



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**FORMULACIÓN DE TABLETAS DE UN FÁRMACO CON  
POBRE COMPACTABILIDAD (METRONIDAZOL):  
COMPARANDO DOS VÍAS DE FABRICACIÓN  
COMPRESIÓN DIRECTA Y GRANULACIÓN HÚMEDA.**

**T E S I S**

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

**P R E S E N T A**

**LAURA PATRICIA HERNÁNDEZ TAPIA**



**MÉXICO, D.F.**

**AÑO 2012**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:** CAROLINA MUÑOZ PADILLA  
**VOCAL:** JOSÉ DE JESUS MATEO VILLACAMPA RAMOS  
**SECRETARIO:** ENRIQUE AMADOR GONZÁLEZ  
**1er. SUPLENTE:** JUAN MANUEL RODRIGUEZ  
**2do. SUPLENTE:** LILIANA AGUILAR CONTRERAS

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA. PLANTA BAJA. EDIFICO A, FACULTAD DE QUÍMICA, UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.**

**ASESOR DEL TEMA:**

---

**M. EN C. ENRIQUE AMADOR GONZÁLEZ**

**SUPERVISOR TÉCNICO:**

---

**DR. EFRÉN HERNÁNDEZ BALTAZAR**

**SUSTENTANTE:**

---

**LAURA PATRICIA HERNÁNDEZ TAPIA**

## AGRADECIMIENTOS

---

A **DIOS** POR ESTAR CONMIGO Y BENDECIRME EN CADA PASO QUE DABA, EN CADA DECISIÓN QUE TOMABA, EN CADA FRACASO Y EN CADA LOGRO, PUES ME DIO LA FUERZA DÍA A DÍA Y NUNCA DEJO QUE CALLERA EN MALOS PASOS.

A **MI MAMÁ** EMILIA TAPIA QUIEN ME DIO LA VIDA, QUIEN ESTUVO EN CADA DESVELO DE ESTA CARREA Y QUIEN ME APOYA EN CADA UNA DE MIS DECISIONES QUE HE TOMADO.  
A **MI PAPÁ** MIGUEL HERNÁNDEZ QUIEN ME DIO LAS HERRAMIENTAS QUE NECESITE PARA LOGRAR ESTE SUEÑO Y QUE CREYÓ EN MÍ.

A **ARIANA** QUIEN CON SUS CONSEJOS DE TODA LA VIDA ME HACE VER QUE YO PUEDO LOGRAR LO QUE ME PROPONGA Y LOGRO LEVANTARME EN CADA FRACASO HASTA HACER REALIDAD CADA SUEÑO.

A **ANGÉLICA** QUIEN CON SUS CONCEJOS ME HACE VER SIEMPRE LO BUENO DE LA VIDA HASTA EN LAS PEORES SITUACIONES PARA NO AFECTAR MIS DECISIONES Y LOGRA MIS PROPÓSITOS.

A **JOSÉ LUIS** QUIEN PERMANECIÓ A MI LADO EN ESTA ETAPA, POR SU APOYO Y CON QUIEN COMPARTO ESTE LOGRO.

A MI TUTOR **ENRIQUE AMADOR** Y A MI SUPERVISOR DE TESIS **EFRÉN HERNÁNDEZ** QUIENES CON SU SABIDURÍA Y APOYO INCONDICIONAL DESDE EL INICIO Y HASTA EL FINAL DE ESTE PROYECTO HICIERON REALIDAD MI SUEÑO.

Y A TODAS LAS PERSONAS QUE DURANTE ESTA CARREERA ESTUVIERON A MI LADO, A MIS AMIGOS (AS), MIS COMPAÑEROS (AS) Y MIS MAESTROS (AS), DÁNDOME SU APOYO INCONDICIONAL EN CADA CLASE, EN CADA SEMESTRE Y EN TODO MOMENTO.



# ÍNDICE

---

CAPÍTULO 1		PÁGINA
	INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO 2		
	OBJETIVOS.....	2
2.1	OBJETIVO GENERAL.....	2
2.2	OBJETIVOS PARTICULARES.....	2
CAPÍTULO 3		
	MARCO TEÓRICO.....	3
3.1	METRONIDAZOL.....	3
3.1.1	GENERALIDADES.....	3
3.1.2	ACTIVIDAD TERAPÉUTICA.....	4
3.1.3	MECANISMO DE ACCIÓN.....	4
3.1.4	INCOMPATIBILIDADES.....	5
3.2	TABLETAS.....	5
3.3	EXCIPIENTES.....	7
3.3.1	EXCIPIENTES CO-PROCESADOS.....	9
3.4	MÉTODOS DE FABRICACIÓN.....	10
3.4.1	COMPRESIÓN DIRECTA.....	11
3.4.1.1	MONOGRAFÍA DEL AGLUTINANTE UTILIZADO (PLASDONE S-630).....	12
3.4.2	GRANULACIÓN HÚMEDA.....	14
3.4.2.1	MONOGRAFÍA DEL AGLUTINANTE UTILIZADO (POLIVINILPIRROLIDONA, KOLLIDON K-30).....	15
3.5	PERFILES DE COMPACTACIÓN.....	19
3.6	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	19
3.6.1	DISEÑO EXPERIMENTAL.....	19
3.6.2	ANÁLISIS DE VARIANZA.....	20
3.6.3	ANÁLISIS DE REGRESIÓN LINEAL.....	20
3.6.4	STATGRAPHICS.....	21
CAPÍTULO 4		
	DISEÑO EXPERIMENTAL.....	21
4.1	PROPUESTA DE LA FORMULACIÓN POR COMPRESIÓN DIRECTA.....	22
4.2	PROPUESTA DE LA FORMULACIÓN POR GRANULACIÓN HÚMEDA.....	25
4.3	EVALUACIÓN REOLÓGICA DEL POLVO Y GRANULADO.....	28
4.3.1	ÁNGULO DE REPOSO.....	28
4.3.2	VELOCIDAD DE FLUJO.....	29

4.3.3	DENSIDAD APARENTE Y COMPACTADA.....	29
4.3.4	ÍNDICE DE CARR.....	30
4.3.5	PORCENTAJE DE HUMEDAD.....	31
4.4	EVALUACIÓN DE LAS TABLETAS.....	31
4.4.1	PESO PROMEDIO.....	31
4.4.2	TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN.....	31
4.4.3	RESISTENCIA A LA RUPTURA.....	32
4.4.4	PORCENTAJE DE FRIABILIDAD.....	32
4.5	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	33
CAPÍTULO 5		
	RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	36
5.1.1	REOLOGÍA DEL POLVO.....	36
5.1.2	REOLOGÍA DEL GRANULADO.....	36
5.2	EVALUACIÓN DE TABLETAS.....	37
5.3	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	41
5.4	ANÁLISIS DE REGRESIÓN LINEAL.....	44
5.5	PERFIL DE COMPACTACIÓN.....	47
5.6	EVALUACIÓN DE PARÁMETROS FIABILIDAD Y TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN.....	53
CAPÍTULO 6		
	CONCLUSIONES.....	61
	BIBLIOGRAFÍA.....	62
	ANEXOS.....	66

## ABREVIATURAS

ANADEVA	ANÁLISIS DE VARIANZA
CV	COEFICIENTE DE VARIANZA
CD0	COMPRESIÓN DIRECTA CON 0% DE PLASDONE
CD1	COMPRESIÓN DIRECTA CON 6% DE PLASDONE
CD2	COMPRESIÓN DIRECTA CON 12% DE PLASDONE
CD3	COMPRESIÓN DIRECTA CON 18% DE PLASDONE
DS	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
GL	GRADOS DE LIBERTAD
GH1	GRANULACIÓN HÚMEDA CON 1% DE PVP K-30
GH2	GRANULACIÓN HÚMEDA CON 3% DE PVP K-30
GH3	GRANULACIÓN HÚMEDA CON 5% DE PVP K-30
H <sub>0</sub>	HIPÓTESIS NULA
H <sub>1</sub>	HIPÓTESIS ALTERNA
kp	KILO POUNDS
LSD	MÉTODO LSD (MÍNIMA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA)
MCC	CELULOSA MICROCRISTALINA
MPa	MEGAPASCALES
ODT	ORALLY DISINTEGRATING TABLETS (TABLETAS DE DESINTEGRACIÓN ORAL)
PVP	POLIVINILPIRROLIDONA



## CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

---

Con el objetivo de determinar la mejor vía de fabricación de tabletas de Metronidazol de 250mg, se evaluaron diferentes formulaciones utilizando dos vías de fabricación, primero utilizando la granulación húmeda, por sus ventajas de mejorar las propiedades de flujo del polvo, para ciertos fármacos con características de compresibilidad pobre, como es el metronidazol<sup>3, 22</sup>, y en segundo lugar por compresión directa que es caracterizada por ser la más económica durante el proceso de producción<sup>4</sup>.

Cada semestre se fabrica tabletas de Metronidazol de 250 mg en el laboratorio de tecnología para la asignatura de análisis de medicamentos. Por tal razón es necesario encontrar una vía de fabricación fácil, rápida y económica. Se seleccionaron dos diferentes aglutinantes, Plasdone® S-630 en la elaboración de tabletas por compresión directa y PVP K-30 en la elaboración de tabletas por granulación húmeda, utilizando Avicel PH-101 como diluyente en las formulaciones.

Se aplicaron diferentes fuerzas de compactación para la elaboración de las tabletas en cada una de las formulaciones, utilizando una prensa hidráulica (CARVER Press) y se analizó el efecto de la fuerza de compactación sobre las propiedades de las tabletas: dureza, tiempo de desintegración y porcentaje de friabilidad.

