



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**OPTIMIZACIÓN DE UNA FORMULACIÓN POR
COMPRESIÓN DIRECTA CON EL EMPLEO DE TRES
DILUENTES - AGLUTINANTES (CARBOPOL[®] 71 G NF
POLYMER, LACTOSA SPRAY - DRIED[®], AVICEL[®] PH
200) APLICANDO UN MODELO SIMPLEX CENTROIDE.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

P R E S E N T A :

Liliana Barboza García



MÉXICO, D. F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Contenido

1.0	Introducción	2
1.1	Justificación	4
2.0	Objetivos generales	6
2.1	Objetivos particulares	6
3.0	Generalidades	8
3.1	Tabletas	8
3.2	Proceso de manufactura de las tabletas	8
3.2.1	Método de granulación húmeda	10
3.2.2	Método de granulación seca	10
3.2.3	Método de compresión directa	11
3.2.3.1	Ventajas de la compresión directa	12
3.2.3.2	Limitaciones de la compresión directa	13
3.3	Compactación	14
3.3.1	Compresión y consolidación.....	14
3.3.2	Deformación elástica o reversible	14
3.3.3	Deformación plástica o irreversible	14
3.3.4	Fractura	15
3.4	Composición de las tabletas	16
3.4.1	Diluentes – Aglutinantes para compresión directa	19
3.4.2	Método de preparación de excipientes directamente compresibles	20
3.5	Carbopol® 71 G NF polymer.....	21
3.6	Lactosa Spray-Dried®	23
3.7	Avicel® PH 200	25
3.8	Descripción del Acetaminofén	27
3.9	Reología.....	28
3.9.1	Ángulo de reposo	28

3.9.2 Velocidad de flujo dinámico.....	28
3.9.3 Densidades	28
3.9.3.1 Densidad aparente.....	29
3.9.3.2 Densidad compactada	29
3.9.4 Índice de compresibilidad (CARR)	29
3.9.5 Índice de Hausner	30
3.10 Propiedades y controles de las tabletas.....	31
3.10.1 Controles Farmacotécnicos.....	32
3.10.1.1 Peso.....	32
3.10.1.2 Dimensiones	32
3.10.1.3 Resistencia a la ruptura.....	32
3.10.1.5 Ensayo de desintegración	33
3.11 Estrategias de experimentación	34
3.11.1 Método y diseño de superficie de respuesta	35
3.11.2 Diseño experimental.....	36
3.11.3 Experimentos de Mezcla	39
3.11.4 Método simplex centroide.....	41
4.0 Desarrollo Experimental.....	44
4.1 Materias primas.....	44
4.2 Procedimiento	45
4.2.1 Planteamiento de la formulación y generación del modelo simplex centroide aumentado	45
4.2.2 Planteamiento del segundo sistema de experimentos (mezcla binaria).....	47
4.3 Evaluación de las propiedades reológicas de las mezclas.....	49
4.3.1 Velocidad de flujo dinámica.....	49
4.3.2 Ángulo de reposo	49
4.3.3 Densidades	50
4.3.3.1 Densidad aparente y compactada.....	50
4. 4 Elaboración y evaluación farmacotécnica de las tabletas	51

4.4.1 Masa	51
4.4.2 Dimensiones físicas: espesor.....	51
4.4.3 Resistencia a la ruptura.....	51
4.4.4 Friabilidad (%)	51
4.4.5 Tiempo de desintegración	52
4.5 Análisis estadístico de las formulaciones por medio del paquete estadístico Stat Graphics versión 4.0. y Design Expert 7.0.0	52
5.0 Resultados y Análisis de Resultados	54
5.1 Evaluación y análisis estadístico de la reología de las mezclas del modelo simplex centroide aumentado.....	54
5.1.1 Velocidad de flujo dinámico.....	54
5.1.2 Densidad aparente y compactada.....	57
5.1.3 Índice de Hausner, índice de compresibilidad y ángulo de reposo.....	61
5.2 Evaluación de las propiedades farmacotécnica de las tabletas obtenidas del modelo simplex centroide aumentado	62
5.2.1 Descripción.....	62
5.2.2 Peso	63
5.2.3 Espesor	63
5.2.4 Resistencia a la ruptura.....	63
5.2.5 Friabilidad.....	65
5.2.6 Tiempo de desintegración	66
5.3 Evaluación farmacotécnica de las tabletas obtenidas a partir de la mezcla binaria entre el Carbopol® 71 G NF y el Avicel® PH 200.....	67
5.3.1 Descripción.....	68
5.3.2 Peso y espesor.....	68
5.3.3 Resistencia a la ruptura.....	68
5.3.4 Friabilidad.....	68
5.3.5 Tiempo de desintegración	68

6.0 Conclusiones	74
7.0 Anexo.....	76
7.1 Evaluación reológica de las mezclas.....	76
7.1.1 Velocidad de flujo	76
7.1.1.1 Análisis de varianza para la velocidad de flujo dinámico.....	76
7.1.1.2 Resumen del análisis estadístico para la velocidad de flujo dinámico	76
7.1.2 Densidad aparente y compactada.....	77
7.1.2.1 Análisis de varianza de la densidad aparente	78
7.1.2.2 Resumen del análisis estadístico para la densidad aparente.....	78
7.1.2.3 Análisis de varianza de la densidad compactada.....	80
7.1.2.4 Resumen del análisis estadístico para la de densidad compactada	80
7.2 Evaluación farmacotécnica de los comprimidos obtenidos del modelo simplex centroides aumentado.....	81
7.2.1 Análisis de varianza para la variable masa (mg)	82
7.2.2 Análisis de varianza para la variable espesor (mm)	82
7.2.3 Resumen del análisis estadístico para la resistencia a la ruptura	83
7.2.4 Resumen del análisis estadístico para la friabilidad	85
7.3 Evaluación farmacotécnica de los comprimidos obtenidos de la mezcla binaria	87
7.3.1 Análisis de varianza para la variable masa (mg)	87
7.3.2 Análisis de varianza para la variable espesor (mm)	88
7.3.3 Análisis de varianza para la variable dureza (Kp)	88
8.0 Referencias.....	91

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

1.0 Introducción ^{12,17,26,29,41}

El paracetamol es un fármaco ampliamente utilizado en la terapéutica por sus propiedades analgésicas y antipiréticas. El paracetamol muestra pobre habilidad a la compresión, poca fluidez y las tabletas manifiestan una tendencia al descabezado.

El comportamiento de la pobre compactación del paracetamol y su reducida deformación plástica han sido explicados en términos de su estructura cristalina, la cual está basada en un sistema cristalino monoclinico. Debido a estas características la producción de tabletas con paracetamol se da casi exclusivamente mediante granulación vía húmeda.

Las ventajas de la compresión directa son bien sabidas: menos etapas en el proceso, eliminación del calor y efectos debidos a la humedad, incremento de la producción y reducción del costo final del producto. Además, la compresión directa es considerada como un proceso apropiado para sustancias higroscópicas y termo-sensibles. Una seria limitación de esta técnica es el uso de más del 30 % de fármaco en la formulación, principalmente para aquellos fármacos que presentan poca fluidez y segregación. Con respecto al proceso de manufactura, una buena fluidez de la mezcla, es decir, los excipientes y el fármaco secos, es crítico para la compresión de las tabletas en términos de disolución, friabilidad y uniformidad de contenido.

De manera alterna, algunos productores han preparado polvos de paracetamol para compresión directa. Estos poseen buena compresibilidad, pero todos estos polvos son mezclas de paracetamol con algún otro compuesto, ya sea almidón, carboximetilcelulosa, almidón pregelatinizado o PVP.

Actualmente, muchos de los experimentos para diseñar una formulación de tabletas aun se realiza mediante el cambio de las condiciones de cada variable (factor) en determinado tiempo, de un modo no sistemático, manteniendo constantes todas las demás variables con el propósito de estudiar los efectos de aquella variable específica. Para así, encontrar las condiciones óptimas del sistema completo o de alguna etapa en específico.

Esta metodología se basa en un gran número de experimentos y a menudo simplemente en la experiencia del analista.

Los diseños estadísticos experimentales, también llamados Diseño de Experimentos (DDE), son un concepto bien establecido para la planeación y ejecución de experimentos informativos. El DDE puede emplearse en muchas aplicaciones, una de ellas es la preparación y modificación de mezclas. Esta implica el uso de “diseños de mezclas” para modificar la composición de estas y poder observar como estos cambios afectaran las propiedades del mezclado.

En el diseño de experimentos, las variables del proceso primero son analizadas para determinar cuáles son importantes para el resultado final (tipo de excipiente, porcentaje, tiempo de mezclado, etc.). El siguiente paso es la optimización, donde las mejores condiciones para las variables importantes son establecidas. En particular, las metodologías para determinar la respuesta de superficie han sido exitosamente aplicadas en el diseño y descubrimiento de fármacos.

Tomando en cuenta las limitaciones y retos que implica el diseño de formulaciones de tabletas obtenidas para compresión directa, que contengan más del 30% de un fármaco que tiene baja fluidez y pobre capacidad de compactación, se aplican “experimentos de mezclas”. En esta metodología, el estudio de los efectos que provoca el ingrediente sobre algunas características medibles de la mezcla (o respuesta) es un intento para encontrar la formulación (o formulaciones) que den el mejor resultado.

El presente trabajo consistió en cuatro etapas:

Etapas I: Planteamiento de la formulación y generación del diseño experimental.

Etapas II: Evaluación reológica de las mezclas elaboradas.

Etapas III: Compresión de las mezclas y evaluación farmacotécnica de las tabletas obtenidas.

Etapas IV: Análisis estadísticos de las formulaciones por medio de los paquetes estadísticos StatGraphics Versión 4.0 y Design Expert versión 7.0.0

1.1 Justificación

Generalmente los excipientes para compresión directa no reúnen todas las características adecuadas para constituir tabletas por sí solo, por lo que se generan mezclas de éstos. Así, mientras unos presentan óptimas propiedades de flujo, otros presentan perfiles más adecuados de dureza en función de la presión y una mayor capacidad de incorporar fármacos. En consecuencia, es una práctica habitual recurrir a mezclas de excipientes, con objeto de obtener una mejora sustancial de sus características individuales.

Por lo anterior, el propósito de este estudio fue realizar un experimento de mezclas con tres diluentes-aglutinantes (Carbopol[®] 71 G NF, Avicel[®] PH 200 y Lactosa Spray Dried[®]), para obtener una zona óptima de la cual se obtendría una formulación que tuviera buenas propiedades de flujo y, generara tabletas cuyas características físicas fueran aceptables.

CAPITULO II

OBJETIVOS

2.0 Objetivos generales

- Aplicar un modelo simplex centroide aumentado para determinar las proporciones óptimas de tres diluentes-aglutinantes: Avicel[®] PH 200, Lactosa Spray - Dried[®] y Carbopol[®] 71 G NF en una formulación para compresión directa, buscando fabricar tabletas que cumplan con las siguientes especificaciones: masa 600 mg \pm 10 mg, resistencia a la ruptura no menor a 8 Kp y no mayor a 20 Kp, friabilidad menor o igual a 1.0 % y tiempo de desintegración menor a 30 minutos.
- Evaluar el uso de Carbopol[®] 71 G NF como diluyente-aglutinante en formulaciones de compresión directa ya sea solo o en combinación con Avicel[®] PH 200 y/o Lactosa Spray- Dried[®].

2.1 Objetivos particulares

- Realizar un diseño de experimentos para estudiar la influencia del Avicel[®] PH 200, Carbopol[®] 71 G NF y Lactosa Spray - Dried[®] sobre las propiedades reológicas de las mezclas y, algunas características medibles de las tabletas, para encontrar la formulación (o formulaciones) por compresión directa de comprimidos de Acetaminofén que mejor se ajuste a los valores deseados.

CAPITULO III

GENERALIDADES

3.0 Generalidades

3.1 Tabletas ^{5,12,14,31}

Se definen como formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, fabricadas por compresión de polvos y que contienen uno o más principios activos y una serie de excipientes.

Entre las ventajas que nos ofrece esta forma farmacéutica están las siguientes:

- Fácil dosificación.
- Dosificación exacta.
- Fácil manejo.
- Gran versatilidad en cuanto a forma, tamaño y dosificación.
- Estabilidad física, química y microbiológica.
- Gran variedad de uso (para ser degradado en estómago, o en alguna sección del intestino, o para disolverse en la boca, debajo de la lengua, masticables o de liberación controlada).

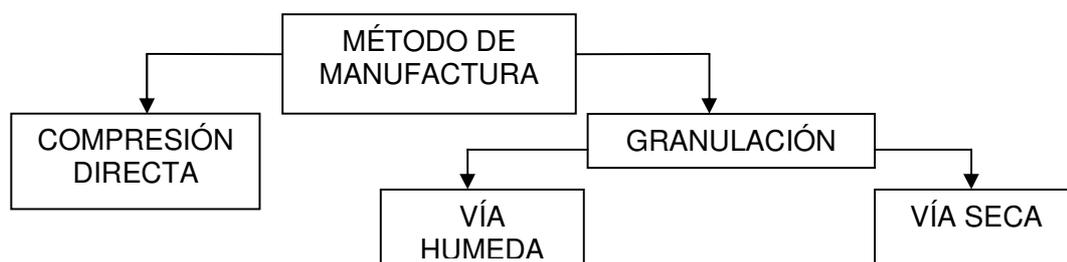
También pueden tener algunas desventajas entre las cuales se encuentran:

- No recomendable para personas con problemas de deglución.
- No para principios activos que se degraden con las enzimas digestivas.
- Presentan menos biodisponibilidad que un líquido.
- El principio activo puede irritar la mucosa gástrica.
- El tiempo de respuesta es más lento que el de un líquido.

3.2 Proceso de manufactura de las tabletas ^{10,12,31}

La importancia del proceso tecnológico en la elaboración de tabletas, hace que éstas puedan clasificarse según el método de obtención, en el diagrama 1 se observa que la fabricación de tabletas se puede llevar a cabo de dos formas, directa y por granulación, la cual a su vez se divide en dos tipos, húmeda y seca, dependiendo de la naturaleza física, química y reológica del o de los principios activos.

Diagrama 1. Métodos Generales de fabricación de tabletas.



Las operaciones unitarias de estos tres métodos se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Etapas en los diferentes métodos de fabricación de tabletas. ²⁸

Etapa	Granulación húmeda	Granulación seca	Compresión directa
1	Pesado de materias primas	Pesado de materias primas	Pesado de materias primas
2	Tamizado del principio activo y excipientes	Tamizado del principio activo y excipientes	Tamizado del principio activo y excipientes
3	Mezclado del principio activo y excipientes	Mezclado del principio activo y excipientes	Mezclado del principio activo y excipientes
4	Humectación: Preparación de la solución aglutinante Mezclado de la solución aglutinante con la mezcla de polvos	Precompresión	Compresión
5	Granulación	Molienda	
6	Secado de los gránulos	Tamizado de los gránulos	
7	Tamizado de los gránulos secos, lubricante y desintegrante	Mezclado de los gránulos, lubricante y desintegrante	
8	Mezclado de los gránulos, lubricante y desintegrante.	Compresión	
9	Compresión		

3.2.1 Método de granulación húmeda ^{5,12,28}

Es el método tradicional para la fabricación de tabletas, en el cual se adiciona una solución aglutinante a la mezcla de principio activo y excipientes, para convertirlo en una masa que se hará pasar por un tamiz, posteriormente se secará hasta obtener una humedad máxima 5 % y nuevamente será tamizado para obtener gránulos con las características que se requieren para el proceso de compresión.

Las ventajas que ofrece este método de fabricación son las siguientes:

- Se puede fabricar tabletas a partir de materiales polvorientos.
- Se mejoran las propiedades de flujo, compactibilidad y compresibilidad al incrementar el tamaño de partícula mediante la aglutinación.
- Se reduce la segregación.

Entre las desventajas que tiene este proceso se encuentran las siguientes:

- No es recomendable para principios activos o excipientes sensibles al calor o la humedad.
- Proceso mucho más complejo y costoso.
- Muchas etapas de producción.
- Más equipo, mayor tiempo de proceso y gasto de energía.
- Se puede formar masa dura que impida la liberación del principio activo.
- Puede incrementar el tiempo de desintegración y/o disolución.
- Mayor posibilidad de contaminación cruzada.
- Fórmula más compleja.

3.2.2 Método de granulación seca ^{5,12,28}

El proceso se caracteriza por la generación de aglomerados por medio de la compactación (precompresión), que serán molidos y tamizados obteniendo un gránulo de mejor uniformidad que el inicial, facilitando el proceso de compresión.

Este método de fabricación ofrece las siguientes ventajas:

- Es útil para principios activos sensibles al calor y humedad.
- Se utiliza menor cantidad de equipo con respecto a la granulación húmeda.
- Se obtiene una formulación más sencilla con respecto a la granulación húmeda

Algunas de las desventajas que tiene este proceso se encuentran las siguientes:

- Se requiere de un equipo especial para la compactación.
- Se puede presentar problemas de laminación y/o friabilidad.

3.2.3 Método de compresión directa ^{14,27,38,39,42}

La compresión directa surge como la necesidad por reducir las etapas requeridas para la elaboración de tabletas, evita muchos de los problemas que se presentan con la granulación húmeda y seca, es el método de fabricación de tabletas más rápido y sencillo. Sin embargo, las propiedades físicas inherentes de los excipientes resultan ser de tal relevancia, que una mínima variación puede alterar las características del flujo y de compresión, al punto de tornarlos inadecuados para la compresión directa.

A la compresión directa se oponen las escasas fuerzas de unión entre las partículas. Lo que da lugar a tabletas con poca consistencia, y la escasa o mala capacidad de flujo del polvo del que se parte. En consecuencia, las estrategias enfocadas a favorecerla serían:

- Modificar, por vía física, la estructura y propiedades de las partículas del fármaco, fundamentalmente el tamaño, la forma, el contenido en humedad, el estado cristalino, confiriéndole las características deseables para la compresión directa.
- Emplear dispositivos de alimentación forzada para mejorar el flujo de las mezclas de polvos. Los alimentadores de flujo forzado son dispositivos mecánicos que facilitan la eliminación del aire del material liviano y voluminoso, manteniendo un flujo constante del polvo que pasa a las matrices. Con ello se reduce al mínimo el aire, evitando el descabezamiento y laminado en la tableta terminada. Además, al aumentar la densidad del polvo se obtiene una mayor uniformidad de peso.

- Adicionar excipientes capaces de conferir a la formulación las características requeridas para la compresión (excipientes de compresión directa). Ésta constituye la forma más fácil y habitual de conferir a un principio activo la capacidad de comprimir directamente.

A continuación se señalan las ventajas y desventajas que presenta el método de fabricación de tabletas para compresión directa

3.2.3.1 Ventajas de la compresión directa ^{5,12,24,38,42}

- La principal ventaja de la compresión directa sobre la granulación húmeda es el bajo costo. Esto significa que se utiliza menos equipo, por consiguiente menor consumo de energía, menos espacio, menos tiempo, y menos mano de obra resultando en un costo de producción de tabletas reducido. La compresión directa es más adecuada para principios activos sensibles a la humedad y al calor, también incrementa la estabilidad de los fármacos. Cambios en los perfiles de disolución son menos probables que ocurran en tabletas hechas en compresión directa durante su almacenamiento que en aquellas hechas a partir de granulación. Esto es extremadamente importante debido a que los compendios oficiales requieren que la forma de dosificación sólida cumpla con las especificaciones de disolución.
- La desintegración y la disolución son las etapas limitantes para la absorción, en el caso de tabletas que contienen principios activos poco solubles preparados por granulación húmeda. Cuando desintegran las partículas del principio activo de las tabletas fabricadas por compresión directa entran inmediatamente en contacto con el medio de disolución y exhiben comparativamente una disolución más rápida.
- La alta presión de compactación que participa en la producción de tabletas por doble compresión o compactación por rodillos puede evitarse mediante la adopción de la compresión directa. La posibilidad del desgaste de los punzones y de las matrices es menor.
- Los materiales están "en proceso" por un período más corto de tiempo, lo que resulta en una menor posibilidad de contaminación o de contaminación cruzada. Debido al menor número de operaciones unitarias, la validación y la documentación necesaria se reducen.

- Debido a la falta de agua en el proceso de fabricación, la posibilidad de crecimiento microbiano es mínima en tabletas fabricadas por compresión directa.

3.2.3.2 Limitaciones de la compresión directa^{5,12,32,39,42}

- La diferencia en la densidad y el tamaño de partícula del fármaco y el excipiente pueden dar lugar a una estratificación de la mezcla, lo que se traduce en problemas en la uniformidad de contenido del fármaco, en especial en los principios activos que se utilizan a bajas dosis. Por ello, se aconseja que todos los componentes de la formulación tengan tamaño y densidad similares.
- Fármacos de dosis elevada, con baja compresibilidad, pueden plantear problemas en la compresión directa. Considerando que la proporción de fármaco en el comprimido suele ser del orden del 25%, se requeriría una cantidad tan grande de excipiente que daría lugar a un comprimido caro y difícil de deglutir.
- Debido a que el proceso se realiza en seco, se genera una gran cantidad de polvo y se generan cargas electrostáticas en los componentes durante las operaciones de tamizado y mezclado, las cuales pueden originar una distribución no uniforme del principio activo en la tableta final.
- Los excipientes de compresión directa son productos especiales producidos mediante secado por aspersión, secado en lecho fluido, secado sobre rodillos o co-cristalización por tanto, son costosos.
- Los excipientes de compresión directa obtenidos mediante el secado por aspersión muestran pobre capacidad de ser re-procesados debido a que durante la fabricación de las tabletas la naturaleza esférica original de las partículas del excipiente se pierde.
- Los excipientes se comportan diferente, dependiendo de su origen, por lo tanto, existe la necesidad de un mayor control de calidad en la compra de las materias primas para asegurar uniformidad de lote.
- Los lubricantes tienen un efecto más adverso sobre el diluyente, principalmente sobre aquellos que no muestran fractura durante la compresión (por ejemplo: almidón y celulosa microcristalina).

