedades físico-mecánicas de los excipientes que aseguran un proceso robusto y exitoso son buena fluidez, buena compresibilidad, baja o ninguna sensibilidad a la humedad, y buen comportamiento en la máquina tableteadora incluso en las de alta velocidad con tiempos de estancia reducidos. (22)

La mayoría de los excipientes de los que se dispone actualmente no alcanzan a cubrir estos requerimientos de funcionalidad, creándose así la oportunidad para el desarrollo de nuevos excipientes de alta funcionalidad (22).

La ciencia de los materiales juega un papel significativo en la alteración de las características físico-mecánicas de un material, especialmente con respecto a su conducta de compresión y flujo. El coprocesado de excipientes ofrece una interesante herramienta para alterar estas propiedades físico-mecánicas. Los materiales en virtud de su respuesta a fuerzas aplicadas, puede clasificarse como material elástico, plástico o quebradizo, es decir que en un sentido más real no pueden clasificarse en una categoría absolutamente. Los materiales farmacéuticos muestran los tres tipos de conducta, siendo un tipo la respuesta predominante. Esto hace difícil demarcar cuál propiedad es buena para la compresibilidad. El coprocesado se realiza generalmente con un excipiente que es plástico y otro que es quebradizo para un comportamiento óptimo de tableteo. Se dice entonces que lo más probable para lograr obtener las propiedades de un diluyente-aglutinante ideal se requiera de un coprocesamiento. (22)

6.4.1 Factores de influyen en la selección de un Diluyente-Aglutinante. (16)

Existen diversos factores que influyen en la selección del diluyente-aglutinante para compresión directa adecuado para la formulación y el activo como lo son:

Tabla 3. Factores que influyen en la selección de un Diluyente-Aglutinante. (16)

FACTORES	PROPIEDAD
1. Compresibilidad	<ul style="list-style-type: none">✓ Del excipiente de manera intrínseca.✓ Factor de dilución o capacidad.✓ Efecto de lubricantes, deslizantes, desintegrantes.✓ Efecto de reproceso.
2. Fluidiez	<ul style="list-style-type: none">✓ Del excipiente de manera intrínseca.✓ En la formulación terminada.✓ Necesaria para deslizante.
3. Tamaño y distribución de partícula	<ul style="list-style-type: none">✓ Efecto sobre la fluidez.✓ Efecto sobre la compresibilidad.✓ Efecto sobre el mezclado.✓ Problemas de polvo.
4. Contenido y tipo de humedad	<ul style="list-style-type: none">✓ Agua de hidratación (lactosa, dextrosa, fosfato dibásico de calcio).✓ Humedad de enlace y libre.✓ Disponibilidad para degradación química.✓ Efecto sobre la compresibilidad.✓ Higroscopicidad.
5. Densidad aparente	<ul style="list-style-type: none">✓ Relación de compresión=volumen de la tableta/densidad aparente del material sólido.✓ Efecto del manejo y mezclado.
6. Compatibilidad con el ingrediente activo	<ul style="list-style-type: none">✓ Humedad.✓ pH.
7. Solubilidad (en el tracto gastrointestinal)	<ul style="list-style-type: none">✓ Velocidad de disolución.✓ Efecto del pH.
8. Inerte fisiológicamente	<ul style="list-style-type: none">✓ Toxicidad.✓ Efecto osmótico.✓ Sabor y sensación sobre la lengua (si es apropiado).

6.4.2 Requerimientos de un Diluyente-Aglutinante para Compresión Directa. (7)

Los requerimientos más importantes de un diluyente-aglutinante para compresión directa son los siguientes:

- ✓ Alta compactabilidad. Asegurar que la masa compactada seguirá enlazada después de liberar la presión de compactación. La compactabilidad de un diluyente-aglutinante ó mezclas de diluyentes-aglutinantes con otros materiales es generalmente probada evaluando la 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. El mejor método de prueba para ello es la determinación de la variación de 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 diluyentes-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 o características de compresibilidad.
- ✓ Reproducibilidad lote a lote, de propiedades físicas y fisicoquímicas (calidad constante).
- ✓ Disponibilidad mundial.
- ✓ Baja sensibilidad al lubricante.

Por lo tanto, el diluyente aglutinante **ideal** para compresión directa sería aquel que tuviera una buena consolidación, una elevada capacidad de unión, una pequeña relajación elástica y una baja sensibilidad al lubricante, estas propiedades les son impartidas como un paso previo, la granulación en seco, secado por aspersión, esferonización o cristalización. (7)

6.4.3 Factores en el Desarrollo de Formulaciones.

Una formulación exitosa de tabletas para compresión directa depende de la cuidadosa consideración de las propiedades de los excipientes y de la optimización de la fluidez, compresibilidad y lubricidad de las mezclas de materiales sólidos. (16)

a) Compresibilidad. (16)

La formulación debe estar dirigida a la obtención de tabletas compactas y resistentes sin la aplicación de demasiada fuerza de compresión para asegurar al mismo tiempo la rápida desintegración de la tableta y la disolución del fármaco. Cuando el fármaco conforma la mayor parte de la tableta, es importante establecer las propiedades funcionales del mismo, el efecto del tamaño de partícula sobre la compresibilidad, así como de su forma cristalina. Al emplear superdesintegrantes (croscarmelosa sódica, crospovidona, glicolato sódico de almidón) los cuales permiten la desintegración más rápida de las tabletas sin interferir con la compresibilidad de la fórmula. Generalmente no se requieren altas cantidades de desintegrantes porque no hay gránulos que dispersar.

b) Fluidez. (16)

El flujo de los materiales sólidos es importante no solamente por la uniformidad del llenado de la matriz y de allí el peso de la tableta, sino también por el papel que juega en la uniformidad de mezclado.

Es importante que se establezcan las especificaciones de la fluidez de cada uno de los componentes de la formulación. El flujo de los ingredientes activos llega a ser un factor crítico cuando se han micronizado para mejorar la velocidad de disolución.

Actualmente, la mayoría de los excipientes para compresión directa están diseñados para proporcionar buenas propiedades de flujo. Sin embargo, no se debe obviar la parte de la selección cuidadosa de los excipientes.

c) Uniformidad de Contenido. (16)

Mezclas de sólidos altamente fluidos facilitan el demezclado. Cuanto más estrecha es la distribución de tamaño de partícula y de densidades, existe una menor oportunidad para el demezclado o la segregación. Los principales problemas de la segregación pueden ocurrir con partículas grandes y esféricas. En tales casos es necesario seleccionar otros excipientes para llenar los espacios vacíos o premezclando el principio activo micronizado con el diluyente de un tamaño de partícula más grande. (22)

d) Lubricación. (16)

La lubricación es uno de los aspectos más complicados de la formulación de tabletas. Los problemas encontrados pueden dividirse en 2 categorías:

- (a) Cantidad necesaria para producir la lubricación adecuada.
- (b) Los efectos de reducción de la resistencia a la ruptura y al desgaste con la lubricación.

Debido a que el tamaño promedio de las partículas en las mezclas para compresión directa es menor que en la granulación, frecuentemente se requieren mayores cantidades de lubricante, el cual también debe de poseer un tamaño de partícula muy fino. Ya que existe un número mayor de partículas en las mezclas para compresión directa cubiertas por el lubricante, el efecto de la reducción de la resistencia al desgaste y ruptura bajo la compresión se magnifica.

Por lo tanto, la duración del mezclado llega a ser mucho más crítica en los procesos para compresión directa, ya que los lubricantes del tipo de estearatos metálicos pueden llegar a recubrir todas las superficies expuestas de las partículas.

6.5 Descripción Fisicoquímica y de Compresión de los excipientes Prosolv HD90[®], Emdex[®] y Emcompress[®].

I. PROSOLV HD90[®] (Celulosa Microcristalina Silicificada de Alta Densidad).

La celulosa microcristalina es un derivado de α -celulosa de madera a la que por hidrólisis ácida se le removieron las porciones amorfas de las fibras de celulosa. Los microcristales son entonces liberados de dichas fibras, su estructura empaquetada y fuerza mecánica son debidas a sus puentes de hidrógeno generados por un proceso de secado por aspersion (spray-drying) (28). El Prosolv HD90[®] es un producto coprocesado, el cual ha sido fabricado a partir de un 98% de celulosa microcristalina que ha sido silicificada con un 2% de dióxido de silicio coloidal. Los dos ingredientes son unidos por un proceso de spray-drying para producir microcristales aglomerados los cuales son formados como resultado de una fuerte asociación física entre los dos excipientes. (2)

Se dice que la celulosa microcristalina silicificada presenta una baja sensibilidad al lubricante cuando es mezclada con estearato de magnesio, produciendo tabletas de una resistencia a la ruptura aceptable aún cuando el mezclado sea prolongado. Se ha reportado que no hay diferencias en cuanto al tiempo de desintegración, la friabilidad y el grado de disolución. Además, presenta buenas propiedades de compresibilidad, ya que tiene la más alta capacidad de dilución, formando compactos fuertes al comprimir bajo un comportamiento plástico impartido por la celulosa microcristalina y un comportamiento quebradizo impartido por el dióxido de silicio (22). La popularidad de la celulosa microcristalina en compresión directa se debe a sus buenas propiedades aglutinantes. También actúa como un desintegrante, un lubricante, como diluyente en tabletas elaboradas por medio de granulación húmeda, actúa como un diluyente en cápsulas, y en la producción de esferas. (7)

Durante la compactación, la celulosa microcristalina pasa a través de un proceso de deformación por varios mecanismos. A bajas fuerzas de compresión, inicialmente domina una fase ligeramente elástica. Esto ha sido explicado por su estructura microfibrrosa. A altas fuerzas de compresión, existe una mayor deformación o deformación permanente por un flujo plástico no específico.

Por lo tanto, la alta resistencia a la ruptura presente en los compactos se explica a partir de que al aplicar ciertas fuerzas de compresión, las partículas de la celulosa microcristalina son deformadas plásticamente debido a la presencia de planos que se deslizan y dislocan a microescala, a la deformación de los aglomerados secados por aspersión a nivel macroescala, y a las extensas superficies de contacto libres creadas durante dicha deformación plástica. (7)

La compactabilidad de la celulosa microcristalina depende de su contenido de humedad. Se ha sugerido que su humedad de equilibrio se alcanza a un 5%, la mayoría del agua permanecerá en la estructura porosa de la celulosa microcristalina y una considerable porción de esta humedad se espera que se una a la parte hidrogenada de pequeñas partes de celulosa dentro de la partícula (6). Durante la deformación plástica, la humedad que se encuentra en los poros puede actuar como un lubricante interno y facilitar el deslizamiento y fluidez de los microcristales individuales. La presencia de una cantidad óptima de agua previene la recuperación elástica por la formación de uniones con los puentes de hidrógeno. Por lo tanto, la compactabilidad de la celulosa microcristalina disminuye con una reducción del contenido de humedad, así, se dice que para obtener compactos más resistentes se requiere de un contenido de humedad del 7.3%. (7)

La celulosa microcristalina presenta un alto potencial de dilución que se define como la capacidad que tiene cierta cantidad de excipiente para unir una cantidad específica de un ingrediente activo que produzca una tableta aceptable. Este alto potencial de dilución es atribuido a una baja densidad aparente que impacta en un alto poder de recubrimiento. Por último, además de sus propiedades aglutinantes, la celulosa microcristalina presenta propiedades desintegrantes atribuidas a la penetración de agua a la matriz hidrofílica de la tableta por acción capilar en los poros y por un subsecuente rompimiento de los puentes de hidrógeno. (7)

Tabla 4. Propiedades típicas de la Celulosa Microcristalina Silicificada (Prosolv HD90[®]) (18).

PROPIEDADES	ESPECIFICACIONES
Densidad	Densidad Aparente: 0.35 – 0.50 g/ml Densidad Compactada: 0.45 – 0.68 g/ml Densidad Verdadera: 1.58 g/ml
pH	5.0 – 7.0
Perdida al Secado	No más del 6.0%
Solubilidad	Insoluble en H ₂ O, ácidos diluidos y la mayoría de solventes orgánicos, ligeramente soluble en 5% w/w de solución de NaOH.
Intervalo de fusión	260 – 270°
Estabilidad	Estable Higroscópico
Tamaño de Partícula	Retenido en malla 60(250µm): No más de 8.0% Retenido en malla 200(75µm): 45.0 – 80.0%.
Incompatibilidad	Con agentes oxidantes fuertes y con preparaciones de dietilestilbestrol.
Apariencia	Polvo blanco, sin olor y sin sabor
Área superficial específica	1.06-1.12m ² /g.
Condiciones de Almacenaje	Almacenar en contenedores bien cerrados en un lugar seco.

II. EMDEX[®] (Dextratos).

Este producto es cristalizado por aspersion y consiste de 90 a 92% de dextrosa, 3 a 5% de maltosa y el resto de polisacáridos de glucosa, que le proveen de propiedades como mayor fluidez y excelente compresibilidad; entonces, bajo la fuerza de compactación, cada partícula se deforma a lo largo de muchos planos, lo cual hace que el material sea más compresible. Se encuentra disponible en forma anhidra y monohidratada (9% de humedad). El más ampliamente usado es el monohidratado y el agua de hidratación parece no afectar la estabilidad del fármaco. A aproximadamente 75% de humedad relativa, Emdex[®] llega a ser higroscópico y a 80% de humedad relativa, licua; esto debido a su gran área superficial y a la presencia de los polisacáridos (28).

Las tabletas elaboradas con dextrosa tienden a mostrar endurecimiento con el tiempo, sin alterar los resultados de la disolución. Debido a que el tamaño de partícula es relativamente grande, tiende a haber problemas de mezclado con ingredientes de tamaño de partícula menor (28).

Se ha reportado que a partir de perfiles de compactación los dextratos presentan buenas propiedades aglutinantes y una pequeña sensibilidad al lubricante. La compactación se lleva a cabo por deformación plástica de las partículas porosas que deforman a lo largo de muchos planos (7).

Tabla 5. Propiedades típicas de Dextratos (Emdex®) (18).

PROPIEDADES	ESPECIFICACIONES
Densidad	Densidad Aparente: 0.68g/cm ³ Densidad Compactada: 0.72 g/cm ³ Densidad Verdadera: 1.539 g/cm ³
pH	3.8 – 5.8
Perdida al secado	7.8 – 9.2%
Solubilidad	Soluble 1 parte en 1 de H ₂ O; insoluble en etanol y propan-2-ol.
Intervalo de fusión	141° C
Tamaño de partícula	Retenido en malla 20(850µm): No más de 3.0%. Pasa a través de malla 200(75µm): No más del 16.0%. Tamaño de partícula media: 190–220µm.
Dextrosa	93.0 – 99.0%
Apariencia	Polvo blanco, sin olor y sin sabor
Incompatibilidades	A alta temperatura y humedad, puede reaccionar con sustancias que contengan un grupo amino primario, también es incompatible con agentes oxidantes.
Área superficial específica	0.70m ² /g.
Condiciones de Almacenaje	Puede ser almacenado en contenedores bien cerrados en condiciones que no excedan los 25° C y 60% de humedad relativa. En contenedores bien cerrados presenta un tiempo de anaquel de 3 años.

III. EMCOMPRESS® (Fosfato Dibásico de Calcio Dihidratado).

Este excipiente consiste de agregados de libre flujo de pequeños microcristales, preparado por la adición de una suspensión de cal (Ca(OH)₂) a una solución de ácido fosfórico al 30%-40% a una temperatura de 40°C o menos. El fosfato dibásico de calcio (CaHPO₄*2H₂O) entonces precipita y es separado del líquido madre por centrifugación. El fosfato dibásico de calcio no consiste de cristales individuales sino de agregados cristalizados. (28)

Estos agregados de cristales bajo una fuerza de compresión se deforman por fractura, creando numerosas superficies limpias de unión durante el proceso de consolidación y compactación. Una de las principales ventajas del uso de fosfato dibásico de calcio como diluyente o aglutinante es que lubricantes como el estearato de magnesio prácticamente no presentan ningún efecto sobre sus propiedades aglutinantes o de unión, gracias a su característica de que sus agregados de cristales se fragmentan durante la compactación. (28)

Es relativamente barato y posee un alto grado de estabilidad química y física. Es no higroscópico en humedades relativas hasta del 80%. Pierde pequeñas cantidades de humedad cuando se expone a temperaturas de 40°C a 60°C. Esta pérdida provoca que las tabletas se endurezcan. Su fluidez es buena y generalmente no se requieren deslizantes. (7)

Como es poco soluble en agua, los comprimidos se desintegran rápidamente y completamente, esta rápida penetración es causada por la naturaleza hidrofílica del material y a la alta porosidad de las tabletas, a pesar de que el fosfato dibásico de calcio es relativamente insoluble en agua y de que no se desarrolla una fuerza de desintegración. (16)

Esto también indica que el tipo de uniones formadas durante la compactación de fosfato dibásico de calcio dihidratado no se rompen cuando entran en contacto con el agua. La correlación entre el tiempo de desintegración y las fuerzas cinéticas de desintegración indica que, en la desintegración de tabletas con Emcompress[®], es importante incluir en la formulación un desintegrante con un mecanismo de acción como el hinchamiento e incluir las fuerzas necesarias de desintegración para romper a la tableta. Se disuelve en medio ácido, pero es prácticamente insoluble en medio neutro o alcalino. (7)

No se recomienda usarlo en combinación con fármacos de baja solubilidad en agua. Es alcalino, pH de 7.0 a 7.4, lo que podría tener efecto sobre fármacos sensibles a la alcalinidad, como por ejemplo el ácido ascórbico. (16)

Tabla 6. Propiedades típicas del Fosfato Dibásico de Calcio Dihidratado (Emcompress®) (18).

PROPIEDADES	ESPECIFICACIONES
Densidad	Densidad Aparente: 0.915g/cm^3 Densidad Compactada: 1.17g/cm^3 Densidad Verdadera: 2.389g/cm^3
pH	7.0 – 7.4
Humedad	24.5 – 26.5%
Perdida al Secado	0.4 – 0.5%
Intervalo de fusión	100°C
Incompatibilidades	No debe ser usado en formulaciones que contengan tetraciclinas, es incompatible con indometacina, aspirina, aspartame, ampicilina, cefalexina y eritromicina. No debe ser usado con fármacos sensibles a la alcalinidad.
Tamaño de Partícula	Retenido en malla 40 ($420\mu\text{m}$): No más de 2.0%. Pasa a través de malla 200 ($75\mu\text{m}$): No más de 16.0%.
Apariencia	Polvo blanco, sin olor y sin sabor.
Estabilidad	No higroscópico, material relativamente estable
Condiciones de Almacenaje	Debe ser almacenado en contenedores bien cerrados, en un lugar seco y alejado del calor.
Área superficial específica	$0.44 - 0.46\text{m}^2/\text{g}$.
Solubilidad	Prácticamente insoluble en etanol, éter y agua; soluble en ácidos diluidos.

6.6 Descripción Físicoquímica y de Compresión del Principio Activo Acetaminofén.

En compresión directa, sin un proceso adicional, sólo un pequeño número de sustancias activas son directamente comprimibles, en algunos casos sólo cuando son usadas en su forma cristalina o hidrato en particular. Para fármacos de dosis-baja, un pobre flujo y pobre compactabilidad puede ser superada por la adición de ciertos excipientes. Para fármacos de dosis-alta, sólo unos pocos pueden ser comprimidos sin un proceso adicional. (7)

El Paracetamol (Acetaminofén) es principalmente usado por sus propiedades analgésicas. Usualmente, éste es formulado en tabletas que contienen de 300 a 500mg de activo. Sin embargo, el Paracetamol es un ejemplo de un fármaco que exhibe pobre propiedades de flujo y pobre capacidad de compresión. (13)

Así, para superar los problemas generados por sus pobres propiedades durante la compresión, ciertos procedimientos son llevados a cabo, tales como la granulación húmeda, y el uso de "Paracetamol para compresión directa". Este Paracetamol es una mezcla de agentes como el PVP, el almidón o derivados de almidón para generar un Paracetamol que mejore en cuanto a sus propiedades de flujo y compresión. (13)

El Paracetamol es un fármaco caracterizado por ser de dosis-alta, de pobres propiedades de flujo y de compactabilidad. Este principio activo es un sólido farmacéutico que produce tabletas poco resistentes y que muestran laminado. Durante la compactación el paracetamol fragmenta intensamente. Un gran número de puntos de contacto son creados, junto con propiedades muy débiles de unión, tal como, las fuerzas de van der Waals. Se ha reportado que el responsable del rompimiento de las uniones interparticulares que generan laminación en las tabletas es la presencia de un comportamiento de recuperación elástica. Así, se ha llegado a la conclusión de que el paracetamol, ya sea en forma de material sólido o en su forma directamente comprimible, presenta pobres propiedades de compresión debido a su alta recuperación elástica. (7)

Sin embargo, las propiedades de compresión del paracetamol pueden ser mejoradas por la adición de un aglutinante que recubre de manera seca o húmeda, el cual modifica sus características plásticas y elásticas. La función del aglutinante es la de formar uniones más fuertes entre las partículas en la tableta. Dichas uniones pueden ser suficientemente fuertes para permitir la relajación de la fuerza de tensión y la recuperación elástica ocurra sin llegar al rompimiento. (7)

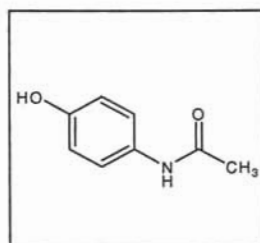


Fig. 2. Estructura del Acetaminofén (Paracetamol).

Tabla 7. Propiedades típicas del Paracetamol (Acetaminofén) (14).

PROPIEDADES	ESPECIFICACIONES
Descripción	Polvo Cristalino Blanco
Solubilidad	Soluble en 70 partes de agua y en 1N NaOH, libremente soluble en alcohol (96%).
Intervalo de Fusión	168 – 172° C
Pérdida al secado	No más de 0.5%
Metales Pesados	Máximo 0.001%
Pureza	98.0 – 101.0% Base seca
Tamaño de Partícula	Retención en malla 100(150µm): 2.0 – 8.0%
Densidad	0.49 – 0.56g/cm ³
Fórmula empírica	C ₈ H ₉ NO ₂
Peso molecular	151.16g/mol
Sistema cristalino	Monoclínico y ortorrómbico
Nombre químico	4-acetamidofenol, 4-hidroxiacetanilida.
Espectro UV	En solución ácida 245nm y en solución alcalina 257nm.
pKa	9.5 (25° C)
Toxicidad	Dosis mínima letal 10g. Síntomas: necrosis hepática.

6.7 Diseños Experimentales.

Investigadores de prácticamente todos los campos de estudio llevan a cabo experimentos, por lo general para descubrir algo acerca de un proceso o sistema particular. Así, un experimento es una prueba. Entonces, un experimento puede definirse como una prueba o serie de pruebas en las que se hacen cambios deliberados en las variables de entrada de un proceso o sistema para observar e identificar las razones de los cambios que pudieran observarse en la respuesta de salida. El objetivo en muchos casos sería desarrollar un proceso robusto, es decir, un proceso que sea afectado en forma mínima por fuentes de variabilidad externas. (21)

Los diseños experimentales se definen como una prueba o series de pruebas en las cuales el investigador realiza cambios deliberados en las variables de entrada de un proceso de tal forma que se puedan identificar los cambios resultantes en la respuesta, este cambio aplicado a la variable debe producir información que conduzca a mejorar el proceso o a conocerlo más a detalle. (21)

En general, los experimentos se usan para estudiar el desempeño de procesos y sistemas. El proceso o sistema puede representarse con el modelo ilustrado en la siguiente figura. (21)

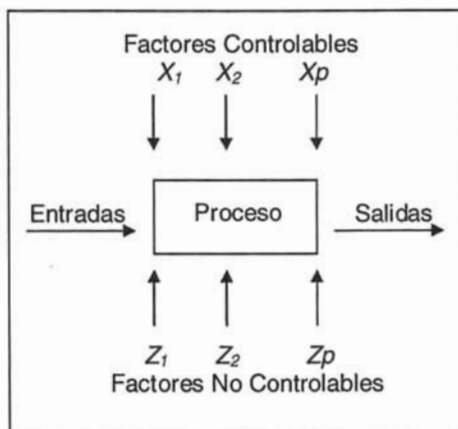


Fig. 3. Modelo general de un proceso o sistema. (21)

El proceso puede por lo general visualizarse como una combinación de máquinas, métodos, personas u otros recursos que transforman cierta entrada (un material) en una salida que tiene una o más respuestas observables. Algunas variables del proceso x_1, x_2, \dots, x_p son controlables, mientras que otras z_1, z_2, \dots, z_p son no controlables. (21)

Así, los objetivos del Diseño Experimental son: (32)

- 1) Determinar cuales variables x 's son los que más influyen sobre la respuesta y .
- 2) Conocer el rango de valores de las variables x 's que hacen que la variable y se acerque a un valor determinado.
- 3) Determinar los valores de las x 's que minimizan la variabilidad de y .
- 4) Determinar los valores de las x 's que minimicen la influencia de las variables no controlables z 's.

La aplicación del diseño experimental proporciona grandes ventajas, entre las cuales se pueden considerar: (32)

- Establecer el número de corridas o experiencias que deben realizarse, además de proporcionar por medio de diseños especializados el uso de un número menor de corridas en caso de no contar con los recursos para realizar el diseño completo.
- Determinar el mecanismo por el cual las variables independientes afectan las propiedades del producto y el comportamiento del proceso.
- Establecer la combinación de factores que de solución al problema que se presente.
- Es la base para establecer estrategias que busquen la optimización.

6.7.1 Aplicaciones de los Diseños Experimentales.

Los métodos del diseño experimental han encontrado amplia aplicación en diversas disciplinas. De hecho, la experimentación puede considerarse parte del proceso científico y uno de los medios para conocer el funcionamiento de sistemas y procesos. (21)

El diseño experimental es una herramienta de importancia fundamental en el mejoramiento del desempeño de un proceso de manufactura. También tiene múltiples aplicaciones en el desarrollo de procesos nuevos. (21)

La aplicación de las técnicas del diseño experimental en las fases iniciales del desarrollo de un proceso puede resultar en: (21)

1. Mejoras en el rendimiento del proceso.
2. Variabilidad reducida y conformidad más cercana con los requerimientos nominales o proyectados.
3. Reducción del tiempo de desarrollo.
4. Reducción de los costos globales.

Los métodos de diseño experimental desempeñan también un papel importante en las actividades del diseño técnico, donde se desarrollan productos nuevos y se hacen mejoramientos en los productos existentes. Entre las aplicaciones del diseño experimental en el diseño técnico se encuentran: (21)

1. La evaluación y comparación de configuraciones de diseños básicos.
2. La evaluación de materiales alternativos.
3. La selección de los parámetros del diseño para que el producto tenga un buen funcionamiento en una amplia variedad de condiciones de campo, es decir, para que el producto sea robusto.
4. La determinación de los parámetros clave del diseño del producto que afectan el desempeño del mismo.