Finalmente mediante un estudio de análisis estadístico, se evaluó el efecto de las fuerzas de compactación sobre la resistencia a la ruptura de las tabletas, creando perfiles de compactación, que permitieron evaluar, comparar y seleccionar la mejor formulación, vía de fabricación y fuerza de compresión para la fabricación de tabletas de Metronidazol 250mg.

## CAPÍTULO 2. OBJETIVOS

---

### 2.1. OBJETIVO GENERAL

- Comparar las propiedades de tabletas de Metronidazol, obtenidas por dos diferentes vías de fabricación y determinar la mejor de ellas para su elaboración.

### 2.2. OBJETIVOS PARTICULARES

- Comparar las propiedades reológicas del polvo y granulado para compresión directa y vía húmeda, respectivamente.
- Determinar la mejor vía de fabricación, evaluando diferentes concentraciones de aglutinante, Povidone S-630, en compresión directa, y PVP K-30 en granulación húmeda, y obtener una nueva formulación de tabletas de Metronidazol para el laboratorio de Análisis de medicamentos.
- Evaluar el efecto de la fuerza de compactación sobre el tiempo de desintegración, dureza y friabilidad de las tabletas obtenidas por compresión directa y granulación húmeda.
- Mediante modelos de regresión evaluar la variabilidad de las propiedades físicas de las tabletas en función de la fuerza de compresión aplicada.
- Fabricar tabletas de Metronidazol de 250mg mediante un método fácil, económico y rápido.

## CAPÍTULO 3. MARCO TEÓRICO

---

### 3.1. METRONIDAZOL

#### 3.1.1. Generalidades<sup>23, 34</sup>

Nombre químico y número de registro CAS:

2-Metil-5-nitroimidazol-1-etanol [443-48-1]

Estructura química:

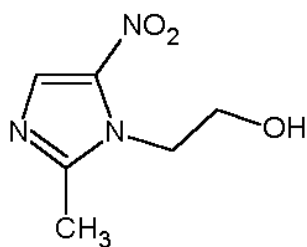


Figura 1.

Formula empírica: C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Descripción: Polvo cristalino de color blanco a amarillo pálido

#### Propiedades fisicoquímicas<sup>23</sup>:

- Estado sólido a 20°C
- Soluble en agua (1.0g/100mL), etanol (0.5g/100mL), éter (<0.05g/100mL), cloroformo (<0,05g/100mL)
- Punto de fusión 158-160°C
- Estable a temperatura 25°C (15°C-30°C)
- Requiere de protección de luz

### 3.1.2. Actividad terapéutica

El metronidazol es un nitroimidazol con propiedades antibacterianas y antiprotozoarias, que se utiliza para tratar las infecciones producidas por *Trichomonas vaginalis*, así como las amebiasis y giardiasis. Es uno de los fármacos más eficaces frente a las bacterias anaerobias y, en combinación con otros antibióticos, se utiliza para la erradicación del *Helicobacter pylori*. También es utilizado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, una enfermedad intestinal inflamatoria crónica, que se complica con la aparición de fistulas y abscesos, provocando complicaciones sépticas frente a bacterias intestinales<sup>21</sup>.

### 3.1.3. Mecanismo de acción

El metronidazol es amebicida, bactericida, y tricomonicida. Actúa sobre las proteínas que transportan electrones en la cadena respiratoria de las bacterias anaerobias, mientras que en otros microorganismos se introduce entre las cadenas de ADN inhibiendo la síntesis de ácidos nucleicos. El metronidazol es efectivo tanto frente a las células en fase de división como en las células en reposo. Debido a su mecanismo de acción, bajo peso molecular, y unión a las proteínas muy baja, el metronidazol es muy eficaz como antimicrobiano, y prácticamente no induce resistencias. El espectro de actividad del metronidazol incluye protozoos y gérmenes anaerobios incluyendo el *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium*, *Veillonella*, *Clostridium difficile* y *C. perfringens*, *Eubacterium*, *Peptococcus*, y *Peptostreptococcus*. No es efectivo frente a los gérmenes, aerobios comunes aunque sí lo es frente al *Haemophilus vaginalis*. Entre los protozoos sensibles se incluyen la *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, y el *Trichomonas vaginalis*<sup>32</sup>.

### 3.1.4. Incompatibilidades

- Fosfato bicálcico dihidratado, utilizado comúnmente como diluyente en tabletas, afecta a la estabilidad del medicamento<sup>8,19</sup>.

## 3.2. TABLETAS

Los fármacos se administran con mayor frecuencia por vía oral, por medio de formas farmacéuticas sólidas como son las tabletas.

### Definición

Las tabletas son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria preparadas por moldeo o compresión, que contienen uno o más principios activos y excipientes<sup>1, 13</sup>.

Criterios generales para el diseño de tabletas<sup>5</sup>:

- Óptima disolución del fármaco, por lo tanto disponibilidad de la forma farmacéutica a partir de una constante absorción.
- Precisión y uniformidad de contenido del principio activo.
- Estabilidad, incluyendo la estabilidad del fármaco, de la formulación, desintegración y disolución.
- Aceptabilidad del paciente: apariencia atractiva en color, forma y tamaño.

## **Clasificación de tabletas<sup>5</sup>.**

Las tabletas se clasifican de acuerdo a su proceso de fabricación en comprimidas y moldeadas:

Tabletas comprimidas. Son aquellas que se fabrican por compresión, conteniendo el fármaco y una serie de excipientes que ayudan a la compresión.

Tabletas moldeadas. Las tabletas pueden ser preparadas por mezclas de fármaco y excipientes, a diferencia de las anteriores estas se desintegran rápidamente, los polvos son humectados con soluciones en general con un alto porcentaje de alcohol o etanol-agua, el polvo humectado es moldeado, y es la tabletas es desprendida hasta haber eliminado el contenido la humedad<sup>1</sup>.

Entre estas se encuentran<sup>1, 5,13</sup>.

- Tabletas bucales o sublinguales
- Tabletas efervescentes
- Tabletas vaginales
- Tabletas masticables
- Tabletas recubiertas
- Tabletas con recubrimiento entérico
- Tabletas de liberación por difusión controlada

## **Ventajas y desventajas<sup>1,14</sup>**

### Ventajas

- Dosificación precisa y fácil administración.
- Uniformidad en el peso y apariencia,
- Proporciona mayor estabilidad al fármaco que otras formas farmacéuticas

- Permite el control de la liberación del fármaco en diferentes partes del tracto gastrointestinal.
- Susceptible de fabricación a gran escala con rapidez.
- Fácil transportación.

#### Desventajas

- Dificultad en la administración a pacientes inconscientes, geriátricos, pediátricos y aquellos que sufren algún trastorno en el tracto gastrointestinal que impiden la adecuada absorción del medicamento.
- En la biodisponibilidad de fármacos poco hidrosolubles o poco absorbibles.
- La compresión puede cambiar las propiedades de tamaño de partícula, forma cristalina, afectando la disolución y la absorción después de su administración.

### **3.3. EXCIPIENTES.**

La mayoría de las tabletas no solamente están compuestas por el fármaco, porque pueden presentar problemas de compresibilidad<sup>1</sup>. Los excipientes son aquellos materiales que contribuyen a una exitosa producción, proveen características y propiedades al polvo para la fabricación de las tabletas y para facilitar la liberación del fármaco<sup>1, 2, 5, 11,14,17</sup>, estos son materiales inertes, pueden clasificarse de acuerdo a su función como son: diluentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes y deslizantes, y otros que ayudan a brindar características físicas deseables como colorantes y saborizantes.

Tabla 1. Resumen de los tipos y funcionalidad de los excipientes<sup>1, 11,30</sup>

Excipientes	Funciones	Ejemplos
Diluentes	Actúan como material de relleno, con el propósito de ajustar el peso y volumen de las tabletas y conseguir una masa adecuada para comprimir.	Azúcar, Lactosa, Manitol, sorbitol, Sucrosa, Sales inorgánicas, Sales primarias de calcio, Polisacáridos, Celulosa Microcristalina. Ver Anexo II.
Aglutinantes o adhesivos	Actúa como material de unión, que imparten cualidades cohesivas permitiendo mantener juntos los polvos y dar forma a gránulos.	Azúcar, Glucosa, Polímeros, Gomas Naturales, Almidón, Gelatina o Celulosa sintética, PVP. Ver Anexo II.
Desintegrantes	Facilitan la desintegración o disgregación de la tableta en el tracto gastrointestinal, con el fin de acelerar la liberación del fármaco.	Almidón y Derivados, celulosa microcristalina, alginatos, goma Guar <sup>27</sup> y surfactantes. Ver Anexo II.
Lubricantes	Material que permite reducir la fricción que se genera en la etapa de compresión, entre las partículas del polvo, y entre el polvo y las superficies de la matriz o punzón.	Insolubles en agua: Estearato de metales, ácido esteárico, talco. Solubles en agua: Lauril sulfato sodico
Antiadherentes	Disminuyen la fricción del metal-tableta, evitando que la tableta se adhiera a los punzones	Talco, celulosa microcristalina, almidon de maíz y estearato de Magnesio.
Colorantes	Materiales como medio de identificación de productos y/o mejorar la apariencia.	Colores sintéticos y naturales
Saborizantes y educolorantes	Materiales utilizados para mejorar el sabor de las tabletas masticables, ODT y efervescentes.	Naturales: Manitol Sintéticos: Aspartamo



### 3.3.1 Excipientes co-procesados

Los excipientes co-procesados, se definen como la combinación de uno o más excipientes y son distinguibles por su forma de fabricación, utilizando procesos como granulación, compactación o extrucción<sup>15,26</sup>.