3.3 Compactación

3.3.1 Compresión y consolidación^{5,6,10}

Se requiere hacer la distinción entre los términos compresión y consolidación. La compresión se refiere a la reducción en volumen del material mediante la aplicación de una fuerza. Mientras que la consolidación se refiere a un incremento en la fuerza mecánica del material el cual resulta de interacciones partícula-partícula, durante la fase de consolidación las partículas del polvo adoptan un orden de empaque más eficiente. De esta forma la compactación involucra la compresión y consolidación de un sistema de dos fases (sólido-gas).

Asimismo la compactibilidad es la capacidad que tiene un material para formar un comprimido compacto y duro, con resistencia a la deformación cuando se aplica una fuerza.

Un incremento adicional de la fuerza lleva a la deformación y re-arreglo de las partículas. En este punto los tres principales modos de deformación son:

3.3.2 Deformación elástica o reversible^{5,6,10}

Modo de deformación en que el material regresa a su forma original después de retirar la fuerza que la provoca.

Todos los materiales sólidos cambian en forma/volumen cuando son sometidos a fuerzas mecánicas, quizá mejor expresado como la fuerza por unidad de área sobre la cual actúa, por ejemplo la presión. La mayoría de los materiales sufren deformación elástica en algún grado.

3.3.3 Deformación plástica o irreversible^{5,6,10}

Después de exceder el límite elástico del material, la deformación puede volverse plástica, esto es, la partícula sufre flujo viscoso. Este es el mecanismo predominante cuando la fuerza de corte entre las partículas es menor que la resistencia a la fractura.

La deformación plástica es un proceso dependiente del tiempo cuando el grado de deformación está relacionado con la tensión aplicada y el tiempo que dure la carga.

Típicamente los materiales sufren deformación plástica conforme la velocidad del equipo aumenta, debido a que hay menos tiempo para la relajación.

3.3.4 Fractura^{5,6,10}

Una vez que se excede el límite plástico del material, las partículas sufren fractura (fragmentación) si la fuerza de corte entre las partículas es mayor que su resistencia a la fractura. Bajo estas condiciones las partículas de mayor tamaño son cortadas y fragmentadas en partículas de menor tamaño, las tabletas pueden resultar laminadas o descabezadas. Sin embargo, la laminación y descabezamiento pueden reducirse si se disminuye la velocidad y/o fuerza de compresión o incrementando el tiempo de compresión.

Las propiedades finales de la tableta también son afectadas por los mecanismos de consolidación (formación de enlace) de los polvos que están influenciados por su naturaleza, área superficial, distancia interparticular, etc.

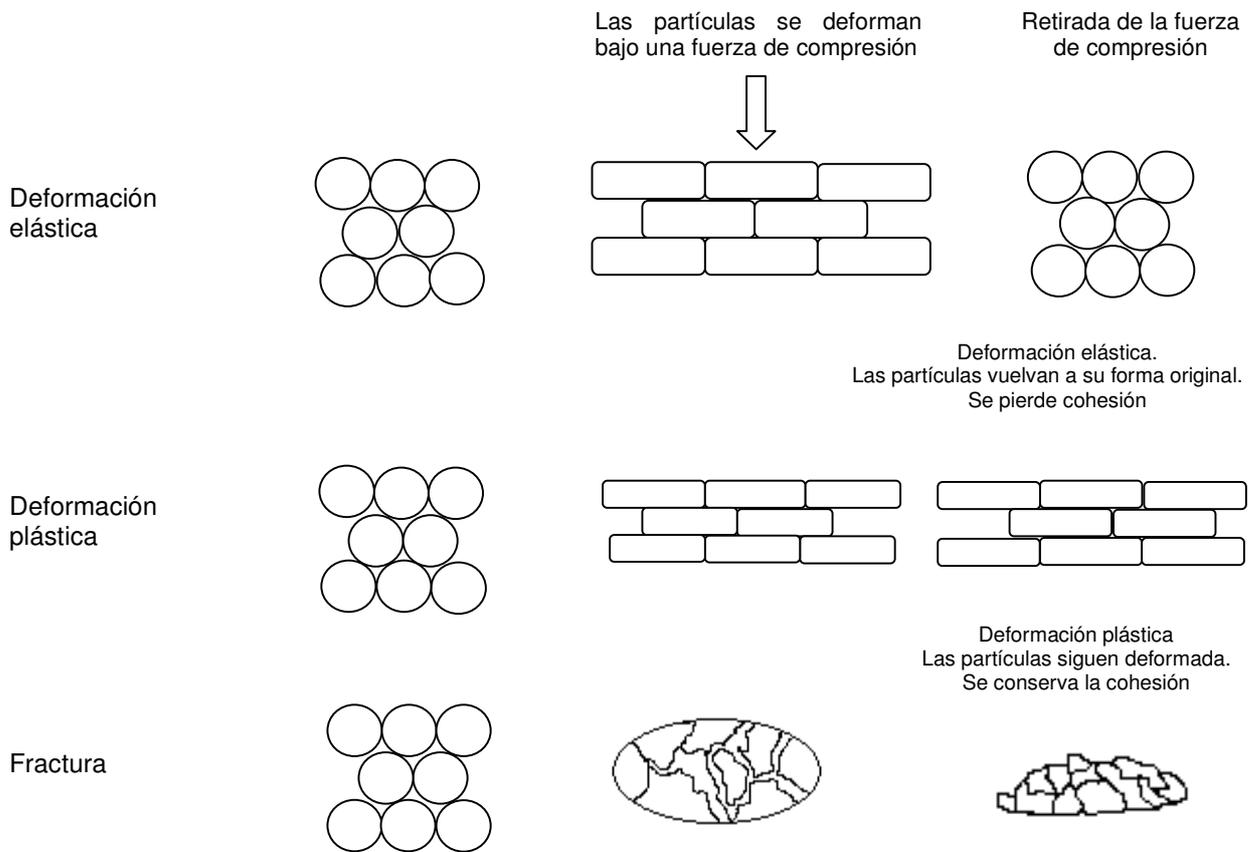


Figura 1. Representación esquemática de la deformación elástica, plástica y fractura de las partículas durante la compresión. ⁵

3.4 Composición de las tabletas ^{5,12,25,31}

La tableta se compone de uno o más principios activos y excipientes. El principio activo proporciona el efecto terapéutico, puede ir desde 1.0 % al 100 %, dependiendo del proceso de fabricación y propiedades físicas (flujo, compactibilidad y compresibilidad). Mientras que los excipientes son los ingredientes necesarios para la fabricación del comprimido.

El Consejo Internacional de Excipientes Farmacéuticos (IPEC, por sus siglas en inglés), define excipiente como “sustancia diferente del ingrediente activo, en la forma de dosificación determinada, que ha sido evaluado apropiadamente respecto a su seguridad y que es incluido en un sistema de liberación de fármaco para ayudar a su procesamiento, manufactura, protección, soporte, así como para aumentar su estabilidad y su biodisponibilidad o para aumentar la aceptabilidad por parte del paciente, ya que ayudan en

la identificación del producto o simplemente aumentan cualquier otro atributo de la seguridad o efectividad total del sistema de liberación durante el almacenamiento o uso”.

Por todo lo anterior, a los excipientes ya no se les debe de mantener en el concepto de “un soporte inactivo o inerte” debido a la influencia que ellos tienen sobre los aspectos biofarmacéuticos y factores tecnológicos.

En este contexto podemos decir que las tabletas están compuestas del ingrediente(s) activo(s) y un cierto número de excipientes los cuales pueden clasificarse de acuerdo a su función en el comprimido (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación y funciones de los excipientes empleados en la formulación de tabletas. ^{5,12,31}

Categoría	Función y ejemplos	Ejemplo
Diluentes	Se agregan a la formulación cuando la cantidad de ingrediente activo es pequeña o difícil de comprimir, permitiendo así dar volumen y llevar al peso preestablecido	Lactosa, Sacarosa, Glucosa, Manitol, Sorbitol
Aglutinantes	Confieren adhesividad al polvo durante la granulación preliminar y mejoran las propiedades de compresibilidad. Aumentan la fuerza de cohesión del diluyente	En solución, Polivinilpirrolidona, derivados de Celulosa, Sacarosa. En seco, Celulosa Microcristalina, Polietilenglicol
Deslizantes	Mejoran la fluidez del polvo reduciendo la fricción interparticular, se suelen emplear en la compresión directa cuando se omite la granulación preliminar	Talco
Desintegrantes	Facilitan la fragmentación de la tableta después de su administración	Almidón de Maíz, Celulosa
Lubricantes	Reducen la fricción durante el ciclo de compresión y eyección	Estearato de Magnesio, Ácido Esteárico, Polietilenglicol
Antiadherentes	Evitan el pegado del material a la superficie de la matriz y los punzones durante el proceso de compresión	Estearato de Magnesio
Colorantes	No tienen otra función que mejorar la apariencia estética	Colorantes aceptados por Food & Drug Administration (FDA)
Edulcorantes y sabores	Aportan dulzura y sabor al comprimido	Manitol y el Aspartame
Tensoactivos	Reducen la tensión superficial del agua	Lauril Sulfato Sódico

Tabla 2. Clasificación y funciones de los excipientes empleados en la formulación de tabletas.^{5,12,31}

Categoría	Función y ejemplos	Ejemplo
Conservadores	Evitan o reducen la contaminación microbiana	Propil y Metil parabeno
Antioxidantes	Evitan la oxidación	Butilhidroxianisol (BHA) y Butilhidroxitolueno (BHT)
Humidificantes	Se utilizan para evitar un secado excesivo del granulado	Glicerina y almidón

Entre las funciones de los excipiente se encuentra la capacidad de acarrear al fármaco dentro de la forma farmacéutica, otra es el facilitar la fabricación de tabletas que tengan un tamaño que facilite su manejo siendo lo bastante fuertes para resistir el proceso de fabricación completo, además de la manipulación por parte de los distribuidores y del paciente. Sin embargo, en su administración deben desintegrarse lo suficientemente rápido al contacto con los fluidos gastrointestinales cuando así lo requiera.

Con el objeto de obtener un producto estable, uniforme y efectivo, es esencial conocer las propiedades del principio activo solo y en combinación con los otros componentes basándose en los requerimientos de la forma de dosificación y del proceso aplicado. Los excipientes son producidos usualmente mediante un proceso por lote, por lo tanto, existe la posibilidad de variación lote a lote del mismo fabricante. Los excipientes obtenidos de diferentes fuentes (orígenes) pueden no tener propiedades idénticas con respecto a su uso en una formulación específica. Para asegurar una intercambialidad en tales circunstancias el usuario puede evaluar la equivalencia en función al desempeño final o determinar tales características antes de su uso, tales pruebas se encuentran entonces relacionadas con la funcionalidad, que el excipiente imparte a una formulación específica.

3.4.1 Diluentes – Aglutinantes para compresión directa ^{4,14,26,27,38,39}

Son excipientes de especialidad, en la mayoría de los casos, son materiales comunes que han sido modificados para impartir mejor flujo y compresibilidad.

Los excipientes de compresión directa deben presentar características adecuadas en lo que se refiere a las siguientes propiedades:

- Tamaño de partícula. Esta propiedad determina la fluidez y capacidad de compresión del excipiente, debe de ser consistente de lote a lote. Además, el tamaño debe ser tal que minimice la segregación en la operación de mezclado de excipientes con el fármaco.
- Forma de las partículas. Generalmente, la forma esférica es la que proporciona las mejores propiedades de flujo. Esta forma se consigue obteniendo los excipientes por secado en lecho fluido o por aspersion.
- Estado cristalino y de hidratación. Las diferentes formas polimórficas o de hidratación en las que pueden encontrarse algunos excipientes dan lugar a comportamientos diferentes en la compresión.
- Secado. Es condición indispensable que los excipientes estén correctamente secados y presenten una escasa humedad residual.
- Densidad. Se aconseja la utilización de excipientes de alta densidad, puesto que si el excipiente es ligero, su flujo será inadecuado y el peso del producto incorporando en la matriz resultará bajo y, en consecuencia, se obtendrán tabletas sin uniformidad de peso.
- Potencial de dilución. Un excipiente de compresión directa debe tener un potencial alto a fin de que la forma de dosificación final tenga un peso mínimo posible.
- Ser “aglutinante” efectivo para formar tabletas compactas y duras con poca presión.
- Los diluentes aglutinantes no deberán acelerar la degradación química y/o física de los ingredientes activos o de otros excipientes.
- No deberán de interferir con la biodisponibilidad biológica del principio activo.
- Deberán ser compatibles con los otros excipientes presentes en la formulación.

- Que pueda ser reprocesado sin pérdida de propiedades de flujo y compresibilidad.
- Reproducible física, química y funcionalmente de lote a lote.

3.4.2 Método de preparación de excipientes directamente compresibles ^{7,32,40}

Un excipiente de compresión directa puede ser preparado por varios métodos. La descripción y principales características de los métodos se encuentran en la tabla 3.

Tabla 3. Método de preparación de excipientes para compresión directa. ^{7,32,40}

Método	Ventajas y limitaciones	Ejemplos
Modificación química	Relativamente costosa Requiere datos toxicológicos Implica mucho tiempo	Etil celulosa, Metil celulosa, Hidroxi propil metil celulosa y carboxi metil celulosa sodica, Ciclodextrinas del almidón, Lactitol
Modificación física	Relativamente sencilla y económica	Dextratos o Azúcar compresible, Sorbitol
Molienda y/o tamizado	Se puede alterar la compresibilidad debido a los cambios en las propiedades de la partícula como el área superficial	α -lactosa monohidratada (malla 100), fosfato dibasico de calcio
Secado por aspersión	La forma esférica y tamaño uniforme de las partículas proporciona a los materiales buen flujo y pobre capacidad de reproceso	Lactosa "spray dried", Emdex, Lactosa "fast-flo", Avicel PH, Karion Istant, Advantose 100
Granulación/aglomeración	Transformación de polvos pequeños cohesivos de pobre flujo en materiales directamente compresibles de buen flujo	Lactitol granulado, Tablettose
Deshidratación	Aumento en las propiedades aglutinantes mediante deshidratación térmica y química	α -lactosa anhidra

Entre las sustancias más utilizadas como excipientes de compresión directa se incluyen la lactosa monohidratada secada por aspersión, la lactosa anhidra, el fosfato dibásico de calcio anhidro o dihidratado, el manitol, el sorbitol, la celulosa microcristalina y los almidones modificados.

En la tabla 4 se presentan ciertas características de algunos excipientes de compresión directa.

Tabla 4. Características que presentan algunos excipientes de compresión directa. ⁴²

Excipiente	Nombre comercial	Características
Celulosa microcristalina	Avicel PH	Moderada compresibilidad
Lactosa secada por aspersión	Zeparox	Buena compresibilidad Buenas propiedades de flujo Elevada densidad
Almidón modificado	Starch 1500	Buena disgregación
Coprecipitado de sacarosa-dextrina	DI-PAC	Buenas propiedades de flujo Sensible a la humedad
Fosfato dibásico de Calcio	Emcompress	Insoluble en agua Buenas propiedades de flujo

3.5 Carbopol® 71 G NF polymer ^{2,9,23}

Carbopol® 71 G NF, es un polímero de alto peso molecular de ácido acrílico reticulado con alil éteres de pentaeritritol, diseñado para la dosificación de sólidos. La característica singular del polímero de Carbopol® 71 G NF es su forma granular. En contraste, al resto de los polímeros de Carbopol® que se proveen en la forma de polvo. El polímero de Carbopol® 71 G NF es una forma granular de flujo libre para el uso en formulaciones de compresión directa. Es fabricado por la compactación del polímero de Carbopol® 971 P NF y es químicamente el mismo producto, sin otros aditivos.

Los gránulos que resultan poseen flujo libre y contienen cantidades mínimas de partículas muy pequeñas que puedan causar la adherencia estática comparadas al polímero en polvo. El polímero granular posee características similares de “hinchamiento” y proporciona características similares a las tabletas fabricadas con el carbómero en polvo. Las propiedades típicas y físicoquímicas del Carbopol® 71 G NF se describen en la tabla 5 y tabla 6 respectivamente.

Tabla 5. Propiedades típicas del Carbopol® 71 G NF.^{2,3}

Propiedad	Descripción
Densidad aparente	0.398 g/cm ³
Densidad compactada	0.519 g/cm ³
Tamaño de partícula	240-425 μ

Tabla 6. Propiedades físico químicas del Carbopol® 71 G NF. ²³

Parámetro	
Apariencia	Granulado blanco
Brookfield RVT Viscosidad, cP 0.5 wt% a pH 7.5 20 rpm / 25°C	4,000-11,000
Disolventes residuales, ppm máximo Acetato de etilo	5,000
pK _a	6.0+/- 0.5
pH 1 wt% dispersión 0.5 wt% dispersión	2.5-3.0 2.7-3.5
Pérdida al secado,% máximo	2.0
Densidad compactada (kg/m ³)	400

Algunas aplicaciones del Carbopol® 71 G NF son:

- Componente de matriz de liberación inmediata y controlada para tabletas y cápsulas.
- Agente suspensor para líquidos orales.
- Componente en formulación de lociones y geles de baja viscosidad.

Tabla 7. Concentración de Carbopol® 71 G NF en diferentes formas de dosificación. ^{15,30}

Forma de dosificación	% (w/w)
Oral (tabletas)	1-30
Tópica (gel)	0.2
Tópica (loción)	0.15

Incompatibilidad. Es incompatible con bases fuertes como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y aminas.

3.6 Lactosa Spray-Dried[®] 16,19,28,34

Nombres comunes: Fast-Flo 316; FlowLac 100, Pharmatose DCL 11; Pharmatose DCL 14; NF 315 Spray Process Lactose; Lactopress Spray-Dried; Super-Tab Spray-Dried.

Fórmula empírica: $C_{12}H_{22}O_{11}H_{20}$, PM = 360.31

Descripción: Lactosa spray dried, es un producto que consiste en una mezcla de cristales de monohidrato de lactosa y lactosa amorfa, que contribuyen en las buenas propiedades de flujo y compresibilidad. Polvo blanco o cristales blancos, sin olor característico, levemente azucarada, que se obtiene por el método de secado por aspersion.

Categoría funcional: Agente aglutinante, diluyente como polvo seco en inhaladores, agente diluyente y aglutinante en formulaciones de tabletas y cápsulas.

Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas: Empleado como material de relleno, usado como diluyente-aglutinante en tabletas y cápsulas, como polvo seco se emplea en formulaciones para inhalar, poco empleado en productos liofilizados y en fórmulas infantiles.

Compresibilidad: El comportamiento que presenta la lactosa cuando es sometida a fuerzas de compresión se puede evaluar mediante sus perfiles de compresión. Para ello se pueden emplear diversos modelos matemáticos que permitan caracterizar el material.

Incompatibilidad: con principios activos que contengan un grupo amina (aminas primarias y secundarias).

Estabilidad y condiciones de almacenamiento: Es un material estable. Se debe mantener almacenado en un contenedor perfectamente cerrado y resguardado de la humedad.

Propiedades típicas: En la tabla 8 se muestran las propiedades típicas de la Lactosa Spray Dried.

Tabla 8. Propiedades típicas de la Lactosa Spray-Dried®. ³⁴

Propiedad	Descripción
Ángulo de reposo	30° (Pharmatose DCL 11) 29° (Pharmatose DCL 14) 33° (NF 315 Spray Process Lactose y Fast-Flo 316)
Densidad aparente	0.61 g/cm ³ (Pharmatose DCL 11 y Pharmatose DCL 14) 0.68 g/cm ³ (Fast-Flo 316) 0.57 g/cm ³ (NF 315 Spray Process Lactose)
Densidad compactada	0.73 g/cm ³ (Pharmatose DCL 11) 0.72 g/cm ³ (Pharmatose DCL 14) 0.67 g/cm ³ (Fast-Flo 316) 0.78 g/cm ³ (NF 315 Spray Process Lactose)
Contenido de humedad	5.2 % (Lactopress Spray-Dried) 5 % (Pharmatose DCL 11 y Pharmatose DCL 14) 4.8-5.2 (NF 315 Spray Process Lactose y Fast-Flo 316)
Tamaño de partícula	32 – 250 μm dependiendo del tipo de lactosa que se trate

La porción de partículas amorfas son las responsables de la mejor aglutinación y de la deformación plástica que presenta la Lactosa Spray Dried®. Es necesario mencionar que la compresibilidad se ve afectada si se deja secar debajo de un nivel de 3% (w/w) de humedad. La formulación que contenga Lactosa Spray Dried® requiere de un desintegrante y lubricante.

Gunsel y Lachman, fueron los primeros en reportar la influencia de la Lactosa Spray Dried® sobre la resistencia de los comprimidos, obteniendo como resultado tabletas con poca dureza y muy friables, también se observó que son más susceptibles al desarrollo de color después del almacenamiento a temperatura elevada que las tabletas que contienen lactosa convencional.

3.7 Avicel® PH 200 ^{21,34}

Nombres comunes: Celulosa microcristalina (BP, JP y USP).

Fórmula empírica: $(C_6H_{10}O_5)_n$ $n \approx 220$, PM $\sim 36\ 000$.

Descripción: La celulosa microcristalina es un purificado parcial de celulosa, preparado por el tratamiento de la α -celulosa con ácidos minerales, se presenta como polvo cristalino, blanco, sin sabor y sin olor, compuesto por partículas porosas. Está disponible de forma comercial en diferentes tamaños de partícula y con diferentes grados de humedad.

Compresibilidad: El comportamiento que presenta la celulosa cuando es sometida a fuerzas de compresión se puede evaluar mediante sus perfiles de compresión. Para ello se pueden emplear diversos modelos matemáticos que permitan caracterizar el material.

Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas: La celulosa microcristalina se utiliza ampliamente en productos farmacéuticos, principalmente como agente aglutinante y diluyente en formulaciones de tabletas orales, cápsulas; se emplea tanto en granulación vía húmeda como en compresión directa. La celulosa microcristalina también tiene propiedades como lubricante y desintegrantes, las cuales resultan ser convenientes en el proceso de compresión, empleándose de la misma forma en la industria. En la tabla 9 se resumen las principales aplicaciones de la celulosa microcristalina.

Tabla 9. Uso de celulosa microcristalina en formulaciones farmacéuticas. ³⁴

Uso	Concentración
Adsorbente	20-90
Antiadherente	5-20
Diluyente-aglutinante en cápsulas	20-90
Desintegrante	5-15
Diluyente-aglutinante en tabletas	20-90

Propiedades típicas: En la tabla 10 se resumen las propiedades típicas de los diferentes grados de celulosa microcristalina.

Tabla 10. Propiedades típicas de la celulosa microcristalina.³⁴

Propiedad	Descripción
Ángulo de reposo	49° (Ceolus KG) 34.4° (Emcocel 90M)
Densidad aparente	0.337 g/cm ³ 0.32 g/cm ³ (Avicel PH-101)
Densidad compactada	0.478 g/cm ³ 0.45 g/cm ³ (Avicel PH-101)
Densidad verdadera	1.512 – 1.668 g/cm ³
Velocidad de flujo	1.41 g/s (Emcocel 90M)
Punto de fusión	260 – 270 °C
Contenido de humedad	La celulosa microcristalina es higroscópica. En general tiene ≤ 5% de humedad.
Tamaño de partícula	20 – 200 μm dependiendo de que tipo de celulosa se trate
Solubilidad	Ligeramente soluble en solución NaOH 5% w/v. Insoluble en agua, en ácidos diluidos y en la mayoría de los disolventes orgánicos
Área Superficial específica	1.06 – 1.12 m ² /g (avicel PH-101) 1.21 – 1.30 m ² /g (avicel PH-102) 0.78 – 1.18 m ² /g (avicel PH-200)

Estabilidad y condiciones de almacenamiento: La celulosa microcristalina es un material estable, aunque higroscópico. Se debe mantener almacenado en un contenedor perfectamente cerrado y resguardado de la humedad.

Incompatibilidades: Es incompatible con agentes oxidantes fuertes.

El tamaño de partícula del Avicel® PH 200 (180 µm) ofrece propiedades de flujo superiores, con efecto mínimo sobre características de la compresión. Puede ser utilizado para reducir la variación del peso de las tabletas y para mejorar uniformidad de contenido. También acelera la desintegración y la dispersión; siendo muy eficiente para las tabletas, los gránulos o cualquier material condensado.

Produce tabletas con buena dureza a pesar de utilizar baja fuerza de compresión, tiene baja sensibilidad al lubricante, produce poca friabilidad de los comprimidos, y una fluidez consistente y reproducible. Sus fuertes propiedades de aglutinación se deben a su capacidad de deformación plástica.

3.8 Descripción del Acetaminofén ^{20,37}

Nombres comunes: Acetaminofén, Paracetamol.

Fórmula química: C₈H₉NO₂, PM = 151.16

Descripción: Polvo blanco cristalino, inodoro.

Usos en Medicina: Como analgésico, antiinflamatorio, antipirético.

Propiedades típicas: En la tabla 11 se resumen las propiedades típicas del Acetaminofén.

Tabla 11. Propiedades típicas del Acetaminofén. ^{20,37}

Propiedad	Descripción
Ángulo de reposo	50 ± 1
Densidad aparente	0.34 ± 0.01
Densidad Compactada	0.54 ± 0.01
Índice de compresibilidad	38 ± 2
Punto de fusión	169-170.5°C
Solubilidad	14 mg/mL (muy ligeramente soluble en el agua fría; considerablemente más soluble en el agua caliente)

3.9 Reología

3.9.1 Ángulo de reposo ^{11,13}

Es un indicativo de la capacidad de flujo de un polvo y es el ángulo formado entre una superficie plana y uno de los lados del montículo que forma el polvo cuando se determina la velocidad de flujo, para cálculos se considera:

$$\text{Ángulo de reposo} = \tan^{-1} \frac{\text{Altura}}{\text{Radio}} \quad \text{Ecuación 1}$$

Tabla 12. Propiedades de flujo y sus correspondientes ángulos de reposo. ¹⁰

Propiedades del Flujo	Ángulo de reposo (en grados)
Excelente	25-30
Bueno	31-35
Adecuado (no se necesita ayuda)	36-40
Aceptable (puede demorarse)	41-45
Pobre (es necesario agitar o someter a vibración)	46-55
Muy pobre	56-65
Extremadamente pobre	> 66

3.9.2 Velocidad de flujo dinámico ¹¹

Resistencia que presenta un polvo a moverse por unidad de tiempo.

$$\text{Velocidad de flujo dinámica} = \frac{\text{Masa (g)}}{\text{Tiempo (seg)}} \quad \text{Ecuación 2}$$

3.9.3 Densidades ^{11,18}

Determina el volumen ocupado por una masa conocida, incluyendo los espacios que ocupa el aire entre las partículas y al interior de las mismas.

3.9.3.1 Densidad aparente ^{11,18}

Masa del polvo entre su volumen más los espacios inter e intraparticulares, este parámetro depende de la distribución del tamaño de partícula, su forma y su tendencia a adherirse.

ρ_a = densidad aparente

$$\rho_a = \frac{\text{Masa (g)}}{V_{\text{inicial}} (\text{cm}^3)} \quad \text{Ecuación 3}$$

3.9.3.2 Densidad compactada ^{11,18}

Masa del polvo entre su volumen compactado más los espacios intraparticular después del acomodo de sus partículas, se relaciona con el flujo y el grado de compactación del polvo en un contenedor.

ρ_c = densidad compactada

$$\rho_c = \frac{\text{Masa (g)}}{V_{\text{final}} (\text{cm}^3)} \quad \text{Ecuación 4}$$

3.9.4 Índice de compresibilidad (CARR) ^{11,13,18}

Capacidad de un polvo para modificar su densidad por medio de asentamientos, para tabletas lo ideal es que el porcentaje de compresibilidad se encuentre entre 5 – 25 % para tener propiedades aceptables de flujo (los valores elevados indican que se tiene un polvo muy poroso). Para su determinación se considera las densidades de la siguiente manera:

$$\% C = 100 \left[\frac{\rho_c - \rho_a}{\rho_c} \right] \quad \text{Ecuación 5}$$

Con los resultados obtenidos de % de compresibilidad se puede conocer el tipo de flujo que presenta el material de acuerdo a la tabla 13.

Tabla 13. Índice de Carr. ¹¹

Índice de compresibilidad (%)	Tipo de flujo
>10	Excelente
11 – 15	Bueno
16 – 20	Adecuada
21 – 25	Aceptable
26 – 31	Pobre
32 – 37	Muy pobre
38 - > 45	Malo

3.9.5 Índice de Hausner ^{11,18}

Es la relación de la densidad compactada entre la densidad aparente, nos proporciona información sobre la fricción partícula- partícula.

$$\text{Índice de Hausner} = \frac{\rho_c}{\rho_a}$$

Ecuación 6

Tabla 14. Índice de Hauser. ¹¹

Tipo de flujo	Índice de Hausner
Excelente	1.00 – 1.11
Bueno	1.12 – 1.18
Adecuado	1.19 – 1.25
Aceptable	1.26 – 1.34
Pobre	1.35 – 1.45
Malo	>1.60

3.10 Propiedades y controles de las tabletas ^{5,28,42}

Sea el método de manufactura que se utilice, las tabletas resultantes deben de cumplir con ciertos atributos:

1. Las tabletas deben de ser lo suficientemente fuertes y resistentes al desgaste, o abrasión sin que se desmorone durante el proceso de manufactura, acondicionado, transporte, almacenamiento y uso por parte del paciente. Esta característica es evaluada por medio de dos pruebas, la dureza y friabilidad.
2. El contenido de fármaco y peso de las tabletas deben ser uniformes. Esto es medido por la determinación de variación de peso y uniformidad de peso y contenido.
3. El contenido del fármaco debe de estar biodisponible, para verificar esto se realiza las determinaciones de disolución y tiempo de desintegración.
4. La apariencia de las tabletas debe ser elegante.
5. Las tabletas deben conservar sus atributos funcionales, que incluye la estabilidad y eficacia del principio activo.

Los controles son múltiples y de diferente naturaleza, incluyendo características físicas, químicas e indicadores de las propiedades biofarmacéuticas. Habitualmente se realizan sobre muestras tomadas al azar de lotes de tabletas terminadas.

Tabla 15. Controles realizados sobre la tableta terminada. ⁴²

Características	Parámetro
Organolépticas	Aspecto, olor, textura, sabor
Geométricas	Forma y marcas, y dimensiones
Mecánicas	Resistencia a la fractura Friabilidad
Químicas	Principio activo Productos de degradación Contaminantes y humedad
Estabilidad	Principio activo Color Frente a la humedad, luz y calor
Posológicas	Uniformidad de peso Uniformidad de contenido
Indicadores biofarmacéuticas	Tiempo de desintegración Porcentaje de disolución

3.10.1 Controles Farmacotécnicos

3.10.1.1 Peso ⁴²

La determinación del peso de las tabletas debe hacerse de manera periódica para asegurar que éste se mantenga dentro de especificación durante el proceso.

3.10.1.2 Dimensiones ⁴²

Las dimensiones en el caso de los comprimidos, no solo son importantes para reproducir tabletas de aspecto idéntico, sino también para asegurar que en cada lote de producción se podrán utilizar determinados componentes de envase.

Cualquier tableta comprimida puede variar en su peso y/o espesor, esto debido a la densidad, a la velocidad de compresión y presión aplicada.

3.10.1.3 Resistencia a la ruptura ^{11,42}

Esta prueba evalúa la fuerza requerida para romper una tableta, al aplicar sobre ésta una fuerza diametral.

Para comprobar la resistencia de las tabletas a la presión se ejerce sobre ellas una fuerza diametral mediante diferentes dispositivos denominados durómetros, por ejemplo los de Erweka, Stron-Cobb, etc; accionados manual o electrónicamente. Estos instrumentos miden la fuerza requerida para fracturar la tableta al aplicar diametralmente en ella la fuerza generada por un resorte, midiendo la dureza de las tabletas directamente en términos de Kp de presión. En uno de los extremos un pistón neumático se mueve y empuja las tabletas hacia el otro extremo.

3.10.1.4 Friabilidad ^{11,42}

La medición de la friabilidad de tabletas complementa otras mediciones de resistencia física tales como la dureza de las tabletas.

Para evaluar la resistencia del comprimido a la abrasión, se utiliza generalmente el denominado “friabilizador”, constituido por un cilindro de plástico que lleva en su interior una paleta. El ensayo será considerado satisfactorio cuando la pérdida de peso sea inferior o igual al 1%.

3.10.1.5 Ensayo de desintegración ^{11,31,42}

Este método se basa en el tiempo requerido por una forma farmacéutica sólida para desintegrarse en un fluido de prueba, en un tiempo determinado y bajo condiciones de operación preestablecidas.

A los efectos de esta prueba, la desintegración no implica la disolución completa de la unidad ni de su principio activo. La desintegración completa se define como la condición en la que sólo quedan sobre la malla del aparato, fragmentos insolubles de la tableta; pudiendo observarse eventualmente residuos insolubles adheridos a la cara inferior del disco en caso de utilizarse éste.

Una liberación efectiva del principio activo requiere una fácil desintegración de la tableta en fluidos del tracto gastrointestinal, dependiendo de la vía de administración a la que se destine. Un comprimido que no se disgregue adecuadamente limitará la disolución y absorción del fármaco y, en consecuencia, la respuesta terapéutica no será la esperada.

Generalmente, la disgregación de un comprimido incluye las siguientes etapas:

1. Humectación del comprimido.
2. Penetración del disolvente en el espacio poroso.
3. Absorción de agua e hinchamiento del disgregante.
4. Ruptura del comprimido en gránulos debido al hinchamiento.

El tiempo de desintegración de una tableta está controlado por un conjunto de factores experimentales independientemente que incluyen el tipo de aglutinante, el uso de lubricantes hidrófobos, el tipo y cantidad de disgregante y la fuerza utilizada en el proceso de compresión.

3.11 Estrategias de experimentación ^{22,29,41}

Un experimento se puede definir 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.

La experimentación desempeña un papel importante en el diseño de productos nuevos, en el desarrollo de procesos de manufactura y el mejoramiento de procesos. El objetivo es desarrollar un proceso robusto, es decir, un proceso que sea afectado en forma mínima por fuentes de variabilidad externa.

En cualquier experimento, los resultados y las conclusiones que pueden obtenerse dependen de la manera en que se recabaron los datos; así los experimentos se usan para estudiar el desempeño de procesos y sistemas.

Algunas variables de proceso X_1, X_2, \dots, X_p son controlables, mientras que otras Z_1, Z_2, \dots, Z_p no lo son (aunque pueden serlo para fines de prueba); siendo así los objetivos del experimento el determinar las variables que tienen mayor influencia sobre la respuesta, determinar cuál es el ajuste de las X que tiene mayor influencia para que la salida esté cerca del valor nominal deseado, determinar cuál es el ajuste de las X que tienen mayor influencia sobre la variabilidad de salida y que ésta sea reducida y determinar cuál es el ajuste de las X que tiene mayor influencia para que los efectos de las variables no controlables Z_1, Z_2, \dots, Z_p sean mínimos.

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

3.11.1 Método y diseño de superficie de respuesta ²⁹

La metodología de superficie de respuesta (MSR) es un conjunto de técnicas matemáticas y estadísticas útiles para modelar y analizar problemas en los cuales una respuesta de interés es influida por diversas variables y el objetivo es optimizar esta respuesta.

En la mayoría de los problemas MSR, la forma de relación entre la respuesta y las variables independientes es desconocida. Por lo tanto, el primer paso es encontrar una aproximación adecuada a la verdadera relación funcional entre la respuesta y el conjunto de las variables independientes.

Si la respuesta es modelada para una función lineal de las variables independientes, entonces la función de aproximación es un modelo de primer orden (Ecuación 7).

$$y = \beta_0 + \beta_1x_1 + \beta_2x_2 + \dots + \beta_kx_k + \varepsilon \quad \text{Ecuación 7}$$

Donde ε representa el ruido o el error observado en la respuesta y .

Si hay una curvatura en el sistema, entonces debe usarse un polinomio de orden superior, modelo de segundo orden (Ecuación 8).

$$y = \beta_0 + \sum \beta_i x_i + \sum \beta_{ii} x_i^2 + \sum \sum \beta_{ij} x_i x_j + \varepsilon \quad \text{Ecuación 8}$$

Los parámetros del modelo pueden estimarse de manera eficiente cuando se emplean los diseños experimentales apropiados para correlacionar los datos; a estos diseños se les denominan diseños de superficies de respuesta.

El objetivo de MSR es determinar las condiciones de operación óptimas del sistema o determinar una región de espacios de los factores en las que satisfagan los requerimientos de operación.

Su aplicación permite seleccionar la combinación de niveles óptimos en la obtención de la mejor respuesta para una dada situación. Los resultados son ajustados usando modelos matemáticos. Estas etapas son conocidas como etapa de desplazamiento y moldeamiento, respectivamente, son repetidas varias veces, mapeando la superficie de respuestas obtenida en la dirección de la región del punto óptimo deseado.

3.11.2 Diseño experimental ^{8,22,29}

El diseño de experimentos se refiere al proceso para planear el experimento de tal forma que se recaben datos adecuados que puedan analizarse por métodos estadísticos que llevarán a conclusiones válidas y objetivas.

Los tres principios básicos del diseño experimental son:

- **Realización de réplicas.** En el entendido de repeticiones del experimento básico, permitiendo así la estimación del error experimental.
- **La aleatorización.** Se entiende que tanto la asignación del material experimental como el orden en que se realizan las corridas o ensayos individuales del experimento se determinan al azar.
- **La formación de bloques.** Es una técnica del diseño que se utiliza para mejorar la precisión de las comparaciones que se hacen entre los factores de interés. En ocasiones se emplea para reducir o eliminar la variabilidad transmitida por factores perturbadores, es decir, aquellos factores que puedan influir en la respuesta experimental pero en los que no existe interés científico.

Los métodos del diseño experimental han encontrado 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.

Como se observa la aplicación del diseño experimental proporciona grandes ventajas, entre las cuales se pueden considerar:

- Establecer el número de corridas que deben realizarse, además de proporcionar por medio de diseños especializados el uso de un número menor de corridas en el caso de no contar con los recursos para realizar el diseño completo, lo que trae consigo mejoras en el rendimiento del proceso.
- Establecer la combinación de factores que den solución al problema que se presenta.
- Es la base para establecer la optimización logrando con ello la reducción del tiempo de desarrollo y reducción de los costos globales.
- 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: el tiempo, los recursos económicos y de personal, permitiendo alcanzar condiciones óptimas establecidas en operaciones logrando cambiar más de un factor a la vez.

El desarrollo de una formulación farmacéutica y el proceso asociado usualmente involucra una serie de variables. Matemáticamente, pueden ser divididas en dos grupos:

I. Variables independientes: Son los factores (causas) que suponemos influye sobre la formulación y proceso y están directamente bajo el control del formulador.

II. Variables dependientes: Son las respuestas a las características de un material en proceso, son el resultado directo de cualquier cambio en la formulación o en el proceso.

Tabla 16. Algunas variables involucradas en el proceso farmacéutico. ⁸

Variables independientes (factores)	Concerniente a la fórmula	Concentración de excipientes: aglutinante, desintegrante, diluentes, lubricante, tensoactivo Tipo de excipiente Tipo de cristal del principio activo
	Concerniente al proceso	Tipo de equipo utilizado en las operaciones unitarias Forma de punzones Temperatura Velocidad de mezclado, de molienda, compresión, etc. Fuerza de compresión Duración de mezclado
Variables dependientes (respuestas)	Generales	Rendimiento Costos Tiempo de producción
	Físicoquímicas y farmacotécnicas	Distribución de tamaño de partícula. Velocidad de flujo Friabilidad Dureza o resistencia a la ruptura Desintegración Disolución Estabilidad Velocidad de sedimentación Uniformidad de contenido del principio activo
	Biológicas	Biodisponibilidad Tiempo de vida media DL 50

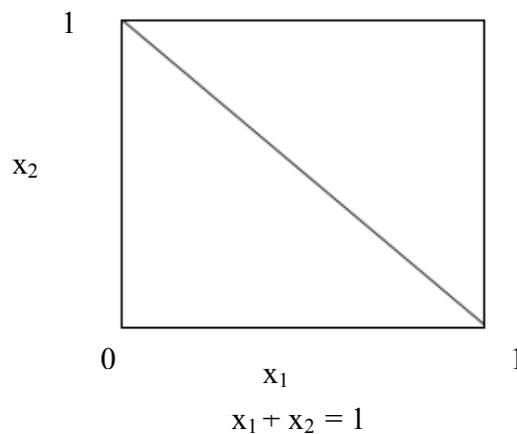
3.11.3 Experimentos de Mezcla ²⁹

En experimentos de mezcla, los factores son los componentes de una mezcla, y la propiedad depende de las proporciones de los ingredientes de la mezcla y/o del incremento (volumen o peso) de los componentes individuales. Por lo tanto, sus niveles son dependientes. Por ejemplo, si x_1, x_2, \dots, x_p denota las proporciones de p componentes de una mezcla entonces:

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

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

En la figura 2 se ilustra gráficamente para $p=2$ y $p=3$. 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 ingrediente siendo acotado por 0 y 1. Con tres componentes el espacio de la mezcla es un triángulo con vértices que corresponde a las formulaciones que son mezclas puras (mezclas que son 100% de un solo componente). Cuando hay tres componentes en las mezclas, la región experimental restringida puede representarse convencionalmente en papel milimétrico trilineal como muestra en la figura 3. Cada uno de los tres lados de la gráfica de la figura 3 representa una mezcla que no contiene nada de alguno de los tres componentes (el componente indicado en el vértice opuesto).



a)

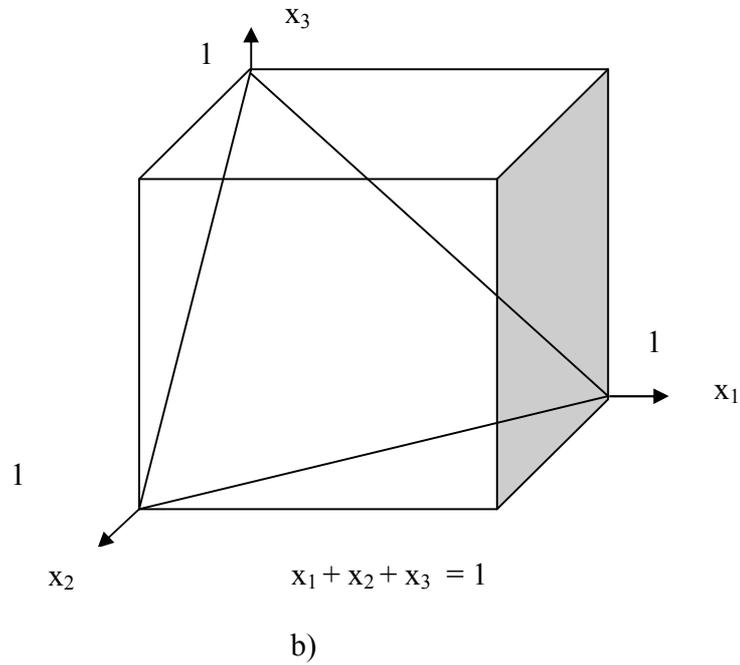


Figura 2. Espacio de los factores restringidos para mezclas con a) $p= 2$ componentes y b) $p= 3$ componentes. ²⁹

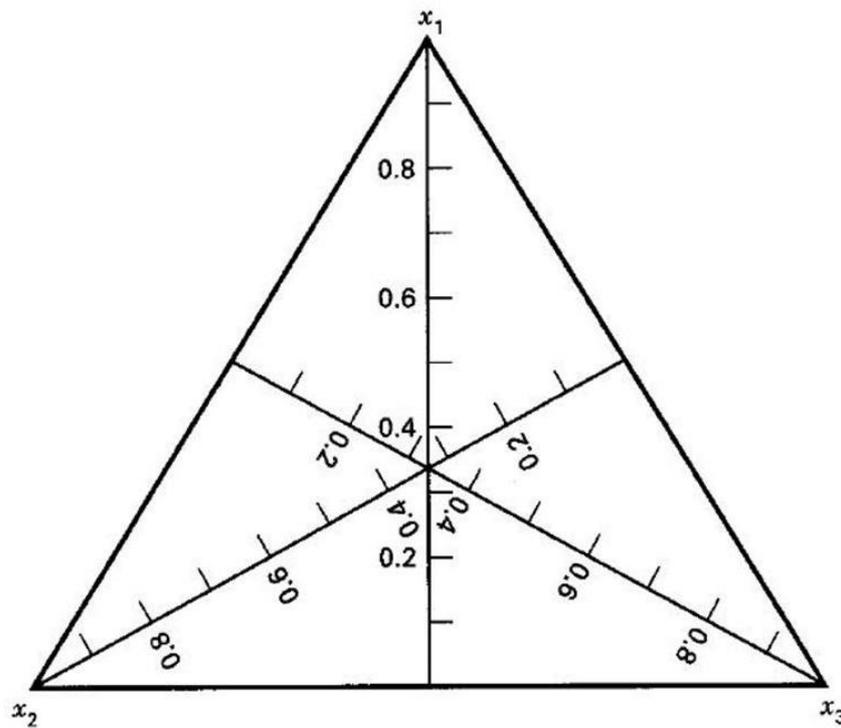


Figura 3. Puntos del diseño simplex centroide aumentado para tres componentes.
Mixture Design Tutorials Design-Expert 6 User's Guide

3.11.4 Método simplex centroide ²⁹

Los diseños simplex se emplean para estudiar los efectos de componentes de mezclas en variable de respuesta.