El uso del diseño experimental en estas áreas puede resultar en productos cuya fabricación sea más sencilla, en productos que tengan un desempeño y confiabilidad mejorados, en costos de producción más bajos y en tiempos más cortos para el diseño y desarrollo del producto. (21)

El diseño estadístico de experimentos se refiere al proceso para planear el experimento de tal forma que se reúnan datos adecuados que puedan analizarse con métodos estadísticos que llevarán a conclusiones válidas y objetivas. Por lo tanto, cualquier problema experimental incluye dos aspectos: el diseño del experimento y el análisis estadístico de los datos. (21)

6.7.2 Optimización Experimental.

En un experimento, el interés suele centrarse en determinar las variables del proceso que afectan la respuesta. El siguiente paso es la optimización, es decir, determinar la región de los factores importantes que conduzcan a la mejor respuesta posible. (21)

La palabra optimizar se define como sigue: hacer un proceso o sistema tan perfecto, tan efectivo o funcional como sea posible. El concepto de optimización se podría definir entonces como la mejor forma de llevar a cabo una operación por lo que en la práctica se deben tomar en cuenta restricciones tales como: tiempo, recursos económicos y de personal. (29)

La optimización experimental es una clase especial de diseños de experimentos que nos permiten alcanzar condiciones óptimas establecidas de operación permitiendo cambiar más de un factor a la vez. (25)

La optimización de una función puede o no encontrar una máxima o una mínima respuesta, según sea la requerida. Normalmente el máximo buscado no será el máximo global, más bien será un máximo de la región específica en el rango de los factores. (25)

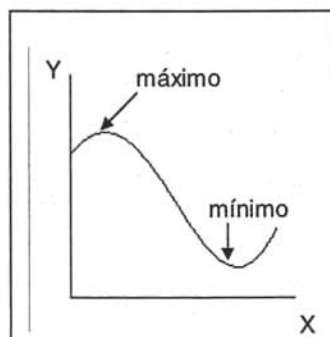


Fig. 4. Localización gráfica del punto óptimo (máximo o mínimo).

El desarrollo de una formulación farmacéutica y el proceso asociado usualmente involucra varias variables. Matemáticamente, pueden ser divididas en dos grupos. (29)

- I. **VARIABLES INDEPENDIENTES.** Son las variables que son independientes de la formulación y del proceso y están directamente bajo el control del formulador. Estas pueden incluir niveles y elección de un ingrediente dado o el tiempo de mezclado para un proceso en particular. (29)

- II. **VARIABLES DEPENDIENTES.** Son las respuestas o las características de un material en proceso, son el resultado directo de cualquier cambio en la formulación o el proceso. (29)

Tabla 8. Ejemplos de variables implicadas en un proceso farmacéutico. (32)

VARIABLES INDEPENDIENTES (FACTORES)	CONCERNIENTES A LA FORMULA	<ul style="list-style-type: none"> • Concentración de excipientes: aglutinante, desintegrante, diluyente, lubricante, tensoactivo, antioxidante, conservador. • Tipo de Excipientes. • Tipo de cristal del principio activo.
	CONCERNIENTES AL PROCESO	<ul style="list-style-type: none"> • Tipo de equipo utilizado en las operaciones unitarias. • Forma de los punzones. • Temperatura. • Velocidad de mezclado, de molienda, compresión, etc. • Fuerza de compresión. • Duración del mezclado, del secado.
VARIABLES DEPENDIENTES (RESPUESTAS)	GENERALES	<ul style="list-style-type: none"> • Rendimiento. • Costos. • Tiempo de Producción.
	FISICOQUÍMICAS Y FARMACOTÉCNICAS	<ul style="list-style-type: none"> • Distribución del tamaño de partícula. • Velocidad de flujo. • Friabilidad. • Dureza. • Disolución. • Estabilidad. • Velocidad de sedimentación. • Uniformidad de contenido del principio activo.
	BIOLÓGICAS	<ul style="list-style-type: none"> • Biodisponibilidad. • Tiempo de vida media ($t_{1/2}$). • DL_{50}

6.7.3 Superficies de Respuesta.

La relación que existe entre las respuestas (variables dependientes) y las variables independientes, que a menudo suelen ser muchas, está definida como las superficies de respuesta, representada en la siguiente figura: (29)

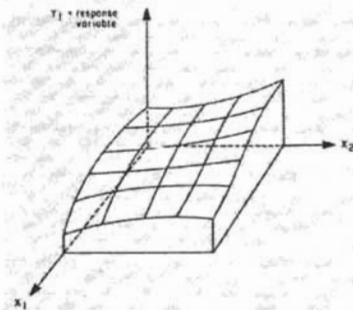


Fig. 5. Superficie de respuesta que representa la relación entre las variables independientes, X_1 y X_2 , y la variable dependiente Y . (29)

Es esta superficie que debe ser evaluada para encontrar los valores de las variables independientes, X_1 y X_2 , las cuales proveen el nivel más deseable de la respuesta, Y . Cualquier número de variables independientes pueden ser consideradas; sin embargo, representarlas gráficamente se vuelve imposible, pero matemáticamente será más complicado. (29)

6.7.4 Diseños Experimentales de Mezclas.

En la industria farmacéutica, el formulador se enfrenta usualmente con la optimización de una mezcla de excipientes de composición tal que apunte a la preparación de un producto con ciertas características requeridas. El planeamiento de diseños experimentales de mezclas es una herramienta útil que permite analizar las propiedades de unión de cada mezcla de componentes y estimar un modelo empírico estimado de las respuestas de interés como una función de las proporciones de los excipientes. (21)

Los diseños de mezclas han sido aplicados en el estudio de muchas formulaciones tales como en tabletas para liberación controlada, geles, mucoadhesivos, y en la granulación en mezcladores de alto corte, así como en estudios de solubilidad de ingredientes activos. (21)

En los experimentos con mezclas, la propiedad depende de las proporciones de los componentes o ingredientes de la mezcla y no depende de los componentes que la integran y/o del incremento (volumen ó peso) de los componentes individuales. Por lo tanto, sus niveles no son independientes. (21)

La proporción de los componentes de una mezcla deben de sumar un total de 100%, es decir, que cuando hay una mezcla de tres componentes (A, B, C) el porcentaje de cada uno debe ser A 33.3%, B 33.3% y C 33.3% para que la suma total sea del 100%, o alguno de los componentes debe de estar en cero para llegar al 100%, por ejemplo, A 50%, B 50% y C 0%. En el diseño de mezclas el factor disponible para experimentaciones debe de unirse y sumar la unidad. (21)

Por ejemplo, si x_1, x_2, \dots, x_p denota las proporciones de p componentes de una mezcla, entonces

$$0 \leq x_i \leq 1 \quad i = 1, 2, \dots, p$$

$$x_1 + x_2 + \dots + x_p = 1 \quad (\text{es decir, } 100\%)$$

Así, para dos componentes, el espacio de los factores del diseño incluye todos los valores de los dos componentes que están sobre el segmento de la recta $x_1 + x_2 = 1$, con cada componente siendo acotado por 0 y 1. Con tres componentes, el espacio de la mezcla es un triángulo con vértices que corresponden a las formulaciones que son mezclas puras (mezclas que son 100% de un solo componente). (21)

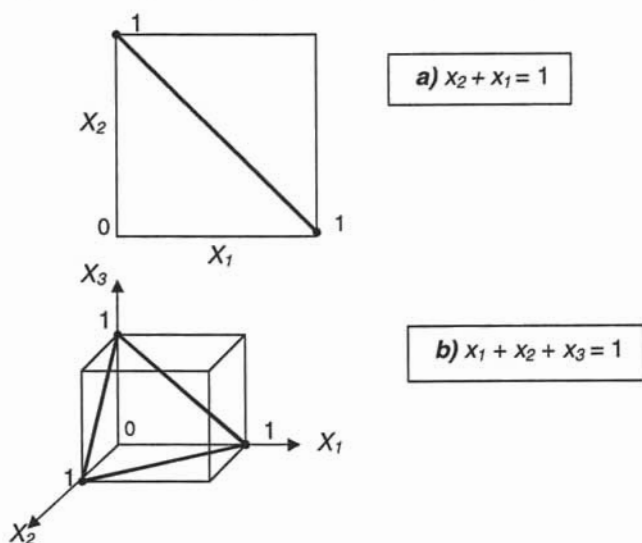


Fig. 6. Espacio de los factores restringidos para mezclas con a) $p=2$ componentes y b) $p=3$ componentes. (21)

6.7.5 Diseños Simplex y Simplex Centroide.

Los diseños simplex se usan para estudiar los efectos de los componentes de una mezcla sobre la variable de respuesta. Un diseño de red simplex $\{p, m\}$ para p componentes consta de puntos definidos por las siguientes condiciones de coordenadas: las proporciones asumidas para cada componente toman los $m + 1$ valores que están separados por una distancia igual de 0 a 1. (21)

$$X_i = 0, 1/m, 2/m, \dots, 1 \quad i = 1, 2, \dots, p \quad \text{ecuación 1}$$

Y se emplean todas las combinaciones posibles (mezclas) de las proporciones de la ecuación 1. Por ejemplo, sean $p = 3$ y $m = 2$. Entonces:

$$X_i = 0, 1/2, 1 \quad i = 1, 2, 3$$

Y la red simplex consiste en las seis corridas siguientes:

$$(x_1, x_2, x_3) = (1, 0, 0), (0, 1, 0), (0, 0, 1), (1/2, 1/2, 0), (1/2, 0, 1/2), (0, 1/2, 1/2)$$

Los tres vértices $(1, 0, 0)$, $(1, 0, 1)$ y $(0, 0, 1)$ son las mezclas puras o componentes puros, mientras que los puntos $(1/2, 1/2, 0)$, $(1/2, 0, 1/2)$ y $(0, 1/2, 1/2)$ son mezclas binarias o mezclas de dos componentes localizadas en los puntos medios de los tres lados del triángulo. (21)

En general, el número de puntos en un diseño de red simplex $\{p, m\}$ es:

$$N = (p + m - 1)! / m! (p - 1)!$$

Una alternativa del diseño de red simplex es el diseño simplex centroide. En un diseño simplex centroide con p componentes, hay $2^p - 1$ puntos, que corresponden a las p permutaciones de $(1, 0, 0, \dots, 0)$, las $\binom{p}{2}$ permutaciones de $(1/2, 1/2, 0, \dots, 0)$, las $\binom{p}{3}$ permutaciones de $(1/3, 1/3, 1/3, 0, \dots, 0), \dots$, y el centroide global $(1/p, 1/p, \dots, 1/p)$. (21)

Una crítica a los diseños simplex antes descritos es que la mayoría de las corridas experimentales se hacen en la frontera de la región y en consecuencia, solo se incluyen $p-1$ de los p componentes. Suele ser deseable aumentar la red o el centroide simplex con puntos extra en el interior de la región en las que las mezclas consistirán de todos los p componentes. (21)

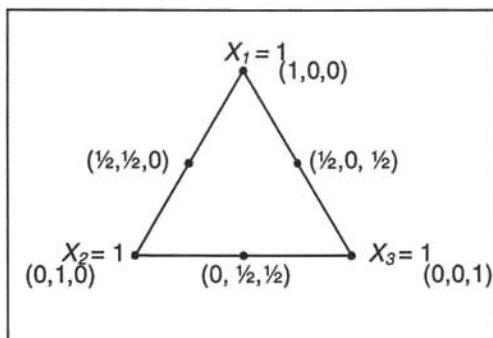


Fig. 7. Diseño de red con 6 puntos de experimentación en una mezcla de componentes. (21)

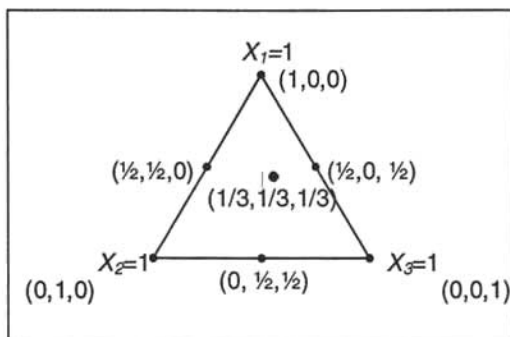


Fig. 8. Una alternativa al diseño de red simplex es el diseño simplex centroide. (21)

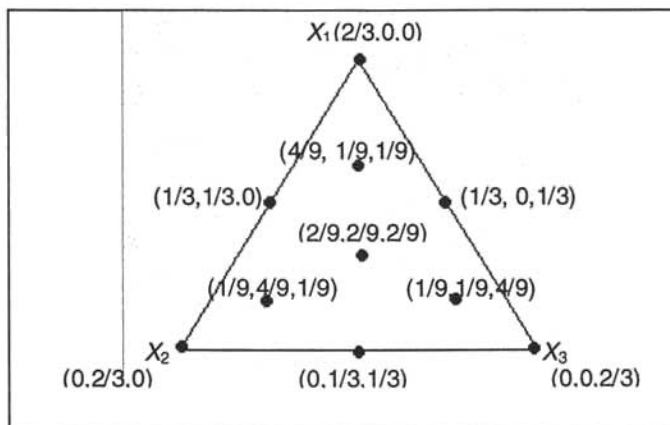


Fig. 9. Diseño Simplex Centroide (Cuando $X_1+X_2+X_3 = 0.66$).

6.7.6 Modelos para los Diseños de Mezclas. (21)

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

Las formas estándares de los modelos de mezclas de uso difundido son:

LINEAL, CUADRÁTICA, CÚBICA COMPLETO Y CÚBICA ESPECIAL.

Modelo lineal

$$Y = \sum_{i=1}^k \beta_i X_i \quad \text{ecuación 2}$$

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

Modelo Cuadrático

$$Y = \sum_{i=1}^k \beta_i X_i + \sum \sum_{i < j}^k \beta_{ij} X_i X_j + \varepsilon \quad \text{ecuación 3}$$

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

Modelo Cúbico Especial

$$Y = \sum_{i=1}^k \beta_i X_i + \sum \sum_{i < j}^k \beta_{ij} X_i X_j + \sum \sum_{i < j < k}^k \beta_{ijk} X_i X_j X_k + \varepsilon \quad \text{ecuación 4}$$

Modelo Cúbico Completo

$$Y = \sum_{i=1}^k \beta_i X_i + \sum \sum_{i < j}^k \beta_{ij} X_i X_j + \sum \sum_{i < j}^k \delta_{ij} X_i X_j (X_i X_j) + \sum \sum_{i < j < k}^k \beta_{ijk} X_i X_j X_k + \varepsilon \quad \text{ecuación 5}$$

Los términos de estos modelos tienen interpretaciones relativamente simples. En las ecuaciones 2 a 5, el parámetro β_i representa la respuesta esperada para la mezcla pura $X_i=1$ y $X_j=0$ cuando $j \neq i$. A la porción $\sum_{i=1}^k \beta_i X_i$ se le llama porción de la mezcla lineal. (21)

Cuando hay curvatura derivada de una mezcla no lineal entre pares de componentes, los parámetros β_{ij} representan una mezcla sinérgica o bien antagónica. Los términos de órdenes superiores suelen ser necesarios en los modelos para mezclas ya que

1. los fenómenos estudiados pueden ser complejos,
2. la región experimental con frecuencia es la región de operabilidad completa y, en consecuencia, es grande y requiere de un modelo elaborado.

Una vez establecido el diseño experimental de mezcla con el modelo adecuado (lineal, cuadrático, cúbico y cúbico especial), se está optimizando y minimizando el tiempo en el trabajo experimental a desarrollar, para así obtener las mejores respuestas esperadas, minimizando errores sobre el trabajo experimental. (21)

DESARROLLO EXPERIMENTAL

7. DESARROLLO EXPERIMENTAL

7.1 ETAPA I.

7.1.1 Generación del Diseño Experimental y planteamiento de la formulación.

Se planteó el desarrollo y la evaluación de una formulación para compresión directa la cual incluyó los siguientes ingredientes listados en la tabla 9.

Tabla 9. Ingredientes de la Formulación.

COMPONENTE	FUNCION	%
Acetaminofén USP	P. Activo	31.34
X1, X2, X3	Diluyente-Aglutinante	66.66
Estearato de Magnesio	Lubricante	0.5
Aerosil	Deslizante	0.5
Ac-Di-Sol	Desintegrante	1

Posteriormente se generó un diseño experimental de mezclas usando el paquete de software estadístico Statgraphics Versión 4.0, tomando como base la naturaleza química, características reológicas y el comportamiento de compresión de tres diferentes diluentes-aglutinantes, y de acuerdo a ello, se seleccionaron los siguientes diluentes-aglutinantes:

Prosolv HD90 (Celulosa microcristalina Silicificada).....	X1
Emdex (Dextratos).....	X2
Emcompress (Fosfato Dibásico de Calcio Dihidratado).....	X3

La generación del diseño se llevo a cabo de la siguiente manera:

- 1) Una vez instalado el programa y haber ingresado desde el menú de inicio y seleccionado sucesivamente: Programas / STAT GRAPHICS plus 4.0 / Sgwin, se comienza la generación del diseño en la ventana de aplicación.
- 2) Se inició la creación del diseño seleccionando: Special / Experimental Design / Create a Design, donde posteriormente apareció el cuadro de diálogo en cual se seleccionó la clase de diseño: **Mixture**.

-
-
- 3) Se estableció el número de variables de respuesta: **10** (densidad aparente, densidad consolidada, resistencia a la ruptura (1, 1.5 y 2.0 toneladas), masa, espesor (1, 1.5 y 2.0 toneladas), friabilidad, tiempo de desintegración y perfil de disolución (30 min.)).
 - 4) Se estableció el número de componentes: **3** (Prosolv HD90®, Emdex®, y Emcompress®). Posteriormente se le dio clic en **OK**.
 - 5) Apareció el cuadro de diálogo en el cual se establecieron las variables controladas (factores) y las variables de respuestas. Por ejemplo para el componente A se indicó: Nombre (Prosolv HD90), el nivel más bajo (0.0), el nivel más alto (0.66), total de la mezcla (0.66), y las unidades (%), realizando lo anterior para cada componente, B y C. Posteriormente se le dio clic en **OK**.
 - 6) Se introdujeron las variables de respuestas. Por ejemplo: para dureza, Nombre (Dureza), y Unidades (kp); posteriormente para masa, Nombre (Masa), y Unidades (mg); y así sucesivamente para cada una de las respuestas. Se le dio clic en **OK**.
 - 7) En el cuadro de diálogo se seleccionó el tipo de diseño, el cual es el diseño Simplex-Centroide, y nuevamente se le dio clic en **OK**.
 - 8) En el cuadro de diálogo siguiente se escogió entonces el modelo tipo **lineal**, sin considerar replicaciones y el orden aleatorio de cada experimento, pero si se consideró el diseño aumentado; finalmente se dio clic en el botón **OK**.
 - 9) El resumen del diseño elaborado apareció en un panel en el cual indica el número de experimentos o sistemas.
 - 10) Para el almacenamiento del diseño generado se seleccionó: File / Save As / Save Design File As, eligiendo la ubicación y nombre. El fichero así creado se guardó con la extensión SFX. En lo sucesivo, el diseño se abre mediante: Special / Experimental Design / Open Design.

Como resultado de la generación del diseño experimental de mezclas, se obtuvieron una serie de 10 sistemas o mezclas, las cuales incluían diversas proporciones de cada diluyente-aglutinante ya seleccionado además de los ingredientes de la formulación restantes.

Así, a partir de que la proporción máxima para cada diluyente-aglutinante es del 66.66%, los sistemas o las mezclas elaboradas fueron las siguientes:

Tabla 10. Proporciones de diluyente-aglutinante para cada sistema.

MEZCLAS	(X1) PROSOLV HD90 (%)	(X2) EMDEX (%)	(X3) EMCOMPRESS (%)
M1	66.66	0	0
M2	0	66.66	0
M3	0	0	66.66
M4	33.33	33.33	0
M5	0	33.33	33.33
M6	33.33	0	33.33
M7	11.11	11.11	44.44
M8	44.44	11.11	11.11
M9	11.11	44.44	11.11
M10	22.22	22.22	22.22

Los sistemas anteriores que fueron generados de acuerdo al diseño experimental Simplex Centroide se expresan en la siguiente figura:

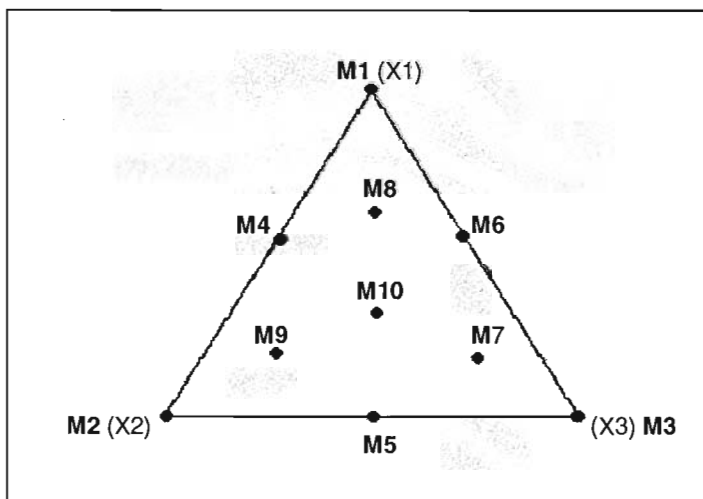


Fig. 10. Diseño Simplex Centroide para la formulación.

Para el análisis del diseño creado se realizó lo siguiente:

- 1) Se seleccionó: Special / Experimental Design / Analyze Design, cuando se encuentra abierta la ventana del diseño creado.
- 2) Se introdujo la variable objeto de estudio haciendo clic sobre el botón **OK**. Entonces apareció un primer panel dividido en dos partes. De lado izquierdo de la ventana se puede encontrar el Resumen del Análisis (Analysis Summary), y del lado derecho el gráfico de Superficie de Respuesta (Response Surface).
- 3) Para dar un formato al análisis efectuado, se trasladan los datos al StatReporter, se pulsó con el botón derecho del mouse sobre un panel (ventana) seleccionando la opción: **Copy Análisis to StatReporter**.
- 4) Para guardar el StatReporter se hizo lo siguiente: File / Save As / Save StatReporter As.

7.2 ETAPA II.

7.2.1 Características físicas, reológicas y estructurales de los excipientes y el principio activo de manera individual.

Durante esta etapa las evaluaciones realizadas a los excipientes y al principio activo son las siguientes:

- **Microscopía Electrónica de barrido.**

En esta prueba se evalúa la morfología y textura de las partículas por medio de Microscopía Electrónica de Barrido. 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 electrónico con los siguientes aumentos:

ACETAMINOFÉN POLVO USP.....	Con 100x, 450x, 700x.
PROSOLV HD90®.....	Con 100x, 150x, 200x, 400x.
EMDEX ®.....	Con 45x, 100x, 150x, 200x.
EMCOMPRESS®.....	Con 45x, 150x, 200x, 300x, 450x.

- **Distribución de tamaño de partícula. (Sólo para diluentes-aglutinantes).**

Se pesaron 50g del material y se realizó el análisis de mallas utilizando tamices No. 18, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 100, 200 y 325, el tiempo de vibración para este análisis fue de 15 minutos utilizando el equipo SIEVE SHAKER modelo RX-86, se determinaron diferentes tipos de diámetros con ayuda de las siguientes ecuaciones matemáticas.

$$\text{Desviación geométrica} = \sigma_{\text{geo}} = \frac{d_{16}}{d_{50}} \quad (34)$$

Diámetro Geométrico = d_{50}

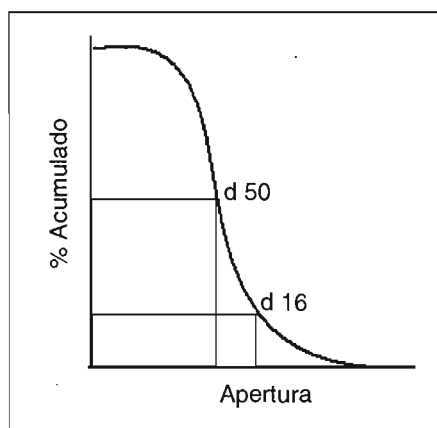


Fig. 11. Gráfico teórico de Distribución de tamaño de Partícula.

- **Cinética de Secado.**

Se llevó a cabo en una Termobalanza de Halógeno Mettler Toledo modelo HR73, en un programa de desecación estándar que sirve para la mayoría de las muestras, la muestra se calienta a la temperatura de desecación de 100°C (temperatura teórica) y se mantiene constante a esta temperatura.

Se colocaron en la charola de aluminio 2g del material a probar y se determinó la cantidad de humedad perdida en porcentaje por unidad de tiempo. Los intervalos de tiempo de muestreo fueron de 10 segundos hasta llevar a peso constante. Esta determinación se llevó a cabo por triplicado.

El programa de desecación estándar sigue un comportamiento que se expresa en la siguiente figura:

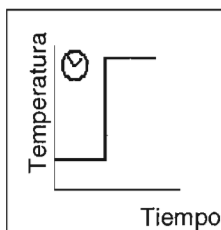


Fig. 12. Desecación Estándar en Termobalanza.

7.3 ETAPA III.

7.3.1 Elaboración de las mezclas físicas y evaluación reológica de las mismas.

En esta etapa se llevó a cabo la preparación de las mezclas diseñadas, para ello, después del pesado de los materiales en una Balanza Analítica Mettler Toledo modelo, la cantidad total de lote para cada mezcla o formulación fue de 550g con proporciones de cada diluyente-aglutinante de acuerdo al diseño experimental encontrado. Se empleó como mezclador un recipiente de vidrio adaptado en un cabezal Erweka a una velocidad de 25-30rpm durante un tiempo de 10 minutos.

Posteriormente se realizaron las siguientes pruebas, las cuales expresan las características funcionales de las mezclas elaboradas:

- **Densidad (aparente, consolidada) y Cinética de Consolidación.**

Se colocó en una probeta de vidrio graduada de 100ml la cantidad de material a evaluar para llevar a la marca de 100ml. Se coloca la probeta en el Asentador de Polvos Vankel 50-100, serie 5-1315-0297 y se realizan lecturas de volumen que ocupó el polvo al inicio (0 golpes) y a los 5, 10, 20, 30, 50, 100, 200 y 500 asentamientos o golpes.

Posteriormente, con los resultados obtenidos se calculó el Índice de Hausner y el Índice de Carr, y por medio de la ecuación de Kawakita se obtuvieron las constantes a y b características de cada formulación. Se realizó por triplicado la cinética de consolidación para cada una de las mezclas.

Densidad Aparente (d_a) = m / V_i

Densidad Consolidada o Compactada (d_c) = m / V_f

Índice de Hausner (IH) = d_c / d_a

Índice de Carr (IC) = $\frac{(d_c - d_a)}{d_c} (100)$

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 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.

Para conocer el comportamiento de los polvos bajo un cierto número de asentamientos, Kawakita introdujo una ecuación que describe la relación entre la reducción de volumen de una columna de material sólido y la presión aplicada a manera de golpes o asentamientos.

$$C = \frac{V_o - V}{V_o} = \frac{abN}{1 + bN}$$

Donde:

C = Reducción de volumen.