Poseen grandes ventajas y estas no pueden lograrse utilizando una mezcla física de los mismos excipientes. Los excipientes co-procesados presentan propiedades superiores comparadas con los excipientes tradicionales y por tanto se genera un valor agregado en la relación funcionalidad/precio, por esta razón de obtener diferentes funciones se ha empleado el término de multifuncionales<sup>1,26</sup>.

#### Ventajas

Ventajas:

- Excelentes propiedades reológicas
- Reducen la segregación
- Optimizan las propiedades de compresión
- Mejoran la solubilidad

Dada estas ventajas que adoptan los co-procesados sobre el efecto para los cuales fueron diseñados, mejoran las etapas de la fabricación de la tableta en todos los aspectos<sup>26</sup>: proceso de fabricación, tableteado y parámetros de calidad de la tableta y/o estabilidad.

La combinación de excipientes en co-procesados son producidos para hacer uso de las ventajas de cada componente y vencer las desventajas si las hay. Se muestran ejemplos de estos en la Tabla 2.

Tabla 2. Excipientes co-procesados utilizados en compresión directa<sup>15,26</sup>

Nombre comercial	Componentes	Funcionalidad	Concentración (%)
Cellactose® 80	MCC, Lactosa	Consiste en un 75% de c-lactosa monohidratada y un 25% de celulosa, combinan características de los excipientes individuales, llenado y aglutinación, lo que permite un tableteo fácil y económico.	10-55
Ludipress	Lactosa, PVP, Crospovidona	Consiste en un 93% lactosa, 3.5% de PVP y 3.5% de crospovidona, proporciona excelente flujo rápida y uniforme distribución.	12-48
Avicel CE 15	MCC, Goma Guar	Para tabletas masticables.	
Plasdone S-630	Vinil acetato y Vinil Pirrolidona	Es un excelente aglutinante, mejora la compresibilidad en cual incrementa la dureza y disminuye la friabilidad.	2-5

### 3.4. METODOS DE FABRICACIÓN

Las vías de fabricación de tabletas pueden ser por tres métodos básicos: Granulación Húmeda, Granulación en Seco y Compresión Directa<sup>2</sup>:

Granulación húmeda. La vía de fabricación de tabletas generalmente más tradicional y empleada en la industria farmacéutica, por las ventajas que proporciona a los procesos, mejora el flujo del polvo, mejora la cohesividad<sup>1,2</sup>, por mencionar algunas características.

Compresión directa. Es el proceso en el cual las tabletas se obtienen al comprimir el polvo directamente, sin tratamiento previo, además se caracteriza por ser un proceso rápido y económico.

Granulación vía seca. Se emplea cuando los fármacos, poseen suficientes características de compresibilidad, cuando son sensibles al proceso de secado y

al uso de solventes<sup>1</sup>, y cuando los componentes de las tabletas poseen propiedades inherentes aglutinantes o cohesivas.

### **3.4.1. COMPRESIÓN DIRECTA**

Es un método de elección para la fabricación de tabletas, especialmente para fármacos termolábiles y sensibles a la humedad<sup>4</sup>. Este proceso es un proceso simple que puede resumirse en mezcla de principio activo y excipientes, y posteriormente la compresión. Cabe mencionar que todos ellos deben de contar con buenas propiedades de fluidez, compactación, compresibilidad y adhesividad para conservar la integridad de los comprimidos<sup>1</sup>.

#### **Ventajas y desventajas**

##### Ventajas

- Requiere de pocas operaciones unitarias en comparación con la granulación húmeda
- Tiempos cortos en los procesos y bajo consumo de energía.
- Pocos problemas de estabilidad para fármacos con sensibilidad a la temperatura y humedad.
- Las tabletas fabricadas por compresión directa se caracterizan por tener una desintegración y disolución más rápida que aquellas fabricadas por vía húmeda.

##### Desventajas

- Problemas de segregación, esto puede deberse a diferencias en el tamaño de partículas y la densidad del fármaco con los excipientes.

- El contenido del fármaco se encuentra limitado, aproximadamente a no más del 30% de la formulación.
- No recomendable para compuestos con propiedades pobres de flujo.
- La generación de cargas electrostáticas entre partículas durante la etapa de mezclado por intercambio de electrones, puede resultar la aglomeración de las partículas.

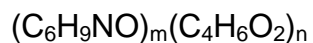
### 3.4.1.1. Plasdone S-630.

#### Generalidades <sup>10,30,34</sup>

- Nombre químico y número CAS:

Polivinilpirrolidona-vinil acetato copolimero [25086-89-9]

- Formula química:



- Estructura química

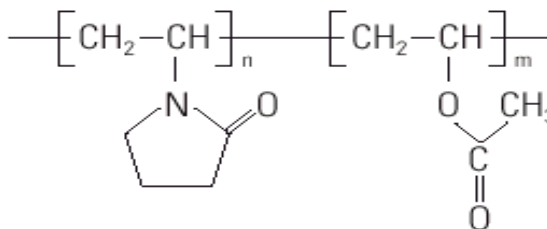


Figura 2.

- Descripción

Polvo blanco-amarillento, secado por aspersion con un tamaño de partícula relativamente fino, de olor y sabor característico

- Categoría Funcional

Formador de película, agente granulador, aglutinante.

- Aplicaciones en Formulación Farmacéutica

Es usada como aglutinante en tabletas en compresión directa y en granulación seca, como parte de la mezcla del material es usado como controlador de la liberación, y con propiedades para formar películas en el recubrimiento de tabletas.

### **Propiedades fisicoquímicas<sup>30</sup>:**

- Descripción: polvo blanco-amarillo, con un tamaño de partícula fina.
- Valor K: 25.2-30.8
- Soluble en butanol, glicerol, agua, cloroformo, alcohol isopropilico, propilenglicol, etanol, metanol, propanol y polietilenglicol.
- Punto de fusión 140°C

### **Incompatibilidades<sup>10, 30</sup>.**

Es compatible con muchos ingredientes farmacéuticos orgánicos e inorgánicos, expuestos a altos niveles de agua. Ninguna incompatibilidad reportada en literatura.

Es un co-polimero sintético de N-vinyl-2-pirrolidona y acetato de vinilo (Figura 1), excelente aglutinante en procesos de compresión directa y granulación en seco. La adición del grupo acetato de vinilo en el polímero vinilpirrolidona reduce la hidrofobicidad del homopolimero polivinilpirrolidona, teniendo dos efectos<sup>35</sup>, realiza la función de un surfactante polimérico, el cual permite actuar como una capa entre materiales hidrofobicos e hidrofílicos. La baja temperatura de transición, que presenta el copolimero 106°C comparado con 165°C de PVP, donde la baja Tg del co-polimero permite una deformación plástica en compresión siendo un excelente aglutinante en compresión directa<sup>35</sup>.

Tabla 3. Características y beneficios de Plasdone S-630<sup>35</sup>

Característica	Beneficios
Baja Tg (temperatura de transición vitrea)	Excelente compresibilidad, incrementa la fuerza de la tableta y reduce la friabilidad.
Baja higroscopicidad	Reduce la fuerza de compresión de tableteado Aumenta la estabilidad de los gránulos y tabletas a la exposición a humedades altas.
Partículas esféricas debido al secado por aspersion	Excelentes propiedades de flujo por granulación en seco y compresión directa
Estrecha distribución de tamaño de partícula.	Excelente contenido en mezcla, uniformidad de polvo, comportamiento reproducible de polvo entre lotes y uniformidad de peso en tableta por compresión directa y granulación en seco.
Soluble en agua y aceptable solubilidad en solventes farmacéuticos.	No impacta en la desintegración y en la disolución de los comprimidos. Uso de solventes en granulación y recubrimiento
Aceptor de enlaces hidrogeno	Estabiliza los colorantes utilizados en el recubrimiento de tabletas.

### 3.4.2. GRANULACIÓN HÚMEDA

La granulación es una operación que tiene como objetivo la aglomeración de polvos finamente divididos o pulverizados, mediante presión o mediante la adición de un aglutinante disperso en un líquido, de esta manera se obtienen un granulado con buenas propiedades reológicas que contribuye a la fabricación de comprimidos.

La formación de los aglomerados y su crecimiento de tamaño dependen del control de las fuerzas de adhesión entre las partículas pequeñas, proporcionando adecuada fuerza mecánica al producto<sup>28</sup>.

## Ventajas y Desventajas<sup>28</sup>

### Ventajas

- Incrementa la uniformidad del fármaco en el producto
- Mejora las propiedades de flujo de los materiales, optimizando el proceso de tableteado.
- Reducción de la segregación del polvo
- Mejora la apariencia del producto
- Mejora las características de compactabilidad y compresibilidad
- Hace las superficies hidrófobas más hidrófilas.

### Desventajas

- No es útil para fármacos y excipientes sensibles a la humedad y a temperaturas elevadas.
- En procesos tradicionales se manejan múltiples etapas y complejas, mayor número de procesos para validar y controlar, mayor número de personal y la pérdida de material en cada una de ellas.
- En procesos automatizados, se requiere de equipos e instalaciones costosas y el diseño de áreas adecuado.

#### 3.4.2.1. Polivinilpirrolidona. Kollidon K-30<sup>10</sup>

Es un polímero sintético que consiste esencialmente de un polímero de 1-vinil-2-pirrolidona, los diferentes grados de polimerización resultan en polímeros de varios pesos moleculares. La PVP es caracterizada por su viscosidad en solución acuosa, expresada como valor de K, en un rango de 10-120. Se caracteriza por su funcionalidad como desintegrante, ayuda a la disolución, como agente de suspensión, y como aglutinante<sup>10</sup>.