Un diseño de red simplex $\{p, m\}$ para p componentes consta de dos puntos definidos por las siguientes condiciones de coordenadas: las proporciones asumidas para cada componente tomas los $m + 1$ valores que están separados por una distancia igual de 0 a 1 (Ecuación 9).

$$x_i = 0, 1/m, 2/m, \dots, 1 \quad i = 1, 2, \dots, p \quad \text{Ecuación 9}$$

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

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

Y el diseño simplex reticular consta de 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 son $(1, 0, 0)$, $(0, 1, 0)$, $(0, 0, 1)$, son las mezclas puras o componentes puros, mientras los puntos $(1/2, 1/2, 0)$, $(1/2, 0, 1/2)$, $(0, 1/2, 1/2)$ son las mezclas binarias o mezclas de dos componentes localizadas en los puntos medios de los tres lados del triángulo.

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. Es 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 $(1/3, 1/3, 1/3, 0, \dots, 0)$, y el centroide global $(1/p, 1/p, \dots, 1/p)$.

Una crítica a los diseños simplex antes descritos es que la mayoría de las corridas experimentales se hacen en 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, a este modelo se le conoce como modelo simplex centroide aumentado. En la figura 4 se muestra un ejemplo de un diseño simplex centroide aumentado.

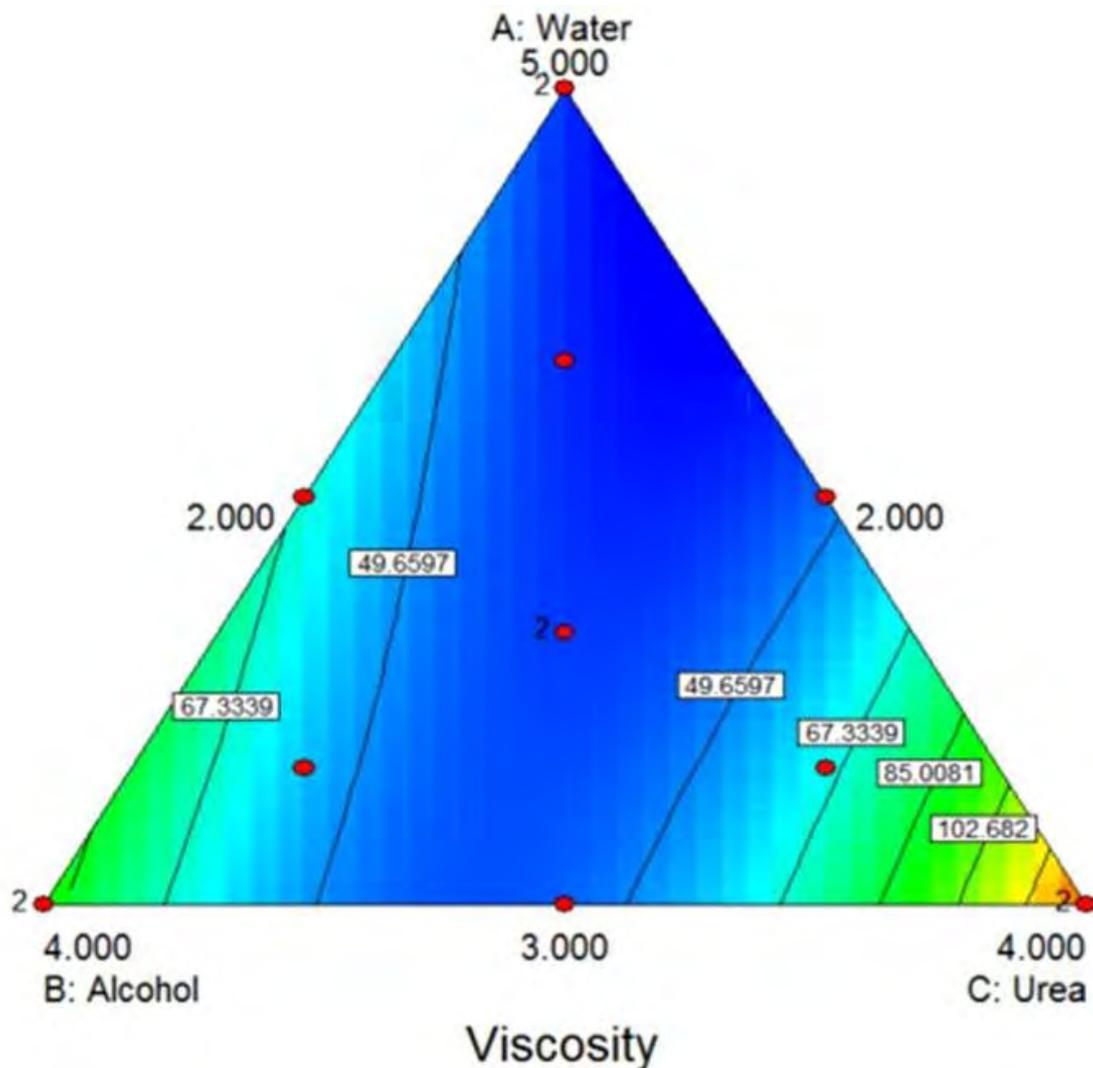


Figura 4. Diseño simplex centroide aumentado de una mezcla de agua, alcohol y urea.

Mixture Design Tutorials Design-Expert 6 User's Guide

CAPITULO IV

DESARROLLO EXPERIMENTAL

4.0 Desarrollo Experimental

4.1 Materias primas

Carbopol® 71 G NF Polymer

Fabricante: Lubrizol

Lote: TW75GAJ085

Lactosa Spray Dried®

Fabricante: DOMO

Lote: 616380

Avicel® PH 200

Fabricante: FMC BioPolymer

Lote: PN06816468

Acetaminofén

Lote: 06030800

4.2 Procedimiento

4.2.1 Planteamiento de la formulación y generación del modelo simplex centroide aumentado

El fármaco y los excipientes fueron mezclados en un mezclador de pantalón a 25 rpm por 10 minutos. Siendo un total de 200g por mezcla con 195g de excipientes y 65g de Acetaminofén. La formulación de las tabletas se describe en la tabla 17.

Tabla 17. Formulación de las tabletas de Acetaminofén para compresión directa.

Componente	Función	% (w/w)
Acetaminofén	Principio activo	32.5
X ₁ , X ₂ , X ₃	Diluyente-aglutinante	66
Estearato de magnesio	Lubricante	0.5
Aerosil 200	Deslizante	0.5
Ac-di-sol	Desintegrante	0.5

Posteriormente se generó el diseño experimental de mezclas usando el paquete Estadístico Stat Graphics versión 4.0, tomando como base la caracterización reológica y el comportamiento de compresión de tres diferentes diluentes-aglutinantes, se seleccionaron los siguientes materiales:

Carbopol[®] 71 G NF polymer.....X₁
 Avicel[®] PH-200 (Celulosa Microcristalina).....X₂
 Lactosa Spray-Dried[®]X₃

Como resultado de la generación del diseño experimental de mezclas, se obtuvieron una serie de diez sistemas, los cuales incluían diversas proporciones de cada diluyente-aglutinante. Así la proporción máxima para cada diluyente-aglutinante fue del 66.0% de la formulación, los sistemas elaborados se pueden apreciar en la tabla 18.

Tabla 18. Matriz del modelo simplex centroide aumentado incluyendo la proporción (%) de los diluentes-aglutinantes en la formulación.

Sistema	% Carbopol® 71 G NF (X ₁)	% Avicel® PH 200 (X ₂)	% Lactosa Spray Dried® (X ₃)
1	66.0	0	0
2	0	66.0	0
3	0	0	66.0
4	33.0	33.0	0
5	33.0	0	33.0
6	0	33.0	33.0
7	22.0	22.0	22.0
8	44.0	11.0	11.0
9	11.0	44.0	11.0
10	11.0	11.0	44.0

La cantidad total de paracetamol fue de 195mg. La cantidad total de los diluentes-aglutinantes fue de 396mg. $X_1 + X_2 + X_3 = 100\%$ del diseño de la mezcla ($\sum X = 1$). El orden de las mezclas no corresponde en el que se llevaron a cabo, pues éstas se realizaron de manera aleatoria.

Los sistemas anteriores fueron generados de acuerdo al diseño experimental simplex centroide aumentado que se presenta en la siguiente figura 5. Como se observa, los sistemas que sólo tienen un diluyente-aglutinante están indicados en color azul, aquellos sistemas binarios, es decir, que en la formulación se tienen dos diluentes-aglutinantes, están indicados por el color anaranjado; los sistemas ternarios son aquellos que se encuentran en color violeta y finalmente el color verde indica el sistema ternario para los tres diluentes-aglutinantes que se encuentran en iguales proporciones.

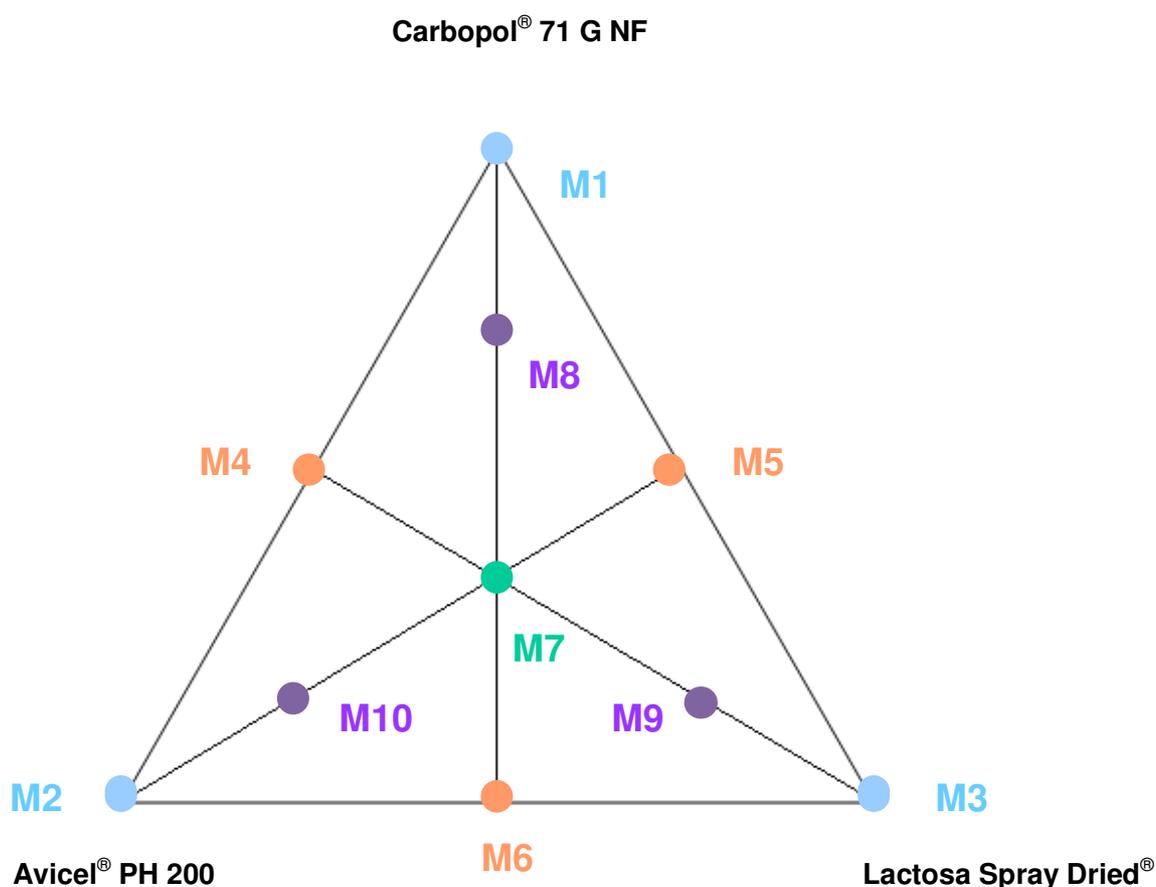


Figura 5. Diseño esquemático del modelo simplex centroide aumentado, en donde se indican las posiciones de los sistemas generados por Desing Expert.

4.2.2 Planteamiento del segundo sistema de experimentos (mezcla binaria)

A partir de las pruebas realizadas a las tabletas fabricadas para compresión directa del modelo simplex centroide aumentado, se decidió disminuir la proporción máxima de cada uno de los tres diluentes-aglutinantes por tableta, fijando el porcentaje máximo de Lactosa Spray Dried® en 22.0%. Por lo tanto, se planteó un diseño de mezcla binaria entre el Carbopol® 71 G NF y Avicel® PH 200 conservando el 66.0% total en peso de diluentes-aglutinantes en la formulación (tabla 19); generando cinco sistemas para el modelo de mezcla binaria con restricciones en las proporciones de los diluentes-aglutinantes (tabla 20).

Tabla 19. Variables e intervalos seleccionados para el diseño de mezcla binaria.

Variables	Proporción (%)	
	Mínima	Máxima
X ₁ = Carbopol [®] 71 G NF	0.0	8.0
X ₂ = Avicel [®] PH 200	36.0	44.0

La cantidad total de paracetamol fue de 195 mg. La cantidad total de los diluentes aglutinantes fue de 396 mg. X₃= Lactosa Spray Dried[®] se mantuvo en 22.0 %. X₁+ X₂ + X₃ = 100% del diseño de la mezcla ($\sum X = 1$).

Tabla 20. Matriz de la mezcla binaria entre Carbopol[®] 71 G NF y Avicel[®] PH 200 incluyendo la proporción (%) de los diluentes-aglutinantes en la formulación.

Formulación	% Carbopol [®] 71 G NF (X ₁)	% Avicel [®] PH 200 (X ₂)	% Lactosa Spray Dried [®] (X ₃)
1	0.0	44.0	22.0
2	2.0	42.0	22.0
3	4.0	40.0	22.0
4	6.0	38.0	22.0
5	8.0	36.0	22.0

El orden de las mezclas no corresponde en el que se llevaron a cabo, pues éstas se realizaron de manera aleatoria

4.3 Evaluación de las propiedades reológicas de las mezclas

En esta etapa se llevó a cabo la evaluación reológica de las mezclas elaboradas en base a la matriz del modelo simplex centroide.

4.3.1 Velocidad de flujo dinámica

Material y equipo:

Balanza analítica

10 vasos de precipitados de 100 mL

Cronometro

Flujómetro

Procedimiento:

Los 10 vasos de precipitados limpios de 100 mL y secos son pesados en la balanza analítica e identificados apropiadamente. Se realizó ésta prueba haciendo uso del flujómetro Erweka modelo 6DT. Se colocó una cantidad determinada de la mezcla en la tolva del equipo, se accionó el equipo para que cada mezcla fluyera. Se cronometró el tiempo que tardó en fluir el material. Las determinaciones se realizaron por triplicado para cada una de las formulaciones propuestas con las diferentes proporciones de los diluentes-aglutinantes. Con los datos generados se determinó la velocidad de flujo mediante la relación matemática descrita en la ecuación 2 (página 28).

4.3.2 Ángulo de reposo

Material y equipo:

Soporte universal

Embudo

Vaso de precipitados de 100 mL

Cronometro

Sostener en un soporte universal un embudo, a 5 cm de distancia de la superficie, tapar su orificio de salida, adicionar polvo hasta enrasar el embudo, quitar la tapa de su orificio de salida para que fluya el polvo. Calcular el ángulo de reposo promedio de 3 determinaciones conforme la ecuación 1 (página 28).

4.3.3 Densidades

Material y equipo:

2 probetas de vidrio de 100 mL

Determinador de densidad compactada

Balanza analítica

4.3.3.1 Densidad aparente y compactada

Antes de llevar a cabo la evaluación se pesó cada una de las probetas limpias y secas y se identificaron adecuadamente. Se colocó en un probeta seca de 100 mL sin compactar una masa conocida de la mezcla; la lectura inicial debe estar entre 90 y 100 mL.

Se nivela el polvo, si fuera necesario, cuidadosamente y sin compactar, se registró la lectura inicial del volumen aparente sin asentar V_0 . Posteriormente se accionó el determinador de la densidad modelo Erweka SUM22, registrándose el volumen ocupado V_F por el material a los 750 golpeteos.

Las determinaciones se realizaron por triplicado para cada una de las formulaciones propuestas con las diferentes proporciones de los diluentes-aglutinantes. Con el dato de masa y volumen (con y sin asentamientos), se calculó la densidad que ocupa el material, mediante las ecuaciones 3 y 4 respectivamente (página 29).

Con los resultados obtenidos se calculó:

- Índice de compresibilidad (CARR)
- Índice de Hausner

4. 4 Elaboración y evaluación farmacotécnica de las tabletas

Con la mezcla de la formulación a evaluar se elaboraron 30 tabletas por experimento para compresión directa en una prensa hidráulica Perkin Elmer (15 TON). El llenado de la matriz se realizó de manera manual, se utilizaron punzones de 13 mm de diámetro, con un tiempo de compresión de 3 segundos y una fuerza de compresión de 40 kg/cm²; y con un peso aproximado de 600 mg.

Se llevaron a cabo las siguientes determinaciones a los comprimidos:

4.4.1 Masa

Las determinaciones de la masa se realizaron a los 30 comprimidos, en una balanza analítica Mettler Toledo Modelo PB 303-5, calculándose la masa (mg) promedio.

4.4.2 Dimensiones físicas: espesor

Con un vernier se determinó espesor de las 30 tabletas, calculándose el espesor promedio.

4.4.3 Resistencia a la ruptura

En un durómetro Schleuniger Pharmatron modelo 6D Tablet tester se determinó la resistencia a la ruptura de 10 tabletas por experimento, calculándose la dureza (Kp) promedio.

4.4.4 Friabilidad (%)

Esta prueba se realizó a 10 comprimidos empleando el Fragilizador Temsa. Se retiró el polvo a las tabletas cuidadosamente antes de realizar la prueba y se colocaron en el tambor bajo las condiciones de operación de 25 rpm durante un tiempo de 4 minutos, determinando el peso total de las tabletas después de las pruebas previamente despolvadas. Se calculó la friabilidad mediante la siguiente ecuación:

$$\% \text{ Friabilidad} = [(\text{peso inicial} - \text{peso final}) / \text{peso inicial}] * 100$$

Ecuación 10

4.4.5 Tiempo de desintegración

Se determinó el tiempo de desintegración de 6 tabletas en un Desintegrador Equipar modelo E.S.M.-S.A empleando dados y agua destilada a $37^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}$ como medio de desintegración.

4.5 Análisis estadístico de las formulaciones por medio del paquete estadístico Stat Graphics versión 4.0. y Design Expert 7.0.0

Para efectuar el análisis estadístico se empleó el Paquete de Software Estadístico Stat Graphics versión 4.0 y el paquete Design Expert versión 7.0.0 (de manera conjunta) realizando:

- Análisis de varianza
- Prueba de ajuste de modelos: comparación de los parámetros estadísticos R^2 , $\text{adj-} R^2$ y valor-F por medio de un análisis de varianza.
- Gráfica de contornos

Lo anterior se realizó para cada una de las respuestas que se obtuvieron de la evaluación de cada una de las mezclas o formulaciones del modelo simplex centroide aumentado y de la mezcla binaria.

CAPITULO V

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

5.0 Resultados y Análisis de Resultados

5.1 Evaluación y análisis estadístico de la reología de las mezclas del modelo simplex centroide aumentado

Los resultados de la evaluación reológica de las mezclas obtenidas de los diez sistemas del modelo simplex centroide aumentado se resumen en la tabla 21.