V_o = Volumen inicial.

V = Volumen del sólido particulado bajo una presión aplicada (golpes o asentamientos).

a, b = Constantes características del polvo.

Además, la ecuación de Kawakita se puede expresar en su forma lineal para la evaluación de las constantes:

$$\frac{N}{C} = \frac{N}{a} + \frac{1}{ab}$$

Donde:

N = número de golpes o asentamientos.

a, b = constantes características del material.

C = Reducción de volumen

$$C = \frac{V_0 - V_N}{V_0}$$

Donde:

V_0 = volumen Inicial

V_N = volumen a un cierto número de golpes o asentamientos.

Se construye entonces un gráfico donde los datos de N se colocan en el eje de las "x" contra los datos de N/C en el eje de las "y" donde el intercepto es igual a $1/ab$ y la pendiente es $1/a$.

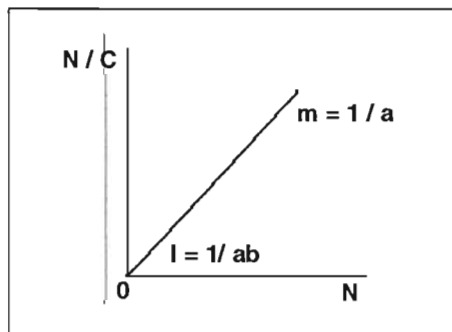


Fig. 13. Gráfico teórico de la Ecuación de Kawakita. (26)

Las constantes a y b han sido asociadas con un número de propiedades del material. Por ejemplo a está relacionada con el tamaño de partícula, la compactabilidad, la fluidez, y la porosidad inicial de la cama de polvos; mientras que b ha sido relacionada con la facilidad de compresión, y $1/b$ representa las fuerzas interparticulares que se resisten a la reducción del volumen, por ejemplo las fuerzas atractivas y de fricción, así como ha sido usada para la medición de fuerzas cohesivas entre las partículas del sólido particulado. (26)

- **Ángulo de reposo.**

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

Se colocaron 50g de cada formulación dentro de un cilindro metálico de hueco de un diámetro de 54.65 mm, cerrado en su parte inferior con un tapón de hule; el cilindro se retiró cuidadosamente en posición vertical, formándose así una pila del material sobre la superficie del tapón de hule. El ángulo de reposo de tipo estático se midió entonces con un transportador al menos en tres puntos de referencia, realizando las determinaciones por triplicado.

- **Velocidad de Flujo Estático.**

Esta prueba determina 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 para cada una de las mezclas o formulaciones y para los diluentes-aglutinantes de manera individual. Este equipo cuenta con un recipiente cilíndrico metálico en el cual se colocan 30g del material, también posee una serie de 12 discos de metal que tienen orificios en el centro; dichos orificios presentan diferentes diámetros desde 4 a 30mm, coincidiendo el número de disco con su apertura en milímetros. Se colocan discos de diferente diámetro en la parte inferior del recipiente cilíndrico y se permite que el material fluya a través del orificio del disco. Con ayuda de un cronómetro se determina el tiempo en 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 tardó una cantidad conocida de material, de aproximadamente 30g, en pasar a través de un embudo de un diámetro de 12mm. Esta prueba se realizó en un equipo que mide el flujo, SSC Erweka tipo GDT Nr39668, realizando las determinaciones por triplicado.

7.4 ETAPA IV.

7.4.1 Compresión de las Mezclas y Evaluación Farmacotécnica de los Comprimidos.

La compresión de las mezclas o los sistemas se llevó a cabo mediante el proceso de compresión directa utilizando una prensa hidráulica Carver Press modelo C. El llenado de la matriz se realizó de manera manual, se utilizaron punzones de 11mm de diámetro, un tiempo de compresión de 5 segundos, a una fuerza de compresión de 1 ton (14953.3 Psi) y llevando a un peso de 500mg por tableta.

Se llevaron a cabo las siguientes determinaciones a los comprimidos después de un periodo de 24 horas:

- **Masa.**

Las determinaciones de masa se realizaron a 30 comprimidos, en una balanza analítica Mettler Toledo modelo AB-204-S, y se calculó la masa (mg) promedio para cada una de las mezclas.

- **Espesor.**

Se midió el espesor de 30 comprimidos empleando un Vernier calibrador Mitutoyo digital modelo CD-6"CS y se calculó el espesor (mm) promedio para cada una de las mezclas, a las tres fuerzas de compresión (1.0 Ton (14953.3 Psi), 1.5 Ton (22429.9 Psi) y 2.0 Ton (29911.1 Psi)).

- **Resistencia a la Ruptura.**

La resistencia a la ruptura fue determinada con 10 comprimidos empleando un Durómetro VanderKamp modelo VK200 y se calculó la resistencia a la ruptura (kp) promedio de cada una de las mezclas.

- **Friabilidad.**

Esta prueba se realizó con 10 comprimidos empleando un Fragilizador ELECSA mod.Fe.30-A, a condiciones de operación de 25 rpm durante un tiempo de 4 minutos, determinando el peso total de las tabletas antes y después del tiempo de prueba, finalmente se determinó su peso final de las tabletas desgastadas, pero completas.

- **Tiempo de Desintegración.**

Se midió el tiempo de desintegración (segundos) de 6 comprimidos empleando un Desintegrador ELECSA modelo DES-30, utilizando agua destilada una temperatura de 37°C +/- 1°C como medio de desintegración.

- **Perfil de Compactabilidad.**

Para construir el perfil de resistencia a la ruptura, se fabricaron comprimidos de una masa de 500mg con un diámetro de 11mm para cada una de las mezclas o sistemas por compresión directa en una prensa hidráulica Carver Press modelo C, y las fuerzas de compresión utilizadas fueron 1.0 (14953.3 Psi), 1.5 (22429.9 Psi) y 2.0 (29911.1 Psi) toneladas.

Se evaluó entonces la resistencia a la ruptura (kp) de los comprimidos obtenidos con el fin de determinar la influencia de la fuerza de compresión sobre la resistencia a la ruptura.

- **Perfil de Disolución.**

Se colocaron 3 tabletas en tres de los 6 vasos del Disolutor Automatizado Vankel modelo VK7000, que contienen 900 ml de medio de disolución el cuál es solución amortiguadora de Fosfatos a pH 5.8 (preparada según Farmacopea USP 26 2003), empleando el Aparato II (Paletas) manteniendo una temperatura de 37° +/- 2°C, se tomó una alícuota de 5ml, de cada vaso, que de inmediato fue filtrada y llevada a un volumen de 50ml de aforo con solución amortiguadora de fosfatos pH 5.8, con tiempos de muestreo de 3, 6, 9, 12, 15, 30 y 45 minutos. Se llevó a detección espectrofotométrica a 243nm de longitud de onda en la región UV en un Espectrofotómetro Cary Varian modelo 1E, de acuerdo a la monografía para el Acetaminofén en tabletas.

Se calcula, a partir de los datos de absorbancia obtenidos, el porcentaje de fármaco liberado o disuelto por unidad de tiempo en una curva de calibración de absorbancia v/s concentración (mcg/ml). La Farmacopea USP 26 indica que debe ser liberado no menos del 80% de Acetaminofén en 30 minutos. (31)

7.5 ETAPA V.

7.5.1 Análisis Estadístico de las Mezclas por medio del Paquete Estadístico Statgraphics Versión 4.0.

Para efectuar el análisis estadístico se empleó el Paquete de Software Estadístico Statgraphics Versión 4.0 donde se realizó lo siguiente:

- Prueba de Ajuste de Modelos.
- Gráficos de Contornos.
- Análisis de Residuales.

Lo anterior llevado a cabo para cada una de las respuestas que se obtuvieron de la evaluación de cada una de las mezclas o formulaciones.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

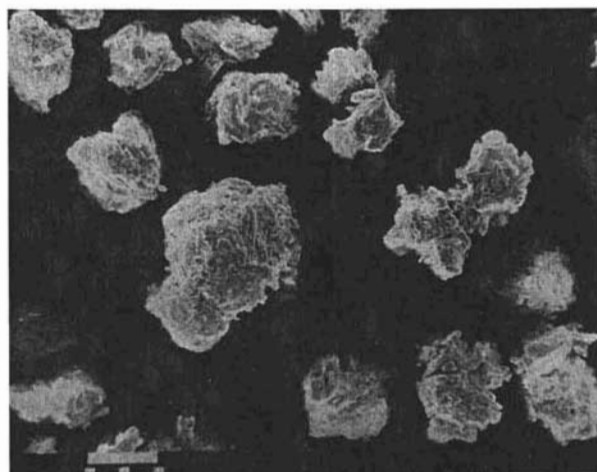
8.1 Caracterización de Materias Primas.

8.1.1 Microscopía Electrónica de Barrido.

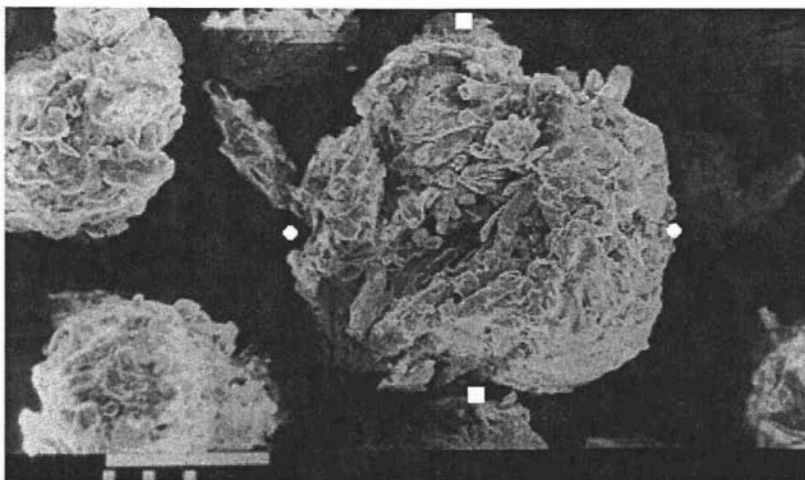
La Microscopía Electrónica de Barrido es una técnica útil para la caracterización del tamaño y morfología de muestras microscópicas. La morfología de las partículas es un parámetro muy importante que se refleja en las propiedades de flujo de los materiales. Así, por ejemplo, las partículas grandes esféricas y densas fluyen mejor que las partículas pequeñas, ligeras y de formas irregulares.

En la Fig. 14 Prosolv HD90®, se observan partículas de forma irregular que presentan cierta rugosidad y porosidad en su superficie a manera de aglomerados, esto debido a la característica fibrosa de la celulosa microcristalina y a su proceso de secado por aspersión (sprayed-dry). En la micrografía del inciso (b) se observa que el tamaño de la partícula es de aproximadamente 237.66µm de largo y 245.45µm de ancho medidos a partir de la distancia entre los puntos y cuadros indicados en blanco respectivamente, de acuerdo al Diámetro de Feret.

Fotografías
Tec. Rodolfo Cruz
Lab. Microscopía Electrónica
FES-C1



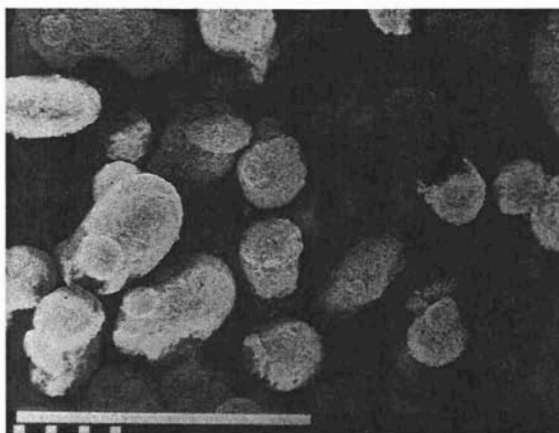
a) Micrografía Realizada a Prosolv HD90® con un aumento de 100x. La longitud de la barra corresponde a 100µm



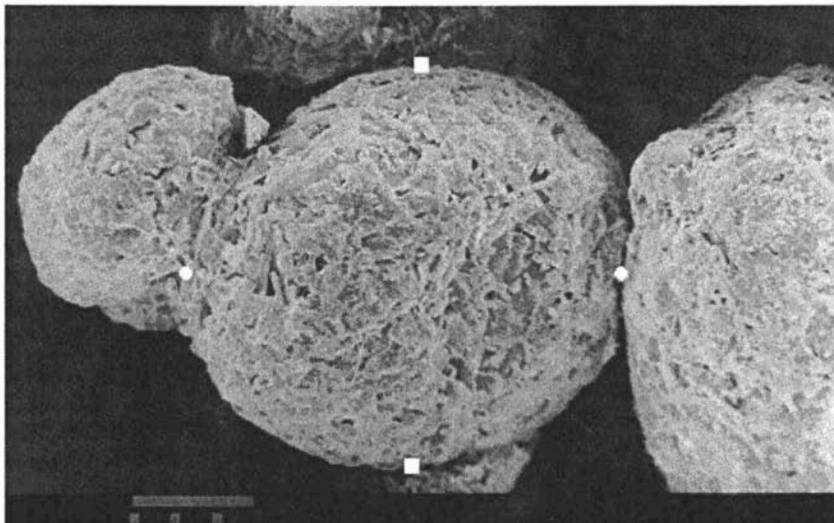
b) Micrografía realizada a Prosolv HD90[®] con un aumento de 450x. La longitud de la barra corresponde a 100 μ m.

Fig. 14 Fotografías de Microscopía Electrónica de Barrido para Prosolv HD90[®].

En la Fig.15 Emdex[®], se observan partículas ovoides u oblongas. Cada partícula consiste de dextrosa granulada con polisacáridos, es por ello, que se observa su superficie rugosa y porosa con una distribución de tamaños uniforme. De acuerdo al inciso (b) de la Fig. 16, son de un tamaño de partícula de aproximadamente 363.64 μ m de largo y 330.91 μ m de ancho medidos a partir de la distancia entre los puntos y cuadros indicados en blanco respectivamente, de acuerdo al Diámetro de Feret.



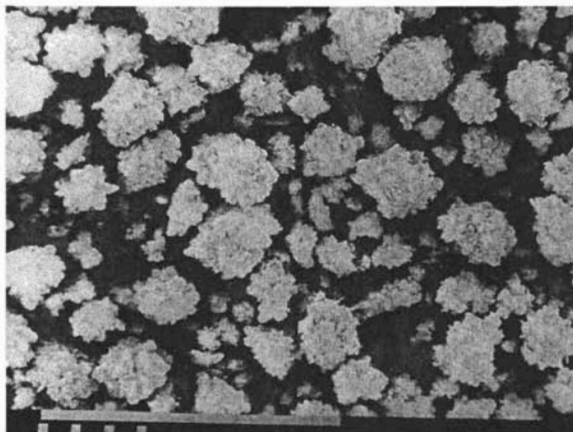
a) Micrografía realizada a Emdex[®] con un aumento de 45x. La longitud de la barra corresponde a 1000 μ m.



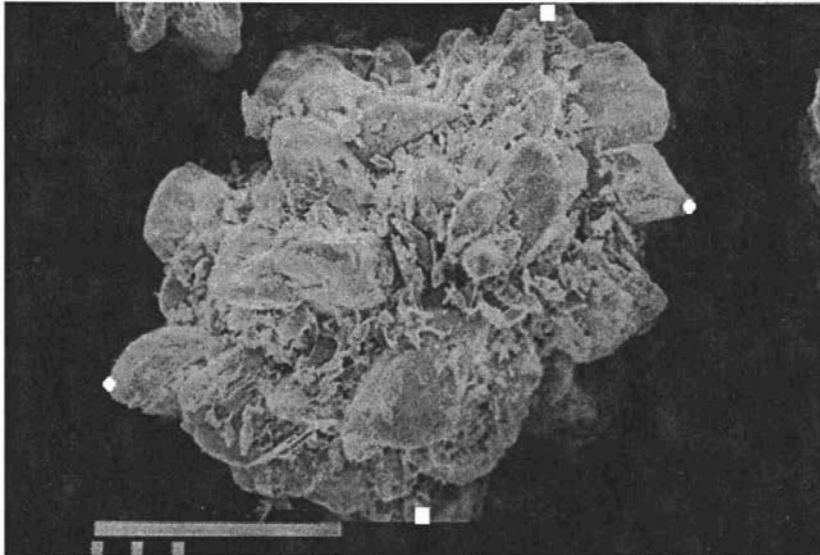
b) Micrografía realizada a Emdex® con un aumento de 150x. La longitud de la barra corresponde a 100 μ m.

Fig. 15 Fotografías de Microscopía Electrónica de Barrido para Emdex®.

En la Fig. 16 Emcompress®, se observan cristales de fosfato dibásico proyectados hacia el exterior. Presenta una forma de partícula irregular, de un tamaño aproximado de 238.26 μ m de largo y 191.3 μ m de ancho medidos a partir de la distancia entre los puntos y los cuadros indicados en blanco respectivamente, en la micrografía del inciso (b); de acuerdo al Diámetro de Feret.



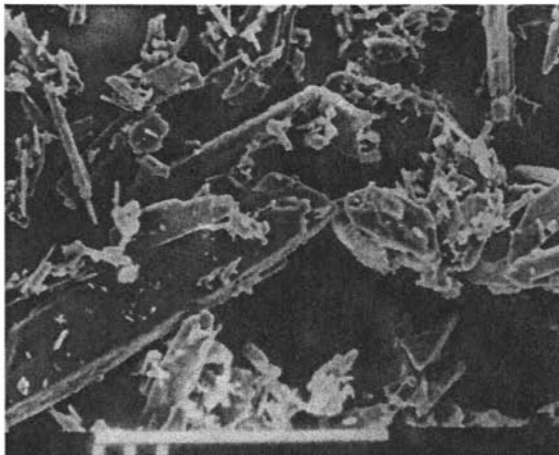
a) Micrografía realizada a Emcompress® con un aumento de 45x. La longitud de la barra corresponde a 1000 μ m.



b) Micrografía realizada a Emcompress® con un aumento de 150x. La longitud de la barra corresponde a 100µm.

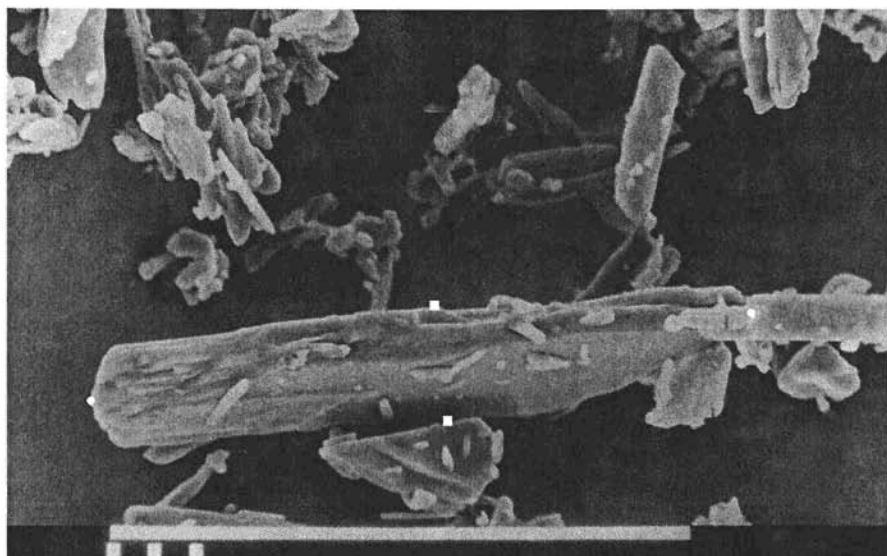
Fig. 16 Fotografías de Microscopía Electrónica de Barrido para Emcompress®.

En la Fig. 17 Acetaminofén, se observa una forma de partícula a manera de planos alargados y delgados parecida a una espada (hoja, paleta, cuchilla); de un tamaño aproximado de 113.01µm de largo y 21.95µm de ancho medidos a partir de la distancia entre los puntos y cuadrados indicados en blanco respectivamente, en la micrografía del inciso (b); de acuerdo al Diámetro de Feret.



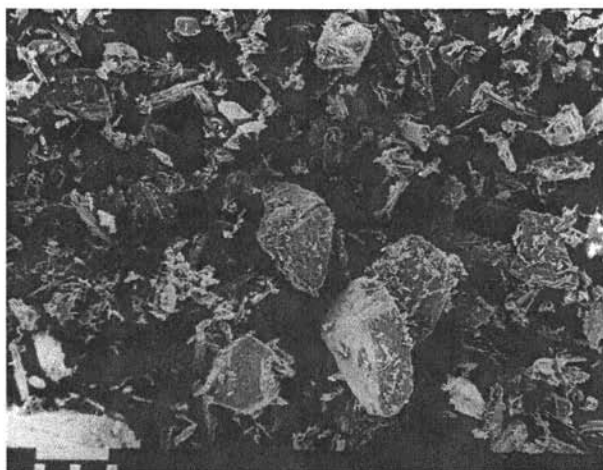
a) Micrografía realizada a Acetaminofén con un aumento de 450x. La longitud de la barra corresponde a 100µm.

Fotografías
 Tec. Rodolfo Cruz
 Lab. Microscopía Electrónica
 FES-C1

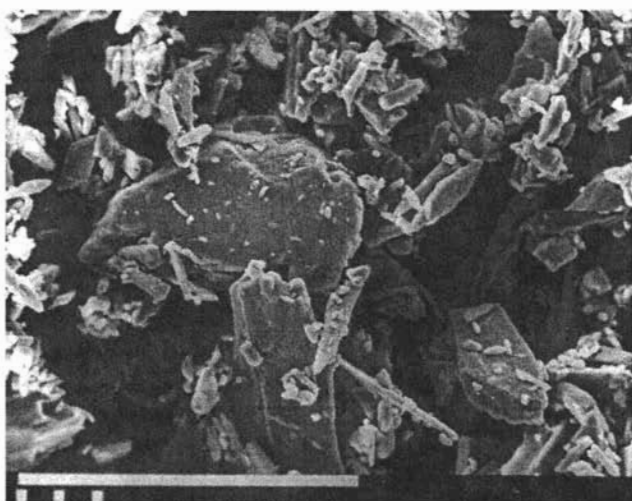


b) Micrografía realizada a Acetaminofén con un aumento de 700x. La longitud de la barra corresponde a 100 μ m.

En los incisos c) y d) de la Fig. 17 se pueden observar las partículas en conjunto de diversos tamaños. Algunas de ellas conservan su forma de partícula alargada y plana llamada "lath", encontrando también pequeñas partículas adheridas a la superficie de otras más grandes llamadas "drusy". (31)



c) Micrografía realizada a Acetaminofén con un aumento de 100x. La longitud de la barra corresponde a 100 μ m.



d) Micrografía realizada a Acetaminofén con un aumento de 450x. La longitud de la barra corresponde a 100 μ m.

Fig. 17 Fotografías de Microscopía Electrónica de Barrido para Acetaminofén.

8.1.2 Distribución del Tamaño de Partícula.

El análisis de mallas es uno de los métodos fundamentales para la clasificación de materiales sólidos, y es el método de elección para estimar la distribución de tamaño de partículas de los mismos. Así, para determinar el tamaño de partícula, se realizó un análisis de mallas en una distribución acumulativa por peso.

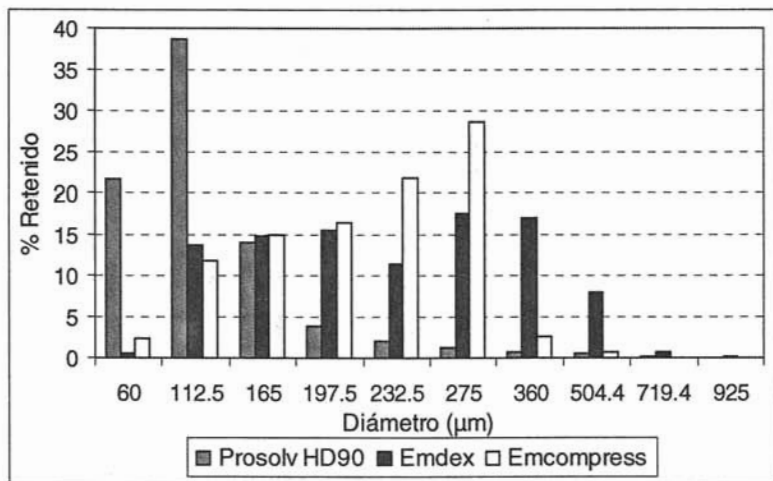


Fig. 18 Distribución de Frecuencia de tamaño de Partícula.

En la Fig. 18 se puede observar que un 44% de las partículas de Emdex® presentan un tamaño mayor a los 275µm, con una distribución homogénea de tamaños de partícula. Por otro lado, el Prosolv HD90® presenta una tendencia hacia los finos, un 75% de sus partículas se encuentran por debajo de los 165µm aproximadamente; mientras que para el Emcompress®, un 51% de sus partículas se encuentran en un intervalo de corte de malla entre los 232.5µm y los 275µm, con tendencia hacia tamaños de partícula menores.

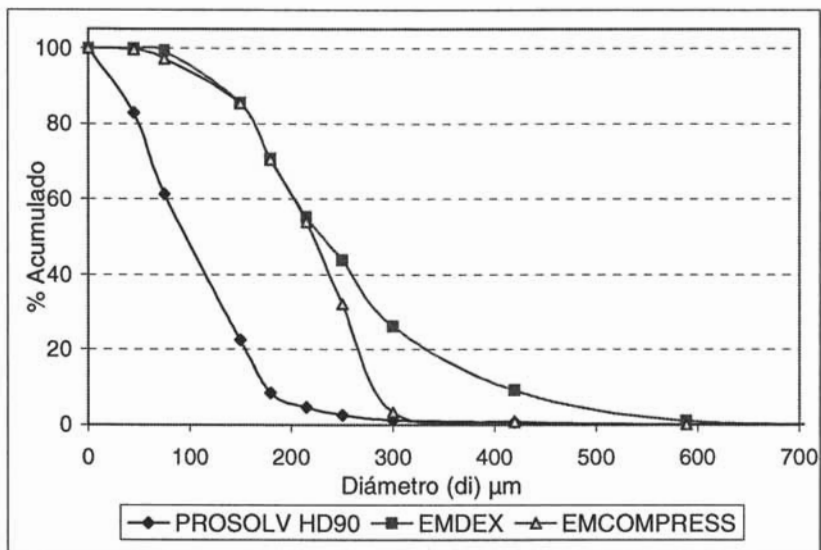


Fig. 19 Gráfica % Acumulado v/s di.

En la Fig. 19 se observa el gráfico del % acumulado de las partículas más grandes en función del diámetro que se está presentando, donde la media geométrica es el tamaño al 50% (d50) y la desviación estándar geométrica (σ geo) es la razón entre el diámetro al 16% y el diámetro al 50% (d16/d50), (34). Así, a partir de éste gráfico se estimaron dicha media geométrica y su desviación estándar para cada diluyente-aglutinante expresados a su vez en la tabla 11.