Además de ser utilizada en una variedad de formulaciones farmacéuticas, principalmente en formas farmacéuticas sólidas, en solución es empleada como aglutinante en procesos de granulación húmeda, como agente solubilizante en formulaciones orales y parenterales, y como agente viscosante en soluciones o suspensiones orales y tópicas<sup>30</sup>.

### Generalidades

- Nombre químico y número CAS<sup>23,30</sup>

1-Etanoil-2-Pirrolidona Homopolimero [9003-39-8]

- Fórmula empírica

$(C_6H_9NO)_n$

- Estructura química

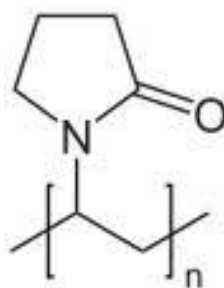


Figura 3.

- Categoría Funcional

Es ampliamente utilizado como desintegrante, agente de suspensión y aglutinante.

- Aplicaciones en formulación farmacéutica

La PVP es utilizada en una variedad de formulaciones farmacéuticas, principalmente en formas de dosificación sólida, en tabletas como aglutinante en procesos de granulación húmeda, es adicionada en solución, utilizando agua, alcohol o una solución hidroalcohólica. Es utilizado también para estabilizar o



incrementar la viscosidad en soluciones o suspensiones utilizado como agente de suspensión.

### **Propiedades fisicoquímicas**

- Descripción: polvo de color blanco-crema, oloroso e higroscópico.
- Peso molecular 50 000.
- Soluble en cloroformo, etanol, cetonas, metanol y agua; prácticamente insoluble en éter.
- Punto de fusión 150°C.

### **Incompatibilidades<sup>30</sup>.**

La PVP es compatible con un amplio rango de sales inorgánicas, resinas naturales y sintéticas. Forma compuestos moleculares en solución con Sulfatiazoles, silicatos de sodio, ácido salicílico, fenobarbital entre otros.

Comparación de la producción de tabletas por (A) Granulación Húmeda y (B) Compresión Directa <sup>4</sup>

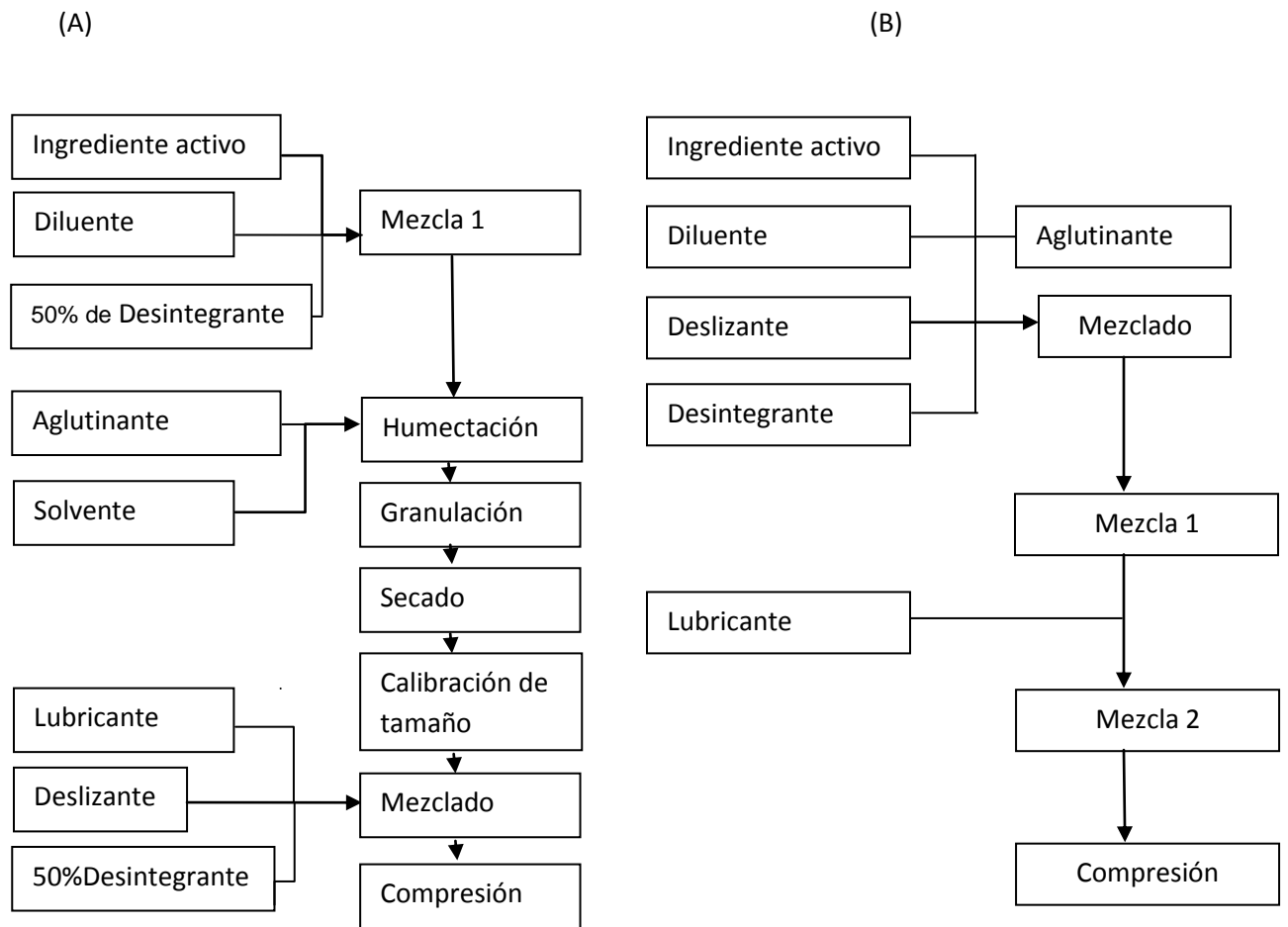


Diagrama 1.

### **3.5 PERFILES DE COMPACTACIÓN**

Un perfil de compactación es una representación grafica en donde se observa en una curva el efecto que presentan las fuerzas de compactación aplicada sobre la resistencia a la ruptura de las tabletas. El proceso de compactación se define como la compresión y consolidación de dos sistemas de fases (partículas solidas/ aire) debido a la aplicación de la fuerza. Mientras que la consolidación es considerada un incremento en la fuerza mecánica de la masa como resultado de la interacción partícula-partícula. La compresión se refiere a la reducción en el volumen del material como resultado del desplazamiento del aire<sup>29</sup>.

### **3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

En general la estadística permite recopilar, organizar, presentar, analizar e interpretar datos numéricos sobre un diseño de experimentos, con el fin de tomar una decisión más efectiva, y es así que se llevo a cabo el estudio sobre el desarrollo de las formulaciones, utilizando el análisis estadístico como una herramienta básica para la evaluación de las formulaciones.

El análisis estadístico abarca tres etapas la primera se refiere a la recopilación de la información de un diseño de experimentos, la segunda al conjuntos de técnicas y/o métodos que se utilizan para analizar la información y por último la medida derivada de una muestra y su interpretación.

#### **3.6.1 Diseño de experimentos<sup>24</sup>**

El diseño experimental es el proceso de planear todos los pasos que deberán darse, el orden que se debe seguir en la recolección de datos y posteriormente el análisis de la información para evaluar la causa-efecto entre la variable de respuesta y el factor.

El presente experimento fue desarrollado para comparar y evaluar los efectos de las variables sobre los paramentarios de los comprimidos de diferentes formulaciones, y fue de apoyo para la selección de la formulación y condiciones del proceso para la elaboración de tabletas de Metronidazol.

El diseño y el análisis estadístico de experimentos se realizan en varias fases:

1. Reconocimiento y formulación del problema
2. Selección del factor
3. Selección de las variables de respuesta
4. Selección del diseño experimental
5. Realización del experimento
6. Análisis de los datos

### **3.6.2. Análisis de varianza (ANADEVA)**

Definición

Es un método de la estadística que analiza datos experimentales de dos o más grupos con el objetivo de compáralos y determinar si son obtenidos de la misma población<sup>9,24</sup>.

Se utilizara para verificar si existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias de la resistencia a la ruptura de las tabletas de cada una de las formulaciones elaboradas por compresión directa y compresión húmeda aplicando diferente fuerza de compactación, analizando mediante hipótesis formuladas, una hipótesis nula que afirma que todas las muestras son iguales y una hipótesis alterna que afirma que las muestras difieren significativamente

### **3.6.3. Análisis de regresión lineal.**

Existen variables relacionadas y el objetivo se centra en modelar y estudiar esta relación. La teoría de análisis de regresión permite relacionar variables y establecer ecuaciones para evaluar el comportamiento de los parámetros en las ecuaciones estimadas que se ajustan a un conjunto de datos muestrales.<sup>24</sup>

El análisis de regresión consiste en ajustar los datos a modelos lineales; es decir modelos que son lineales a los parámetros estudiados, donde se discute la pendiente y la ordenada al origen con aplicaciones a la relación de variables como las de este estudio: fuerza de compactación en función de la dureza, con la finalidad de evaluar la correlación y además de estimar el grado de su asociación entre ellas.

#### **3.6.4. StatGraphics**

Los paquetes estadísticos son programas específicamente diseñados para el análisis estadístico de datos. StatGraphics es un programa de computación que permitió evaluar datos del diseño experimental, contiene funciones para obtener análisis estadísticos básicos como lo son análisis de variancia de uno o dos factores, así como modelos de regresión y gráficos que permiten una interpretación visual.