Tabla 21. Resultados de la evaluación reológica de las mezclas obtenidas de las formulaciones del modelo simplex centroide aumentado.

Sistema	Velocidad de flujo (g/s)	Densidad aparente (g/cm ³)	Densidad compactada (g/cm ³)
1	1.57	0.46	0.55
2	2.34	0.46	0.56
3	2.95	0.65	0.79
4	1.86	0.47	0.57
5	1.99	0.54	0.66
6	2.7	0.54	0.68
7	2.14	0.56	0.65
8	1.77	0.48	0.59
9	1.73	0.51	0.61
10	2.13	0.57	0.70

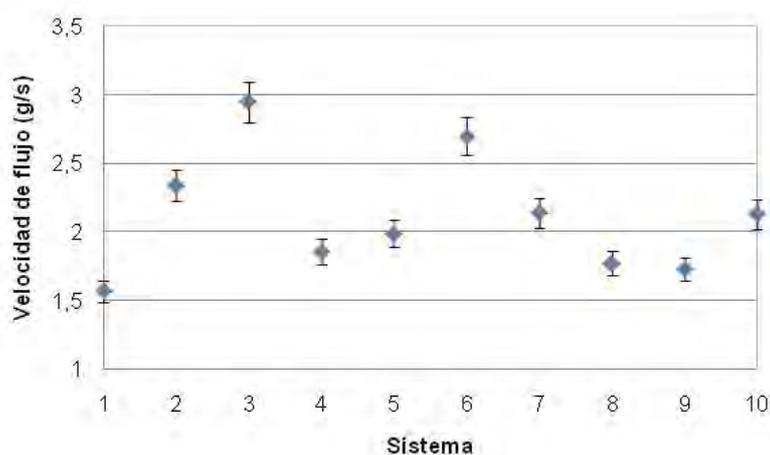
5.1.1 Velocidad de flujo dinámico

Con esta prueba se evaluó la capacidad de flujo de los polvos, la cual se ve influenciada por la fricción entre las partículas.

Como se observa en el gráfico 1 y de acuerdo con el análisis de varianza (Anexo 7.1.1.1) existe diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de las mezclas de diluentes aglutinantes para la velocidad de flujo dinámica con un 95% de confianza.

Por medio de un proceso de comparación múltiple de medias, se determinó la existencia de 4 grupos homogéneos (Anexo 7.1.1.1), que presentan diferencias estadísticas significativas entre ellos quedando de la siguiente manera:

1. Sistemas uno, nueve y ocho. Predomina Carbopol® 71 G NF.
2. Sistemas cuatro y cinco. Mezclas de Carbopol® 71 G NF - Avicel® PH 200 y Carbopol® 71 G NF - Lactosa Spray Dried®.
3. Sistemas diez, siete y dos. Sistemas en los que prevalece Avicel® PH 200 y Lactosa Spray Dried®.
4. Sistemas seis y tres. Predomina Lactosa Spray Dried®.



1)	1.57 g/s	2)	2.34 g/s	3)	2.95 g/s	4)	1.86 g/s	5)	1.99 g/s
6)	2.70 g/s	7)	2.14 g/s	8)	1.77 g/s	9)	1.73 g/s	10)	2.13 g/s

Grafico 1. Velocidad de flujo dinámico (g/s) de las diferentes mezclas del modelo simplex centroide aumentado.

Los sistemas tres y seis que estaban compuestos en su mayoría por Lactosa Spray Dried®, presentaron una velocidad de flujo de 2.95 g/s y 2.70 g/s respectivamente. Esto sugiere que tomara menos tiempo en fluir una determinada cantidad de mezcla respecto a los otros sistemas, ya que se tiene un contacto mínimo entre las partículas debido a su forma esférica, indicando que este diluyente-aglutinante es el que influye posiblemente en la velocidad de flujo, dando como resultado que estos dos sistemas sean los de mayor velocidad de flujo.

Por otra parte, los sistemas uno, ocho y nueve en los que prevalecía el Carbopol® 71 G NF, mostraron velocidades de flujo de 1.57, 1.73 y 1.77 g/s respectivamente. Las velocidades de flujo dinámico para estos sistemas fueron las más bajas, lo que indica que existe una mayor resistencia entre las partículas de éste con el principio activo y demás excipientes utilizados en la formulación.

Los sistemas dos, siete y diez con 66.0%, 22.0% y 11.0% de Avicel® PH 200, respectivamente, presentaron un intervalo de velocidad de flujo de 2.13 a 2.34 g/s mostrando que este diluyente-aglutinante ofrece propiedades de fluidez superiores en comparación a los sistemas con Carbopol® 71 G NF.

El sistema cuatro conformado por 33.0% Carbopol® 71 G NF - 33% Avicel® PH 200 y el sistema cinco con 33.0% Carbopol® 71 G NF – 33.0% Lactosa Spray Dried® exhibieron velocidades de flujo mayores que aquellas en las que predominaba el Carbopol® 71 G NF, sugiriendo que los espacios vacíos que pudieran existir entre las partículas de los excipientes son ocupados por las partículas de Lactosa Spray-Dried® o Avicel® PH 200, facilitando el desplazamiento y reduciendo la fricción interparticular, aunado a la presencia del lubricante.

La diferencia en los valores de la velocidad de flujo para las mezclas del diseño simplex centroide aumentado puede ser descrita por un modelo lineal, la ecuación calculada para este modelo es la siguiente:

Velocidad de flujo = 1.43244*Carbopol 71 G NF + 2.16911*Avicel PH 200 + 2.75244*Lactosa Spray Dried [Ecuación 11]

La ecuación 11 y el gráfico 2 muestran que la de velocidad de flujo aumenta gradualmente hacia los sistemas en los cuales predomina Lactosa Spray-Dried® como diluyente-aglutinante. (Anexo 7.1.1.2)

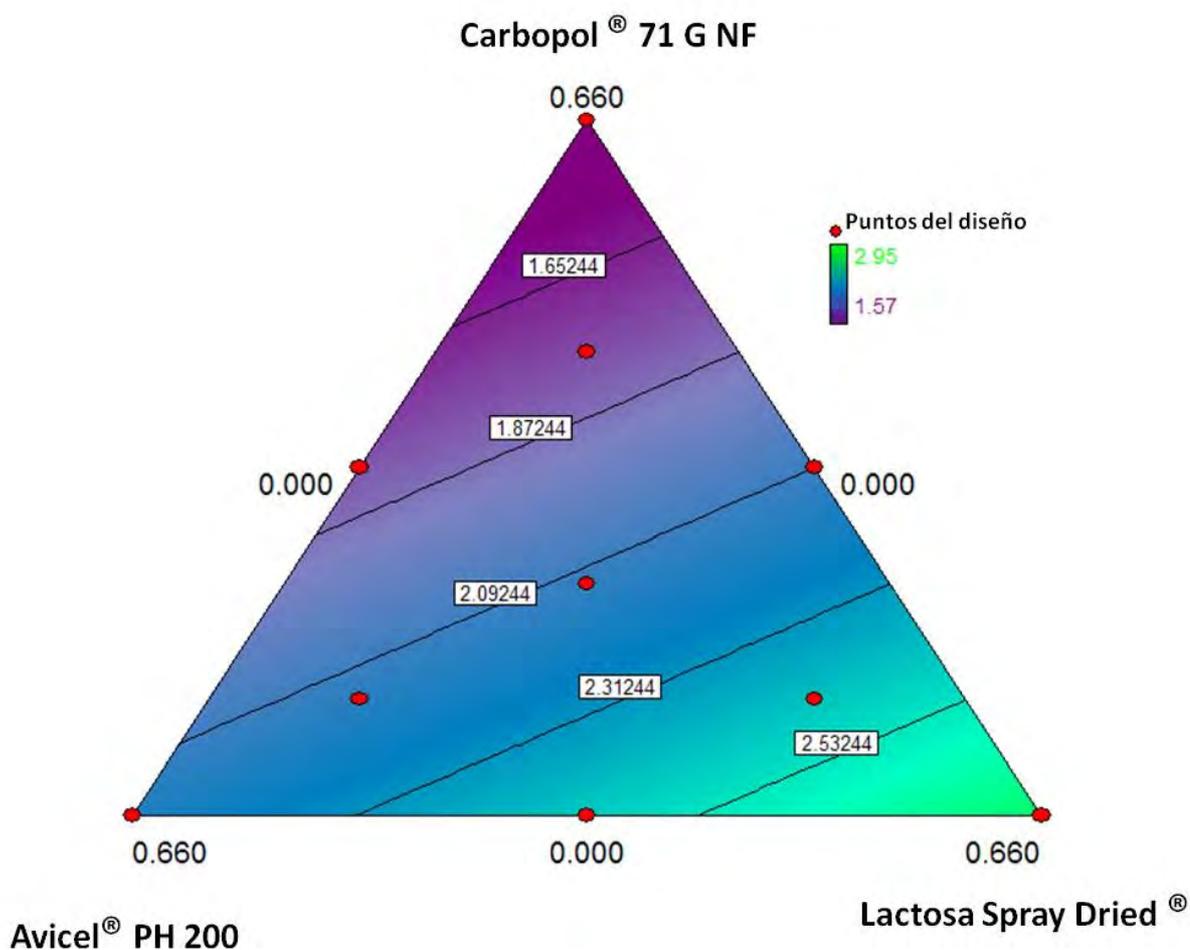


Gráfico 2. Diagrama de contornos para la velocidad de flujo de los sistemas del modelo simplex centroide aumentado.

5.1.2 Densidad aparente y compactada

En base a las determinaciones de densidades, los resultados indican que los valores calculados varían para cada mezcla analizada (Anexo 7.1.2.1 y 7.1.2.3) y pueden ser descritos por un modelo lineal.

De acuerdo a los gráficos 3 y 4 los valores de densidad aparente y compactada aumentan en aquellas mezclas en las que predominan la proporción de Lactosa Spray Dried® (Anexo 7.1.2.2 y 7.1.2.4).

Las ecuaciones calculadas para las densidades aparente y compactada de acuerdo al modelo lineal son:

$$\text{Densidad aparente} = 0.460667 \cdot \text{Carbopol 71 G NF} + 0.470667 \cdot \text{Avicel PH 200} + 0.640667 \cdot \text{Lactosa Spray Dried} \text{ [Ecuación 12]}$$

$$\text{Densidad compactada} = 0.558222 \cdot \text{Carbopol 71 G NF} + 0.564889 \cdot \text{Avicel PH 200} + 0.784889 \cdot \text{Lactosa Spray Dried} \text{ [Ecuación 13]}$$

Las mezclas conformadas en mayor proporción por Lactosa Spray-Dried® presentan valores de densidad aparente más altos, mostrando que las partículas pueden acomodarse mejor. Por consiguiente, se tienen menos espacios vacíos entre ellas.

Con los valores de densidad compactada se puede conocer la densidad que tiene el sistema sin considerar los espacios interparticulares. En el gráfico 4 y ecuación 13, se encontró que los valores de densidad compactada van aumentando de manera gradual hacia las mezclas en las cuales predomina Lactosa Spray-Dried®, este comportamiento expresa que el cambio del volumen de la masa de estas mezclas se produce por un reordenamiento de las partículas de los materiales generada por ligeras vibraciones. Los espacios vacíos entre las partículas pueden llenarse con partículas más finas, lo que hace que el polvo se halle compactado de una forma más densa, sugiriendo que la Lactosa Spray Dried® es el material más denso debido a que los sistemas en los que predomina este excipiente tienen mayor cantidad de masa por unidad de volumen, dado su forma y tamaño de partícula, pues facilita su empaquetamiento.

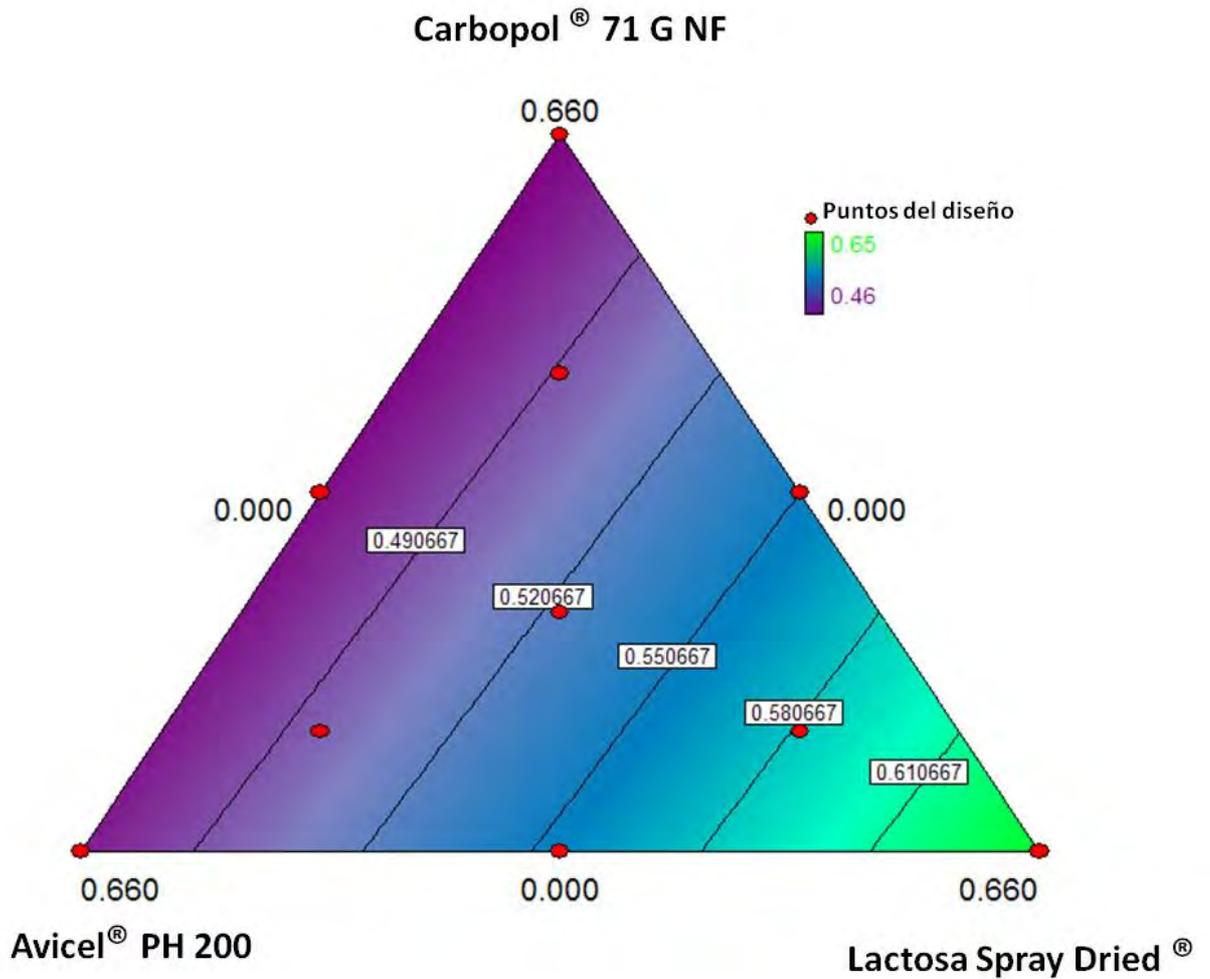


Grafico 3. Diagrama de contorno para la densidad aparente de los sistemas del modelo simplex centroide aumentado.

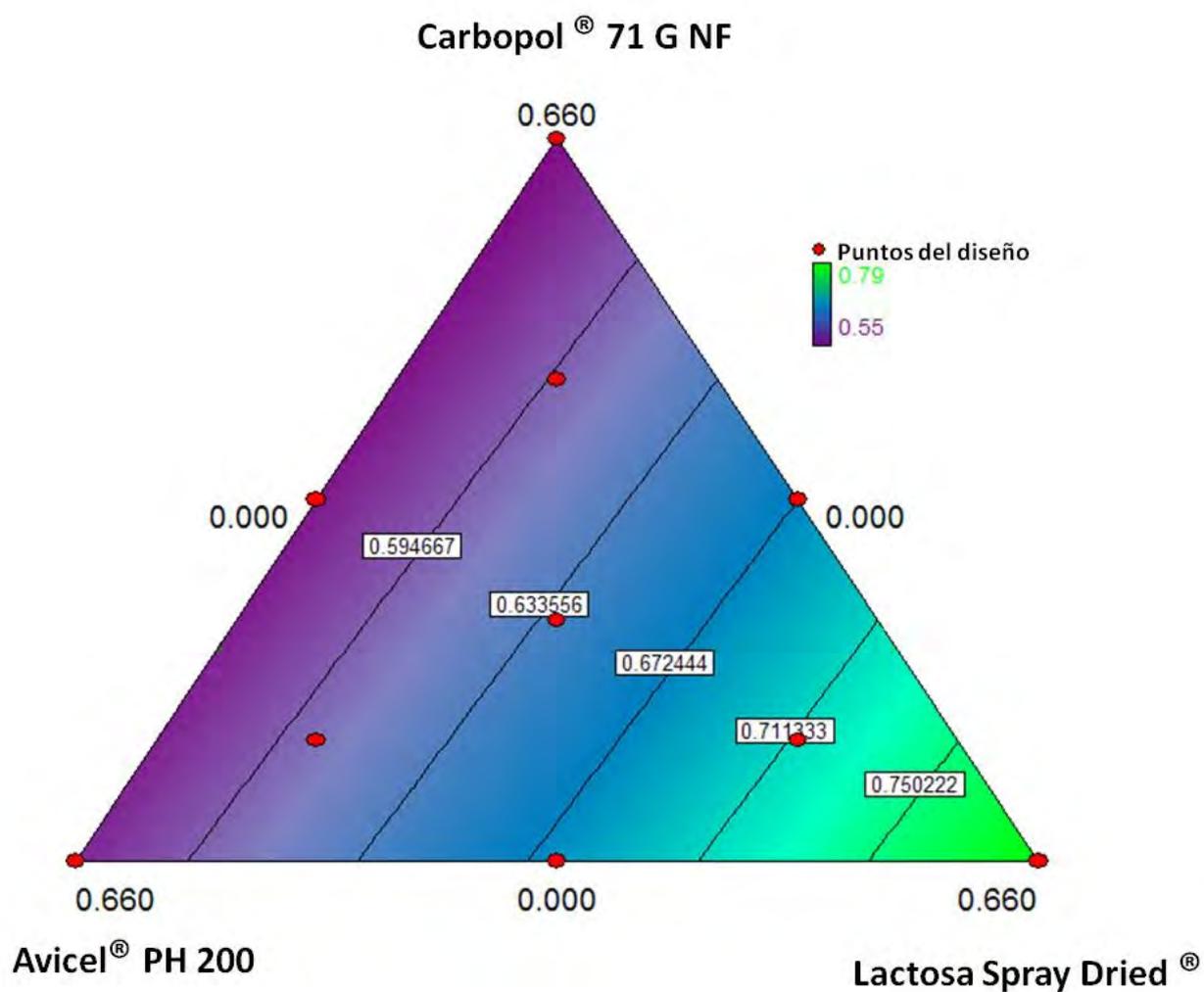


Grafico 4. Diagrama de contorno para la densidad compactada de los sistemas del modelo simplex centroide aumentado.

5.1.3 Índice de Hausner, índice de compresibilidad y ángulo de reposo

El índice de compresibilidad, el índice de Hausner y el ángulo de reposo están estrechamente relacionados, se han convertido en métodos rápidos, simples y muy usados para predecir las características de fluidez de los polvos.

De acuerdo a los resultados que se muestran en la tabla 22, en general todos los sistemas presentan flujo aceptable o adecuado atribuido a la proporción en que se encuentran los diluentes-aglutinantes que conforma la mezcla, la variabilidad de tamaño de partícula y la densidad de mezcla.

Por tal motivo y en base a la clasificación Farmacopéica del tipo de fluidez con el criterio de índice de Hausner, % de compresibilidad y ángulo de reposo cualquier combinación de los tres diluentes-aglutinantes empleados es apropiada para lograr uniformidad en el suministro del polvo en la matriz de tableteadoras rotativas.

Tabla 22. Resultados de Índice de Hausner, % de compresibilidad y ángulo de reposo para los diferentes sistemas del modelo simplex centroide aumentado.

Número de sistema	I.H	% I.C	Fluidez	Ángulo de reposo (°)	Fluidez
1	1.19	16.36	Adecuada	38.3	Adecuada
2	1.21	17.86	Adecuada	39.1	Adecuada
3	1.21	17.72	Adecuada	36.1	Adecuada
4	1.21	17.54	Adecuada	41.4	Aceptable
5	1.21	18.18	Adecuada	42.9	Aceptable
6	1.25	20.59	Adecuada	44.3	Aceptable
7	1.16	13.84	Buena	39.6	Aceptable
8	1.24	18.64	Adecuada	44.7	Aceptable
9	1.20	16.39	Adecuada	43.9	Aceptable
10	1.22	18.57	Adecuada	45.4	Aceptable

5.2 Evaluación de las propiedades farmacotécnica de las tabletas obtenidas del modelo simplex centroide aumentado

La tabla 23 resume los resultados de las propiedades físicas de las tabletas obtenidas de los diez sistemas del modelo simplex centroide aumentado.

Tabla 23. Resultados farmacotécnicos de las tabletas obtenidas de las formulaciones del modelo simplex centroide aumentado.

Sistema	Peso promedio (mg)	Espesor promedio (mm)	Dureza promedio (Kp)	Friabilidad (%)	Desintegración (s)
1	605.0	3.37	36.55	0.46	*
2	604.7	3.35	24.53	0.68	16
3	604.3	3.36	3.98	8.35	16
4	604.5	3.35	33.24	0.49	*
5	605.6	3.37	12.27	1.42	*
6	605.2	3.36	12.03	1.41	22
7	605.1	3.36	18.82	0.77	*
8	604.8	3.38	22.08	0.65	*
9	605.6	3.36	23.83	0.71	*
10	604.7	3.37	9.91	1.78	*

*El tiempo de desintegración de las tabletas de las formulaciones 1,4,5,7,8,9 y 10 sobrepasaron los 30 minutos de la prueba tiempo de desintegración.