Tabla 11. Diámetro Geométrico y Desviación Geométrica de los Diluentes-Aglutinantes.

EXCIPIENTE	Diámetro geométrico (μm) d50	Desviación geométrica estándar (σ geo)
Prosolv HD90 [®]	96.5	1.679
Emdex [®]	230	1.614
Emcompress [®]	221	1.258

El tamaño de partícula de los excipientes en una formulación tiene influencia sobre las características funcionales de flujo y mecánicas de las mezclas. Algunos autores han observado que en general el flujo de los materiales sólidos puede ser inhibido con una disminución del tamaño de partícula, debido a que se crean fuerzas cohesivas y una elevada energía libre superficial. La disminución del flujo por la presencia de pequeñas partículas puede deberse a un incremento importante de las fuerzas de van der Waals y electrostáticas. La forma de la partícula también tiene influencia sobre el flujo de los materiales sólidos, partículas con tendencia hacia la esfericidad fluyen mucho mejor que las partículas con formas irregulares. (8)

Por lo que el diluyente-aglutinante con una forma de partícula más esférica y con un tamaño de partícula relativamente grande es el Emdex[®], indicativo de un flujo libre; mientras que para el Prosoolv HD90[®] y el Emcompress[®], con una forma de partícula más irregular, su flujo probablemente sería afectado, pero por el tamaño de sus partículas podría no ser así. Cabe mencionar que es el Emcompress[®] es el excipiente más denso por su composición y tamaño de partícula. Todo lo anterior sin hacer consideraciones sobre la porosidad de las partículas.

8.1.3 Cinética de Secado.

La humedad es la cantidad de agua o solvente contenida en la masa de sólidos. La presencia de humedad en los sólidos farmacéuticos puede jugar un papel importante en su consolidación, y puede producir cambios en sus propiedades físicas, especialmente después de su almacenamiento. (8)

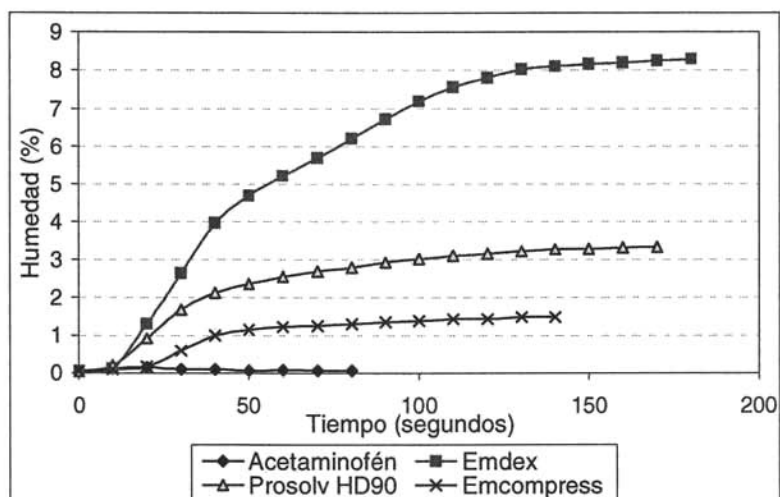


Fig. 20 Cinética de Secado.

En la Fig. 20 se puede observar la gráfica de la pérdida de humedad por unidad de tiempo con el fin de conocer el porcentaje de humedad total que presenta cada uno de los diluentes-aglutinantes y el activo.

El excipiente con mayor cantidad de humedad es el Emdex[®], por arriba del 8%, esto debido a la gran área superficial, a la presencia de polisacáridos y a su característica de ser higroscópico; esto concuerda con las especificaciones que indican un porcentaje de humedad del 7.8% al 9.2% (18). Le sigue el Prosolv HD90[®], que por ser celulosa microcristalina, su porcentaje de humedad no debe ser mayor al 6%, lo que concuerda con lo presentado en la gráfica al obtener un porcentaje menor al 4%. La literatura indica que el Emcompress[®] tiene un porcentaje de humedad del 0.4% al 0.5%, y el dato obtenido experimentalmente es de un porcentaje de humedad del 1.5%, valor ligeramente por arriba de lo especificado. El Acetaminofén, presenta un porcentaje de humedad menor al 0.5%, valor que cumple con lo especificado en la literatura. (18)

8.2 Evaluación Reológica de las Mezclas.

• Cinética de Consolidación.

Las propiedades de flujo de los materiales son críticas para una eficiente operación de tableteo, para ello una de las determinaciones que es útil en la evaluación del flujo es la cinética de consolidación en la cual se hace un seguimiento de la densidad aparente bajo una serie de asentamientos controlados por el número de estos o en función del tiempo. Pretende reflejar así la primera etapa de compresión, en la que los sólidos reducen su volumen sin llegar a deformarse.

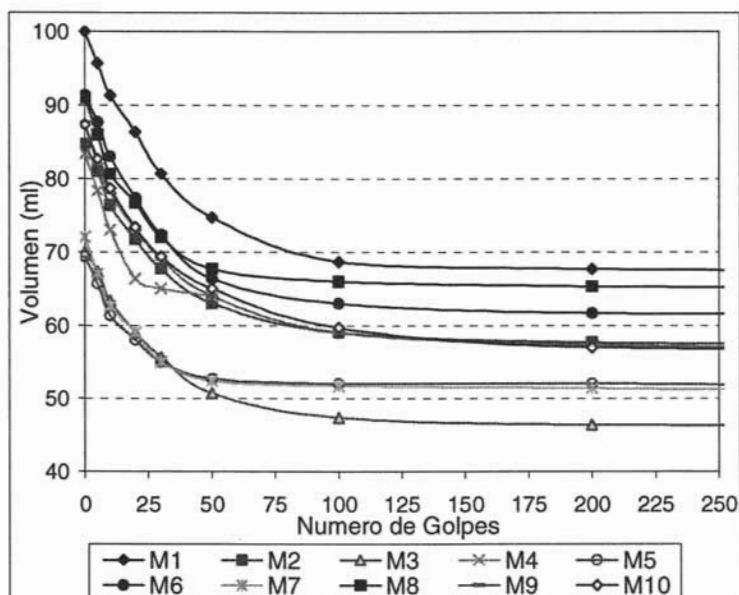


Fig. 21 Gráfico de Volumen v/s Número de Golpes.

En la Fig. 21 se observa que las mezclas que presentan un mayor volumen (a masa constante) son 1, 6 y 8; debido a que están compuestas en mayor proporción por Prosolv HD90[®], lo que les confiere una mayor cantidad de aire interparticular en la columna de sólidos, ya sea por la distribución de tamaños y forma de las partículas o posiblemente por la presencia del activo que no permite la salida del aire bajo la consolidación de las mezclas. Por el contrario, para las mezclas 3, 5 y 7 se observa un volumen menor ocupado, al estar compuestas con mayores proporciones de Emcompress[®], por su característica de ser un material muy denso, lo que generó una menor cantidad de aire interparticular atrapado.

Por lo que se puede decir que estas tres últimas mezclas presentan un reacomodo más rápido de sus partículas, en comparación con las mezclas mencionadas inicialmente. En un nivel intermedio se encuentran las mezclas restantes 2, 4, 9 y 10; que están compuestas en mayor proporción por Emdex®.

Para conocer la densificación de las mezclas Kawakita introdujo una ecuación que describe la relación que existe entre la reducción de volumen de los sólidos y la presión aplicada en forma de un cierto número golpes o asentamientos. Y a partir de esta ecuación se obtienen las constantes *a* y *b*.

Tabla 12. Constantes de Kawakita.

MEZCLA	a	b	1/b	r ²
M1	0.3464	0.0480	20.8263	0.9953
M2	0.3409	0.0533	18.7466	0.9965
M3	0.3549	0.0515	19.4205	0.9943
M4	0.3550	0.0452	22.1475	0.9956
M5	0.2693	0.0953	10.4922	0.9987
M6	0.3436	0.0536	18.6540	0.9953
M7	0.3065	0.0989	10.1127	0.9990
M8	0.2971	0.0827	12.0930	0.9984
M9	0.3711	0.0563	17.7554	0.9977
M10	0.3633	0.0524	19.0794	0.9967

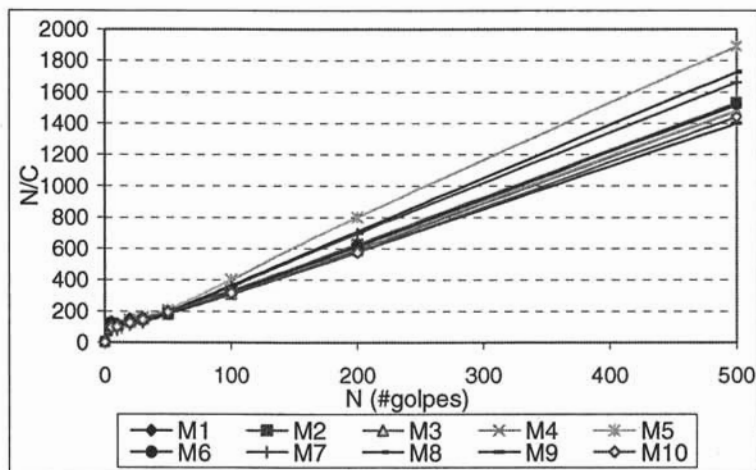


Fig. 22 Gráfico de Kawakita.

Algunos autores especifican que, la constante a está relacionada al tamaño de partícula, la compactabilidad, la fluidez y la porosidad inicial de la cama de sólidos e indica la reducción máxima de volumen. Está dada como el recíproco de la pendiente de la parte lineal de la curva (ver gráfico 22) (1). Para esta constante no hay una relación definida con el porcentaje de cada diluyente-aglutinante presente en cada una de las mezclas; sin embargo, la mezcla 9 presentó el mayor valor de a , indicativo de una probable mayor capacidad de compactación.

La constante b está relacionada con la facilidad de compresión del material sólido, es decir que, a medida que incrementa el valor de ésta constante aumenta la facilidad de compresión (1). En base a ello, las mezclas 5 y 7 son las que más fácilmente se comprimen, en su composición se encuentran mayores proporciones de Emdex[®] y Emcompress[®]. Por el contrario, las mezclas con proporciones de Prosolv HD90[®] indican magnitudes menores de b .

Mientras que $1/b$ representa las fuerzas interparticulares que se resisten a la reducción del volumen, ya sean fuerzas atractivas o de fricción, siendo usada como una medida de las fuerzas cohesivas entre las partículas. A medida que incrementa su valor aumentan las fuerzas involucradas (1). Por ello, las mezclas 1 y 4 son las que posiblemente presenten fuerzas cohesivas ya que en su composición se encuentran cantidades de Prosolv HD90[®], que al estar constituido por una mayor cantidad de finos que los otros diluentes-aglutinantes, pueden estar presentes fuerzas interparticulares.

- **Densidades.**

La densidad está definida como la relación de masa entre el volumen de una sustancia expresada en g/cm^3 o g/ml , es una propiedad del material que no depende de la cantidad de masa en estudio pero que sí depende del empacamiento molecular, de la estructura del cristal y del grado de cristalinidad. Las propiedades de empacamiento tal como la densidad aparente y la densidad consolidada pueden entonces afectar el flujo, el mezclado y el tableado.

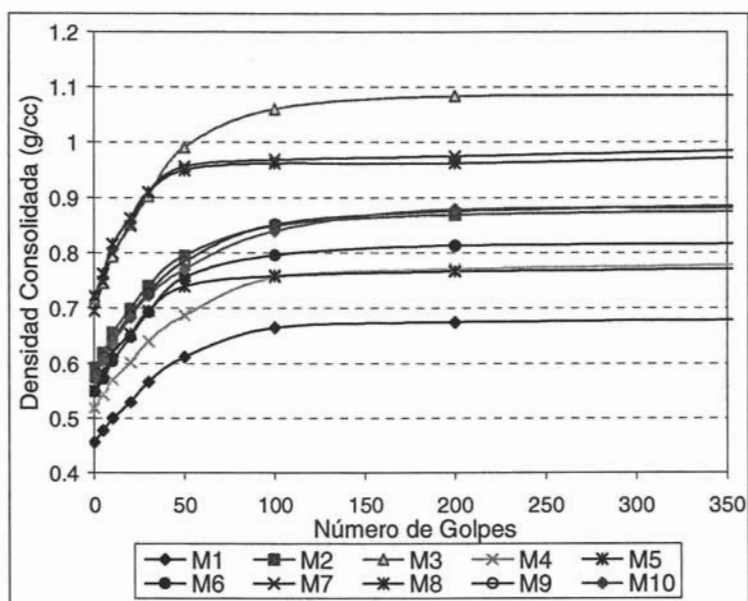


Fig. 23 Gráfico de Densidades.

Tabla 13. Resultados de Densidades.

MEZCLA	Densidad Aparente (g/cm ³)	Densidad Consolidada (g/cm ³)	V ₁₀ - V ₅₀₀ (ml)
M1	0.4564	0.6813	24.333
M2	0.5913	0.8783	19.333
M3	0.7168	1.0831	17.000
M4	0.5183	0.7827	24.000
M5	0.7215	0.9807	10.333
M6	0.5487	0.8171	21.667
M7	0.6947	0.9939	12.334
M8	0.5499	0.7740	16.000
M9	0.5722	0.8905	21.667
M10	0.5732	0.8782	21.667

En la Fig. 23 y la tabla 13 se observa que las mezclas con una mayor densidad son la 3, 5 y 7; esto debido a que en ellas existen mayores proporciones de Emcompress® por ser un material muy denso debido a su naturaleza química y tamaño de partícula, mientras que para las mezclas 1, 4, 6 y 8 presentan una densidad menor al contener en ellas cantidades mayores de Prosolv HD90®.

La relación entre la densidad aparente y consolidada de los materiales sólidos también puede ser expresada mediante la diferencia entre sus volúmenes aparente y consolidado, pues en ellas la masa permanece constante.

Una diferencia máxima entre el volumen final del sólido (después de 500 asentamientos) y su volumen tras 10 asentamientos, es indicativo de una mayor cantidad de aire interparticular presente en la mezcla. En base a ello, las mezclas 1, 4, 6, 9 y 10 presentaron una diferencia mayor, debido a que en su composición hay una mayor proporción de Prosolv HD90[®], lo que les confiere mayor aire interparticular, mayor volumen y menor densidad aparente.

La densidad aparente o de bulto de un material depende entonces de un cierto número de factores, tales como, tamaño, forma y cohesión de las partículas. Generalmente, los sólidos con mayor cantidad de finos forman un empaquetamiento de mayor densidad, esto debido a que las pequeñas partículas ocupan los espacios interparticulares que dejan las partículas grandes. (20)

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, y también es una medida de la capacidad del material para mezclarse de manera efectiva con el principio activo, el cual se introduce en los espacios de aire libres dejados por el diluyente-aglutinante. Así, de acuerdo a los resultados anteriores, las mezclas 2, 3, 5, 7, 9 y 10 permiten entonces la introducción del ingrediente activo en los espacios libres dejados por el Emcompress[®] y sus mezclas con Emdex[®] y/o Prosolv HD90[®].

Como parte de este análisis, también se incluye el análisis estadístico de las densidades por medio del software estadístico, con el fin de obtener el modelo matemático que se ajuste a los datos obtenidos e intente explicar el comportamiento de densificación de las mezclas o sistemas.

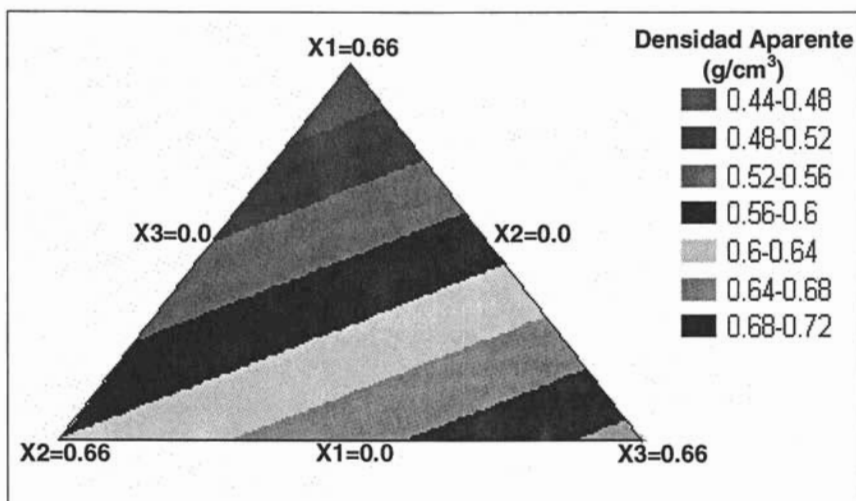


Fig. 24 Gráfico de Contornos para DENSIDAD APARENTE.

En la Fig. 24 se observa que los datos de densidad aparente se ajustan a un modelo lineal (ver anexo 4). Las mezclas binarias que contienen Emdex[®] y Emcompress[®] presentan las densidades aparentes más altas, lo que indica que dichos materiales son los más densos, debido a que por su parte el Emcompress[®], consiste de aglomerados compactos de cristales inorgánicos, que son de alta densidad. Las densidades más bajas se encuentran en la zona en donde predominan mayores proporciones de Prosolv HD90[®] y sus mezclas con Emdex[®].

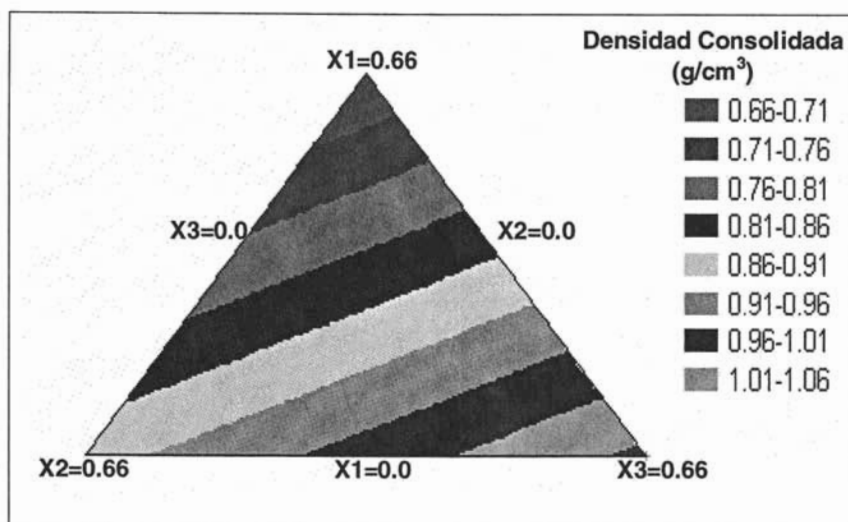


Fig. 25 Gráfico de Contornos para DENSIDAD CONSOLIDADA.

En la Fig. 25 se observa que los datos de densidad consolidada se ajustan a un modelo lineal, en donde los mayores valores de densidad consolidada se dirigen hacia la zona en donde se encuentran mezclas con cantidades mayores de Emcompress® y Emdex®, este comportamiento expresa que estas mezclas desplazan más rápidamente el aire interparticular. Para ambas densidades de acuerdo a las fig. 24 y 25, se observa que hacia las regiones en donde predomina el Prosolv HD90®, existen bajas densidades aparente y consolidada.

Índice de Carr (34).

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 (34).

Este índice de igual manera se emplea para evaluar el flujo y su interpretación es la siguiente:

I.H.	Flujo
I.H. > 1.25	Pobre Fluidéz
1.25	Regular
1.18 – 1.19	Bueno
1.14	Muy bueno
1.1 – 1.09	Excelente

Valores mayores a 1.5 indica pobre fluidez (= 33%: Carr), mientras que a valores menores a 1.25 la fluidez se torna excelente (=20%: Carr). (34)

La evaluación de los índices de Hausner y Carr, permite hacer una medición del flujo de los excipientes y una medición de la capacidad de los sólidos a ser comprimidos. También son mediciones de la importancia relativa de las interacciones interparticulares. En un sólido de libre flujo, tales interacciones son generalmente insignificantes, y la densidad aparente y consolidada son de valores muy cercanos. Sin embargo, para materiales de pobre flujo, existen frecuentemente más interacciones interparticulares, observando así una marcada diferencia entre las densidades aparente y consolidada. Entonces, la fricción interna generada por dichas interacciones dentro del material sólido depende de un número de propiedades como son: tipo de material, forma de la partícula, tamaño y distribución de las partículas, superficie de la partícula, condiciones atmosféricas (temperatura y humedad), fuerzas aplicadas, y fuerzas interparticulares (cohesión, electrostáticas.) (26). Además, el Índice de Hausner ha sido relacionado con otras propiedades de los materiales sólidos, tal como, el rearrreglo de partículas, forma de la partícula, incremento del área superficial de la partícula y ángulo de reposo. (26)

Tabla 14. Estimación del Índice de Hausner e Índice de Carr.

MEZCLA	I.H.	I.C. (%)
M1	1.4925	33.0000
M2	1.4854	32.6751
M3	1.5109	33.8095
M4	1.5103	33.7820
M5	1.3595	26.4389
M6	1.4892	32.8476
M7	1.4306	30.0926
M8	1.4073	28.9377
M9	1.5562	35.7398
M10	1.5322	34.7309

Siendo así, en la tabla 14 se observa que para todas las mezclas existe un pobre flujo y pobre compresibilidad de acuerdo a Hausner y Carr. Además, se observa que los valores son muy similares para cada una de las mezclas, tanto para I.H. y el I.C., lo cual indica que aparentemente no hay relación entre la composición de las mezclas y los resultados.

- **Ángulo de Reposo.**

El ángulo de reposo es el ángulo entre la horizontal y la pendiente de un cono o pila de un material sólido. Es una medida relativa de la fricción entre las partículas del material sólido 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.

Tabla 15. Relación entre el Ángulo de Reposo y el flujo del material sólido. (34)

Ángulo de Reposo (°)	Flujo
< 25	Excelente
25 – 30	Bueno
30 – 40	Regular o Pasable
>40	Muy pobre

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

Valores bajos de ángulo de reposo, usualmente significan buenas propiedades de flujo y las partículas son usualmente de 250µm.

Tabla 16. Resultados de Ángulo de Reposo para las mezclas.

MEZCLA	Ángulo de Reposo (°) promedio	Desviación Estándar	Coefficiente De Variación (%)
M1	55.89	4.1697	7.46
M2	61.89	2.4572	3.97
M3	53.89	2.0092	3.73
M4	62.00	4.3737	7.05
M5	51.22	2.9124	5.69
M6	58.33	0.5773	0.99
M7	60.22	1.0716	1.78
M8	58.67	1.5275	2.60
M9	53.00	4.3718	8.25
M10	62.11	1.8360	2.96

En la tabla 16 se observa que el ángulo de reposo para cada una de las mezclas se encuentra a valores mayores de 50°, por lo tanto, son sólidos que posiblemente presenten fuerzas atractivas de fricción interparticulares, por ello sus pobres propiedades de flujo; debido a la presencia del Acetaminofén que probablemente impartió a las mezcla cargas electrostáticas que obstaculizaron el libre flujo, así como, por su forma y/o tamaño de partícula, su contenido de humedad ($\leq 0.5\%$) y su alto porcentaje presente en la formulación, corroborado también con los valores obtenidos de los Índices de Hausner y Carr; aún cuando el tamaño de partícula de dos de los tres diluentes-aglutinantes (Emdex® y Emcompress®) es mayor de los 200 μm .

- **Velocidad de Flujo Estático.**

La fluidez de los sólidos farmacéuticos se define como la facilidad que tienen de fluir libremente, en relación al cambio de posición de las partículas individuales formando un lecho de sólidos. Dentro de las variables que alteran el flujo de los sólidos se encuentran la porosidad interparticular, la forma y tamaño de la partícula, la humedad y la presencia de cargas electrostáticas.

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

Se observó entonces que cada una de las mezclas elaboradas no presentaron flujo a través del disco con un diámetro de 11mm.

Para encontrar la posible causa de que no presenten buenas propiedades de flujo las mezclas, se llevó a cabo la evaluación de la velocidad de flujo estático para cada uno de los diluentes-aglutinantes incluidos en las mezclas de manera individual, y como se puede observar en la tabla 17, sí existe un libre flujo; obteniendo una mayor velocidad de flujo con el Emcompress® debido a que es el más denso de los tres.

Tabla 17. Resultados de Velocidad de Flujo Estático para los diluentes-aglutinantes.

Excipiente	Veloc. de Flujo promedio másico* (g/seg.)	Desviación Estándar	Coefficiente de Variación	Veloc. de Flujo promedio volumétrico (ml/seg.)
Prosolv HD90®	3.881	0.3748	9.66	11.76
Emdex®	5.032	0.1799	3.58	11.75
Emcompress®	5.323	0.0221	0.42	13.47

* Velocidad de Flujo medida a través de un disco con un diámetro de 11mm.

Se dedujo entonces que posiblemente el Acetaminofén es el causante del pobre flujo de las mezclas, que como ya se mencionó, se debe a su bajo contenido de humedad, a su forma y tamaño de partícula y a su alto porcentaje presente en la formulación.

- **Velocidad de Flujo Dinámico.**

Las propiedades de flujo de los sólidos se determinan midiendo el tiempo (en segundos) necesarios para que cierta cantidad del material sólido pase a través de un embudo. La prueba de velocidad de flujo dinámico intenta, por medio del monitoreo del flujo a partir de vibraciones, determinar cambios durante el vaciado del material sólido en la tolva, para así prever posibles fallas en la manufactura de formas sólidas. Se dice que es una prueba que sólo es adecuada en materiales que presentan flujo libre. Por lo que, al igual que para la velocidad de flujo estático, cada una de las mezclas resultó en una fluidez nula.

Bauer-Brandl y colaboradores (30) reportaron que por su parte el Emcompress®, presenta un excelente flujo, lo que también está relacionado con su alta densidad; así, se corrobora la causa del pobre flujo de las mezclas, que se debe a la presencia del activo que impide el libre flujo.

Por último de acuerdo a algunos autores (30), debido a la amplia variedad de densidades aparentes de los materiales sólidos, la expresión de fluidez en términos de unidades de masa por tiempo, puede ser que en algunos casos no encajen las cualidades de flujo de los sólidos en relación a sus cualidades macroscópicas; por lo que proponen que las evaluaciones "volumen-fluidez", son más descriptivas al respecto (ver tabla 17), así, la velocidad de flujo volumétrica puede ser evaluada por medio del empleo de la densidad aparente y la velocidad de flujo másica de los materiales sólidos.

8.3 Evaluación Farmacotécnica de los Comprimidos.

En términos a largo plazo, un eficiente diseño experimental ahorra tiempo y permite evitar errores, por ello el formulador se enfrenta a la toma de decisiones dentro del desarrollo de un proceso y fijar el camino más racional de acuerdo a sus recursos y necesidades. Por ello, requiere que los ingredientes de la formulación diseñada cumplan con ciertas características, tales como, buena fluidez del sólido para asegurar un llenado rápido y uniforme de las matrices durante la formación de las tabletas y una alta compactabilidad para asegurar la formación de tabletas con la resistencia necesaria. La herramienta estadística empleada, por medio del paquete de software, permite agilizar la toma de decisiones y la optimización de un proceso o producto farmacéutico.