### **CAPÍTULO 4. DISEÑO EXPERIMENTAL**

---

Se elaboraron tabletas de Metronidazol por dos diferentes vía de fabricación, evaluando diferentes concentraciones de aglutinante, Povidone S-630, en compresión directa, y Kollidon K-30 en granulación húmeda, aplicando diferentes fuerzas de compactación, para determinar cuáles son las condiciones adecuadas porcentaje de aglutinante, vía de fabricación y fuerza de compactación.

Se evaluó el efecto de la fuerza de compactación sobre la resistencia a la ruptura de las tabletas de las diferentes formulaciones y se plantearon las siguientes hipótesis:

$H_0$  = La resistencia a la ruptura de las tabletas es la misma al aplicar diferentes fuerzas de compactación.

$H_1$  = La resistencia a la ruptura de las tabletas no es la misma al aplicar diferentes fuerzas de compactación.

#### 4.1. Propuestas de formulación por Compresión Directa

Se toma de referencia la formulación que tradicionalmente se hacía en la elaboración de tabletas de metronidazol para el laboratorio de análisis de medicamentos (ANEXO 1), se hicieron modificaciones y se desarrollaron 3 diferentes formulaciones que fueron fabricadas por compresión directa, variando el porcentaje de Avicel® PH-101 como diluyente y el aglutinante (Tabla 4.)

##### 4.1.1. Materiales y Metodología

###### Materiales

- Metronidazol BARSA
- Avicel PH® 101 FMC BioPolymer
- Plasdane® S-630 ISP
- Ac-Di-Sol® FMC BioPolymer
- Estearato de Mg
- Talco

Tabla 4. Cuatro formulaciones desarrolladas por compresión directa, variando el porcentaje de diluyente/aglutinante.

Materia prima	Formulación							
	CDO		CD1		CD2		CD3	
	(mg/tableta)	g/100g	(mg/tableta)	g/100g	(mg/tableta)	g/100g	(mg/tableta)	g/100g
Metronidazol	247.5	45	247.5	45	247.5	45	247.5	45
Avicel® PH 101	291.5	53	258.5	47	231	42	192.5	35
<b>Plasdane® S-630</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>33</b>	<b>6</b>	<b>66</b>	<b>12</b>	<b>99</b>	<b>18</b>
Ac-Di-Sol®	5.5	1	5.5	1	5.5	1	5.5	1
Estearato de Magnesio	2.75	0.5	2.75	0.5	2.75	0.5	2.75	0.5
Talco	2.75	0.5	2.75	0.5	2.75	0.5	2.75	0.5

## Procedimiento

- La cantidad de fármaco se molió utilizando un molino IKA WERKE MF10 Basic, a 3000rpm, para deshacer los aglomerados del material.
- Se pesaron de manera individual los materiales en una balanza analítica Mettler Toledo, las cantidades correspondientes en la Tabla 4.
- Tamizado. Se tamizaron los materiales de manera individual, utilizando una malla del No. 20.
- Mezclado. Se mezcló: Avicel® PH101, Povidone® S-630, 50% de Ac-Di-Sol®, talco y el fármaco, utilizando un mezclador de capacidad de 600cm<sup>3</sup>, durante 10min., obteniendo la mezcla 1, posteriormente se adicionó el estearato de magnesio y el resto del desintegrante, y se continuó el mezclado por 5 min más.
- Compresión. Se elaboraron 30 tabletas de cada formulación para cada una de las 3 fuerzas de compactación (35.6-148.9MPa), empleando una prensa Hidráulica CARVER Press de punzones planos de 13mm. Se evaluó el peso, la resistencia a la ruptura, tiempo de desintegración y friabilidad de las tabletas.

## Diagrama de flujo

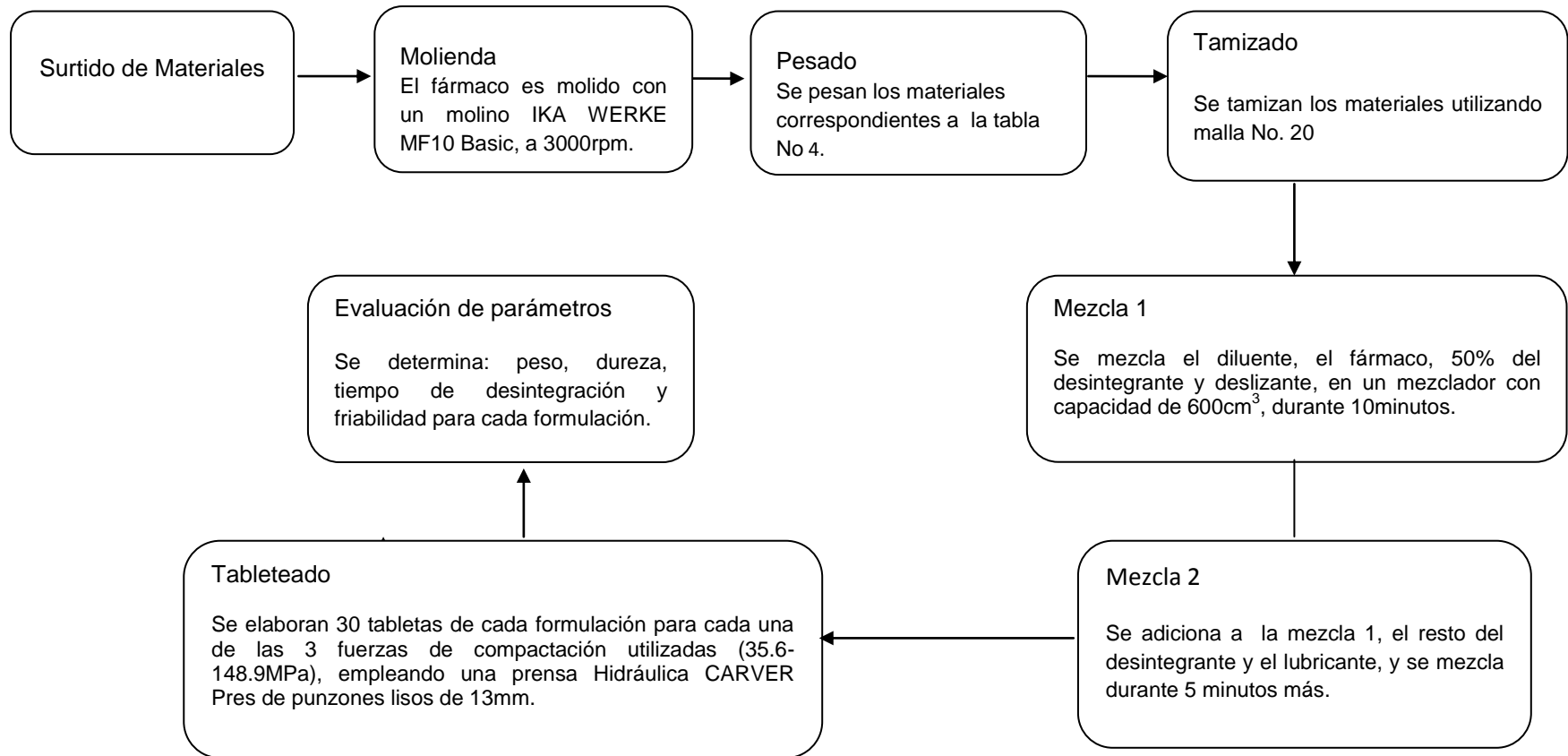


Diagrama 2.



## 4.2. Propuestas de Formulación por Granulación Húmeda

Se toma de referencia la formulación que tradicionalmente se hacía para la fabricación de tabletas de Metronidazol para el laboratorio de análisis de medicamentos (ANEXO 1), la cual se realizaron y se propusieron 3 diferentes formulaciones fabricadas por Granulación Húmeda, variando el porcentaje de Avicel® PH 101/Kollidon® K-30 como diluyente/aglutinante. (Tabla 5.)

### 4.2.1. Materiales y Metodología

#### Materiales

- Metronidazol BARSA
- Avicel® PH 101 FMC BioPolymer
- Kollidon® K-30 BASF
- Ac-Di-Sol® FMC BioPolymer
- Estearato de Mg
- Talco

Tabla 5. Diferentes formulaciones por granulación húmeda, variando el porcentaje de diluyente/aglutinante.

	Formulaciones					
	GH1		GH2		GH3	
Materia prima	(mg/tableta)	g/100g	(mg/tableta)	g/100g	(mg/tableta)	g/100g
Metronidazol	247.5	45	247.5	45	247.5	45
Avicel® PH 101	286.0	52	270.5	50	264.0	48
<b>Kollidon® K30</b>	<b>5.5</b>	<b>1</b>	<b>16.5</b>	<b>3</b>	<b>27.5</b>	<b>5</b>
Ac-Di-Sol®	5.5	1	5.5	1	5.5	1
Estearato de Mg	2.75	0.5	2.75	0.5	2.75	0.5
Talco	2.75	0.5	2.75	0.5	2.75	0.5

## Procedimiento

- La cantidad de fármaco se molió utilizando un molino IKA WERKE MFIO Basic, a 3000rpm, para eliminar los aglomerados.
- Pesado. Se pesaron de manera individual los materiales en una balanza analítica Mettler Toledo, las cantidades correspondientes Tabla 5.
- Tamizado. Se pasan los materiales de manera individual, a través de una malla del No. 20.
- Mezclado en seco. Se mezclaron los excipientes: Avicel® PH101, el 50% Ac-Di-Sol® y el Metronidazol, utilizando un mezclador planetario ERWEKA con un motor AR400 durante 3min.
- Amasado. Se preparo la solución aglutinante (1g/150mL, 15g/150mL y 25g/150mL) utilizando como solvente agua, para cada una de las formulaciones y se adicionó en porciones de 15mL/min, utilizando un mezclador planetario ERWEKA con un motor AR400 durante 10min.
- Granulación. El amasado se tamizo de manera manual utilizando una malla del No. 14.
- Secado. Se coloco el granulado en un horno de lecho estático a 45°C durante aproximadamente 3horas hasta alcanzar una humedad de 2-3%
- Tamizado final (calibración). Se tamizo la mezcla seca utilizando una malla No. 16.
- Mezclado final. El granulado se mezclo con el resto de los excipientes, 50% de Ac-Di-Sol®, estearato de Magnesio y talco, por 5 minutos más.
- Compresión, Se elaboraron 30 tabletas de cada formulación para cada una de las 3 fuerzas de compactación utilizadas (35.6-148.9MPa), empleando una prensa Hidráulica CARVER Pres de punzones lisos de 13mm. Se determino peso, resistencia a la ruptura, tiempo de desintegración y friabilidad.