5.2.1 Descripción

La mezcla numero 3 conformada por 66.0% de Lactosa Spray Dried® y la mezcla numero 6 compuesta por 33.0 % de Lactosa Spray Dried® - 33.0 % de Avicel® PH 200 generaron tabletas con tendencia a laminación y “descabezado”, indicando la pobre deformación plástica de la lactosa.

Por otra parte, cuando la mezcla contenía Carbopol® 71 G NF y Lactosa Spray Dried® se obtuvieron tabletas sin defectos, demostrando así las buenas propiedades aglutinantes y alta compactibilidad del carbómero.

Para las mezclas restantes se obtuvieron 30 tabletas redondas, de color blanco, sin ninguna marca en la superficie, con bordes definidos y sin romperse al contacto

5.2.2 Peso

Como se puede observar en el anexo 7.2.1 para esta respuesta no hay diferencia entre los datos obtenidos para cada una de las mezclas elaboradas. Teniendo un valor promedio de 604.95 mg por tableta.

5.2.3 Espesor

De acuerdo a los resultados que se muestran en el anexo 7.2.2 para esta respuesta existe una diferencia estadísticamente significativa entre los datos obtenidos para cada una de los sistemas elaborados. No obstante, los valores de espesor promedio se encuentran en el intervalo de 3.35 - 3.38 mm.

5.2.4 Resistencia a la ruptura

La variación de resistencia a la ruptura para las diferentes formulaciones del modelo simplex centroide aumentado puede ser descrita por un modelo cuadrático (Anexo 7.2.3).

Las tabletas conformadas solo por Lactosa Spray-Dried® como diluyente resultaron ser las menos resistentes, al presentar un valor de dureza promedio de 3.98 Kp, este comportamiento se debe a la deficiente compactibilidad que presenta la Lactosa Spray Dried®. En cambio, cuando se combina Lactosa Spray Dried® con Carbopol® 71 G NF y/o Avicel® PH 200 se incrementa la resistencia a la ruptura de los comprimidos, en este contexto el polvo tiene una mejor cohesión.

La ecuación calculada para dureza de acuerdo al modelo cuadrático es la siguiente:

Resistencia a la ruptura = $35.4253 \cdot \text{Carbopol 71 GN} + 24.9944 \cdot \text{Avicel PH 200} + 4.4253 \cdot \text{Lactosa Spray Dried} + 9.47273 \cdot \text{Carbopol 71 GN} \cdot \text{Avicel PH 200} - 33.3455 \cdot \text{Carbopol 71 GN} \cdot \text{Lactosa Spray Dried} - 7.08727 \cdot \text{Avicel PH 200} \cdot \text{Lactosa Spray Dried}$ [Ecuación 14]

De acuerdo a la ecuación 14 el Carbopol® 71 G NF y Avicel® PH 200 aportan mayor dureza en las tabletas que la Lactosa Spray Dried®, siendo el coeficiente del Carbopol® 71 G NF el mayor de los tres, de esta forma se muestra la buena compactibilidad del material y la influencia predominante del carbómero sobre la resistencia a la ruptura de las tabletas, mientras que Lactosa Spray Dried® provee poca dureza.

Conforme al diagrama de contornos 5 y al gráfico 10 que se encuentra en el anexo 7.2.3 se aprecia que la Lactosa Spray Dried® tiene un efecto negativo sobre la dureza, puesto que, existe una disminución en la resistencia a la ruptura cuando la proporción de Lactosa Spray-Dried® aumenta en la formulación.

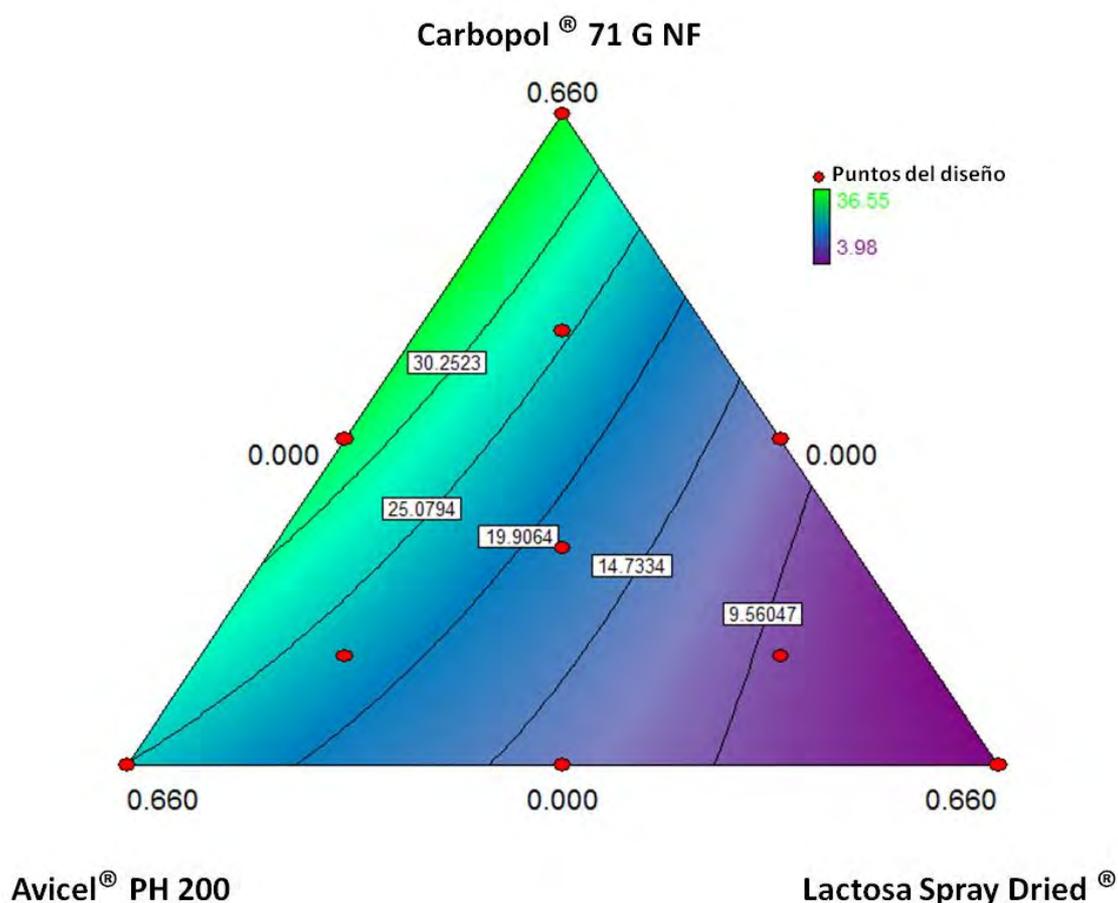


Grafico 5. Diagrama de contorno para la resistencia a la ruptura de los sistemas del modelo simplex centroide aumentado.

5.2.5 Friabilidad

La variación de la friabilidad queda descrita por un modelo cuadrático (Anexo 7.2.4) representado en el gráfico de contorno 6.

La ecuación calculada para friabilidad de acuerdo al modelo cuadrático, es la siguiente:

Friabilidad = $0,590741 \cdot \text{Carbopol 71 GN} + 0,810741 \cdot \text{Avicel PH 200} + 7,99074 \cdot \text{Lactosa Spray Dried} + 0,597778 \cdot \text{Carbopol 71 GN} \cdot \text{Avicel PH 200} - 12,0022 \cdot \text{Carbopol 71 GN} \cdot \text{Lactosa Spray Dried} - 12,4822 \cdot \text{Avicel PH 200} \cdot \text{Lactosa Spray Dried}$ [Ecuación 15]

Tanto en la ecuación anterior como en el gráfico de contornos 6 y el gráfico 12 del anexo 7.2.4, se encuentra, que al incrementar la proporción de Lactosa Spray Dried® en la formulación la friabilidad de las tabletas aumenta. Por otro lado, se halló que el Carbopol® 71 G NF y el Avicel® PH 200 actúan como mejores aglutinantes que la lactosa al promover bajas friabilidad en los comprimidos.

Las mezclas con un contenido mayor o igual al 33.0% de Lactosa Spray Dried® generaron tabletas con friabilidades mayores al 1.0%, mientras que los sistemas en los que la lactosa estaba presente en una proporción menor o igual al 22.0% (punto central del modelo simplex centroide aumentado) combinada con Carbopol 71® G NF y/o Avicel® PH 200 obtuvieron friabilidades menores al 0.77%. Mostrando así, que estos diluentes-aglutinantes aportan cohesividad y en consecuencia forman comprimidos con mayor resistencia a la abrasión.

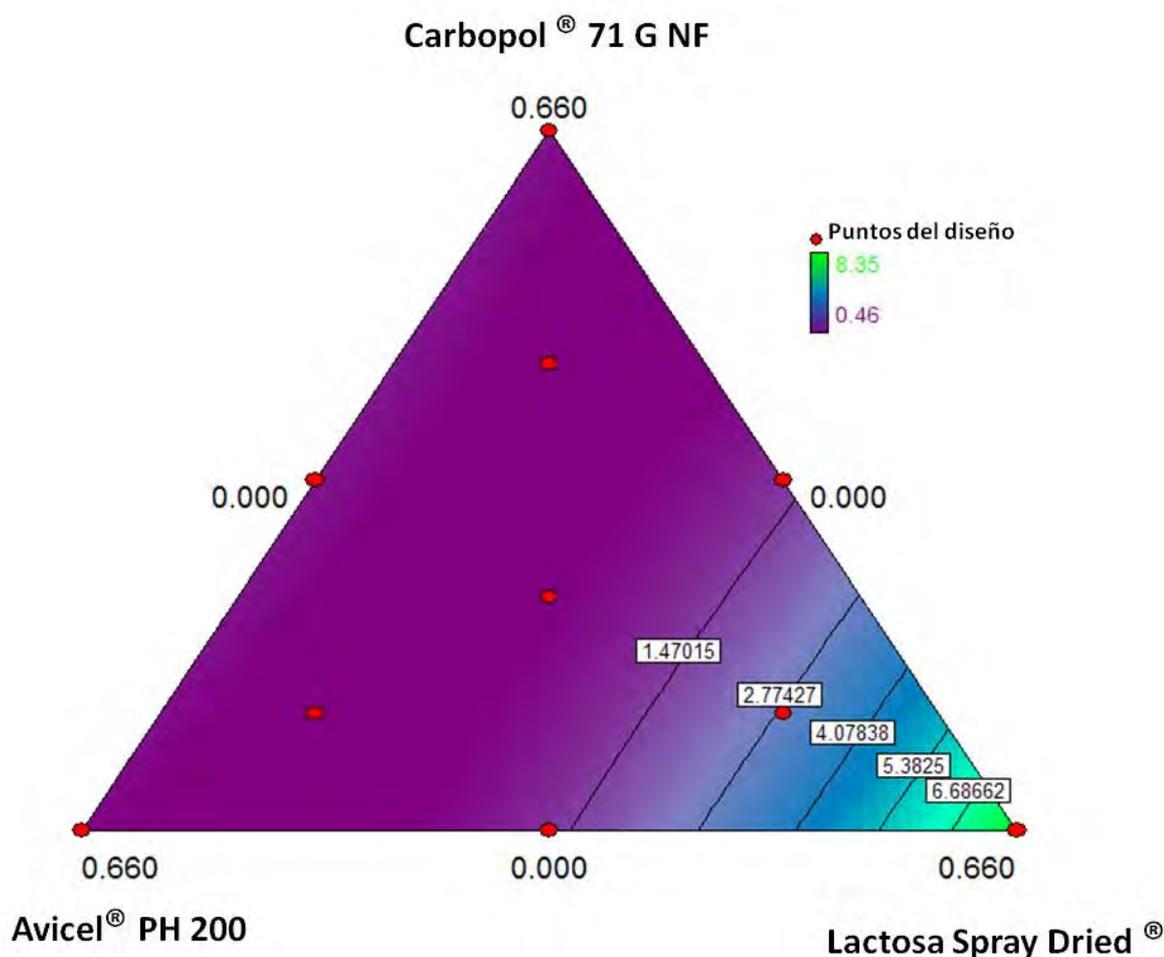


Grafico 6. Diagrama de contorno para la friabilidad de los sistemas del modelo simplex centroide aumentado.

5.2.6 Tiempo de desintegración

En la tabla 24 se aprecian los resultados de aquellas tabletas que desintegraron en un tiempo menor a 30 minutos. Las formulaciones tenían como diluentes-aglutinantes a la Lactosa Spray-Dried® y/o Avicel® PH-200.

Respecto a los comprimidos que contenían Carbopol® 71 G NF ninguno cumplió con los 30 minutos de la prueba, las tabletas se hincharon, incluso las tabletas obtenidas de los sistemas 9 y 10 que presentaban 11% del polímero en la formulación. Sugiriendo que proporciones mayores al 11% restringen significativamente la desintegración de los comprimidos.

Tabla 24. Tiempo de desintegración para las tabletas de las formulaciones del modelo simplex centroide que pasaron la prueba con un 32.5 % de principio activo.

Porcentaje de diluyente-aglutinante			Tiempo de desintegración (s)
Carbopol® 71 G NF	Avicel® PH 200	Lactosa Spray Dried®	
0.0	66.0	0.0	16
0.0	0.0	66.0	16
0.0	33.0	33.0	22

Con base en los resultados anteriormente analizados se tomó la decisión de disminuir la proporción de Carbopol® 71 G NF presente en la formulación, de tal forma que se empleó en un intervalo del 2.0% al 8.0 %, mientras que el porcentaje empleado de Avicel® PH 200 fue de 36.0% a 44.0%. En cuanto a la proporción de Lactosa Spray Dried® se mantuvo en 22.0% para evitar problemas con la friabilidad. Se plantearon cinco mezclas binarias (Ver tabla 20).

5. 3 Evaluación farmacotécnica de las tabletas obtenidas a partir de la mezcla binaria entre el Carbopol® 71 G NF y el Avicel® PH 200

Los resultados de las propiedades físicas de las tabletas generadas de la mezcla binaria entre el Carbopol® 71 G NF y Avicel® PH 200 se muestran en la tabla 25.

Tabla 25. Resultados farmacotécnicos de las tabletas obtenidas de las formulaciones de la mezcla binaria entre el Carbopol® 71 G NF y el Avicel® PH 200.

Sistema	Peso promedio (mg)	Espesor promedio (mm)	Dureza promedio (Kp)	Friabilidad (%)	Desintegración (s)
1	604.21	3.55	15.41	0.73	14
2	603.92	3.56	14.12	0.74	829
3	605.74	3.57	16.93	0.79	*
4	605.55	3.55	17.21	0.70	*
5	604.69	3.60	16.46	0.76	*

*Las formulaciones 3,4 y 5 sobrepasaron los 30 minutos de la prueba de desintegración.

5.3.1 Descripción

Se obtuvieron de cada uno de los cinco sistemas, aproximadamente 30 tabletas (elaboradas a presión de 40 Kg/cm²) redondas, que no se rompen al tacto, de color blanco, sin ninguna marca en la superficie, con bordes definidos y sin presentan olor característico.

5.3.2 Peso y espesor

En cuanto al peso y espesor no se encontró diferencia significativa entre los datos obtenidos para cada una de las mezclas elaboradas (Anexo 7.3.1 y 7.3.2). Teniendo un peso promedio de 604.82 mg/tableta y un espesor promedio de 3.57 mm por tableta.

5.3.3 Resistencia a la ruptura

En lo que respecta a la resistencia a la ruptura se encontró que las medias de los sistemas son significativamente diferentes unas de otras existiendo 4 grupos homogéneos para esta respuesta (Anexo 7.3.3). Teniendo un intervalo de 14.12 - 17.21 Kp.

5.3.4 Friabilidad

La friabilidad de las tabletas obtenidas de los diferentes sistemas presentaron valores inferiores al 1.0%, teniendo como valor mínimo 0.70% y como valor máximo 0.79%.

5.3.5 Tiempo de desintegración

De acuerdo a los resultados de desintegración obtenidos se encontró que proporciones mayores al 2.0% de Carbopol[®] 71 G NF afectan significativamente a esta variable, ya que solamente el sistema numero uno conformado por 0.0% Carbopol[®] 71 G NF – 44.0% Avicel[®] PH 200 – 22.0% Lactosa Spray Dried[®] desintegró, mientras que el sistema numero dos compuesto por 2.0% Carbol[®] 71 G NF – 42.0% de Avicel[®] PH 200 - 22.0% Lactosa Spray Dried[®] se erosiono lentamente. Por consiguiente, el tiempo de desintegración de las tabletas es fuertemente dependiente de la proporción de Carbopol[®] 71 G NF presente en la formulación.

Posiblemente el Carbopol® propicia la formación de una matriz polimérica. Este polímero es insoluble en agua, se hincha. El Carbopol® incrementa 1,000 veces su volumen original (y diez veces su diámetro original) en agua formando un gel cuando el pH del medio es de 7, debido a que estructuralmente presenta redes químicamente interconectadas por “entrecruzamientos” (Figura 6 y 7). En contraste, las redes de los polímeros lineales únicamente se encuentran físicamente entrelazadas, por lo tanto, son solubles en agua (Figura 8). El principio activo y excipientes se dispersan homogéneamente en toda la matriz polimérica. La liberación del principio activo de las tabletas fabricadas con Carbopol® es controlada por difusión a través del hidrogel que el polímero forma en contacto con el medio acuoso.^{1,3,9,30}

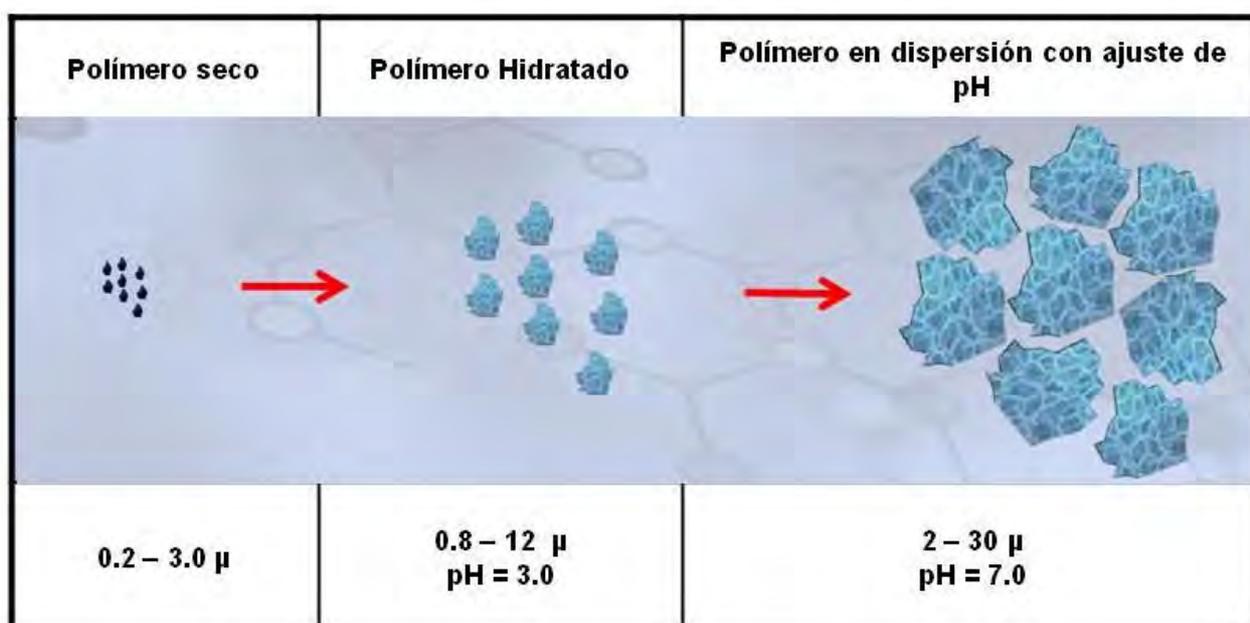


Figura 6. Mecanismo de hinchamiento del Carbopol® dependiente del pH.

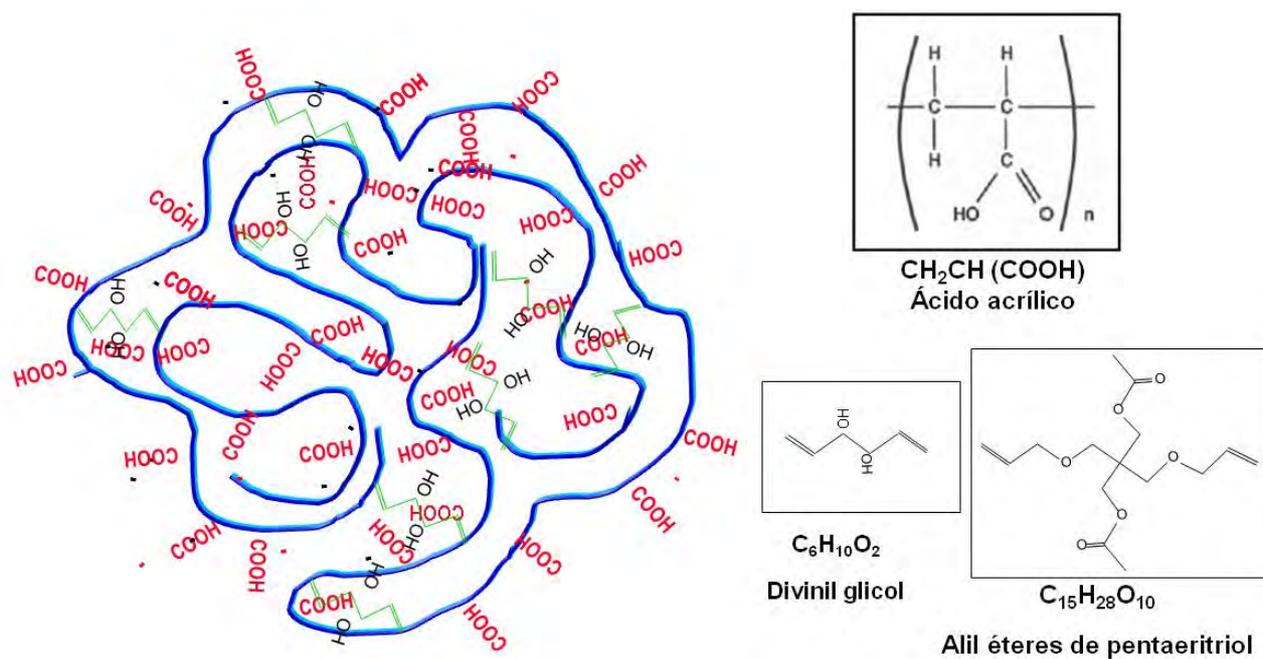


Figura 7. Polímeros de alto peso molecular del ácido acrílico, químicamente entrecruzados (crosslinked) con polialquilén éteres o divinil glicol.