8.3.1 Prueba de Ajuste de Modelos y Gráficos de Contornos.

- **MASA**

El peso de la tableta es la cantidad de sólidos que contiene la cantidad rotulada de componente terapéutico, se espera que cada una de las tabletas obtenidas tengan un peso individual razonablemente igual medido a mano o electrónicamente como evaluación de rutina, pues como son obtenidos por interacción mecánica, se asegure que contengan la dosis declarada de activo en cada uno de los comprimidos.

Como se puede observar en el anexo 3, para esta respuesta no hay diferencias entre los datos obtenidos para cada una de las mezclas elaboradas, es por ello que no se realizó un análisis del ajuste de modelos. Cabe mencionar que algunos autores (30) indican que, al parecer, la masa de las tabletas es independiente de las propiedades de flujo, debido a que los mecanismos de llenado de una tableta son designados a una variación de masa mínima aún cuando las propiedades de flujo del material sean malas.

- **ESPESOR**

El espesor puede modificarse sin alteración del peso a causa de una diferencia en la densidad de la formulación y en la presión aplicada sobre las tabletas, así como la velocidad de compresión. La importancia del control del espesor es el de producir tabletas de aspecto idéntico, esto se refleja en la etapa de acondicionamiento de las mismas.

Tabla 18. Resultados de las tabletas para Espesor.

MEZCLA	Espesor promedio (mm)				
	1.0 Ton	1.5 Ton	2.0 Ton	pendiente	r ²
M1	5.016 (0.550)*	4.807 (0.439)	4.781 (0.507)	-0.235	0.832
M2	5.157 (0.520)	4.978 (0.432)	4.839 (0.370)	-0.318	0.995
M3	4.152 (0.577)	4.01 (0.551)	3.936 (0.551)	-0.216	0.968
M4	5.102 (0.572)	4.920 (0.371)	4.798 (0.437)	-0.304	0.987
M5	4.667 (1.213)	4.426 (0.454)	4.328 (1.146)	-0.339	0.944
M6	4.607 (0.685)	4.472 (0.523)	4.372 (0.633)	-0.235	0.993
M7	4.819 (0.688)	4.573 (0.744)	4.480 (0.434)	-0.339	0.936
M8	4.851 (0.505)	4.712 (0.676)	4.610 (0.381)	-0.241	0.992
M9	4.980 (0.464)	4.790 (0.703)	4.657 (0.517)	-0.323	0.990
M10	4.407 (0.717)	4.315 (0.458)	4.218 (0.472)	-0.189	0.999

- Los datos dentro del paréntesis indican el coeficiente de variación (%) de 30 tabletas.

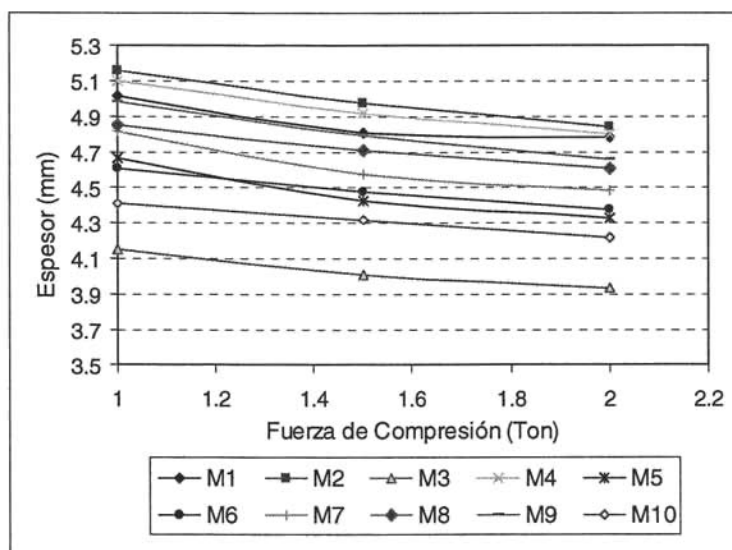


Fig. 26. Gráfico de Espesor v/s Fuerza de Compresión.

En la Fig. 26 se observa el gráfico que explica la influencia de la fuerza de compresión sobre el espesor, donde las pendientes (ver tabla 7) indican que tan compresibles son las mezclas. La mezcla 2, 4, 5, 7 y 9 presentan las pendientes más altas, indicativo de una mayor compresibilidad. En su composición se tiene una mayor proporción de Emdex® y sus mezclas con Emcompress®.

- **PERFIL DE RESISTENCIA A LA RUPTURA**

La resistencia de la tableta a la picadura o abrasión o rotura en condiciones de almacenamiento, transporte y manipulación antes de su uso, depende de su dureza. De la dureza depende también que la tableta se desintegre en un lapso establecido o que no satisfaga la especificación de disolución, que la tableta soporte la manipulación de los procesos de acondicionamiento como lo son las operaciones de cobertura, envasado o transporte. (20)

El perfil de resistencia a la ruptura o de compactabilidad es un estudio que permite realizar un análisis para determinar cuál es la fuerza de compresión óptima para una formulación desarrollada.

La compactabilidad (20) de un polvo se define como la capacidad de un polvo de ser transformado en un compacto de cierta fuerza mecánica, en otras palabras es la capacidad de un lecho de polvos para formar un compacto coherente (cohesivo). La compactabilidad depende entonces de las propiedades físicas del material, de la fuerza y del tiempo de compactación.

En la tabla 19 se observan las resistencias a la ruptura para cada una de las formulaciones, en donde, a medida en que aumenta la fuerza de compresión la resistencia a la ruptura de las tabletas también aumenta.

Tabla 19. Resultados de las tabletas para Resistencia a la Ruptura.

MEZCLA	Dureza (kp)		
	1.0 Ton	1.5 Ton	2.0 Ton
M1	18.26 (5.317)*	24.54 (5.386)	29.06 (2.129)
M2	9.68 (12.153)	12.02 (9.061)	14.08 (9.976)
M3	4.75 (6.374)	6.28 (2.349)	8.08 (3.539)
M4	13.14 (8.198)	17.31 (3.482)	21.28 (4.977)
M5	11.05 (6.097)	14.31 (4.16)	17.8 (2.803)
M6	5.97 (7.325)	7.53 (7.488)	10.04 (8.571)
M7	9.19 (4.714)	13.03 (4.446)	15.31 (6.115)
M8	14.88 (4.967)	20.82 (3.74)	24.89 (1.74)
M9	8.75 (6.264)	12.86 (7.024)	16.99 (6.504)
M10	5.9 (13.769)	8.36 (7.569)	10.55 (4.67)

* Los datos dentro del paréntesis indican el coeficiente de variación (%) de 30 tabletas.

Materiales que poseen comportamiento plástico al ser comprimidos, tal como el Prosolv HD90®, se obtendrán tabletas de alta resistencia a la ruptura, mientras que para materiales que fragmentan, tal como el Emcompress®, se obtendrán tabletas con una menor resistencia a la ruptura. Y para Emdex® que se consolida por deformación plástica se obtienen tabletas de resistencia a la ruptura en un intervalo intermedio en comparación con los otros dos excipientes.

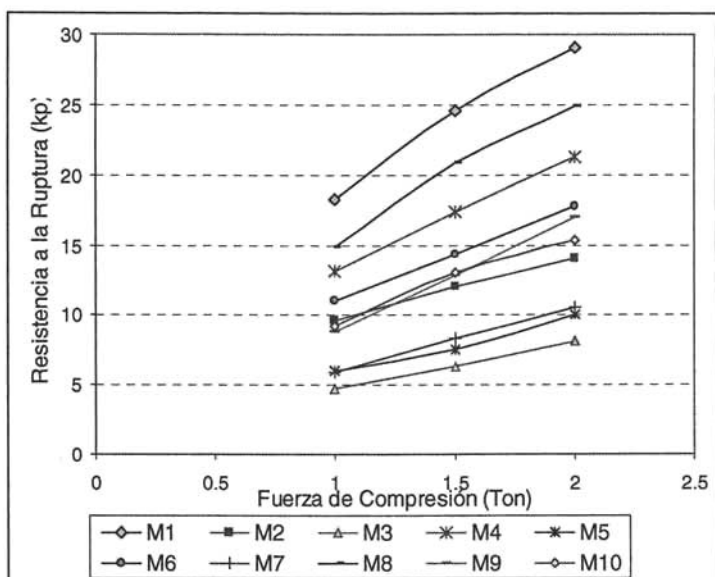


Fig. 27 Gráfico Perfil de Resistencia a la Ruptura.

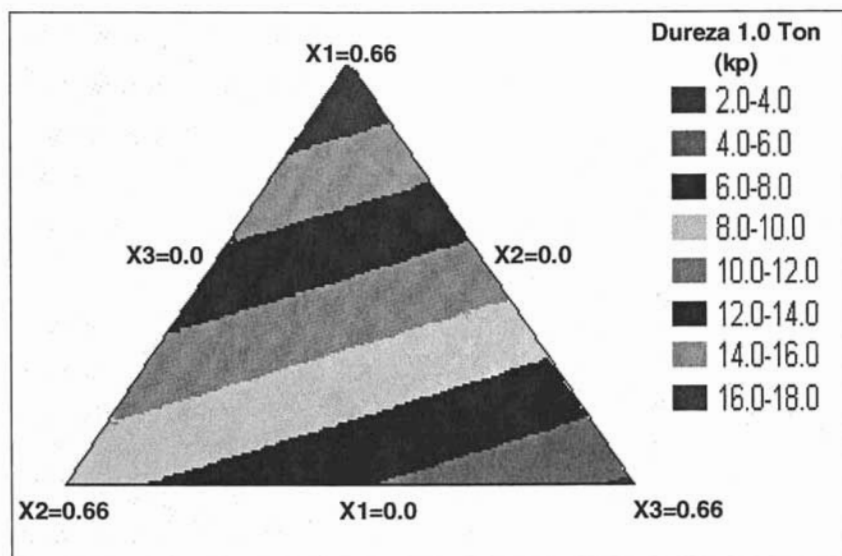
Tabla 20. Perfil de Resistencia a la Ruptura para las mezclas.

MEZCLA	pendiente (kp/ton)	Ordenada al origen (kp)	r^2
M1	10.8	7.753	0.9912
M2	4.40	5.327	0.9986
M3	3.33	1.375	0.9978
M4	8.14	5.033	0.9998
M5	6.75	4.262	0.9996
M6	4.07	1.742	0.9821
M7	6.12	3.330	0.9788
M8	10.01	5.182	0.9885
M9	8.24	0.507	0.9999
M10	4.65	1.295	0.9989

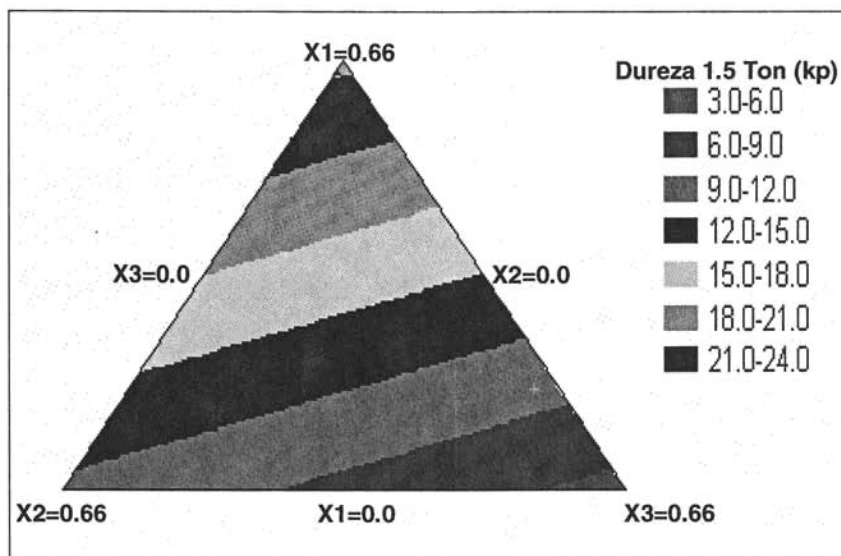
En la Fig. 27 y en la tabla 20 se observan las pendientes obtenidas para cada formulación, en donde a mayor sea el valor de la pendiente mayor será la capacidad de la formulación para ser compactada, es decir, que será más fácil que se llegue a formar un compacto coherente.

Siendo así, para las formulaciones 1, 8, 4 y 9 presentan una mayor pendiente indicativo de su facilidad de transformarse en compactos coherentes, en su composición hay mayores proporciones de Prosolv HD90® y sus mezclas con Emdex®; por otro lado, para las mezclas restantes, les es más difícil esta capacidad de transformación.

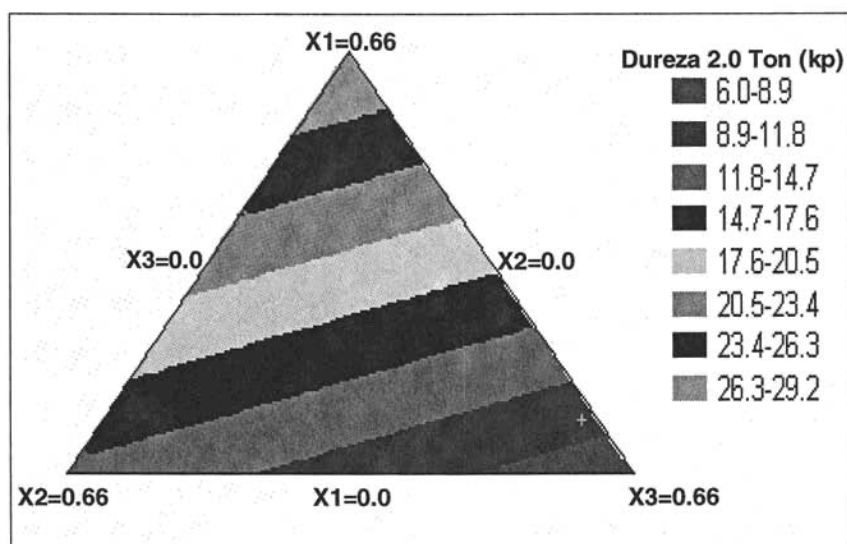
En la Fig. 28 se observa que para las tres fuerzas de compresión la región donde se encuentra el máximo valor de resistencia a la ruptura es la zona con formulaciones en donde predomina el Prosolv HD90® por su propiedad de compactarse por deformación plástica, le siguen las formulaciones que contienen Emdex® y por último las formulaciones que contienen Emcompress®. Los datos obtenidos se ajustaron a un modelo lineal a las tres fuerzas de compresión.



a) Gráfico de Contorno para Dureza a 1.0 Ton.



b) Gráfico de Contorno para Dureza a 1.5 Ton.



c) Gráfico de Contorno para Dureza a 2.0 Ton.

Fig. 28 Gráficos de Contorno para DUREZA a una fuerza de compresión de a) 1.0 Ton, b) 1.5 Ton y c) 2.0 Ton.

Gracias al paquete estadístico Stat Graphics es posible evaluar las proporciones sugeridas de cada diluyente-aglutinante para obtener un rango óptimo de resistencia a la ruptura bajo una cierta fuerza de compresión requerida.

Tabla 21. Proporciones de los Diluyentes-aglutinantes para obtener una Resistencia a la Ruptura Óptima de 8 – 10 kp.

Diluyente-Aglutinante	Proporciones en (%)		
	1.0 Ton	1.5 Ton	2.0 Ton
Prosolv HD90®	28.18	15.69	8.58
Emdex®	2.77	2.86	1.86
Emcompress®	35.04	47.45	55.56

- **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 empaque, manipulación y transporte.

Generalmente se expresa en porcentaje e indica la resistencia de los comprimidos a la fricción.

La friabilidad es una evaluación de las tabletas, para conocer que tanto se fracturan o se dañan durante su manipulación. Una pérdida menor al 0.8% se considera satisfactoria (31). En la tabla 22 se muestran los resultados obtenidos.

Tabla 22. Resultados de las tabletas para Friabilidad a 1Ton.

MEZCLA	Friabilidad (%)
M1	0.150
M2	1.738
M3	2.143
M4	0.501
M5	0.598
M6	1.446
M7	0.768
M8	0.267
M9	0.779
M10	1.040

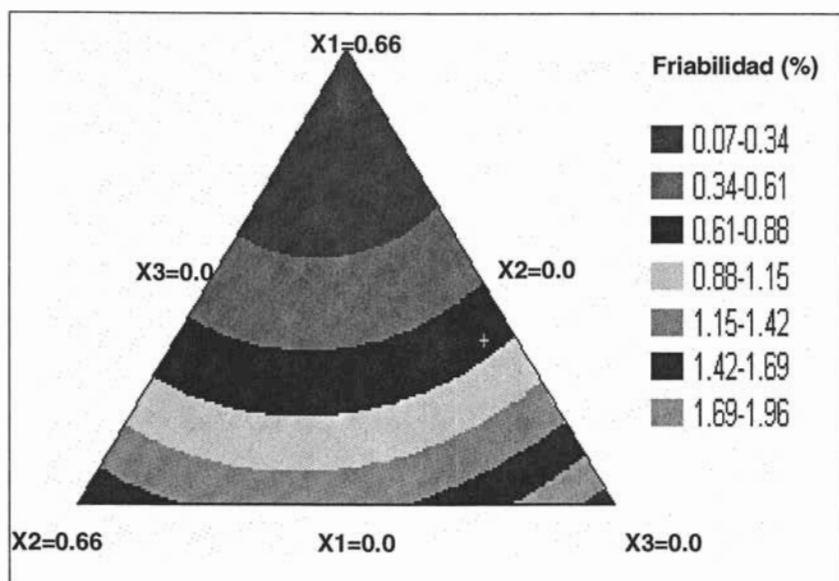


Fig. 29 Gráfico de Contornos para FRIABILIDAD.

En la Fig. 29 se observa que el valor máximo de friabilidad se dirige hacia la zona en que las formulaciones contienen mayor cantidad de Emcompress® y/o Emdex®, y que el valor mínimo de friabilidad lo presentan las formulaciones que contienen Prosolv HD90®. Los datos de friabilidad obtenidos se ajustan a un modelo cuadrático.

Tabla 23. Proporciones de los Diluentes-aglutinantes para una Friabilidad de 0.8%.

Diluyente-Aglutinante	Proporciones en (%)
	1.0 Ton
Prosolv HD90®	23.87
Emdex®	4.21
Emcompress®	37.92

En la tabla 23 se observan las proporciones de cada diluyente-aglutinante para obtener una friabilidad del 0.8% como máximo, las tabletas deben cumplir con un valor menor o igual a este porcentaje para que se consideren como aptas para soportar un tratamiento de acondicionamiento. Sin embargo, cabe mencionar, que es un conjunto de mezclas las que cumplen con este requerimiento y no solo una de ellas.

• TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN

La desintegración del comprimido es el proceso por el cual se disgrega en unidades menores cuando se pone en contacto con el agua. El tiempo de desintegración se define como el tiempo necesario para que las tabletas se desintegren y el fármaco quede en disolución. En la tabla 24 se pueden observar los resultados obtenidos.

Tabla 24. Resultados de las tabletas para Tiempo de Desintegración a 1.0 Ton.

MEZCLA	T. de Desintegración (seg.)	Rango (seg.)	Desviación Estándar	Coefficiente de Variación (%)
M1	10.0	9 – 11	0.894	8.944
M2	28.6	20 – 38	6.465	22.606
M3	5.22	4 – 5	0.325	6.242
M4	27.33	18 – 34	5.573	20.392
M5	5.67	5 – 6	0.516	9.113
M6	18.67	16 – 24	3.502	18.763
M7	17.0	14 – 20	2.097	12.339
M8	16.0	15 – 17	0.632	3.953
M9	21.69	18 – 22	2.691	12.407
M10	8.50	8 – 9	0.547	6.444

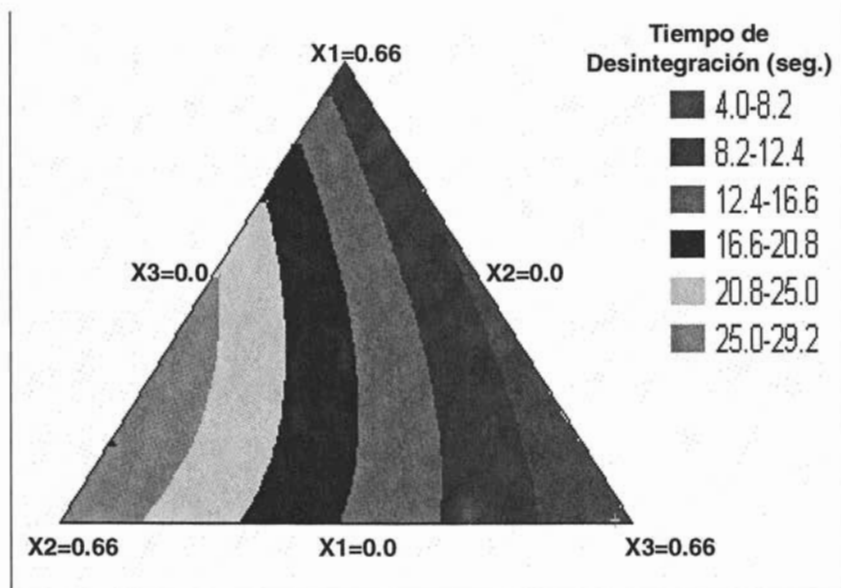


Fig. 30 Gráfico de Contornos para TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN.

En la Fig. 30 se observa que los tiempos más cortos de desintegración se dirigen hacia la zona de las formulaciones que contienen Emcompress® y Prosolv HD90®, por otro lado los tiempos ligeramente más largos los presentan las mezclas que contienen Emdex® y Prosolv HD90®; sin embargo, las diferencias en los tiempos son relativamente pocas entre cada una de las mezclas, ya que como máximo se obtuvieron tiempos de 30 segundos, que es por lo general un tiempo corto de desintegración para las tabletas, lo cual es muy aceptable. Los datos obtenidos para esta respuesta se ajustan a un modelo cuadrático.

- **PERFIL DE DISOLUCIÓN**

Esta prueba se basa en la determinación cuantitativa del principio activo que se encuentra en disolución, después de un tiempo de agitación de la forma farmacéutica en un medio de disolución adecuado. Un perfil de disolución está definido como la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones de experimentación controladas, a partir de una determinada forma farmacéutica.

Los factores que determinan la velocidad de disolución son aquellos que dependen del sistema como son: el medio de disolución, la temperatura del medio, los recipientes de disolución, el sistema de agitación; y factores asociados al proceso tecnológico, como: el tamaño de partícula de los polvos, la fuerza de compresión, y el método de fabricación de la forma farmacéutica.

Se utilizó una curva de calibración por duplicado para determinar la concentración en μg de Acetaminofén a cada tiempo de muestreo en el Espectrofotómetro Cary Varian a una longitud de onda de 243nm que se muestra en el anexo 3 y los valores de las absorbancias obtenidas se pueden observar en la tabla 30. La variación de los datos de las Absorbancias obtenidas en la curva de calibración para Acetaminofén estándar fue no significativa, es decir que no hay diferencias importantes entre los datos, de acuerdo al análisis de residuales realizado por medio de la herramienta estadística Stat Graphics, el gráfico de dicho análisis se puede observar en el anexo 3. El análisis de regresión indica que los datos se ajustan a un modelo lineal para describir la relación entre la absorbancia y la concentración, los datos de pendiente e intercepto se muestran también en el anexo 3.

Los valores obtenidos en cantidad de $\mu\text{cg/ml}$ de activo a cada tiempo de muestreo se transformaron a porcentaje de activo liberado a partir de una interpolación en la curva de calibración elaborada y entonces se construyó el gráfico del perfil de disolución que se muestra en la Fig. 31.

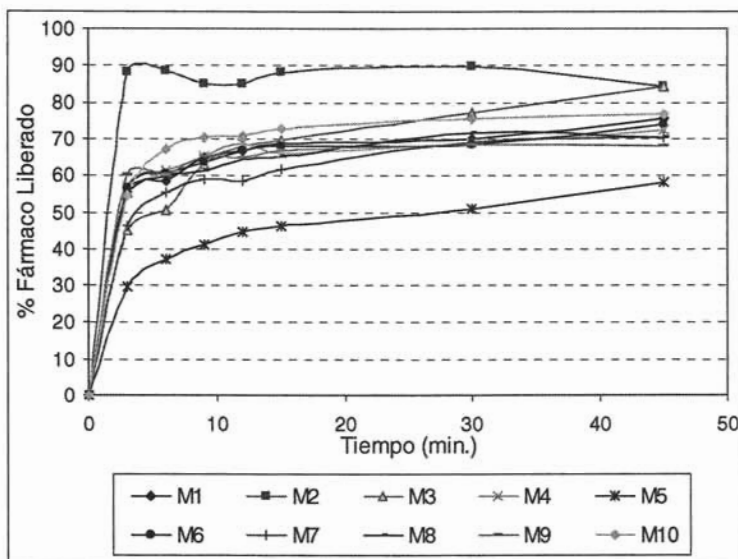


Fig. 31. Perfil de Disolución para las Formulaciones.

En anexo 3 se pueden observar los porcentajes de Acetaminofén liberados a los tiempos ya establecidos en el procedimiento experimental. La monografía del Acetaminofén en tabletas indica que en un tiempo de 30 minutos debe existir en solución al menos el 80% de activo liberado, sin embargo, sólo la formulación 2 que contiene Emdex® cumple con esta especificación. Esto se puede deber a que el Emdex® por poseer un tamaño de partícula relativamente grande es más permeable la capa de polvos a los líquidos y por ello hay una mejor solubilidad y liberación del activo.

Por lo anterior, la composición de la formulación posiblemente no sea adecuada para cumplir con el porcentaje de liberación del Acetaminofén en polvo requerido. Probablemente la elección de estos tres diluentes-aglutinantes no sea la correcta o se requiere del empleo de Acetaminofén que sea previamente tratado, como lo es el granulado (Acetaminofén DC). Aún así, se realizó el análisis de ajuste de modelos matemáticos, en donde, el modelo cúbico especial se ajustó a los datos obtenidos. (Ver Fig. 32).