## Diagrama de flujo

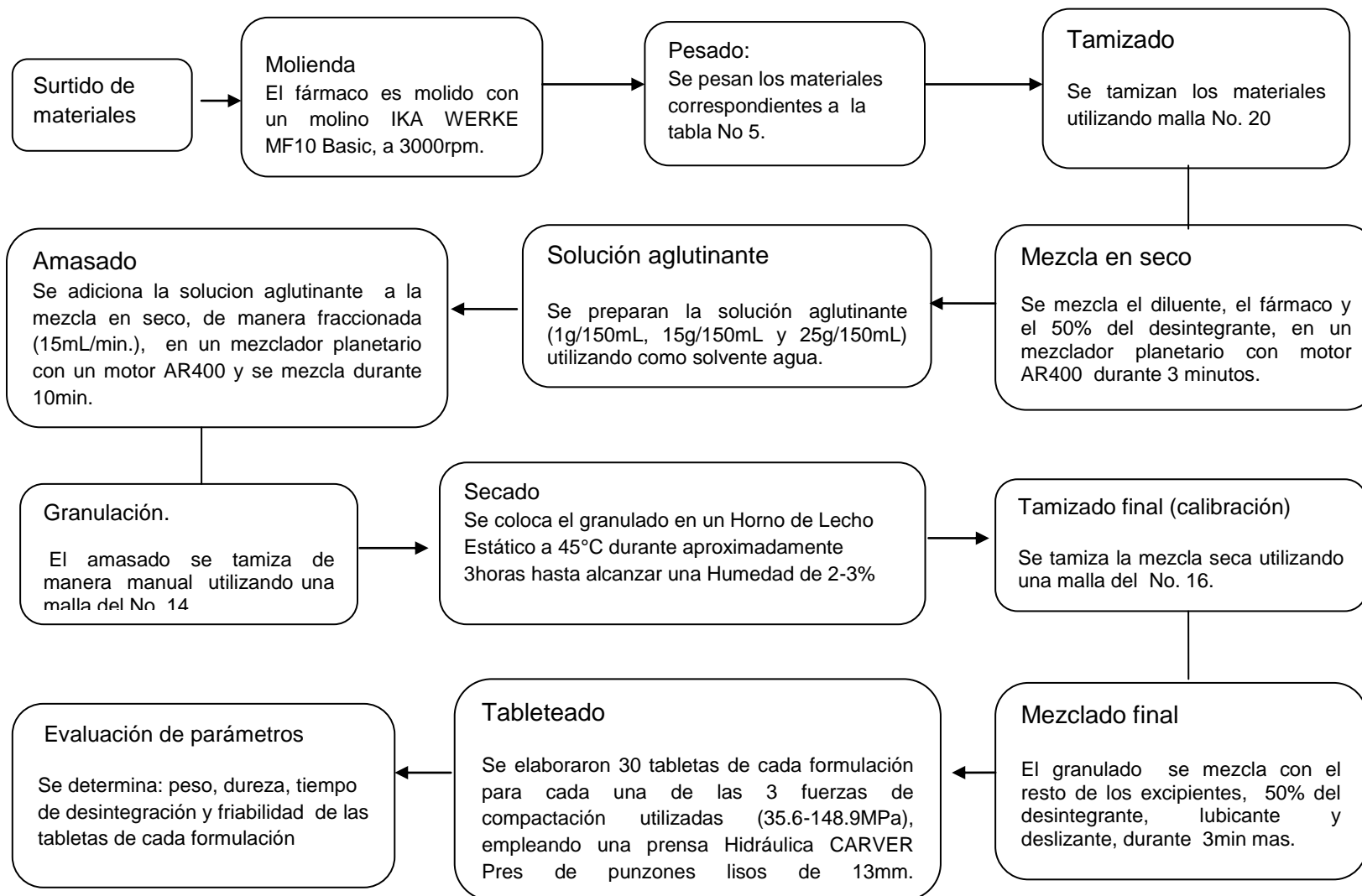


Diagrama 3.

### 4.3. Reología del polvo y granulado.

#### 4.3.1. Angulo de reposo<sup>5,16,31</sup>.

Es un método que permite caracterizar las propiedades del flujo de los polvos y granulados, midiendo la relación de la fricción interparticular o la resistencia entre el movimiento de las partículas.

Material

- Soporte universal
- Embudo de vidrio de tallo corto
- Balanza analítica Mettler Toledo.
- Anillo metálico
- Regla graduada
- Hoja de papel milimétrico

Procedimiento: se realizo por duplicado, se coloco sobre el anillo metálico el embudo de vidrio de tallo corto, a una altura de 10 cm, tomados de la base hasta la punta del embudo, cubriendo la punta del embudo con papel. Se pesan alrededor de 10g de muestra y son colocados dentro del embudo, se retira rápidamente el papel del embudo y se deja fluir libremente la muestra, y se determino el Angulo de reposo con la siguiente fórmula:

$$\text{Angulo de reposo} = \text{Tan}^{-1} (A/r)$$

Ecuación (1)

A= altura del montículo formado

r= radio del montículo formado

#### 4.3.2. Velocidad de flujo<sup>1</sup>.

Es un método directo para conocer la capacidad de fluidez de polvos y granulados, donde se ve influenciada por la fricción entre las partículas y entre las partículas y la tolva de alimentación de la tableteadora, y la cohesión de las partículas por la atracción y la resistencia a la separación.

Material

- Flujometro
- 3 vasos de precipitados de 50mL
- Cronómetro

Procedimiento: La velocidad de flujo fue determinado por triplicado, se peso aproximadamente 30g de polvo y se coloca en la tolva de alimentación del flujometro, debajo de ella se coloca un vaso de precipitado que recibirá el polvo, al mismo tiempo de encender el flujometro se activa el cronometro y se dejara fluir la muestra, el cronometro se para cuando deja de pasar la muestra. Se calculo la velocidad de flujo de la siguiente manera:

$$V = \frac{\text{masa del polvo (g)}}{\text{Tiempo (s)}} \quad \text{Ecuación (2)}$$

#### 4.3.3. Densidad aparente (Da) y densidad compactada (Dcom)<sup>1,16,31</sup>.

Es un método que permite conocer el volumen ocupado por una masa conocida incluyendo los espacios entre las partículas y la porosidad en la mezcla, depende de muchos factores como el tamaño, forma y distribución de partícula. Este tipo de densidad se utiliza para determinar la capacidad de uso de los mezcladores y de la tolva.

Material

- Determinador de densidad aparente y compactada
- 2 probetas de vidrio de 100mL

- Balanza analítica Mettler Toledo.

Procedimiento: La densidad aparente se determino por duplicado se vertió a la probeta polvo hasta la medida de 100mL y se determino el peso, la densidad aparente fue determinada de acuerdo a la ecuación 2. La densidad compactada se determino por duplicado con la muestra anterior se coloco en el determinador de densidad compactada se programo a 500 vibraciones, se calculo de acuerdo a la ecuación 3 y 4.

$$D_{ap} = \frac{\text{masa de la muestra (g)}}{\text{Volumen ocupado (mL)}} \quad \text{Ecuación (3)}$$

$$D_{com} = \frac{\text{masa de la muestra (g)}}{\text{Volumen ocupado a 750 golpeteos (mL)}} \quad \text{Ecuación (4)}$$

#### 4.3.4 Índice de Carr<sup>16,31</sup>

El índice de compresibilidad ha sido propuesto como una medida indirecta de la densidad, tamaño, forma, superficie del área y cohesividad de los materiales, para tener una predicción de las características del flujo de polvos y gránulos evaluados.

El porcentaje de compresibilidad se calcula utilizando los valores de densidad aparente y compactada con la siguiente ecuación:

$$\% \text{ índice de Carr} = \frac{D_{com} - D_{ap}}{D_{com}} \times 100 \quad \text{Ecuación (5)}$$

#### **4.3.5. Porcentaje de Humedad<sup>1,16,27</sup>.**

La cantidad de agua asociada a un sólido es de mucha importancia en la estabilidad física y química de los excipientes y principios activos, así como en el proceso de fabricación de tabletas afectando flujo, procesos de compactación y parámetros de las tabletas.

Material

- Termo balanza

Procedimiento: el porcentaje de humedad fue determinado, programando la termobalanza a 80°C durante 10min y se evalúan 5g de muestra. Pasando el tiempo, se obtiene el resultado de %HR.

#### **4.4. Evaluación de Las tabletas**

##### **4.4.1. Peso promedio**

Material.