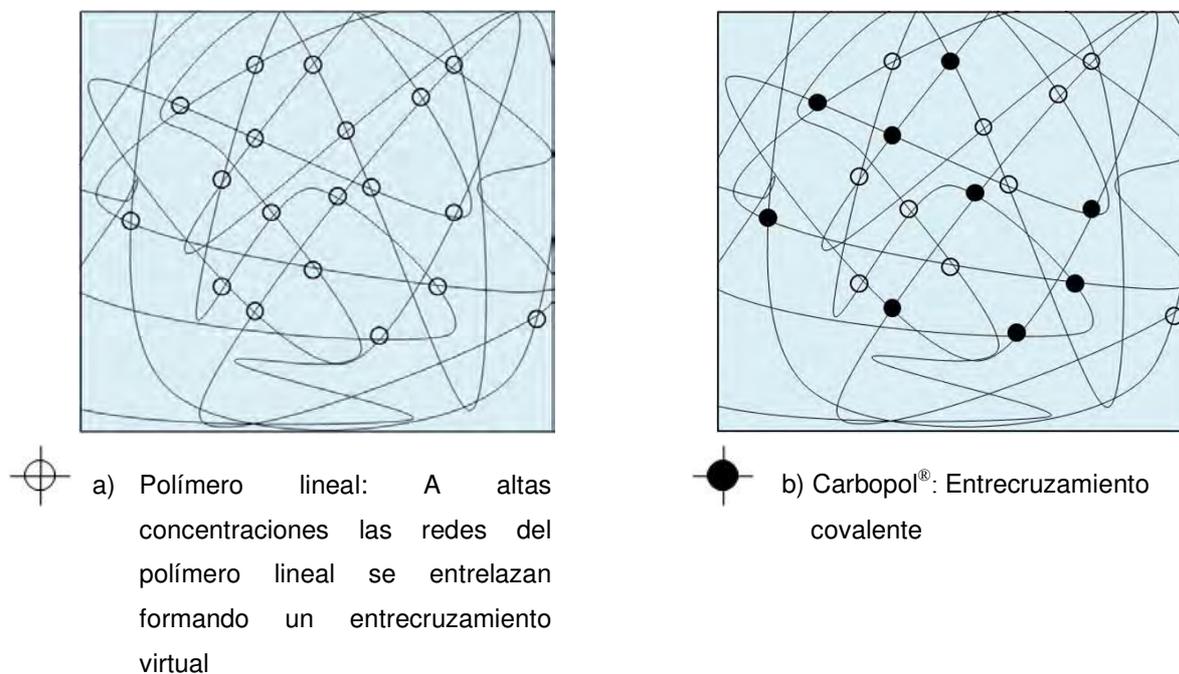


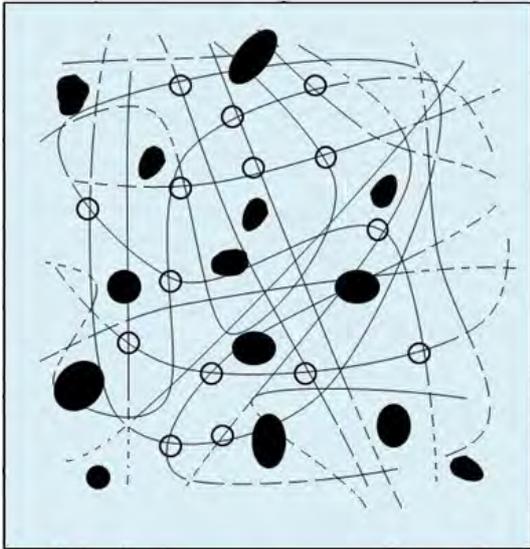
Figura 8. Representación de la estructura de las redes de a) Polímeros lineales y b) Carbopol®.

Para describir el mecanismo propuesto de liberación del principio activo de tabletas elaboradas con Carbopol[®], se deben considerar los siguientes factores: ^{9,30}

- La disolución del principio activo y excipientes se ven afectados por el grado de hidratación e hinchamiento de los microgeles, que a su vez depende de la estructura del polímero, involucrando la densidad de enlace de la matriz polimérica.
- El pH del medio de disolución influye en el grado y la velocidad de hinchamiento.
- El tamaño de los canales que se forman entre las partículas del hidrogel depende de la concentración del polímero y grado de hinchamiento.

Un posible mecanismo para la formación de la matriz polimérica y liberación del principio activo de tabletas fabricadas con Carbopol[®] es: ^{9,30}

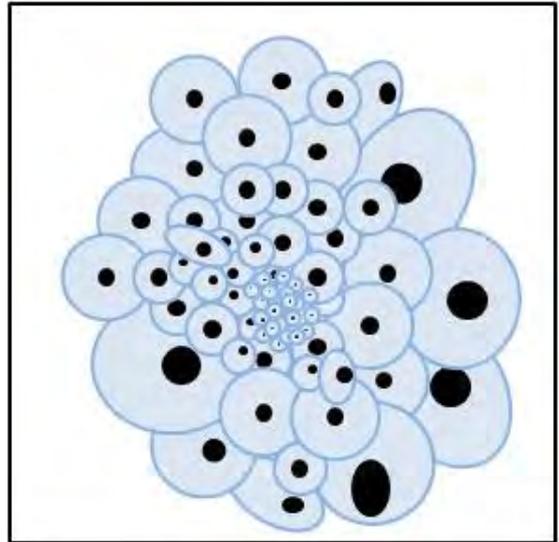
- Cuando la tableta entra en contacto con el agua el polímero se hincha formando una matriz hidratada (hidrogel). Aparentemente el principio activo y los otros componentes de la tableta se encuentra disperso en microgeles (partículas del polímero) (Figura 9).
- La matriz controla la penetración de agua y difusión del PA.
- Probablemente cuando el hidrogel se halla completamente hidratado, la presión osmótica provoca el desprendimiento de pequeños fragmentos del hidrogel.
- El principio activo se difunde uniformemente a través del hidrogel.



a) Polímero lineal: Liberación del P.A al disolverse el polímero lineal en agua.



Entrecruzamiento virtual de las de las cadenas del polímero



b) Carbopol®: Encapsulamiento del principio activo por microgeles. Liberación del P.A por difusión



Moléculas del principio activo

Figura 9. Comparación de matrices generadas con a) Polímeros lineales y b) Carbopol®.

CAPITULO VI

CONCLUSIONES

6.0 Conclusiones

- Con base en las pruebas efectuadas durante el proceso de tableado y especificaciones establecidas se obtuvo que las formulaciones compuestas por:
 - a) 44.0% Avicel[®] PH 200 – 22.0% Lactosa Spray Dried[®]
 - b) 2.0% Carbopol[®] 71 G NF – 42.0% Avicel[®] PH 200 – 22.0% Lactosa Spray Dried[®]como diluentes-aglutinantes cumplen satisfactoriamente con las especificaciones.
- El Carbopol[®] 71 G NF posee un poder aglutinante y compactibilidad superior al Avicel[®] PH 200 y Lactosa Spray Dried[®] proveyendo dureza y reduciendo la friabilidad en tabletas para compresión directa. No obstante, el tiempo de desintegración de los comprimidos es fuertemente dependiente de la proporción de Carbopol[®] 71 G NF presente en la formulación.
- Proporciones menores al 2.0% de Carbopol[®] 71 G NF permiten la desintegración de la tableta.
- Cuando la Lactosa Spray Dried[®] se encuentra presente en una proporción mayor al 33.0% en peso en la formulación de tabletas para compresión directa, se obtienen comprimidos con escasa dureza, muy friables y con tendencia al laminado y “descabezado”. Sin embargo, cuando el Avicel[®] PH 200 o Carbopol[®] 71 G NF se hallan en una proporción mayor que la Lactosa Spray Dried[®] se mejora la cohesividad del polvo generando así tabletas sin defectos y con características superiores de resistencia mecánica.
- Los tres diluentes-aglutinantes empleados (Lactosa Spray Dried[®], Avicel[®] PH 200 y Carbopol[®] 71 G NF) ofrecen propiedades de flujo adecuado.
- El diseño y análisis de experimentos es una herramienta que sirve para la compresión de la causalidad de manera eficiente. Así como el mecanismo por el cual las variables independientes afectan las propiedades del producto, reduciendo la variabilidad y obteniendo conformidad más cercana con los requerimientos nominales o proyectados.

CAPITULO VII

ANEXO

7.0 Anexo

7.1 Evaluación reológica de las mezclas

7.1.1 Velocidad de flujo

7.1.1.1 Análisis de varianza para la velocidad de flujo dinámico

Análisis de Varianza					
Fuente	Suma de cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-P
Entre grupos	5.21707	9	0.5796	23.48	0.0000
Dentro grupos	0.49367	20	0.0247		
Total	5.7107	29			

Prueba múltiple de rango para la velocidad de flujo dinámico para las mezclas.
Método: 95% LSD

Sistema	Contenido	Promedio	Grupos homogéneos
1	3	1.57	X
9	3	1.73	XX
8	3	1.77	XX
4	3	1.86	X
5	3	1.99	XX
10	3	2.13	XX
7	3	2.14	XX
2	3	2.34	X
6	3	2.7	X
3	3	2.95	X

Dentro de cada columna, los niveles que tienen signo X forman un grupo de medias entre las cuales no hay diferencias estadísticamente significativas.

7.1.1.2 Resumen del análisis estadístico para la velocidad de flujo dinámico

- Modelo completo estimado para velocidad de flujo dinámico

Origen	Suma de cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-P
Media	44.8592	1	44.8592		
Lineal	1.3127	2	0.6564	10.86	0.0071
Cuadrática	0.1299	3	0.0433	0.59	0.6528
Cúbica especial	0.0247	1	0.0247	0.28	0.6358
Error	0.2684	3	0.0895		
Total	46.595	10			

- Resultado de los modelos completos

Modelo	SE	R ²	R ² ajustada
Lineal	0.245846	75.63	68.66
Cuadrático	0.270702	83.11	62.00
Cúbico especial	0.29913	84.53	53.60

- ANOVA para velocidad de flujo dinámico

Fuente	Suma de cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-p
Modelo lineal	1.31268	2	0.6564	10.86	0.0071
Error total	0.4231	7	0.0604		
Total	1.7358	9			

$R^2 = 75.6255 \%$

R^2 (ajustado para Df) = 68.6614 %

Error Estándar = 0.245846

Error absoluto del promedio = 0.165289

- Ecuación del modelo lineal ajustado

$$\text{Velocidad de flujo} = 1.43244 \cdot \text{Carbopol 71 G NF} + 2.16911 \cdot \text{Avicel PH 200} + 2.75244 \cdot \text{Lactosa Spray Dried}$$

- Ajuste de los resultados del modelo lineal

Parámetro	Estimación	Error estándar
A: Carbopol 71 G NF	1.4324	0.181401
B: Avicel PH 200	2.1691	0.181401
C: Lactosa Spray Dried	2.7524	0.181401

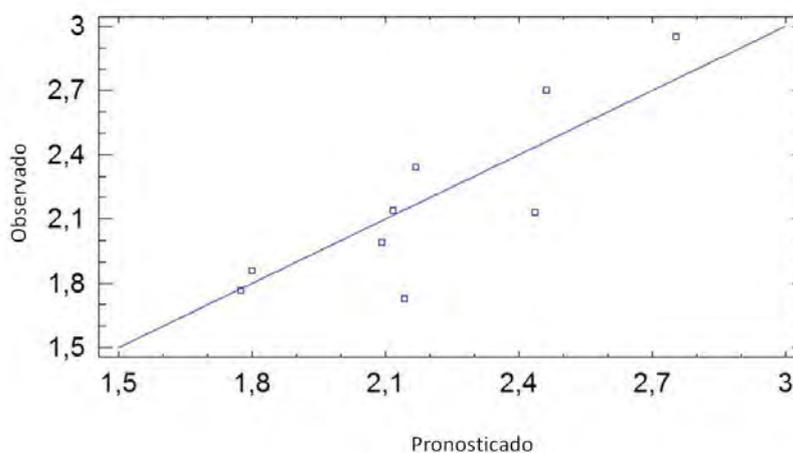


Gráfico 7. Gráfico de estimación de resultados observados contra pronosticados para la velocidad de flujo dinámico.

7.1.2 Densidad aparente y compactada

7.1.2.1 Análisis de varianza de la densidad aparente

Análisis de Varianza					
Fuente	Suma de cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-P
Entre grupos	0.0953867	9	0.0105985	66.24	0.0000
Dentro grupos	0.0032	20	0.00016		
Total	0.0985867	29			

Prueba múltiple de rango para la densidad aparente para las mezclas. Método: 95% LSD

Sistema	Contenido	Promedio	Grupos homogéneos
2	3	0.463333	X
1	3	0.463333	X
4	3	0.473333	X
8	3	0.48	X
9	3	0.526667	X
6	3	0.543333	XX
5	3	0.543333	XX
7	3	0.56	XX
10	3	0.57	X
3	3	0.65	X

Se identifican 5 grupos homogéneos según la alineación del signo X en la columna. Dentro de cada columna, los niveles que tienen signo X forman un grupo de medias entre las cuales no hay diferencias estadísticamente significativas.

7.1.2.2 Resumen del análisis estadístico para la densidad aparente

- Modelo completo estimado para densidad aparente

Origen	Suma de cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-P
Media	2.7458	1	2.7458		
Lineal	0.0307	2	0.0154	45.92	0.0001
Cuadrática	0.0005	3	0.0002	0.34	0.8006
Cúbica especial	0.0008	1	0.0008	2.37	0.2212
Error	0.0010	3	0.0003		
Total	2.7788	10			

- Resultado de los modelos completos

Modelo	SE	R ²	R ² ajustada
Lineal	0.01828	92.92	90.89
Cuadrático	0.02160	94.35	87.28
Cúbico especial	0.01864	96.84	90.53

- ANOVA para densidad aparente

Fuente	Suma de cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-p
Modelo lineal	0.0307	2	0.01535	45.92	0.0001
Error total	0.00234	7	0.000334		
Total	0.03304	9			

R² = 92.9177 %

R² (ajustado para Df) = 90.8942 %

Error Estándar = 0.0182835

Error absoluto del promedio = 0.0124667

- Ecuación del modelo lineal ajustado

Densidad aparente = 0.460667*Carbopol 71 G NF + 0.470667*Avicel PH 200 + 0.640667*Lactosa Spray Dried

- Ajuste de los resultados del modelo lineal

Parámetro	Estimación	Error estándar
A: Carbopol 71 G NF	0.460667	0.0134907
B: Avicel PH 200	0.470667	0.0134907
C: Lactosa Spray Dried	0.640667	0.0134907

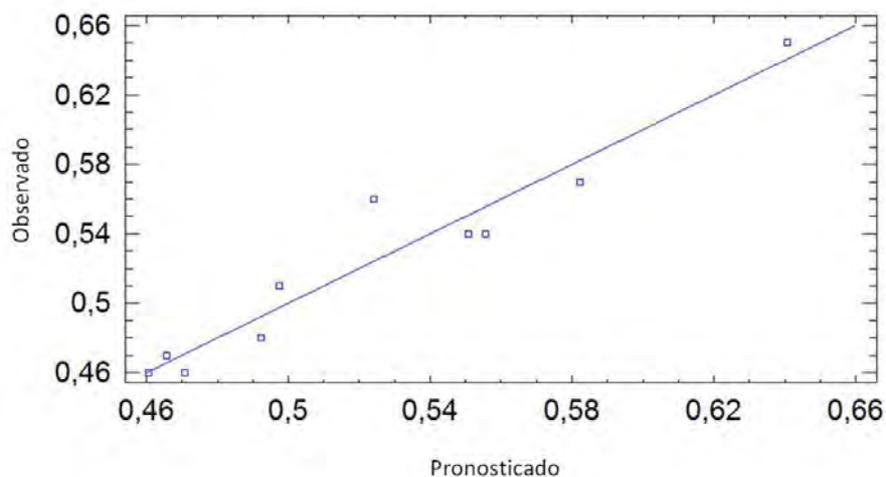


Gráfico 8. Gráfico de estimación de resultados observados contra pronosticados para la densidad aparente.

7.1.2.3 Análisis de varianza de la densidad compactada

Análisis de Varianza					
Fuente	Suma de cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-P
Entre grupos	0.146653	9	0.0162946	188.02	0.0000
Dentro grupos	0.00173333	20	0.0000866667		
Total	0.148387	29			

Prueba múltiple de rango para la densidad compactada para las mezclas. Método: 95% LSD

Sistema	Contenido	Promedio	Grupos homogéneos
1	3	0.55	X
2	3	0.56	XX
4	3	0.573333	X
8	3	0.593333	X
9	3	0.616667	X
7	3	0.653333	X
5	3	0.66	X
6	3	0.68	X
10	3	0.70	X
3	3	0.786667	X

Se identifican 8 grupos homogéneos según la alineación del signo X en la columna. Dentro de cada columna, los niveles que tienen signo X forman un grupo de medias entre las cuales no hay diferencias estadísticamente significativas.

7.1.2.4 Resumen del análisis estadístico para la de densidad compactada

- Modelo completo estimado para densidad compactada

Origen	Suma de cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-P
Media	4.045	1	4.04496		
Lineal	0.0499111	2	0.0249556	188.06	0.0000
Cuadrática	0.000458771	3	0.000152924	1.30	0.3894
Cúbica especial	0.0000314815	1	0.0000314815	0.33	0.6742
Error	0.000438636	3	0.000146212		
Total	4.0958	10			

- Resultado de los modelos completos

Modelo	SE	R ²	R ² ajustada
Lineal	0.0115195	98.17	97.65
Cuadrático	0.0108411	99.08	97.92
Cúbico especial	0.0120918	99.14	97.41

- ANOVA para densidad compactada

Fuente	Suma de cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-p
Modelo lineal	0.0499111	2	0.0249556	188.06	0.0000
Error total	0.000928889	7	0.000132698		
Total	0.05084	9			

R² = 98.1729 %

R² (ajustado para Df) = 97.6509 %

Error Estándar. = 0.0115195

Error absoluto de la media = 0.00911111

- Ecuación del modelo lineal ajustado

Densidad compactada = 0.558222*Carbopol 71 G NF + 0.564889* Avicel PH 20 + 0.784889*Lactosa Spray Dried

- Ajuste de los resultados del modelo lineal

Parámetro	Estimación	Error estándar
A: Carbopol 71 G NF	0.551556	0.00717678
B: Avicel PH 200	0.571556	0.00717678
C: Lactosa Spray Dried	0.784889	0.00717678

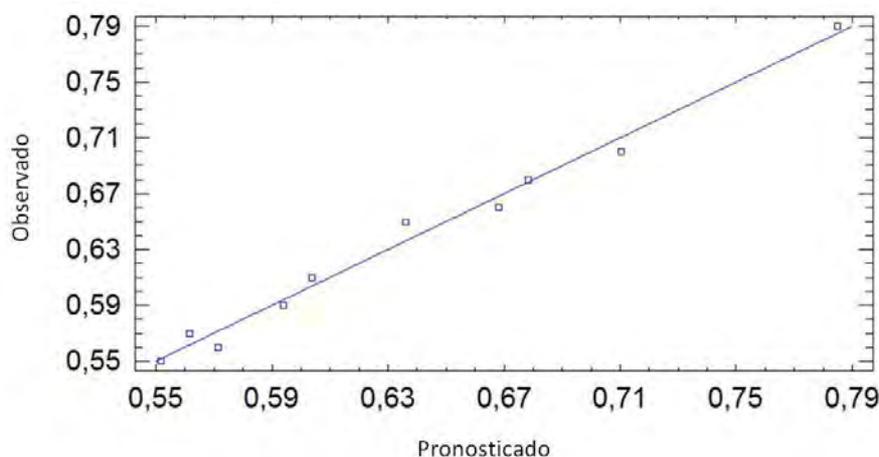


Gráfico 9. Gráfico de estimación de resultados observados contra pronosticados para la densidad compactada.