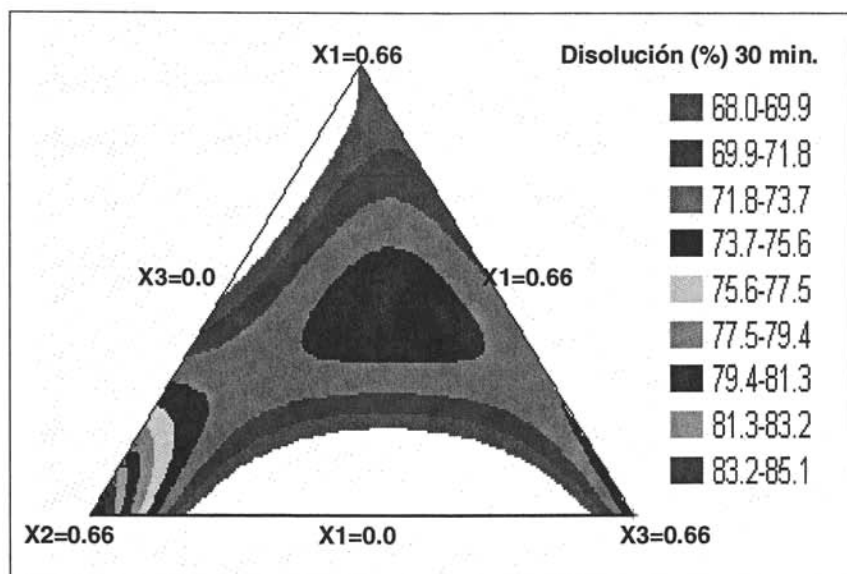


Fig. 32 Gráfico de Contornos para DISOLUCIÓN (30min) a 1.0 Ton.

8.3.2 OPTIMIZACIÓN

Optimizar un experimento de mezclas es hacer que sea tan efectivo o funcional como sea posible. Para ello se busca encontrar un conjunto de mezclas de la formulación que cumplan con los siguientes requisitos: resistencia a la ruptura (8 – 10 kp), porcentaje de friabilidad ($\leq 0.8\%$), tiempo de desintegración (≤ 30 seg.) y perfil de disolución ($\geq 80\%$ de fármaco disuelto en 30 min.), además, que las mezclas posean características reológicas adecuadas (libre flujo).

En la optimización de la formulación de Acetaminofén en tabletas, no se logró identificar una zona del diagrama ternario en el que una o varias mezclas reúnan todas las características requeridas para considerarlas como óptimas, en el inciso a) y b) no cumplen con la especificación del perfil de disolución y en el inciso c) no cumple con la especificación de friabilidad (ver Fig. 36). Es posible que en la formulación propuesta del inciso c) se mejore el valor de la friabilidad aumentando la fuerza de compresión, pero sin comprometer a la disolución. Sin embargo, mediante la aplicación del diseño experimental estadístico (Simplex Centroide) se proponen las siguientes proporciones de diluentes aglutinantes para la formulación de Acetaminofén en tabletas:

a) Prosolv HD90[®] (0.22), Emdex[®] (0.22) y Emcompress[®] (0.22)

Espesor: 4.8 – 4.9 mm.

Resistencia a la Ruptura: 9 – 10 kp.

Friabilidad: 0.7 – 0.8%.

% Activo liberado en 30min. : 75.4%.

b) Prosolv HD90[®] (0.11), Emdex[®] (0.44), Emcompress[®] (0.11)

Espesor: 4.9 – 5.0 mm.

Resistencia a la Ruptura: 8 – 9 kp.

Friabilidad: 0.7 – 0.8%.

% Activo liberado en 30min. : 68.2%.

c) Emdex[®] (0.66)

Espesor: 5.0 – 5.1 mm.

Resistencia a la Ruptura: 9 – 10 kp.

Friabilidad: 1.7 – 1.8%.

% Activo liberado en 30min. : 89.8%.

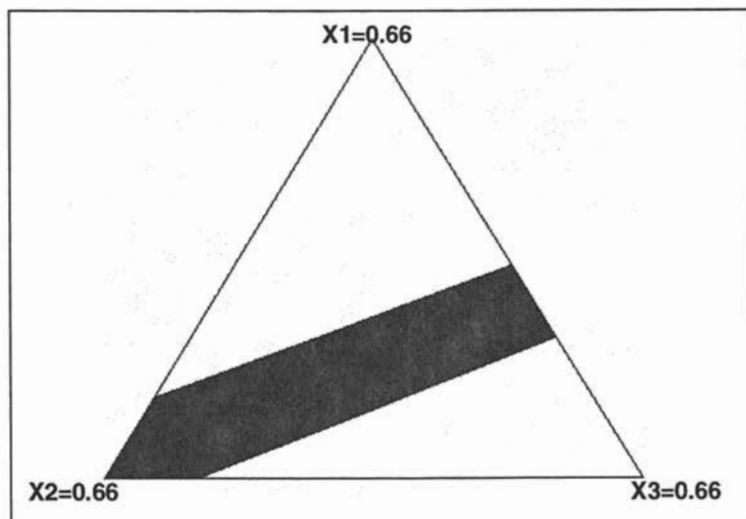


Fig. 33. Optimización de la Resistencia a la Ruptura (8 – 10 kp).

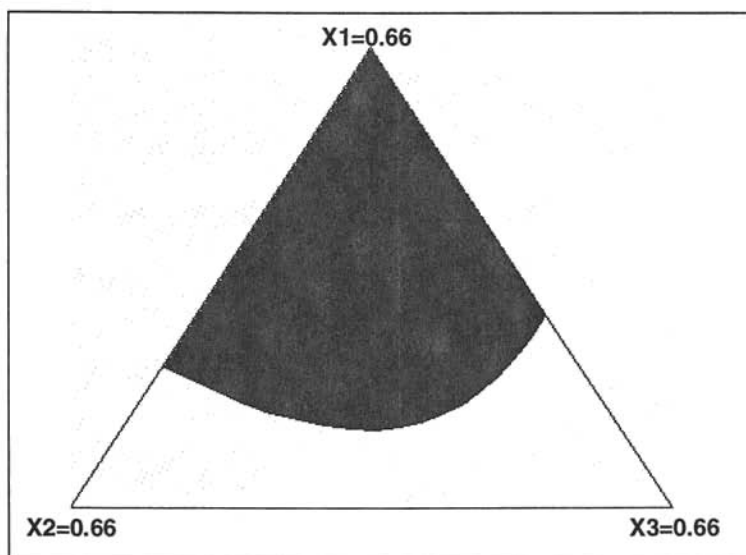


Fig. 34. Optimización de la Friabilidad ($\leq 0.8\%$).

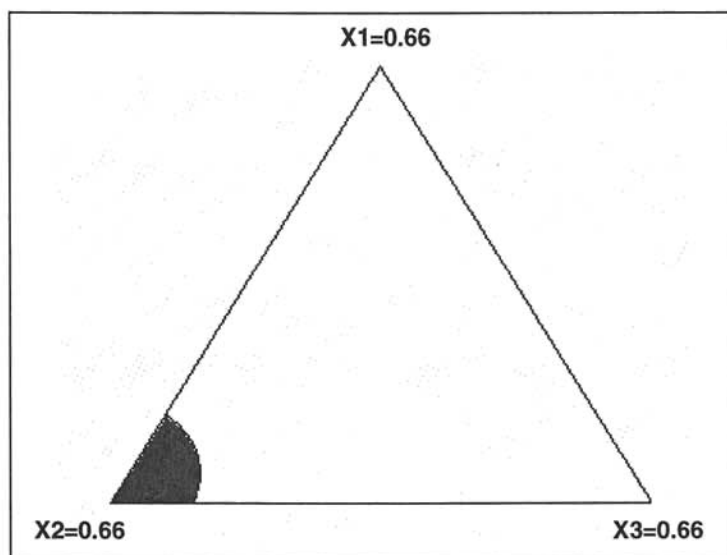


Fig. 35. Optimización de la Disolución ($\geq 80\%$ de fármaco liberado en 30 min.).

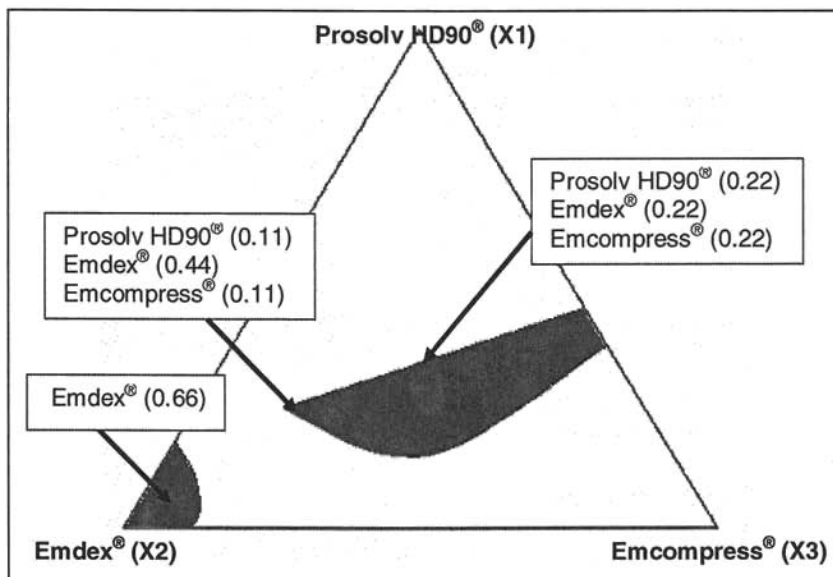


Fig. 36. Optimización de la Formulación de Acetaminofén en tabletas.

CONCLUSIONS

10. CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos en el presente trabajo experimental se concluye lo siguiente:

- Los tres diluentes-aglutinantes resultaron ser diferentes en cuanto a su morfología, tamaño y textura de las partículas y en cuanto a su contenido de Humedad se tiene lo siguiente: Emdex[®] > Prosolv HD90[®] > Emcompress[®].
- Se caracterizó la funcionalidad reológica de cada una de las mezclas de la formulación, resultando en un flujo nulo.
- En cuanto al Perfil de Resistencia a la Ruptura establecida por la compactabilidad se tiene lo siguiente: Prosolv HD90[®] > Emdex[®] > Emcompress[®].
- El tiempo de Desintegración es aceptable para todas las mezclas de la formulación.
- Las tabletas con mejores propiedades de disolución se logran sólo con la mezcla que contiene en su composición el 66% de Emdex[®] del total de la formulación, debido en parte, a su solubilidad en medios acuosos.
- Se presentó mayor desgaste en tabletas que en su composición contenían mayor cantidad de Emcompress.
- Se llevó a cabo la optimización de la formulación, en donde, las mezclas Prosolv HD90[®] (0.22), Emdex[®] (0.22), Emcompress[®] (0.22) y Prosolv HD90[®] (0.11), Emdex[®] (0.44), Emcompress[®] (0.11), cumplen con las evaluaciones de Resistencia a la Ruptura, Friabilidad y tiempo de Desintegración, pero no cumplen con el porcentaje de ingrediente activo liberado. Y la mezcla Emdex[®] (0.66) cumple con las evaluaciones de Resistencia a la Ruptura, tiempo de Desintegración y Perfil de Disolución, pero no con el porcentaje de Friabilidad, para ésta se propone un aumento de la fuerza de compresión sin llegar a comprometer a la disolución. Se recomienda un estudio posterior más profundo, que logre alcanzar una completa optimización.

ANEXOS

ANEXO 1: DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA

TABLA 25. Distribución de Tamaño de Partícula de ProsolvHD90®

No. malla	Diámetro μm	Corte de Malla (di)	Peso Reten. (Pcti) (g)	% Reten.	% Acumul.	(Indi)(%reten)
18	1000	0	0	0	0	0
20	850	625	0	0	0	0
30	588.83	719.41	0.035	0.12	0.12	0.743434
40	420	504.41	0.141	0.47	0.59	2.947663
50	300	360	0.19533	0.66	1.25	3.862138
60	250	275	0.4	1.34	2.59	7.547059
70	215	232.5	0.61133	2.05	6.64	11.189607
80	180	197.5	1.131	3.80	8.44	20.085140
100	150	165	4.16733	14.0	22.44	71.476798
200	75	112.5	11.5417	38.77	61.21	183.110484
325	45	60	6.455	21.68	82.9	88.779290
Base	0	0	5.0917	17.10	100.0	0
Total			29.7693	100.0		389.771613

TABLA 26. Distribución de Tamaño de Partícula de Emdex®

No. malla	Diámetro μm	Corte de Malla (di)	Peso retenido (Pcti) (g)	% Retenido	% Acumulado
18	1000	0	0.004	0.0132	0.0132
20	850	625	0.071	0.2332	0.2464
30	588.83	719.41	0.246	0.8117	1.0581
40	420	504.41	2.426	8.0049	9.0630
50	300	360	5.167	17.0481	26.111
60	250	275	5.349	17.6498	43.7609
70	215	232.5	3.476	11.4695	55.2305
80	180	197.5	4.690	15.4764	70.7069
100	150	165	4.511	14.8836	85.5905
200	75	112.5	4.168	13.7518	99.3423
325	45	60	0.194	0.6412	99.9835
Base	0	0	0.005	0.0165	100.0
Total			30.3063	100.0	

TABLA 27. Distribución de Tamaño de Partícula de Emcompress®

No. malla	Diámetro μm	Corte De Malla (di)	Peso Retenido (Pcti) (g)	% Retenido	% Acumulado
18	1000	0	0	0	0
20	850	625	0.00667	0.02224	0.02224
30	588.8	719.4	0.02366	0.07896	0.10121
40	420	504.4	0.201	0.67064	0.77185
50	300	360	0.773	2.57913	3.35098
60	250	275	8.61133	28.7319	32.0828
70	215	232.5	6.561	21.8791	53.9738
80	180	197.5	4.948	16.5091	70.4829
100	150	165	4.481	14.9509	85.4338
200	75	112.5	3.556	11.8647	97.2985
325	45	60	0.7153	2.38672	99.685
Base	0	0	0.0943	0.31474	100.0
Total			29.9713	100.0	

ANEXO 2: CINÉTICA DE CONSOLIDACIÓN

No. De Golpes	Mezclas (Volumen ml)				
	1	2	3	4	5
0	100	84,67	70.0	96,67	69,33
5	95,67	81.0	67,33	92,33	65,67
10	91,33	76,33	63,33	88.0	61,33
20	86,33	71,67	59.0	83,33	58.0
30	80,67	67,67	55,67	78,33	55.0
50	74,67	63.0	50,67	73.0	52,67
100	68,67	59.0	47,33	66,33	52.0
200	67,67	57,67	46,33	65.0	52.0
500	67.0	57.0	46,33	64.0	51.0

No. De Golpes	Mezclas (Volumen ml)				
	6	7	8	9	10
0	91,33	72.0	91.0	87,67	87,33
5	87,67	67.0	86.0	82.0	82,67
10	83.0	62,67	80,67	78.0	78,67
20	77,33	59.0	76,67	73.0	73,33
30	72,33	55.0	72.0	69.0	69,33
50	66,33	52,33	67,67	64.0	65.0
100	63.0	51,67	66.0	59.0	59,67
200	61,67	51,33	65,33	57,33	57.0
500	61,33	50,33	64,67	56,33	57.0

Por Ecuación de Kawakita.

No. De Golpes	Mezcla 1		
	Volumen (ml)	$C = V_0 - VN/V_0$	N / C
0	100	0	0
5	95,667	0,04333	115,3934918
10	91,333	0,08667	115,3801777
20	86,333	0,13667	146,3378942
30	80,667	0,19333	155,1750892
50	74,667	0,25333	197,371018
100	68,667	0,31333	319,1523314
200	67,667	0,32333	618,563078
500	67	0,33	1515,151515

No. De Golpes	Mezcla 2		
	Volumen (ml)	$C = V_0 - VN/V_0$	N / C
0	84,667	0	0
5	81	0,043310853	115,444505
10	76,333	0,098432683	101,5922726
20	71,667	0,153542703	130,2569231
30	67,667	0,200786611	149,4123529
50	63	0,255908441	195,3823787
100	59	0,30315235	329,8671446
200	57,667	0,318896382	627,162963
500	57	0,326774304	1530,108071

No. De Golpes	Mezcla 3		
	Volumen (ml)	$C = V_0 - VN/V_0$	N / C
0	70	0	0
5	67,333	0,0381	131,2335958
10	63,333	0,095242857	104,9947503
20	59	0,157142857	127,2727273
30	55,667	0,204757143	146,5150352
50	50,667	0,276185714	181,0376041
100	47,333	0,323814286	308,818988
200	46,333	0,3381	591,5409642
500	46,333	0,3381	1478,852411

No. De Golpes	Mezcla 4		
	Volumen (ml)	$C = V_o - VN/V_o$	N / C
0	96,667	0	0
5	92,333	0,044834328	111,521689
10	88	0,089658312	111,5345564
20	83,333	0,137937455	144,9932503
30	78,333	0,189661415	158,1766118
50	73	0,24483019	204,22318
100	66,333	0,313798918	318,6754137
200	65	0,327588526	610,5219945
500	64	0,337933317	1479,581841

No. De Golpes	Mezcla 5		
	Volumen (ml)	$C = V_o - VN/V_o$	N / C
0	69,333	0	0
5	65,667	0,052875254	94,56219313
10	61,333	0,11538517	86,66625
20	58	0,163457517	122,3559516
30	55	0,206726955	145,1189563
50	52,667	0,240376156	208,0073203
100	52	0,249996394	400,0057693
200	52	0,249996394	800,0115387
500	51	0,26441954	1890,934381

No. De Golpes	Mezcla 6		
	Volumen (ml)	$C = V_o - VN/V_o$	N / C
0	91,333	0	0
5	87,667	0,040138833	124,5676487
10	83	0,091237559	109,6039842
20	77,333	0,153285231	130,4757143
30	72,333	0,208029956	144,21
50	66,333	0,273723627	182,666
100	63	0,310216461	322,3555571
200	61,667	0,324811404	615,7419268
500	61,333	0,328468352	1522,216667

No. De Golpes	Mezcla 7		
	Volumen (ml)	$C = V_o - VN/V_o$	N / C
0	72	0	0
5	67	0,069444444	72
10	62,667	0,129625	77,14561234
20	59	0,180555556	110,7692308
30	55	0,236111111	127,0588235
50	52,333	0,273152778	183,047745
100	51,667	0,282402778	354,1041656
200	51,333	0,287041667	696,7629554
500	50,333	0,300930556	1661,5129

No. De Golpes	Mezcla 8		
	Volumen (ml)	$C = V_o - VN/V_o$	N / C
0	91	0	0
5	86	0,054945055	91
10	80,667	0,113549451	88,06735701
20	76,667	0,157505495	126,9796972
30	72	0,208791209	143,6842105
50	67,667	0,256406593	195,0027858
100	66	0,274725275	364
200	65,333	0,282054945	709,0817002
500	64,667	0,289373626	1727,869973

No. De Golpes	Mezcla 9		
	Volumen (ml)	$C = V_o - VN/V_o$	N / C
0	87,667	0	0
5	82	0,06464234	77,34868537
10	78	0,110269543	90,68687287
20	73	0,167303546	119,5431922
30	69	0,212930749	140,8908769
50	64	0,269964753	185,2093632
100	59	0,326998757	305,8115603
200	57,333	0,346013893	578,0114723
500	56,333	0,357420694	1398,911725

No. De Golpes	Mezcla 10		
	Volumen (ml)	$C = V_0 - VN/V_0$	N / C
0	87,333	0	0
5	82,667	0,053427685	93,58444063
10	78,667	0,099229386	100,7765982
20	73,333	0,160305955	124,7614286
30	69,333	0,206107657	145,555
50	65	0,25572235	195,5245601
100	59,667	0,316787469	315,6690523
200	57	0,347325753	575,8283058
500	57	0,347325753	1439,570765

ANEXO 3: MASA PROMEDIO DE LAS TABLETAS.

TABLA. 28. Resultados de las tabletas para Masa a 1.0 Ton.

MEZCLA	Masa promedio (mg)	Desviación Estándar	Coefficiente de Variación (%)
M1	599.1	2.4626E-3	0.231
M2	592.3	1.9885E-3	0.336
M3	595.8	1.6257E-3	0.273
M4	598.7	1.6640E-3	0.278
M5	599.9	1.4832E-3	0.247
M6	595.8	1.6626E-3	0.279
M7	598.5	1.4563E-3	0.243
M8	598.5	1.3834E-3	0.231
M9	597.7	1.6468E-3	0.275
M10	597.0	1.5537E-3	0.260

ANEXO 4: ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE RESPUESTAS.

- Resumen de Análisis Estadístico para DENSIDAD APARENTE.

Modelo completo estimado para Densidad Aparente.

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Mean	3.53215	1	3.53215		
Linear	0.0629756	2	0.0314878	27.38	0.0005
Quadratic	0.00400697	3	0.00133566	1.32	0.3842
Special Cubic	0.00011038	1	0.00011038	0.08	0.7906
Error	0.00393213	3	0.00131071		
Total	3.60318	10			

Resultados de los Modelos Completos.

Model	SE	R-Squared	Adj. R-Squared
Linear	0.0339106	88.67	85.43
Quadratic	0.0317904	94.31	87.19
Special Cubic	0.0362037	94.46	83.39

ANOVA para DENSIDAD APARENTE.

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Linear Model	0.0629756	2	0.0314878	27.38	0.0005
Total error	0.00804948	7	0.00114993		
Total (corr.)	0.0710251	9			

$$r^2 = 88.6667\%$$

$$r^2 \text{ (adjusted for d.f.)} = 85.4286\%$$

$$\text{Standard Error of Est.} = 0.0339106$$

$$\text{Mean absolute error} = 0.0245593$$

Ecuación del Modelo Lineal Ajustado.

$$DA = 0.446163 \cdot \text{prosolv HD90} + 0.601097 \cdot \text{emdex} + 0.735697 \cdot \text{emcompress.}$$

Ajuste de los resultados del Modelo Lineal.

Parameter	Estimate	Estandar Error	T Statistic	P-Value
A:Prosolv HD90	0.446163	0.0250214		
B:Emdex	0.601097	0.0250214		
C:Emcompress	0.735697	0.0250214		

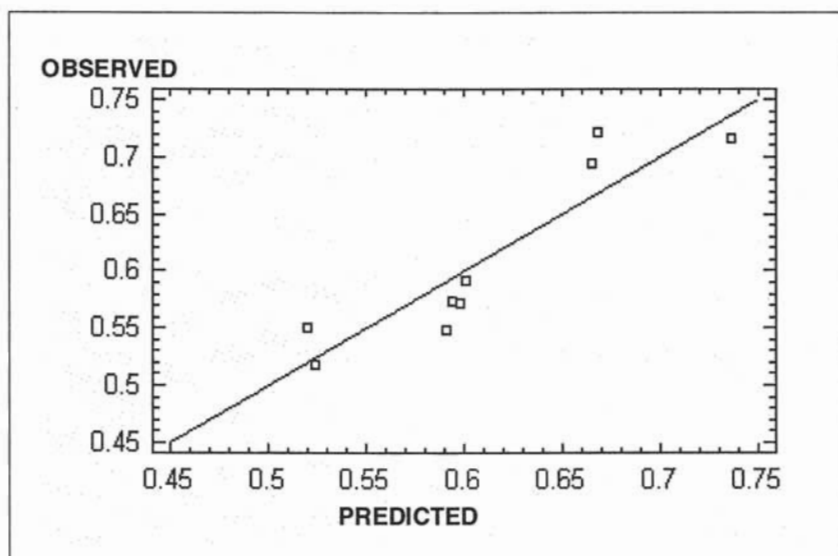


Fig.37. Gráfico de Residuales para DENSIDAD APARENTE.

• **Resumen de Análisis Estadístico para DENSIDAD CONSOLIDADA.**

Modelo completo estimado para Densidad Consolidada.

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Mean	7.67325	1	7.67325		
Linear	0.124778	2	0.0623889	118.81	0.0000
Quadratic	0.00235795	3	0.000785984	2.39	0.2099
Special Cubic	0.000764396	1	0.000764396	4.14	0.1346
Error	0.00055342	3	0.000184473		
Total	7.8017	10			

Resultados de los Modelos Completos.

Model	SE	R-Squared	Adj. R-Squared
Linear	0.0229153	97.14	96.32
Quadratic	0.0181509	98.97	97.69
Special Cubic	0.0135821	99.57	98.71

ANOVA para DENSIDAD CONSOLIDADA.

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Lineal Model	0.124778	2	0.0623889	118.81	0.0000
Total error	0.00367577	7	0.00052511		
Total (corr.)	0.128454	9			

$r^2 = 97.1384\%$

r^2 (adjusted for d.f.) = 96.3209%

Standard Error of Est. = 0.0229153

Mean absolute error = 0.012833

Ecuación del Modelo Lineal Ajustado.

DC = 0.665332*prosolv HD90 + 0.890097*emdex + 1.07248*emcompress

Ajuste de los resultados del Modelo Lineal.

Parameter	Estimate	Estandard Error	T Statistic	P-Value
A:Prosolv HD90	0.665332	0.0169084		
B:Emdex	0.890097	0.0169084		
C:Emcompress	1.07248	0.0169084		

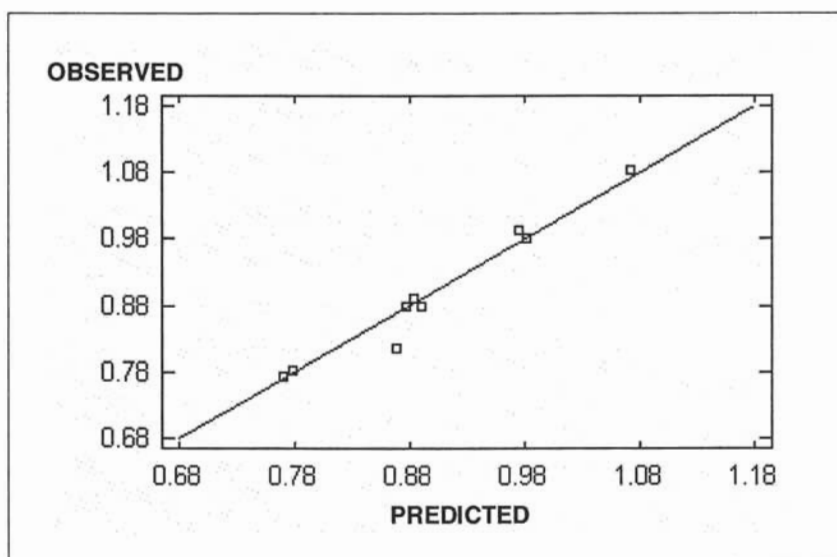


Fig. 38. Gráfico de Residuales para DENSIDAD CONSOLIDADA.

- **Resumen de Análisis para MASA a una fuerza de Compresión de 1.0 Ton.**

Modelo completo estimado para Masa.

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Mean	3.56808 E6	1	3.56808 E6		
Linear	28.8523	2	14.4262	6.49	0.0255
Quadratic	11.6418	3	3.8806	3.95	0.1088
Special Cubic	0.20595	1	0.20595	0.17	0.7111
Error	3.72293	3	1.24098		
Total	3.56812 E6	10			

Resultados de los Modelos Completos.

Model	SE	R-Squared	Adj. R-Squared
Linear	1.49144	64.95	54.93
Quadratic	0.991071	91.16	80.10
Special Cubic	1.11399	91.62	74.86

ANOVA para MASA.