- Balanza analítica Mettler Toledo.
- Pinzas de disección
- Vidrio de reloj

Procedimiento. Se tomaron diez comprimidos, se determino el peso de los comprimidos de manera individual, para cada una de las diferentes formulaciones, vía de fabricación y para cada una de las fuerza de compactación.

#### **4.4.2. Tiempo de desintegración**

##### Material

- Desintegrador ELECSEA modelo D-SE30
- Vaso de precipitado 1000mL.
- Cronómetro
- Termómetro -10-110°C

Procedimiento. Se tomaron seis tabletas en forma aleatoria, colocando una por una en las canastillas del desintegrador, como medio de disolución se utiliza agua purificada a  $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ . Se acciona el equipo al mismo tiempo que el cronómetro y se registra el tiempo hasta que las 6 tabletas se hayan desintegrado. El tiempo de desintegración de los comprimidos fue determinado para cada formulación, por cada vía de fabricación y fuerza de compactación aplicada.

#### **4.4.3. Dureza**

##### Material

- Durómetro (SICOMA modelo 112008)

Procedimiento. Se tomaron diez tabletas, de cada formulación, vía de fabricación y para cada una de las diferentes fuerza de compactación aplicada y se determino la resistencia a la ruptura.

#### **4.4.4. Porcentaje de Friabilidad**

##### Material

- Friabilizador Temsa
- Balanza analítica Mettler Toledo



- Pinzas de disección
- Vidrio de reloj

Procedimiento. Se tomaron diez tabletas de cada formulación, vía de fabricación y por cada fuerza de compactación, se determina el peso inicial de las 10 tabletas, posteriormente se someten a rotación en el disco del friabilizador durante 4min a 25 rpm y se toma el peso final, se evalúa la pérdida de masa la cual no debe ser más del 1%.

$$\text{Porcentaje de Friabilidad} = \frac{(\text{peso inicial} - \text{peso final})}{\text{Peso inicial}} \times 100 \quad \text{Ecuación (6)}$$

#### 4.5. Análisis estadístico

Se recolectan los datos de los parámetros de las tabletas de Metronidazol de 250mg por separado, es decir, por cada vía de fabricación, formulación, fuerza de compactación aplicada, se evalúan los valores estadísticamente con la ayuda del paquete estadístico: STATGRAPHICS en opción: Diseño experimental.

Procedimiento:

1. Abrir pantalla principal StatFolio.

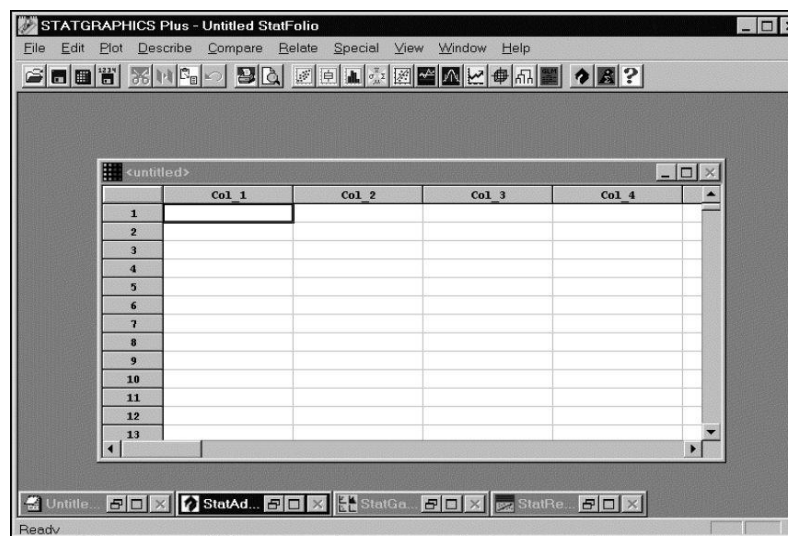


Figura 1.

2. Se introducen nuevos datos en la ventana de datos, para esto se debe acceder a la opción FILE del menú principal y elegir la opción OPEN. Se define las columnas que serán las variables, se selecciona toda la columna se despliega la ventana con el botón izquierdo y se elige la opción modificar columna (Modify column) se selecciona para asignar el nombre de la variable.

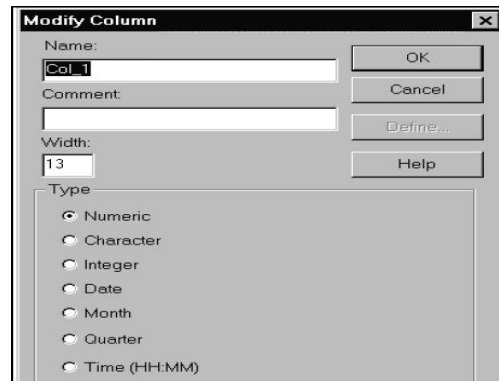


Figura 2.

3. Una vez introducidos los datos, se deben almacenar en un fichero, se elige la opción SAVE DATA FILE dentro la opción SAVE del menú principal de ficheros (FILE).
4. Para realizar el análisis de la varianza de un factor se debe seleccionar de la barra de menú la opción COMPARE...ANALYSIS OF VARIANCE..ONE WAY ANOVA. Abrir la ventana de configuración del análisis, aquí se solicita la variable dependiente y la variable que define el factor, es decir, la variable que define los grupos a comparar, una vez configurado el análisis, los resultados iniciales que se muestran son el resumen del análisis.

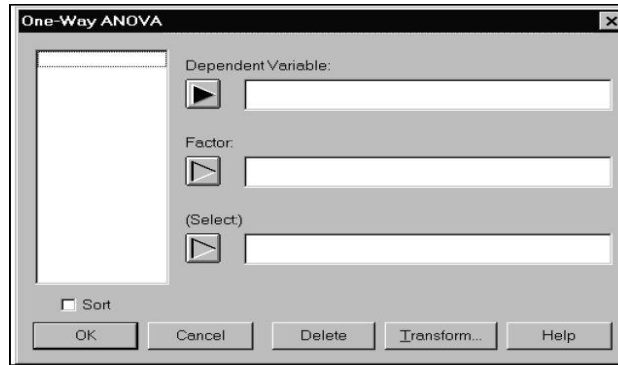


Figura 3.

5. Análisis de regresión lineal simple. para realizar un análisis de regresión lineal simple, se debe seleccionar la opción RELATE...SIMPLE REGRESSION de la barra de menús. para configurar este análisis se debe completar la información que se muestra.

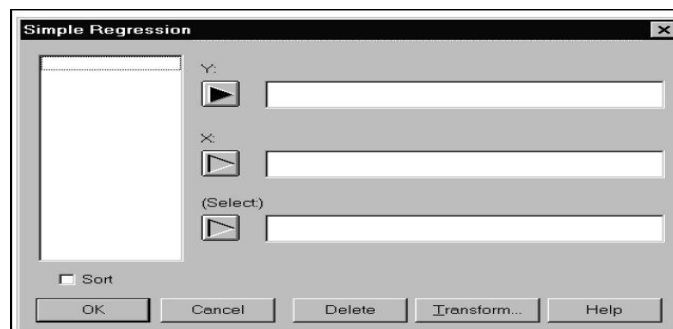


Figura 4.

6. Una vez introducido los nombres de la variable dependiente y de la independiente, se mostrara el resumen del análisis y el grafico del modelo ajustado, que por defecto se trata de un ajuste a un modelo lineal. Si se desea un ajuste a un modelo diferente al lineal, se selecciona uno nuevo desde las opciones de análisis con el botón derecho del ratón seleccionar Simple Regression Options y se selecciona el modelo.

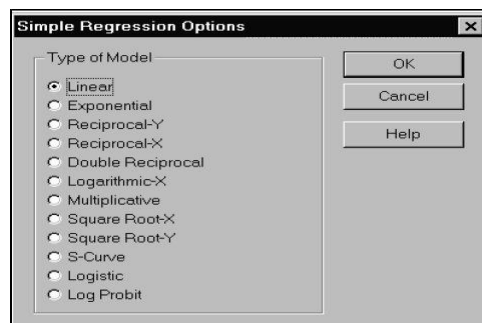


Figura 5.

## CAPÍTULO 5. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Las tabletas de Metronidazol de 250 mg fueron elaboradas por dos vías de fabricación diferentes, compresión directa y granulación húmeda. Se evaluaron las propiedades reológicas de la mezcla del polvo y granulado así como la variación de los parámetros de las tabletas (dureza, tiempo de desintegración y % de friabilidad), en función de diferentes fuerzas de compactación.

### 5.1. Evaluación de la reología del polvo y granulado

Las propiedades del polvo juegan un papel importante para conocer cómo se comportara el material durante el proceso del tableteado, la reología de estos materiales se calificó de acuerdo a <1174> Powder Flow, USP 30. Se presentan los datos correspondientes de densidad compactada, velocidad de flujo e índice de compresibilidad (Tabla 6) del polvo y (Tabla 7) del granulo.