7.2 Evaluación farmacotécnica de los comprimidos obtenidos del modelo simplex centroide aumentado

7.2.1 Análisis de varianza para la variable masa (mg)

Numero de observaciones: 30

Numero de niveles: 10

Análisis de Varianza					
Fuente	Suma de cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-P
Entre grupos	45.0403	9	5.00448	0.36	0.9510
Dentro grupos	3979.02	290	13.7208		
Total	4024.06	299			

Prueba múltiple de rango para la variable peso de las tabletas. Método: 95% LSD

Sistema	Contenido	Promedio	Grupos homogéneos
3	30	604.347	X
4	30	604.547	X
2	30	604.663	X
10	30	604.723	X
8	30	604.757	X
1	30	604.993	X
7	30	605.087	X
6	30	605.247	X
5	30	605.477	X
9	30	605.597	X

7.2.2 Análisis de varianza para la variable espesor (mm)

Numero de observaciones: 30

Numero de niveles: 10

Análisis de Varianza					
Fuente	Suma de cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-P
Entre grupos	0.0223347	9	0.00248163	139.65	0.0000
Dentro grupos	0.00515333	290	0.0000177701		
Total	0.027488	299			

Prueba múltiple de rango para el espesor de las tabletas. Método: 95% LSD

Sistema	Contenido	Promedio	Grupos homogéneos
2	30	3.355	X
6	30	3.356	X
9	30	3.359	X
7	30	3.360	X
3	30	3.364	X
4	30	3.366	X
10	30	3.369	X
1	30	3.376	X
5	30	3.376	X
8	30	3.368	X

En la prueba múltiple de rangos se identifican 4 grupos homogéneos según la alineación del signo X en la columna. Dentro de cada columna, los niveles que tienen signo X forman un grupo de medias entre las cuales no hay diferencias estadísticamente significativas.

7.2.3 Resumen del análisis estadístico para la resistencia a la ruptura

- Modelo completo estimado para resistencia a la ruptura

Origen	Suma de cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-P
Media	3889.97	1	3889.97		
Lineal	888.178	2	444.089	37.54	0.0002
Cuadrática	63.4574	3	21.1525	4.37	0.0940
Cúbica especial	0.00000882	1	0.0000088	0.0	0.9991
Error	19.3519	3	6.45064		
Total	4860.95	10			

- Resultado de los modelos completos

Modelo	SE	R ²	R ² ajustada
Lineal	3.43946	92.47	89.03
Cuadrático	2.19954	98.01	95.52
Cúbico especial	2.53981	98.01	94.02

- ANOVA para resistencia a la ruptura

Fuente	Suma de cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-p
Modelo cuadrático	91.635	5	190.327	39.34	0.0017
Error total	19.3519	4	4.83798		
Total	970.987	9			

$R^2 = 98.007 \%$

R^2 (ajustado para Df) = 95.5157 %

Error Estándar = 2.19954

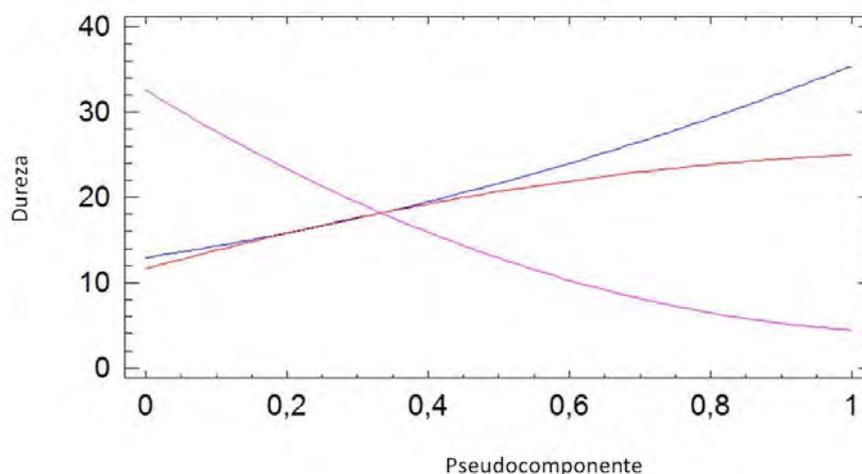
Error absoluto del promedio = 1.0817

- Ecuación del modelo cuadrático ajustado

Dureza = 35.4253*Carbopol 71 G NF + 24.9944*Avicel PH 200 +4.4253*Lactosa Spray Dried + 9.47273*Carbopol 71 G NF*Avicel PH 200 -33.3455*Carbopol 71 G NF* Lactosa Spray Dried - 7.08727*Avicel PH 200* Lactosa Spray Dried

- Ajuste de los resultados del modelo cuadrático

Parámetro	Estimación	Error estándar
A: Carbopol 71 G NF	35.4253	2.12131
B: Avicel PH 200	24.9944	2.12131
C: Lactosa Spray Dried	4.4253	2.12131
AB	9.47273	9.77685
AC	-33.3455	9.77685
BC	-7.08727	9.77685



— Carbopol 71 G NF — Avicel PH 200 — Lactosa Spray Dried

Gráfico 10. Gráfico de pseudocomponentes para la resistencia a la ruptura.

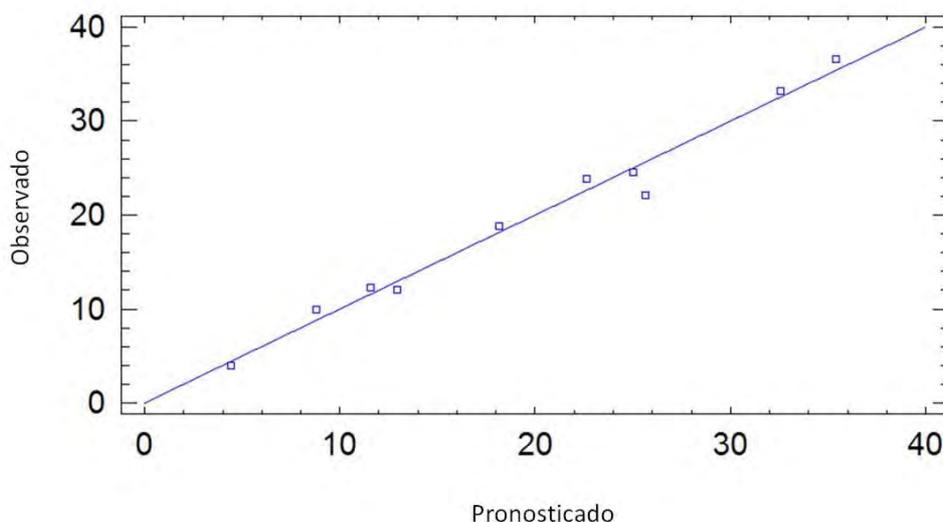


Gráfico 11. Gráfico de estimación de resultados observados contra pronosticados para la resistencia a la ruptura.

7.2.4 Resumen del análisis estadístico para la friabilidad

- Modelo completo estimado para la friabilidad

Origen	Suma de cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-P
Media	27.9224	1	27.9224		
Lineal	34.3907	2	17.1954	7.08	0.0208
Cuadrática	15.1127	3	5.03757	10.66	0.0223
Cúbica especial	0.0309465	1	0.0309469	0.05	0.8375
Error	1.85933	3	0.619776		
Total	79.3161	10			

- Resultado de los modelos completos

Modelo	SE	R ²	R ² ajustada
Lineal	1.55852	66.92	57.646
Cuadrático	0.687437	96.32	91.72
Cúbico especial	0.787259	96.38	89.15

- ANOVA para la friabilidad

Fuente	Suma de cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-p
Modelo cuadrático	49.5034	5	9.90068	20.95	0.0057
Error total	1.89028	4	0.472569		
Total	51.3937	9			

$R^2 = 96.322 \%$

R^2 (ajustado para Df) = 91.7244 %

Error Estándar = 0.6874

Error absoluto del promedio = 0.339704

- Ecuación del modelo cuadrático ajustado

Friabilidad = $0,590741 \cdot \text{Carbopol 71 G NF} + 0,810741 \cdot \text{Avicel PH 200} + 7,99074 \cdot \text{Lactosa Spray Dried} + 0,597778 \cdot \text{Carbopol 71 G NF} \cdot \text{Avicel PH 200} - 12,0022 \cdot \text{Carbopol 71 G NF} \cdot \text{Lactosa Spray Dried} - 12,4822 \cdot \text{Avicel PH 200} \cdot \text{Lactosa Spray Dried}$

- Ajuste de los resultados del modelo cuadrático

Parámetro	Estimación	Error estándar	Valor-T	Valor-p
A: Carbopol 71 G NF	0.590741	0.661443		
B: Avicel PH 200	0.810741	0.661443		
C: Lactosa Spray Dried	7.99074	0.661443		
AB	0.597778	3.0485	0.196089	0.8541
AC	-12.0022	3.0485	-3.93709	0.0170
BC	-12.4822	3.0485	-4.09455	0.0149

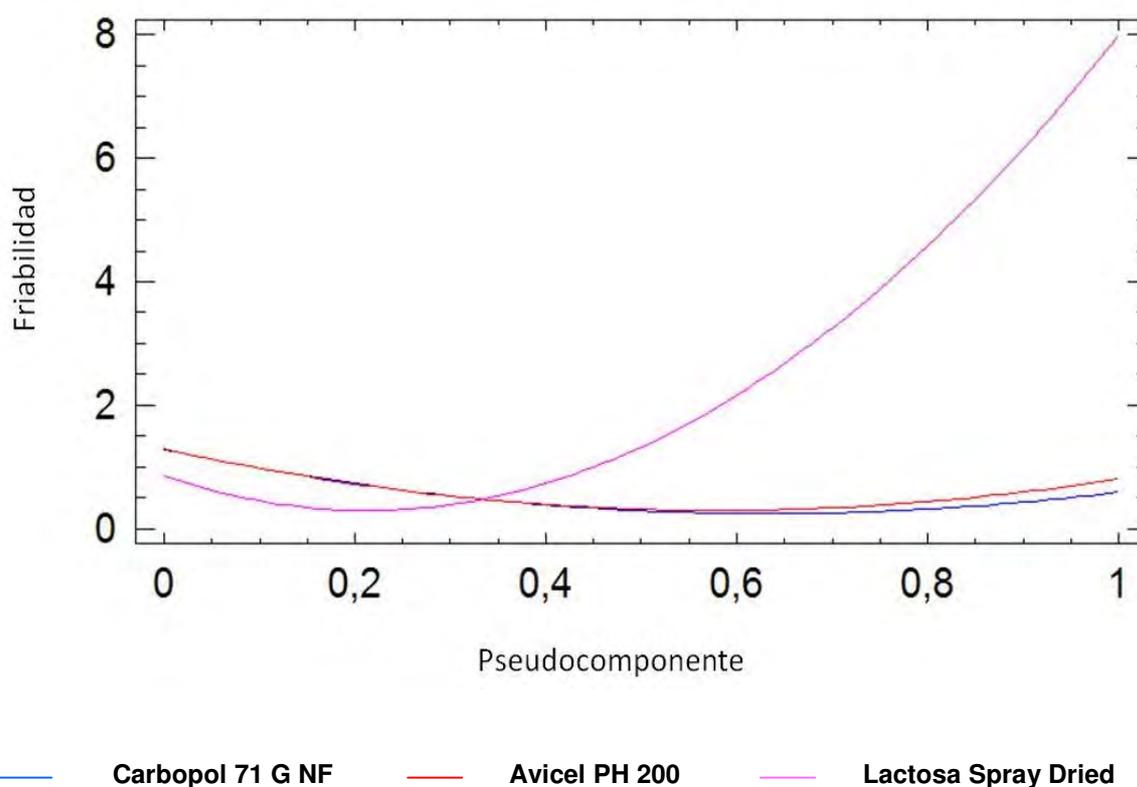


Gráfico 12. Gráfico de pseudocomponentes para la friabilidad.

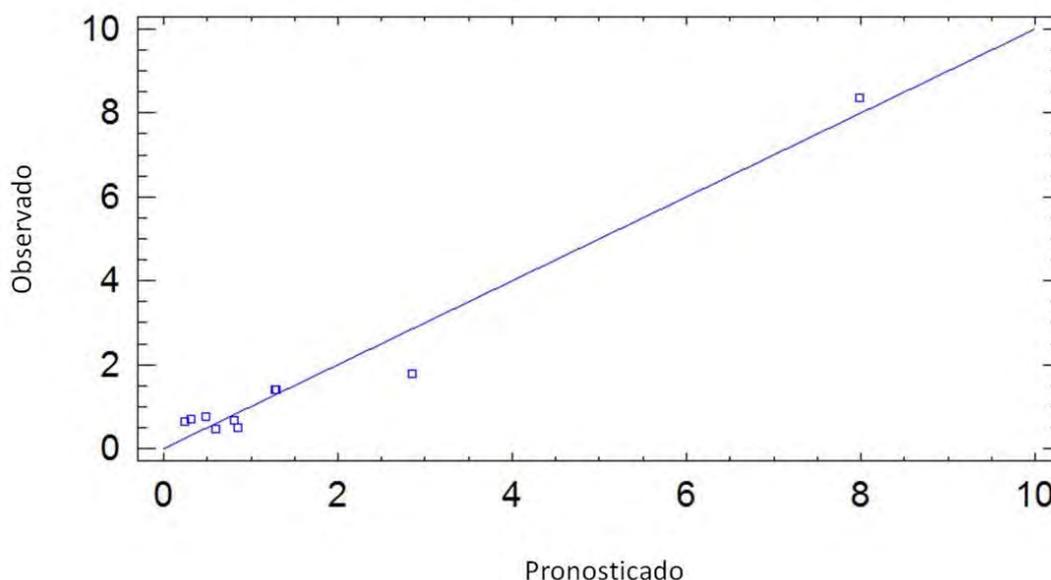


Gráfico 13. Gráfico de estimación de resultados observados contra pronosticados para la friabilidad.

7.3 Evaluación farmacotécnica de los comprimidos obtenidos de la mezcla binaria

7.3.1 Análisis de varianza para la variable masa (mg)

Número de observaciones: 10

Número de niveles: 5

Análisis de Varianza					
Fuente	Suma de cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-P
Entre grupos	25.78828	4	6.4457	1.02	0.4097
Dentro grupos	285.703	45	6.34896		
Total	311.486	49			

Prueba múltiple de rango para el peso de las tabletas. Método: 95% LSD

Sistema	Contenido	Promedio	Grupos homogéneos
2	10	603.92	X
1	10	604.21	X
5	10	604.69	X
4	10	605.55	X
3	10	605.74	X

7.3.2 Análisis de varianza para la variable espesor (mm)

Número de observaciones: 10

Número de niveles: 5

Análisis de Varianza					
Fuente	Suma de cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-P
Entre grupos	0.013832	4	0.003458	4.43	0.0042
Dentro grupos	0.03509	45	0.000779778		
Total	0.048922	49			

Prueba múltiple de rango para el espesor de las tabletas. Método: 95% LSD

Sistema	Contenido	Promedio	Grupos homogéneos
4	10	3.552	X
1	10	3.552	X
2	10	3.562	X
3	10	3.57	X
5	10	3.597	X

7.3.3 Análisis de varianza para la variable dureza (Kp)

Número de observaciones: 10

Número de niveles: 5

Análisis de Varianza					
Fuente	Suma de cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-P
Entre grupos	64.1495	4	16.0374	33.21	0.0000
Dentro grupos	21.7335	45	0.482966		
Total	85.883	49			

Prueba múltiple de rango para la dureza de las tabletas. Método: 95% LSD

Sistema	Contenido	Promedio	Grupos homogéneos
2	10	14.117	X
1	10	15.408	X
5	10	16.455	X
3	10	16.926	XX
4	10	17.207	X

CAPITULO VIII

REFERENCIAS

8.0 Referencias

1. *Application of Carbopol® 71 G NF Polymer in Controlled Release Tablets*, Noveon, The Specialty Chemicals Innovator, 2002.
2. *Application of Carbopol® 71 G NF Polymer in Controlled Release Tablets*, Lubrizol Advanced Material, 2008.
3. *Application of Carbopol® 71 G NF Polymer in Controlled Release Tablets: II*, Noveon, The Specialty Chemicals Innovator, 2002.
4. Armstrong, N. A., *Selection of excipients for direct compression tablet formulation*, Pharm. Technol Eur, 1997, 9: 24-30.
5. Aulton, E. Michael, *La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas*, 2da Edición, Editorial Eisevier España, 2004, p. 200,208, 398, 404,405, 420-423, 431.
6. Bogda, M., Tablet Compression: Machine Theory, Desing, and Process Troubleshooting, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* 2da ed., Ed Marcel Dekker, Inc. Vol 3, edited by Swarbrick and Boylan, 2002, p. 2669-2672.
7. Bolhuis, G.K., Chowhan, Z.T., Materials for Direct Compression, *Pharmaceutical Power Compaction Technology*, Vol-7, Marcel Dekker, USA, 1996, 419-499.
8. Carrasco Candia, Emperatriz Claudia. Optimización de una formulación con tres diluentes-aglutinantes (Prosolv HD900, Emdex, y Emcompress) para compresión directa aplicando un diseño simplex centroide, Tesis de licenciatura, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM (2005), p. 12-13, 16, 19-20, 23-26.
9. *Controlled Release Tablets and Capsules References*, Noveon, The Specialty Chemicals Innovator, 2002.
10. Därr Alfred, *Tecnología Farmacéutica*, Editorial Acribia, España, 1981, p. 292-293, 295.

11. *Farmacopea de los Estados Unidos de América. Formulario Nacional*, USP 30, NF 27. Vol. 1, Edición Anual, 2007, p. 264-265, 302-303, 708-710, 742.
12. Ghosh Tapash K, Bhaskara R. Jasti, *Theory and Practice of Contemporary Pharmaceutics*, CRC Press, 2005, p. 289-302.
13. Gioia, A., Intrinsic flowability, A new technology for power-flowability classification *Pharm. Techn*, 1980, p. 65.
14. Gohel, M.C., *A review of Co-processed directly compressible excipientes*, J. Pharmaceut. Sci, 2005, 8 (1): 76-93.
15. *Guidance Document for Processing Carbopol® Polymers in Oral Solid Dosage forms*, Lubrizol Advanced Material, 2007.
16. Gonsel, W.C., and Lachman L., *Comparative Evaluation of Tablet Formulations Prepared from Conventionally processed and Spray-dried Lactose*, J. Pharmaceut. Sci, 1963, 52: 178-182.
17. Hong-Guang W., Ru-Hua Z., *Compaction behavior of paracetamol powders of different crystal*, Int. J. Pharm. Sci., 1995, 21: 863–868.
18. Howard, S., Flow Properties of Solids, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* 2da ed., Ed. Marcel Dekker, Inc. Vol. 2 edited by Swarbrick and Boylan, 2002, p. 1270-1274.
19. <<http://www.domo.nl/pharma/>> [consulta: 12jun08]
20. <<http://www.drugbank.ca/cgi-bin/getCard.cgi?CARD=DB00316>> [consulta: 19jun08]
21. <<http://www.fmcbiopolymer.com/Pharmaceuticals/Products/Avicel>> [consulta: 15jul08]
22. <http://www.fundibeq.org/metodologias/herramientas/disenio_de_experimentos.pdf> [consulta: 07jun08]

23. <<http://www.lubrizol.com/Pharmaceutical/Products/Carbopol71G-NF.htm>>
[consulta: 27jul08]
24. Ibrahim, Y.K., y Olurinola, P.F., *Comparative Microbial Contamination Levels in Wet Granulation and Direct Compression Methods of Tablet Production*, Pharm. Acta. Helv., 1991, 66: 298-301.
25. IPEC. Europe News, IPEC, *International Pharmaceutical Excipients Council*, 2004, p. 1-8.
26. Jivraj, M., Martini, L.G and Thomson, C.M., *An Overview of the Different Excipients Useful for the Direct Compression of Tablets*, Pharm. Sci. Technol., 2000, (3), p. 58-63.
27. Khan, K.A. y Rhodes, C.T., *The production of Tablets by Direct Compression*, Can. J. Pharm. Sci., 1973, 8:1-5.
28. Liberman, A. Herbert. *Pharmaceutical dosage forms*, Second Edition, Marcel Deker, Volume 1, 1989, p. 56, 132, 137,148-151, 189, 297,205-207,221.
29. Montgomery, D.C. *Diseño y análisis de experimentos*, 2ª Edición, Editorial Limusa Wiley, 2004, p. 427-429, 472- 483.
30. *Pharmaceutical Polymers for Oral Solid Dosage Forms*, Lubrizol Advanced Materials, 2007.
31. Ram, I. Mahato, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery*, CRC Press, Taylor & Francis Group, 2007, p. 156-161.
32. Reimerdes, D., The Near Future of Tablet Excipients, *Manuf. Chem.*, 1993, 64:14-15.
33. Robertson, M. I., *Regulatory Issues with Excipients*, Int. J. Pharm., 1999, 187: 273-276.
34. Rowe, Ray C., Et Al, *Handbook of Pharmaceutical Excipientes*, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2004.

35. Rubinstein, M H., *Tablets Pharmaceutics: The Science of Dosage of Form*, Churchill, UK, 1st ed., 1998, p. 304-321.
36. Rudnic, E., and Schwartz J., *Remington Farmacia*. Tomo I, 20^a. Edición, Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 2003, p. 996-1003, 1012-1015.
37. Sebastian Kaerger, Et Al, *Influence of particle size and shape on flowability and compactibility of binary mixtures of paracetamol and microcrystalline cellulose*, European Journal of Pharmaceutical Sciences, Volume 22, 2004, p. 173–179.
38. Shangraw, R.F., *Compressed Tablets by Direct Compression*, Granulation Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, Marcel Dekker, USA, 2nd ed., 1989, p. 195-246.
39. Shangraw, R.F., Direct Compression Tableting, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Vol. 4, Marcel Dekker, USA, 2nd ed., 1988, p. 85-160.
40. Shangraw, R.F., Wallace J.W., and Bowers F.M., *Morphology and Functionality in Tablet Excipients for Direct Compression*, Pharm. Technol., 1987, 11: 136-143.
41. Tiago Martinello, Et Al., *Optimization of poorly compactable drugs tablets manufactured by direct compression using the mixture experimental designs*, International Journal of Pharmaceutics, 2006, 322:87-95.
42. Vila Jato. *Tecnología Farmacéutica*, Vol. II, Formas farmacéuticas, Ed. Síntesis, Madrid, 2001.