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Quadratic Model	38.3242	4	9.58105	7.85	0.0220
Total error	6.09886	5	1.21977		
Total (corr.)	44.423	9			

$r^2 = 86.271\%$
 r^2 (adjusted for d.f.) = 75.2877%
 Standard Error of Est. = 1.10443
 Mean absolute error = 0.666871

Optimización para MASA.

Goal: maintain masa at 600.0

Optimum value = 599.608

Factor	Low	High	Optimum
Prosolv HD90	0.0	0.66	0.431015
Emdex	0.0	0.66	2.42991E-7
Emcompress	0.0	0.66	0.228985

Ecuación del Modelo Cuadrático Ajustado.

$MASA = 598.73 \cdot \text{prosolv HD90} + 593.423 \cdot \text{emdex} + 596.353 \cdot \text{emcompress} +$
 $11.3076 \cdot \text{prosolv HD90} \cdot \text{emdex} + 7.76761 \cdot \text{prosolv HD90} \cdot \text{emcompress}$

Ajuste de los resultados del Modelo Cuadrático.

Parameter	Estimate	Estandard Error	T Statistic	P-Value
A:Prosolv HD90	598.73	1.06359		
B:Emdex	593.423	0.94864		
C:Emcompress	596.353	0.94864		
AB	11.3076	4.90905	2.30342	0.0695
AC	7.76761	4.90905	1.5823	0.1744

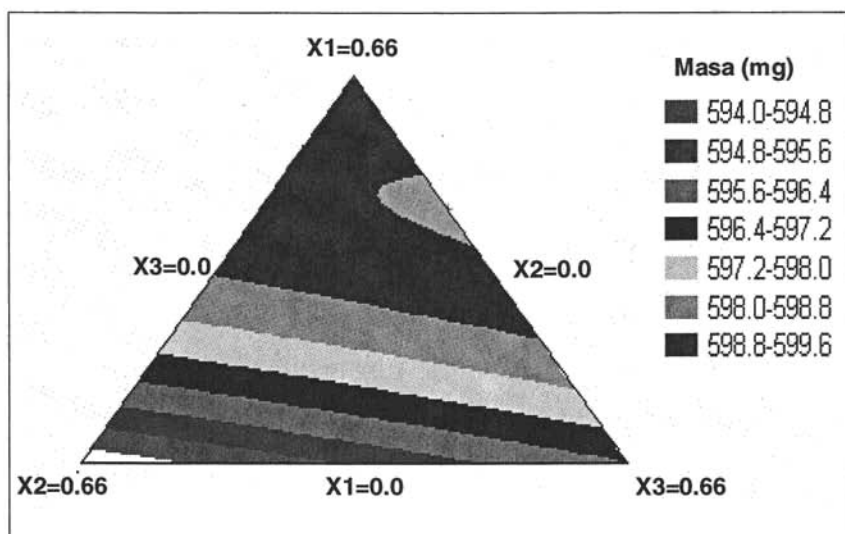


Fig. 39. Gráfico de Contornos para MASA.

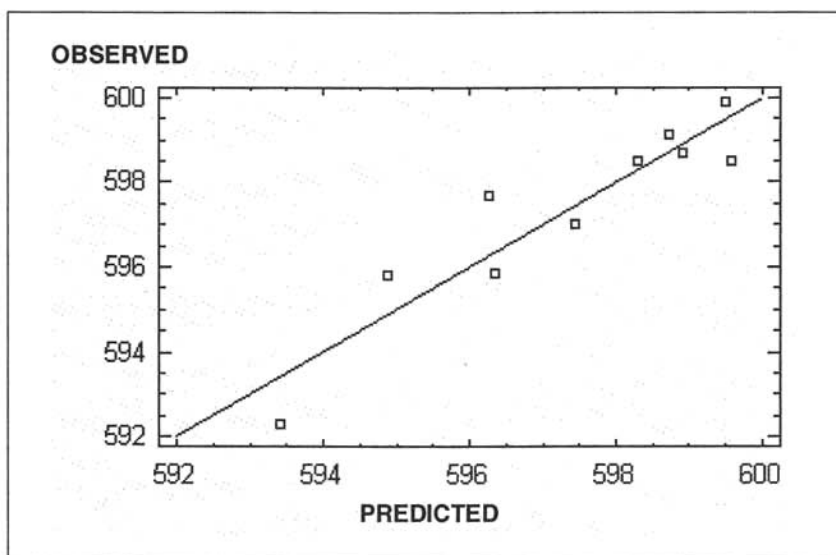


Fig. 40. Gráfico de Residuales para MASA.

- **Resumen de Análisis para ESPESOR a una fuerza de Compresión de 1.0 Ton.**

Modelo completo estimado para Espesor.

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Mean	228.083	1	228.083		
Linear	0.908023	2	0.454011	197.61	0.0000
Quadratic	0.00566224	3	0.00188741	0.72	0.5881
Special Cubic	0.000102	1	0.000102	0.03	0.8742
Error	0.0103184	3	0.00343945		
Total	229.007	10			

Resultados de los Modelos Completos.

Model	SE	R-Squared	Adj. R-Squared
Linear	0.0479324	98.26	97.76
Quadratic	0.0510401	98.87	97.46
Special Cubil	0.0586469	98.88	96.65

ANOVA para ESPESOR.

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Linear Model	0.908023	2	0.454012	197.61	0.0000
Total error	0.0160826	7	0.00229751		
Total (corr.)	0.924106	9			

$r^2 = 98.2597\%$

r^2 (adjusted for d.f.) = 97.7624%

Standard Error of Est. = 0.0479324

Mean absolute error = 0.03274

Optimización para ESPESOR.

Goal: maintain espesor at 5.0mm

Optimum value = 5.0mm.

Factor	Low	High	Optimum
Prosolv HD90	0.0	0.66	0.633278
Emdex	0.0	0.66	0.00187618
Emcompress	0.0	0.66	0.0248453

Ecuación del Modelo Lineal Ajustado.

ESPESOR = 5.03313*prosolv HD90 + 5.15013*emdex + 4.14413*emcompress

Ajuste de los resultados del Modelo Lineal.

Parameter	Estimate	Estandard Error	T Statistic	P-Value
A:Prosolv HD90	5.03313	0.0353676		
B:Emdex	5.15013	0.0353676		
C:Emcompress	4.14413	0.0353676		

- **Resumen de Análisis para ESPESOR a una fuerza de Compresión de 1.5 Ton.**

Modelo completo estimado para Espesor.

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Mean	211.632	1	211.632		
Linear	0.811274	2	0.405637	1359.79	0.0000
Quadratic	0.00100909	3	0.000336363	1.25	0.4037
Special Cubic	0.000462366	1	0.000462366	2.25	0.2306
Error	0.00061671	3	0.00020557		
Total	212.446	10			

Resultados de los Modelos Completos.

Model	SE	R-Squared	Adj. R-Squared
Linear	0.0172716	99.74	99.67
Quadratic	0.0164246	99.87	99.70
Special Cubil	0.0143377	99.92	99.77

ANOVA para ESPESOR.

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Linear Model	0.811274	2	0.405637	1359.79	0.0000
Total error	0.00208816	7	0.000298309		
Total (corr.)	0.813362	9			

$r^2 = 99.7433\%$
 r^2 (adjusted for d.f.) = 99.6699%
 Standard Error of Est. = 0.0172716
 Mean absolute error = 0.0116211

Optimización para ESPESOR.
 Goal: maintain espesor at 5.0
 Optimum value = 4.97496

Factor	Low	High	Optimum
Prosolv HD90	0.0	0.66	0.0
Emdex	0.0	0.66	0.66
Emcompress	0.0	0.66	0.0

Ecuación del Modelo Lineal Ajustado.

ESPESOR = 4.81946*prosolv HD90 + 4.97496*emdex + 4.00663*emcompress.

Ajuste de los resultados del Modelo Lineal.

Parameter	Estimate	Estandard Error	T Statistic	P-Value
A:Prosolv HD90	4.81946	0.0127441		
B:Emdex	4.97496	0.0127441		
C:Emcompress	4.00663	0.0127441		

• **Resumen de Análisis para ESPESOR a una fuerza de compresión de 2 Ton.**

Modelo completo estimado para Espesor.

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Mean	202.678	1	202.678		
Linear	0.761039	2	0.38052	1300.72	0.0000
Quadratic	0.00152227	3	0.000507422	3.86	0.1124
Special Cubic	0.0000993508	1	0.0000993508	0.70	0.4644
Error	0.000426198	3	0.000142066		
Total	203.441	10			

Resultados de los Modelos Completos.

Model	SE	R-Squared	Adj. R-Squared
Linear	0.0171039	99.73	99.65
Quadratic	0.0114624	99.93	99.85
Special Cubil	0.0119191	99.94	99.83

ANOVA para ESPESOR.

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Linear Model	0.761039	2	0.38052	1300.72	0.0000
Total error	0.00204781	7	0.000292545		
Total (corr.)	0.763087	9			

$r^2 = 99.7316\%$
 r^2 (adjusted for d.f.) = 99.655%
 Standard Error of Est. = 0.0171039
 Mean absolute error = 0.01248

Optimización para ESPESOR.

Goal: maintain espesor at 5.0

Optimum value = 4.82667

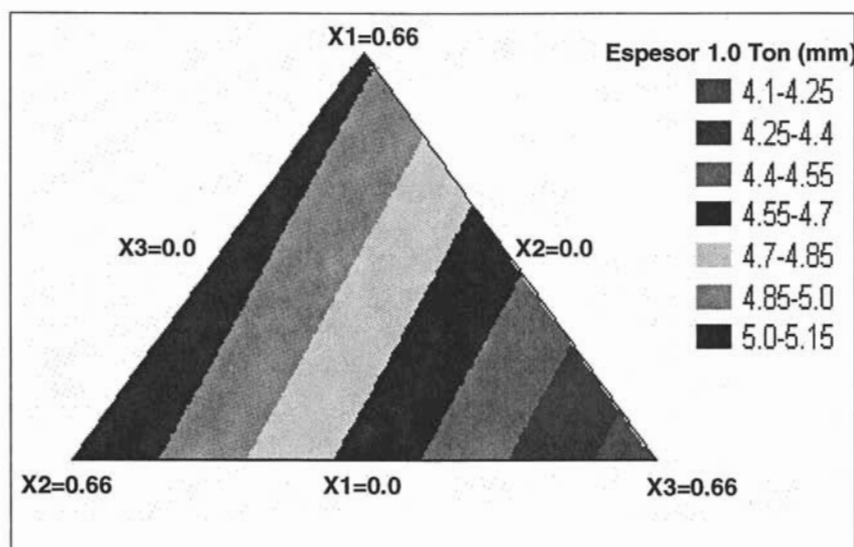
Factor	Low	High	Optimum
Prosolv HD90	0.0	0.66	0.0
Emdex	0.0	0.66	0.66
Emcompress	0.0	0.66	0.0

Ecuación del Modelo Lineal Ajustado.

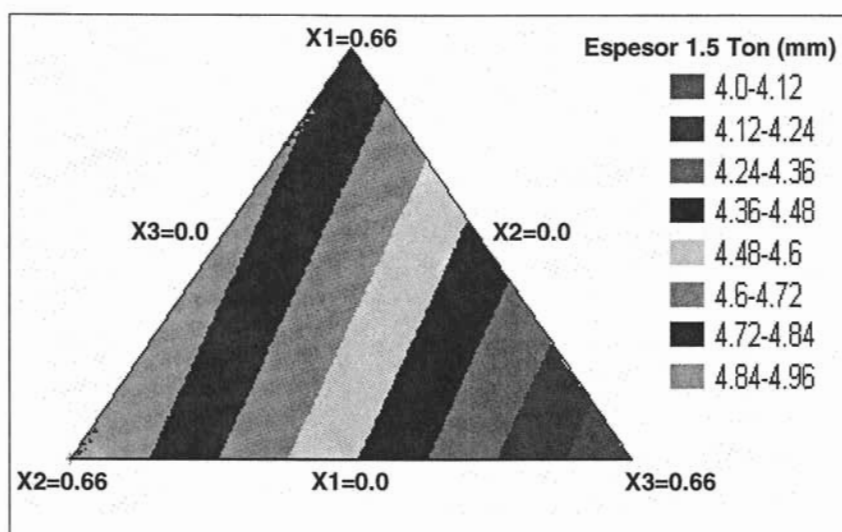
$\text{espesor2} = 4.7575 * \text{prosolv HD90} + 4.82667 * \text{emdex} + 3.92177 * \text{emcompress}$.

Ajuste de los resultados del Modelo Lineal.

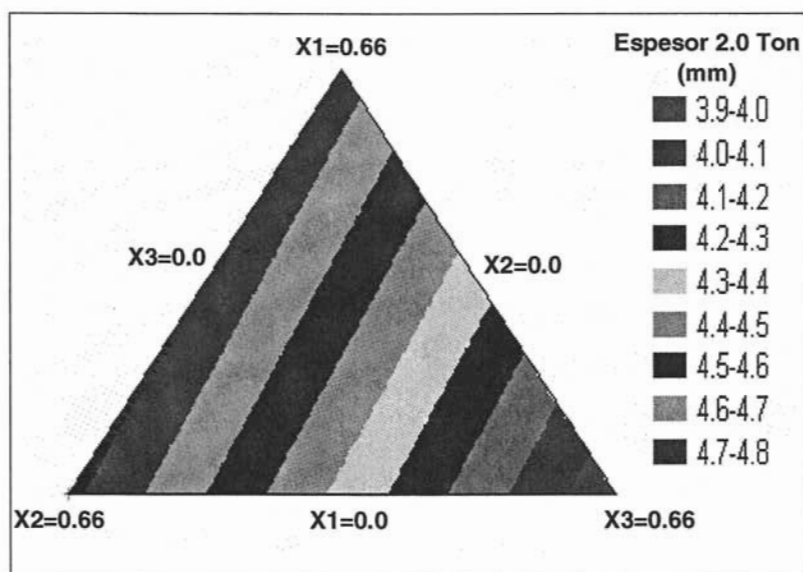
Parameter	Estimate	Estandard Error	T Statistic	P-Value
A:Prosolv HD90	4.7575	0.0126204		
B:Emdex	4.82667	0.0126204		
C:Emcompress	3.92177	0.0126204		



a) Gráficos de Contorno para Espesor a 1.0 Ton.



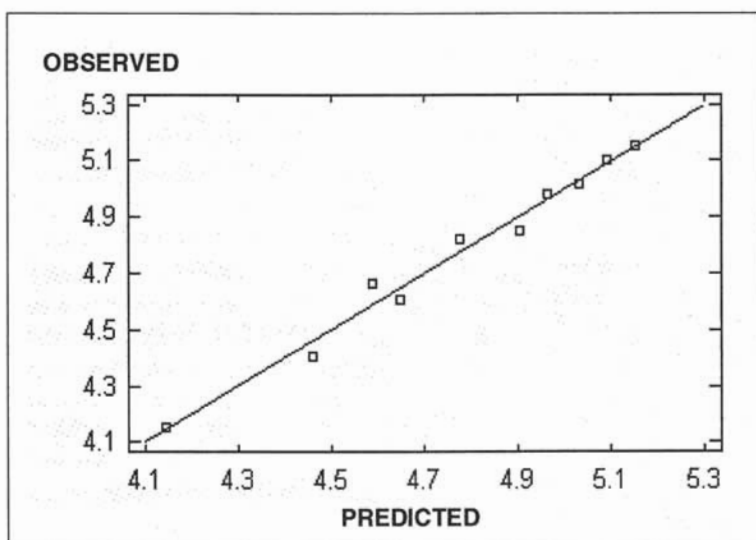
b) Gráfico de Contorno para Espesor a 1.5 Ton.



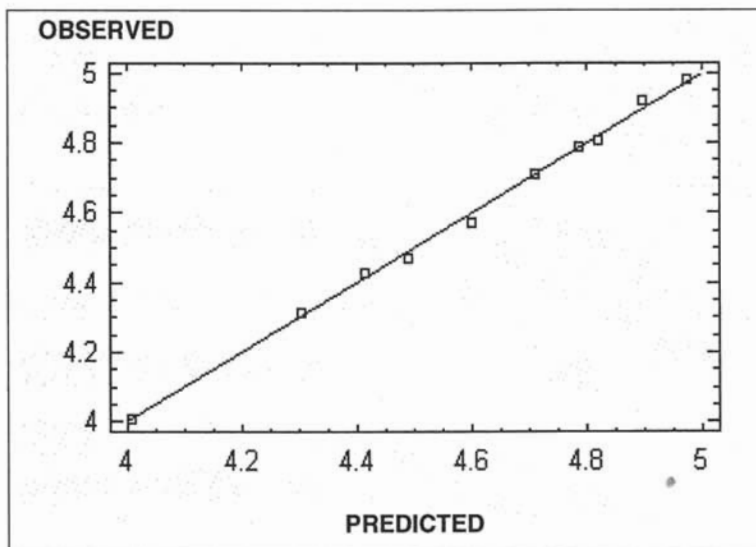
c) Gráfico de Contorno para Espesor a 2.0 Ton.

Fig. 41. Gráficos de Contornos para ESPESOR a una fuerza de compresión de a) 1.0 Ton, b) 1.5 Ton y c) 2.0 Ton.

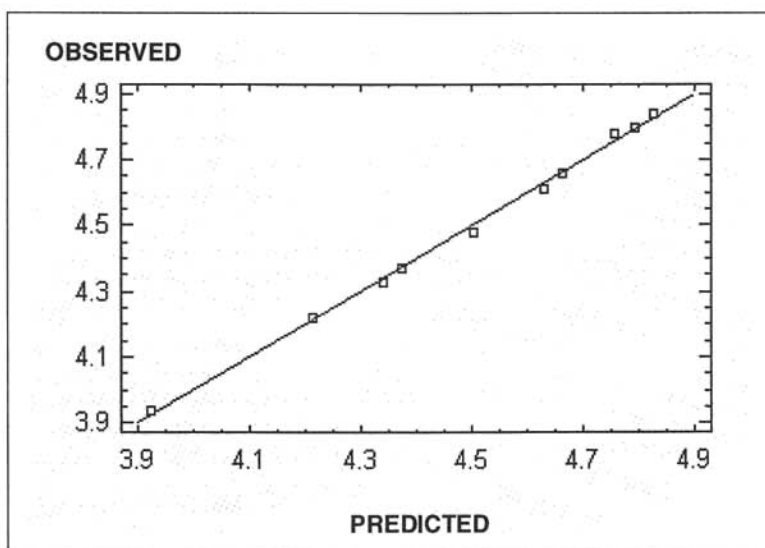
Fig. 42. Gráficos de Residuales para ESPESOR a una fuerza de compresión de a) 1.0 Ton, b) 1.5 Ton y c) 2.0 Ton.



b) Gráfico de Residuales para Espesor a 1.0 Ton.



c) Gráfico de Residuales para Espesor a 1.5 Ton.



d) Gráfico de Residuales para Espesor a 2.0 Ton.

- **Resumen de Análisis para RESISTENCIA A LA RUPTURA a una fuerza de Compresión de 1.0 Ton.**

Modelo completo estimado para Dureza.

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Mean	1031.65	1	1031.65		
Linear	160.419	2	80.2096	106.48	0.0000
Quadratic	3.12357	3	1.04119	1.94	0.2653
Special Cubic	0.202371	1	0.202371	0.31	0.6155
Error	1.94686	3	0.648952		
Total	1197.34	10			

Resultados de los Modelos Completos.

Model	SE	R-Squared	Adj. R-Squared
Linear	0.867904	96.82	95.91
Quadratic	0.733012	98.70	97.08
Special Cubic	0.805575	98.83	96.48

ANOVA para DUREZA.

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Linear Model	160.419	2	80.2096	106.48	0.0000
Total error	5.2728	7	0.753257		
Total (corr.)	165.692	9			

$r^2 = 96.8177\%$
 r^2 (adjusted for d.f.) = 95.9085%
 Standard Error of Est. = 0.867904
 Mean absolute error = 0.621333

Optimización para DUREZA.
 Goal: maintain dureza at 10.0kp.
 Optimum value = 10.0kp.

Factor	Low	High	Optimum
Prosolv HD90	0.0	0.66	0.268086
Emdex	0.0	0.66	0.0587331
Emcompress	0.0	0.66	0.33318

Ecuación del Modelo Lineal Ajustado.

DUREZA = 18.1059*prosolv HD90 + 8.64922*emdex + 3.71589*emcompress.

Ajuste de los resultados del Modelo Lineal.

Parameter	Estimate	Estandard Error	T Statistic	P-Value
A:Prosolv HD90	18.1059	0.640396		
B:Emdex	8.64922	0.640396		
C:Emcompress	3.71589	0.640396		

- **Resumen de Análisis para RESISTENCIA A LA RUPTURA a una fuerza de Compresión de 1.5 Ton.**

Modelo completo estimado para Dureza.

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Mean	1878.54	1	1878.54		
Linear	299.746	2	149.873	140.34	0.0000
Quadratic	2.07025	3	0.690085	0.51	0.6962
Special Cubic	0.502136	1	0.502136	0.31	0.6180
Error	4.90334	3	1.63445		
Total	2185.77	10			

Resultados de los Modelos Completos.

Model	SE	R-Squared	Adj. R-Squared
Linear	1.03342	97.57	96.87
Quadratic	1.16248	98.24	96.04
Special Cubic	1.27845	98.40	95.21

ANOVA para DUREZA.

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Linear Model	299.746	2	149.873	140.34	0.0000
Total error	7.47573	7	1.06796		
Total (corr.)	307.222	9			

$r^2 = 97.5667\%$
 r^2 (adjusted for d.f.) = 96.8714%
 Standard Error of Est. = 1.03342
 Mean absolute error = 0.7572

Optimización para DUREZA.
 Goal: maintain dureza at 10.0 kp
 Optimum value = 10.0 kp

Factor	Low	High	Optimum
Prosolv HD90	0.0	0.66	0.156954
Emdex	0.0	0.66	0.0285724
Emcompress	0.0	0.66	0.474474

Ecuación del Modelo Lineal Ajustado.

DUREZA = 24.6549*prosolv HD90 + 11.3949*emdex + 5.06822*emcompress.

Ajuste de los resultados del Modelo Lineal.

Parameter	Estimate	Estandard Error	T Statistic	P-Value
A:Prosolv HD90	24.6549	0.762526		
B:Emdex	11.3949	0.762526		
C:Emcompress	5.06822	0.762526		

- **Resumen de Análisis para RESISTENCIA A LA RUPTURA a una fuerza de Compresión de 2.0 Ton.**

Modelo completo estimado para Dureza.

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Mean	2825.09	1	2825.09		
Linear	395.74	2	197.87	120.04	0.0000
Quadratic	1.37761	3	0.459202	0.18	0.9043
Special Cubic	0.00282364	1	0.00282364	0.00	0.9788
Error	10.158	3	3.386		
Total	3232.37	10			

Resultados de los Modelos Completos.

Model	SE	R-Squared	Adj. R-Squared
Linear	1.28388	97.17	96.36
Quadratic	1.5938	97.51	94.39
Special Cubic	1.84011	97.51	92.52

ANOVA para DUREZA.

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Linear Model	395.74	2	197.87	120.04	0.0000
Total error	11.5384	7	1.64835		
Total (corr.)	407.279	9			

$r^2 = 97.1669\%$
 r^2 (adjusted for d.f.) = 96.3575%
 Standard Error of Est. = 1.28388
 Mean absolute error = 0.9012

Optimización para DUREZA.
 Goal: maintain dureza at 10.0kp
 Optimum value = 10.0kp

Factor	Low	High	Optimum
Prosolv HD90	0.0	0.66	0.0857884
Emdex	0.0	0.66	0.0185771
Emcompress	0.0	0.66	0.555634

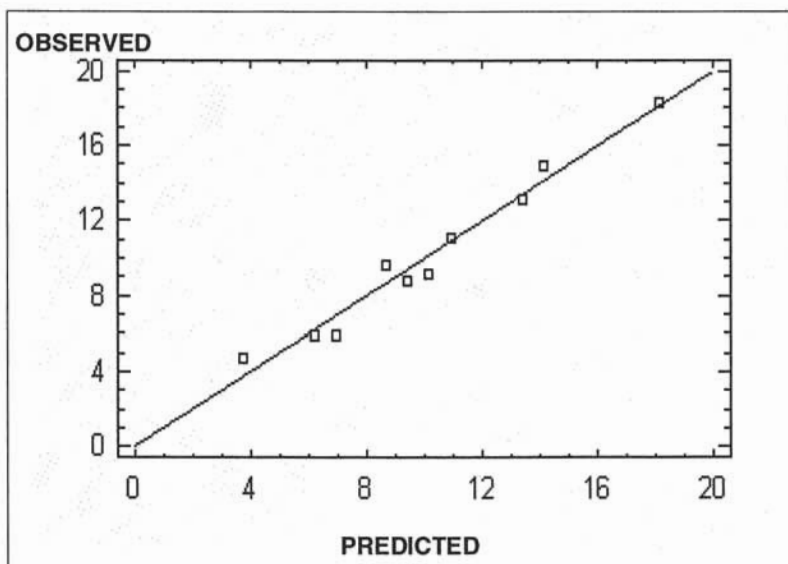
Ecuación del Modelo Lineal Ajustado.

$$\text{DUREZA} = 29.3813 \cdot \text{prosolv HD90} + 14.1747 \cdot \text{emdex} + 6.868 \cdot \text{emcompress}.$$

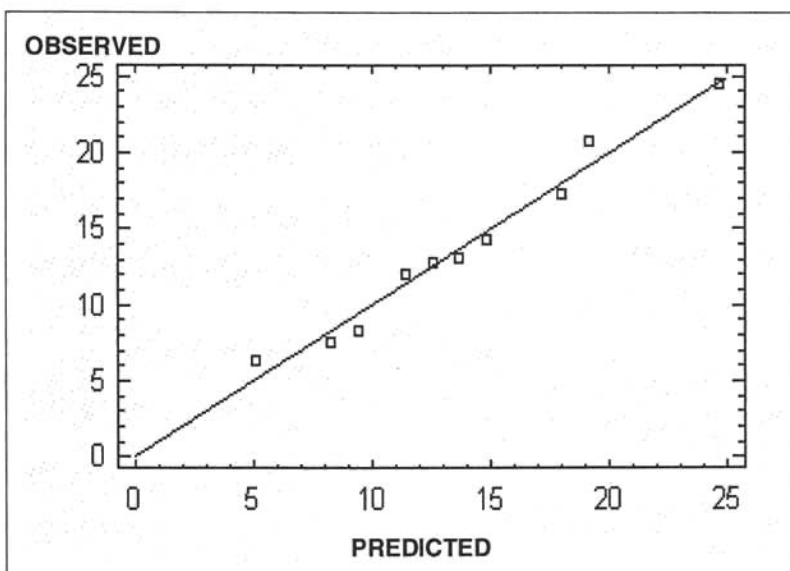
Ajuste de los resultados del Modelo Lineal.

Parameter	Estimate	Estandard Error	T Statistic	P-Value
A:Prosolv HD90	29.3813	0.94733		
B:Emdex	14.1747	0.94733		
C:Emcompress	6.868	0.94733		

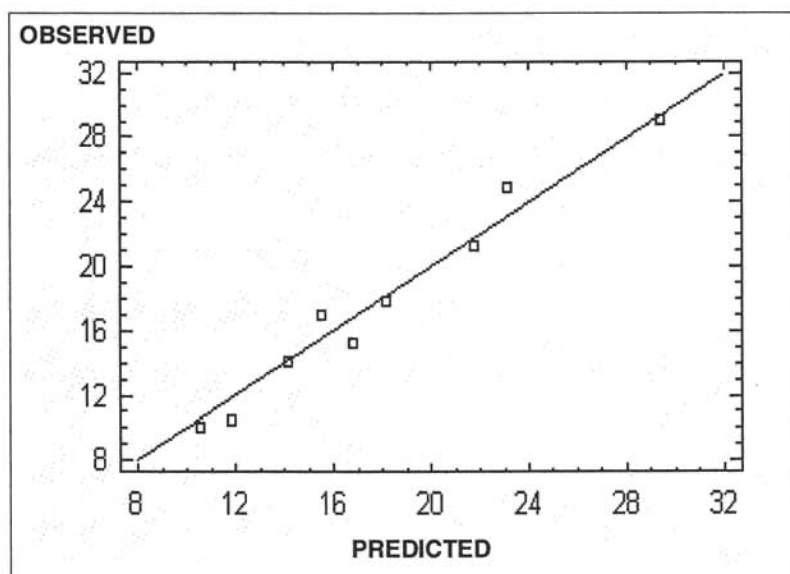
Fig. 43. Gráficos de Residuales para DUREZA a una fuerza de compresión de a) 1.0 Ton, b) 1.5 Ton y c) 2.0 Ton.



a) Gráfico de Residuales para Dureza a 1.0 Ton.



b) Gráfico de Residuales para Dureza a 1.5 Ton.



c) Gráfico de Residuales para Dureza a 2.0 Ton.

- **Resumen de Análisis para FRIABILIDAD a una fuerza de Compresión de 1.0 Ton.**

Modelo completo estimado para FRIABILIDAD.

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Mean	8.89249	1	8.89249		
Linear	3.0264	2	1.5132	13.83	0.0037
Quadratic	0.665954	3	0.221985	8.89	0.0304
Special Cubic	0.000644184	1	0.000644184	0.02	0.8978
Error	0.0991829	3	0.033061		
Total	12.6847	10			

Resultados de los Modelos Completos.

Model	SE	R-Squared	Adj. R-Squared
Linear	0.330753	79.81	74.04
Quadratic	0.157977	97.37	94.08
Special Cubic	0.181827	97.38	92.15

ANOVA para FRIABILIDAD.

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Quadratic Model	3.69235	5	0.73847	29.59	0.0030
Total error	0.0998271	4	0.0249568		
Total (corr.)	3.79218	9			

$$r^2 = 97.3676\%$$

$$r^2 \text{ (adjusted for d.f.)} = 94.077\%$$

Standard Error of Est. = 0.157977

Mean absolute error = 0.0767631

Optimización para FRIABILIDAD.

Goal: maintain Friabilidad at 0.8%

Optimum value = 0.8%

Factor	Low	High	Optimum
Prosolv HD90	0.0	0.66	0.23874
Emdex	0.0	0.66	0.042072
Emcompress	0.0	0.66	0.379188

Ecuación del Modelo Cuadrático Ajustado.

$$\text{FRIABILIDAD} = 0,180465 \cdot \text{prosolv HD90} + 1,68665 \cdot \text{emdex} + 2,11719 \cdot \text{emcompress} - 1,87074 \cdot \text{prosolv HD90} \cdot \text{emdex} - 2,24165 \cdot \text{prosolv HD90} \cdot \text{emcompress} - 2,18928 \cdot \text{emdex} \cdot \text{emcompress}.$$

Ajuste de los resultados del Modelo Cuadrático.

Parameter	Estimate	Estandard Error	T Statistic	P-Value
A:Prosolv HD90	0.180465	0.152359		
B:Emdex	1.68665	0.152359		
C:Emcompress	2.11719	0.152359		
AB	-1.87074	0.7022	-2.66411	0.0561
AC	-2.24165	0.7022	-3.19232	0.0331
BC	-2.18928	0.7022	-3.11775	0.0356

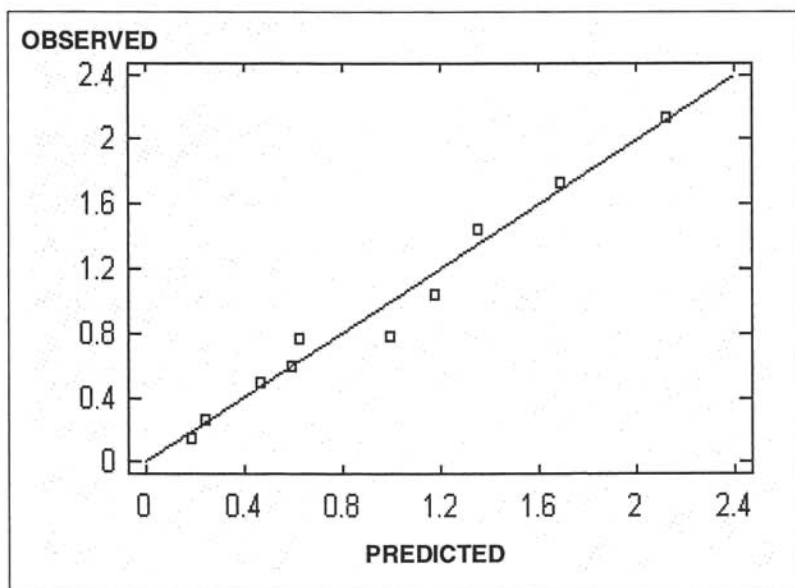


Fig. 44. Gráfico de Residuales para FRIABILIDAD.

- **Resumen de Análisis para TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN a una fuerza de Compresión de 1.0 Ton.**

Modelo completo estimado para TIEMPO DE DESINTEGRACION.

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Mean	2517.81	1	2517.81		
Linear	580.366	2	290.183	32.59	0.0003
Quadratic	47.5426	3	15.8475	4.29	0.0968
Special Cubic	2.4096	1	2.4096	0.58	0.5003
Error	12.376	3	4.12533		
Total	3160.5	10			

Resultados de los Modelos Completos.

Model	SE	R-Squared	Adj. R-Squared
Linear	2.98396	90.30	87.53
Quadratic	1.9226	97.70	94.82
Special Cubic	2.03109	98.07	94.22

ANOVA para TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN.

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Quadratic Model	622.53	3	207.51	61.74	0.0001
Total error	20.1646	6	3.36076		
Total (corr.)	642.695	9			

$$r^2 = 96.8625\%$$

$$r^2 \text{ (adjusted for d.f.)} = 95.2937\%$$

$$\text{Standard Error of Est.} = 1.83324$$

$$\text{Mean absolute error} = 1.17549$$

Optimización para TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN.

Goal: maintain tiempo de desintegración at 5.0 seg.

Optimum value = 5.0 seg.

Factor	Low	High	Optimum
Prosolv HD90	0.0	0.66	0.0046025
Emdex	0.0	0.66	0.0176536
Emcompress	0.0	0.66	0.637744

Ecuación del Modelo Cuadrático Ajustado.

$$\text{DESINTEGRACIÓN} = 9.68278 \cdot \text{prosolv HD90} + 28.3134 \cdot \text{emdex} + 4.31529 \cdot \text{emdex} + 28.8615 \cdot \text{prosolv HD90} \cdot \text{emdex}$$

Ajuste de los resultados del Modelo Cuadrático.

Parameter	Estimate	Standard Error	T Statistic	P-Value
A:Prosolv HD90	9.68278	1.57141		
B:Emdex	28.3134	1.57141		
C:Emcompress	4.31529	1.3568		
AB	28.8615	8.14834	3.54201	0.0122

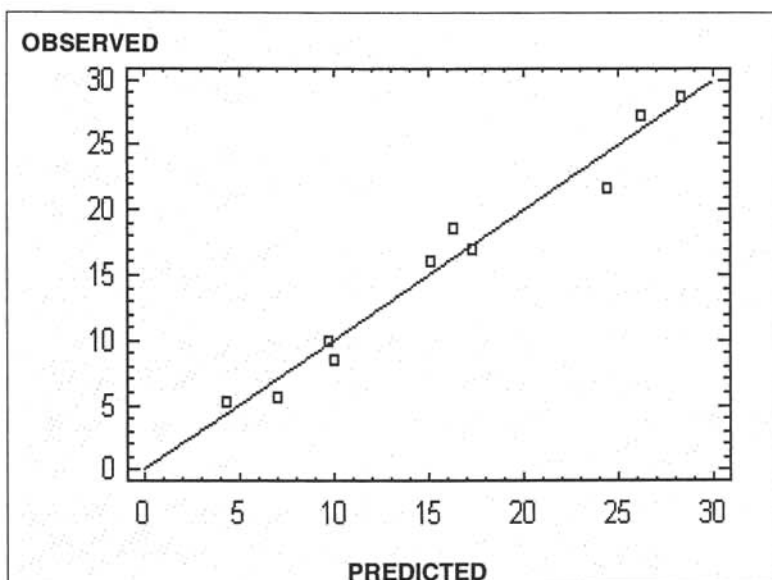


Fig. 45. Gráfico de Residuales para TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN.

- **Resumen de Análisis para DISOLUCIÓN (30min) a una fuerza de Compresión de 1.0 Ton.**

TABLA 29. Resultados de las tabletas para Perfil de Disolución a 1.0 Ton.

t (min.)	Fármaco liberado (%)									
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10
3	55.8 (8.4)*	87.9 (2.07)	44.9 (14.8)	56.9 (9.1)	29.6 (8.7)	56.7 (6.5)	46.2 (1.2)	54.3 (21.4)	60.1 (13.6)	54.7 (25.8)
6	58.34 (8.0)	88.6 (1.7)	50.8 (5.9)	61.4 (9.1)	37.2 (11.6)	60.4 (7.4)	55.2 (7.2)	59.6 (16.1)	60.1 (16.9)	67.3 (24.4)
9	64.9 (6.2)	85.1 (6.9)	63.2 (8.5)	65.3 (1.2)	41.0 (8.2)	63.5 (3.8)	59.0 (6.1)	61.1 (14.6)	65.1 (14.3)	70.3 (21.2)
12	66.8 (2.5)	84.9 (2.2)	68.1 (5.7)	68.9 (3.7)	44.6 (12.2)	66.7 (1.3)	58.6 (4.1)	64.4 (14.6)	64.8 (8.9)	70.9 (17.2)
15	68.77 (11.7)	88.1 (4.2)	69.5 (6.7)	66.1 (9.6)	46.1 (2.05)	67.8 (3.6)	61.7 (6.9)	65.1 (12.6)	66.7 (15.6)	72.8 (15.1)
30	69.77 (10.4)	89.8 (3.5)	76.9 (5.5)	68.6 (5.8)	51.1 (1.05)	68.4 (2.9)	69.0 (6.2)	71.7 (12.3)	68.2 (7.8)	75.4 (14.3)
45	75.5 (7.6)	84.3 (1.2)	84.1 (7.1)	72.4 (5.1)	57.9 (6.3)	73.9 (5.2)	70.2 (5.9)	70.5 (17.9)	67.9 (16.1)	76.7 (10.4)

* Los datos dentro del paréntesis indican el coeficiente de variación de 3.

Modelo completo estimado para DISOLUCIÓN (30min).

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Mean	50259.5	1	50259.5		
Linear	58.3473	2	29.1736	0.26	0.7752
Quadratic	551.514	3	183.838	3.31	0.1386
Special Cubic	202.209	1	202.209	30.88	0.0115
Error	19.6446	3	6.54819		
Total	51091.2	10			

Resultados de los Modelos Completos.

Model	SE	R-Squared	Adj. R-Squared
Linear	10.511	7.02	0.00
Quadratic	7.44737	73.33	39.98
Special Cubic	2.55894	97.64	92.91

ANOVA para DISOLUCIÓN (30min).

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Special Cubic Model	797.1	5	159.42	18.42	0.0073
Total error	34.614	4	8.6535		
Total (corr.)	831.714	9			

$$r^2 = 95.8382\%$$

$$r^2 \text{ (adjusted for d.f.)} = 90.636\%$$

$$\text{Standard Error of Est.} = 2.94168$$

$$\text{Mean absolute error} = 1.48896$$

Optimización para DISOLUCIÓN.

Goal: maintain dissolution 30 at 80.0%

Optimum value = 77.2619%

Factor	Low	High	Optimum
Prosolv HD90	0.0	0.66	0.0
Emdex	0.0	0.66	0.0
Emcompress	0.0	0.66	0.66

Ecuación del Modelo Especial Cúbico Ajustado.

$$\text{DISOL}_{30} = 68.2485 \cdot \text{prosolv HD90} + 88.8645 \cdot \text{emdex} + 75.608 \cdot \text{emcompress} - 43.4812 \cdot \text{prosolv}$$

$$\text{HD90} \cdot \text{emdex} + 127.29 \cdot \text{emdex} \cdot \text{emcompress} + 405.677 \cdot \text{prosolv}$$

$$\text{HD90} \cdot \text{emdex} \cdot \text{emcompress}$$

Ajuste de los resultados del Modelo Cúbico Especial.

Parameter	Estimate	Standard Error	T Statistic	P-Value
A:Prosolv HD90	68.2485	2.55053		
B:Emdex	88.8645	2.84304		
C:Emcompress	75.608	2.55053		

AB	-43.4812	14.1044	-3.0828	0.0368
BC	-127.29	14.1044	-9.02485	0.0008
ABC	405.677	86.2035	4.70604	0.0093

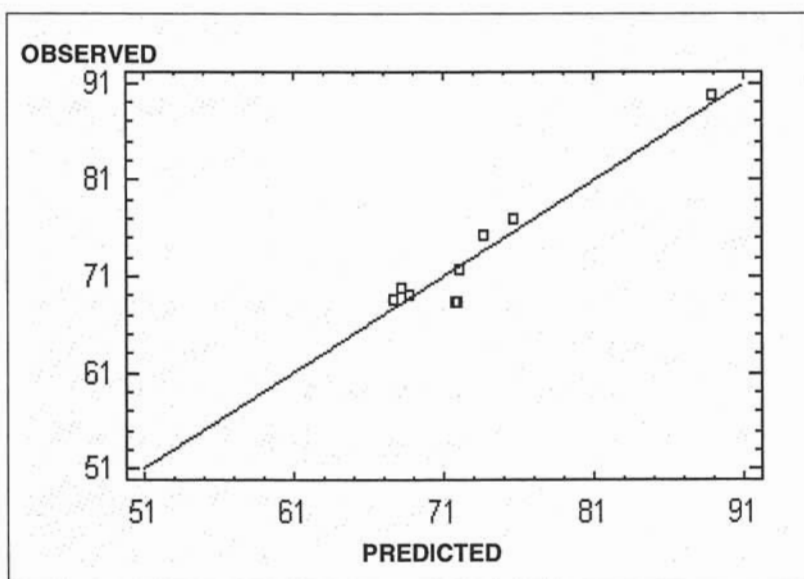


Fig. 46. Gráfico de Residuales para DISOLUCIÓN (30min) a 1.0 Ton.

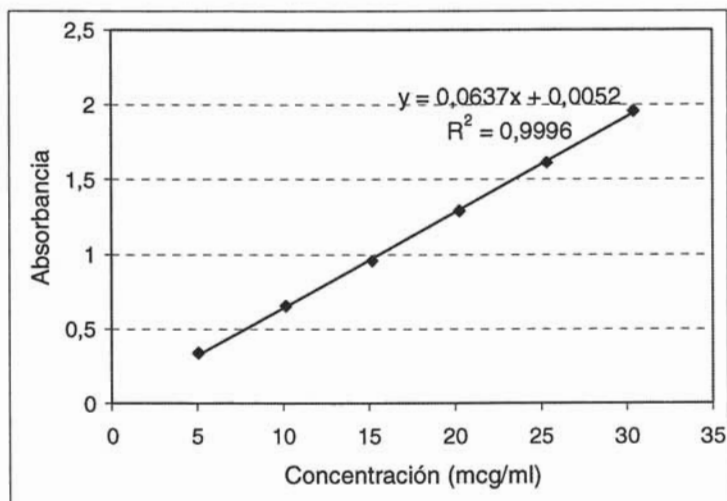


Fig. 47. Curva de Calibración para Acetaminofén estándar.

Tabla 30. Absorbancias de la curva de calibración para Acetaminofén estándar.

Sistema	Concentración (µg/ml)	Abs 1	Abs 2	Promedio Abs
1	5.07	0.3449	0.3305	0.3377
2	10.14	0.6563	0.6580	0.6571
3	15.21	0.9616	0.9535	0.9576
4	20.28	1.2795	1.2999	1.2897
5	25.35	1.6005	1.6235	1.6120
6	30.42	1.9629	1.9548	1.9589

Análisis de Regresión de la Curva de Calibración para Acetaminofén.

Estándar t				
Parameter	Estimate	Error	Statistic	P-Value
Intercept	0.00524667	0.00973094	0.539173	0.6016
Slope	0.0636937	0.000492835	129.239	0.0000

Análisis de Varianza de la Curva de Calibración para Acetaminofén.

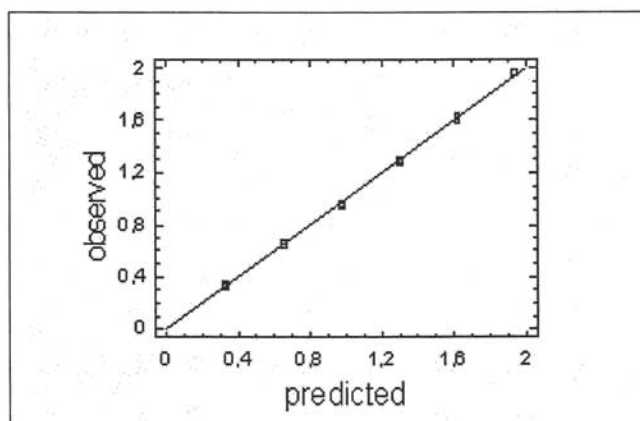
Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Model	3.64987	1	3.64987	16702.80	0.0000
Residual	0.00218518	10	0.000218518		
Total (Corr.)	3.65205	11			

R-squared = 99.9402%

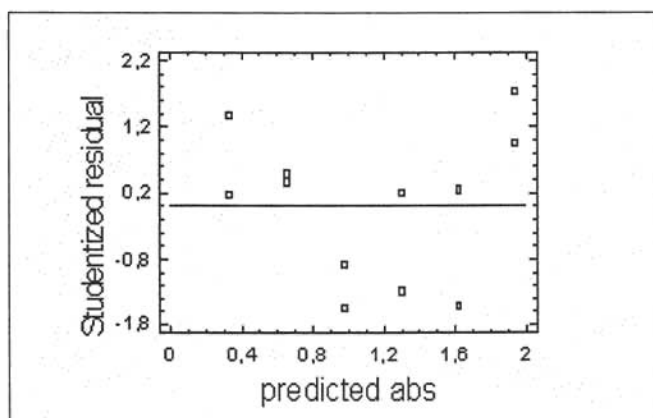
R-squared (adjusted for d.f.) = 99.9342%

Standard Error of Est. = 0.0147824

Mean absolute error = 0.0116323



a) Lo observado v/s lo predicho de las absorbancias.



b) Análisis de Residuales.

Fig. 44. Gráficos de Análisis de Residuales para la Curva de Calibración de Acetaminofén estándar.

REFERENCIAS

10. REFERENCIAS

1. Abdullah E.C., D. Geldart.
"The use of bulk density measurements as flowability indicators". Powder Technology. Vol. 102 (1999) 151-165.
2. Álvarez Avila Guadalupe.
Tesis de Licenciatura: "Desarrollo y Validación de Procesos Farmacéuticos: Caracterización Física y Funcional de la Celulosa Microcristalina Silicificada en Compresión Directa."
Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán UNAM 2003.
3. Álvarez López Marina.
Tesis de Licenciatura: "Caracterización Reológica y Funcional de Excipientes para Compresión Directa."
Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán UNAM 1997. pp. 2 – 19.
4. Amador González Enrique.
Tesis de Licenciatura: "Caracterización Física y Mecánica de Lactosa para Compresión Directa".
Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán UNAM 1995. pp. 19 – 26.
5. Bodea, S.E. Leucuta.
"Optimization of hydrophilic matrix tablets using a D-optimal design. International Journal of Pharmaceutics. Vol. 153 (1997) 247 – 255.
6. Bagda Michael J.
"Tablet Compression: Machine Theory, Desing, and Process Troubleshooting". En Swarbrick James and Boylan C. James. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Marcel Dekker. 2^a ed. Vol. 3. USA, 2002. pp. 2669 – 2671.
7. Bolhuis Gerad K., Chowman Zak T.
"Materials for Direct Compaction". En Göran Alderborn y Christer Nyström. Pharmaceutical Powder Compaction Technology. Vol. 71. Marcel Dekker, Inc. USA, 1996. pp. 419 – 515.
8. Brittain G. Harry, Newman W. Ann., Amidon E. Gregory.
"Physical Characterization of Pharmaceutical Solids". Vol.70. Marcel Dekker. EUA, 1995. pp. 128 – 131, 283 – 297.
9. B. Campisi, D. Chico, D. Vojnovic, R. Phan-Tan-Luu.
"Experimental design for a pharmaceutical formulation: optimization and robustness". Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. Vol. 18 (1998) 57 – 65.
10. Dick C.F., R.A. Klassen and G.E. Amidon.
"Determination of the sensitivity of a tablet formulation to variations in excipients levels and processing conditions using optimization techniques". International Journal of Pharmaceutics. Vol. 38 (1987) 23 – 31.

-
-
11. Duineveld C.C.A., A.K. Smilde and D.A. Doornbos.
“Designs for mixture and process variables applied in tablet formulations”.
Analytica Chimica Acta. Vol. 277 (1993) 455 – 465.
 12. Chan Hak-Kim, Chew Nora Y.K.
“Excipients-Powders and Solid Dosage Forms”. En Swarbrick James and Boylan C. James. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Marcel Dekker. 2ª. ed. Vol. 2. USA, 2002. pp. 1132 – 1133.
 13. Fachaux M., A.-M. Guyot-Hermann, J.-C. Guyot, P. Conflant, M. Drache, S. Vessler, R. Boistelle.
“Pure Paracetamol for direct compression Part I. Development of sintered-like crystals of Paracetamol.” *Powder Technology* 82 (1995) 123-128.
 14. Florey Klaus.
Analytical Profiles of Drugs Substances. Vol. 14. Ed. Academic Press, Inc. New York, 1985. Pp. 553 – 559.
 15. González Gustavo.
“Optimization of pharmaceutical formulations based on response-surface experimental designs”. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 97 (1993) 149 – 159.
 16. Hernández Jiménez María Esther.
“Compresión Directa”. *Informacéutico*. Vol. 9 No. 4 Septiembre (2002). pp. 24 – 33.
 17. Hernández Martínez Maribel.
Tesis de Licenciatura: “Factibilidad del uso de mezclas lactosas-celulosas en el proceso de compresión directa aplicando diseños estadísticos en mezclas”.
Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán UNAM 2000.
 18. Kibbe Arthur H.
Handbook of Pharmaceutical Excipients. Pharmaceutical Press. 3ª. ed. USA, 2004. pp. 63 – 66, 102 – 105, 169 – 171.
 19. Mira Jivraj, Luigi G. Martini and Carol M. Thomson
“An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets”. *PSTT*. Vol. 3, No. 2 February (2000) 58-63.
 20. Magaña Vera Beatriz.
Tesis de Licenciatura: “Sistema Computacional Multimedia: Elaboración de Comprimidos Farmacéuticos”.
Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán UNAM 2001. pp. 54 – 74.
 21. Montgomery Douglas C.
Diseño y análisis de experimentos. Editorial Limusa Wiley. 2ª. ed. México, 2002. pp. 472 – 483.

-
-
22. Nachaegari Satish K., Bansal Arvind K.
"Excipientes coprocesados para formas farmacéuticas sólidas". *Pharmaceutical Technology*. Vol.2, No. 1 Marzo/Abril (2004).pp. 22-32.
23. Nasipuri N.R., W.O. Opakunle and O.G. Amosun.
Pharmaceutical Industry Vol. 44 No. 12 (1982) 1288 – 1292.
24. Norman Anthony A.
"Tablet Manufacture". En Swarbrick James and Boylan C. James. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Marcel Dekker. 2ª. ed. Vol. 3. USA, 2002. pp. 2713 – 2715, 2723.
25. Queb Recillas Víctor Hugo.
Tesis de Licenciatura: "Desarrollo y optimización de una formulación en lecho fluido de un analgésico antipirético en tabletas".
Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán UNAM 1995. pp. 15 – 21.
26. Rough S.L., D.I. Wilson, A. Bayly, D. York.
"Tapping characterization of high shear mixer agglomerates made with ultra-light viscosity binders". *Powder Technology*. Vol. 132 (2003) 249-266.
27. Santomaso, P. Lazzaro, P. Canu.
"Powder flowability and density ratios: the impact of granules packing". *Chemical Engineering Science*. Vol. 58. (2003) 2857-2874.
28. Shangraw R.F., J.W. Wallace, and F.M. Bowers.
"Morphology and functionality in tablet excipients for direct compression: part I". *Pharmaceutical Technology*. Vol. 5 No.9 Septiembre (1981) 69-78.
29. Schwartz Joseph B., O'Connor Robert E.
"Optimization Techniques in Pharmaceutical Formulation and Processing". En Banker Gilbert S. *Modern Pharmaceutics*. Ed. Marcel Dekker. 3ª.ed. USA, 1996. pp. 727 – 735.
30. Schüssele Andrea, Bauer-Brandl Annette.
"Note on the measurement of flowability according to the European Pharmacopoeia". *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 257 (2003) 301-304.
31. The United States Pharmacopoeia USP 27/ The National Formulary NF 22.
United States Pharmaceutical Convention INC., USA, 2004. pp. 18 – 19.
32. Ventura Ríos María Teresa.
Tesis de Licenciatura: "Diseños experimentales, una Herramienta estadística para la Investigación en Farmacia".
Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM, 1996. pp. 7 – 8.

33. Vojnovic Dario and Chico Daniela.
"Mixture experimental design applied to solubility predictions". Drug Development and Industrial Pharmacy Vol. 23 No. 7 (1997) 639 – 645.

34. Wells James I.
Pharmaceutical Preformulation. Ed. Ellis Horwood Limited. England, 1988. pp. 196 – 211.

35. Zellhofer Mark J., Larry L. Augsburger.
"Tablet Formulation". En Swarbrick James and Boylan C. James. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Marcel Dekker. 2^a.ed. Vol. 3. EUA, 2002. pp. 2701 – 2702, 2706.