#### 5.1.1 Compresión directa

Tabla 6. Propiedades reologicas del polvo, utilizando diferentes porcentajes de Avicel®PH-101/Plasdone S-630 por compresión directa. (n=2)

Formulación	Angulo de reposo (°)	Calificación	Velocidad de flujo (g/s)	$\rho$ Aparente (g/cm <sup>3</sup> )	$\rho$ Compactada (g/cm <sup>3</sup> )	Índice de Carr (%)	Calificación
CD0	29.70	Buen flujo	2.4	0.39	0.53	26.4	Flujo pobre
CD1	14.03	Excelente flujo	1.6	0.39	0.52	25.2	Flujo pobre
CD2	15.4	Excelente flujo	1.9	0.41	0.53	23.0	Flujo pobre
CD3	16.3	Excelente flujo	2.1	0.42	0.50	16.0	Buen flujo

## 5.1.2 Granulación húmeda

Tabla 7. Propiedades reológicas del granulado utilizando diferentes porcentajes de Avicel® PH101/ Kollidon K-30 por vía húmeda. (n=2)

Formulación	Angulo de reposo (°)	Calificación	Velocidad de flujo (g/s)	$\rho$ Aparente (g/cm <sup>3</sup> )	$\rho$ Compactada (g/cm <sup>3</sup> )	Índice de Carr (%)	Calificación
<b>GH1</b>	25.0	Buen flujo	4.2	0.44	0.48	8.3	Excelente flujo
<b>GH2</b>	28.0	Excelente flujo	2.7	0.36	0.39	7.6	Excelente flujo
<b>GH3</b>	22.0	Excelente flujo	4.3	0.41	0.44	6.8	Excelente flujo

El tipo de flujo del polvo y del granulado se calificó de acuerdo al índice de compresibilidad, para el caso del polvo se calificó de flujo pobre para las formulaciones CD0, CD1, CD2 mientras que la formulación CD3 (con 18% de Plasdone) presentó buen flujo, esto se atribuye al mayor contenido de Plasdone® S-630 quien presenta un ligero tamaño de partícula mayor (65  $\mu\text{m}$ ) al de la celulosa microcristalina PH-101 (50  $\mu\text{m}$ ), confiriendo mejor fluidez al polvo de la formulación CD3 que en aquellas formulaciones que predominaba la cantidad de diluyente.

Mientras que el tipo de flujo del granulado, se calificó como excelente flujo en todas las formulaciones, indicando que el proceso de granulación húmeda tiene ventaja sobre el proceso de compresión directa, debido al tamaño, forma y densidad de los gránulos formados por los materiales finos como el Metronidazol. Sin embargo la diferencia del comportamiento que presentó cada una de las formulaciones probablemente se debió al contenido de humedad (Anexo IV), a mayor contenido de humedad disminuye el flujo de los materiales, donde su presencia reduce la fricción entre las partículas<sup>27</sup>.

## 5.2. Evaluación de tabletas

### 5.2.1. Compresión Directa

#### Peso promedio.

Se determinó el peso promedio de las tabletas para cada una de las formulaciones por compresión directa (CD0, CD1, CD2, CD3) y por cada fuerza de compactación

aplicada (36.9, 73.9, 110.3, 147.8 MPa), obteniendo los siguientes valores (Tabla 8).

Tabla 8. Peso promedio de tabletas de Metronidazol, fabricadas por compresión directa, aplicando diferentes fuerzas de compactación.

FORMULACIONES												
	CD0			CD1			CD2			CD3		
Fuerza de compactación (MPa)	36.9	73.9	110.3	73.9	110.3	147.8	36.9	73.9	110.3	36.9	73.9	110.3
<b>Peso Promedio (mg)</b>	558.2	558.6	556.3	559.1	558.1	560.4	555.8	556.8	559	555.2	554.9	554.8
<b>%CV</b>	0.23	0.26	0.62	0.16	0.26	0.23	0.14	0.35	0.45	0.14	0.10	0.26

Además se determinó la variación de los pesos obtenidos con el peso establecido en la formulación que es de 550mg.

Tabla 9. Variación del peso real de tabletas de metronidazol elaboradas por compresión directa al peso establecido de 550mg

FORMULACIONES												
	CD0			CD1			CD2			CD3		
Fuerza de compactación (MPa)	36.9	73.9	110.3	73.9	110.3	147.8	36.9	73.9	110.3	36.9	73.9	110.3
<b>Peso Promedio (mg)</b>	558.2	558.6	556.3	559.1	558.1	560.4	555.8	556.8	559	555.2	554.9	554.8
<b>%CV</b>	1.48	1.55	1.27	1.63	1.47	1.86	1.05	1.26	1.66	0.94	0.88	0.90

### 5.2.1.2. Granulación Húmeda

Se determinó el peso promedio de las tabletas para cada una de las formulaciones por vía húmeda (GH1, GH2, GH3) y por cada fuerza de compactación aplicada (36.9, 73.9, 110.3, 147.8 MPa) obteniendo los siguientes valores (Tabla 10).

Tabla 10. Peso promedio de tabletas de Metronidazol, fabricadas por granulación húmeda, aplicando diferentes fuerzas de compactación.

FORMULACIONES									
	GH1			GH2			GH3		
Fuerza de compactación (MPa)	36.9	73.9	110.3	73.9	110.3	147.8	36.9	73.9	110.3
<b>Peso promedio (mg)</b>	555.3	556	558.1	559.2	558.9	556	559.5	559.7	559.9
%CV	0.36	0.17	0.26	0.25	0.06	0.22	0.12	0.30	0.27

Tabla 11. Variación del peso obtenido de las tabletas elaboradas por granulación húmeda en referencia al peso establecido de 550mg.

FORMULACIONES									
	GH1			GH2			GH3		
Fuerza de compactación (MPa)	36.9	73.9	110.3	73.9	110.3	147.8	36.9	73.9	110.3
<b>Peso promedio (mg)</b>	555.3	556	558.1	559.2	558.9	556	559.5	559.7	559.9
%CV	1.71	1.75	1.78	1.03	1.09	1.47	1.66	1.59	1.09

El peso promedio de las tabletas de Metronidazol fue evaluado por medio del coeficiente de variación (%CV), en donde se obtuvo un intervalo de 0.14-0.62% para las tabletas elaboradas por compresión directa y un intervalo de 0.06-0.36% para las tabletas elaboradas por vía húmeda, por lo que hubo poca variación entre ellas, con esto se comprobó que el peso de las tabletas fue una constante para la elaboración manual de tabletas siendo una variable controlada. Para demostrar lo anterior, se determinó la variación de los datos obtenidos con referencia al peso establecido siendo este de 550mg, presentando un intervalo de

1.09-1.78% para las tabletas elaborada por compresión directa y 0.88-1.86% para tabletas elaboradas por granulación húmeda, indicando que efectivamente que existió una variación controlable.

## 5.2.2. Resistencia a la ruptura

Se determinó la dureza de diez tabletas elaboradas por compresión directa y diez tabletas por vía húmeda utilizando un durómetro SICOMA y utilizando el programa estadístico StatGraphics donde se obtuvieron los valores promedio de dureza de las tabletas elaboradas por compresión directa (Tabla 12) y el valor promedio de dureza de las tabletas elaboradas por vía húmeda (Tabla 13).

### 5.2.2.1 Compresión directa

Tabla 12. Dureza promedio de las tabletas de Metronidazol, fabricadas por compresión directa, aplicando diferentes fuerzas de compactación.

FORMULACIONES												
Fuerza de compactación (MPa)	CD0			CD1			CD2			CD3		
	36.9	73.9	110.3	73.9 MPa	110.3 MPa	147.8 MPa	36.9 MPa	73.9 MPa	110.3 MPa	36.9 MPa	73.9 MPa	110.3 MPa
<b>Dureza Promedio (kp)</b>	8.45	13.19	16.3	12.43	17.67	21.83	13.46	15.77	21.26	7.4	15.86	19.05
<b>%CV</b>	6.34	10.84	4.29	8.04	7.35	10.53	3.71	0.25	16.08	8.10	5.92	15.73

### 5.2.2.2. Granulación húmeda

Tabla 13. Dureza promedio de tabletas de Metronidazol, fabricadas por granulación húmeda, aplicando diferentes fuerzas de compactación.

FORMULACIONES									
Fuerza de compactación (MPa)	GH1			GH2			GH3		
	36.9	73.9	110.3	73.9	110.3	147.8	36.9	73.9	110.3
<b>Dureza promedio (kp)</b>	9.59	13.33	19.71	8.95	12.11	14.25	8.45	11.61	15.51
<b>%CV</b>	10.11	2.85	23.59	1.45	3.13	4.98	4.46	3.6	6.4



Observando los valores de las tablas, estos presentaron un comportamiento similar en cada una de las formulaciones, es decir, conforme se aplicó mayor fuerza de compactación las tabletas adquirieron mayor dureza, este comportamiento se atribuyo a la capacidad de deformación, a la formación de enlaces y al grado de fragmentación de las partículas<sup>6</sup>.

Para evaluar el efecto de la fuerza de compactación sobre la resistencia a la ruptura de las tabletas se realizó un análisis estadístico (ANADEVA), se obtuvieron modelos de regresión, que permitieron correlacionar las variables y se elaboraron perfiles de compactación para observar tal efecto en las diferentes formulaciones.

### **5.3. Análisis estadístico (ANADEVA).**

Se realizo un análisis de varianza para cada una de las formulaciones de las vías de fabricación, se determino de manera cualitativa y cualitativa si existe una diferencia estadísticamente significativa entre las variables estudiadas, resistencia a la ruptura como variable dependiente en respuesta de las diferentes fuerzas de compactación como variables independientes, para ello se establecieron las siguientes hipótesis:

$H_0$  = La resistencia a la ruptura de las tabletas es la misma al aplicar diferentes fuerzas de compactación.

$H_1$  = La resistencia a la ruptura de las tabletas no es la misma al aplicar diferentes fuerzas de compactación.

En el análisis de varianza, los datos se evaluaron para cada una de las formulaciones de la siguiente manera: la variación entre grupos y la variación dentro de los componentes de los grupos, interpretado con el valor de F, el cual es el cociente de estas variaciones y asociado al valor de P, quien nos indico si existe una diferencia estadística significativa entre las variables estudiadas, con una nivel de significancia de 0.05.

### 5.3.1. Análisis de varianza, de tabletas elaboradas por compresión directa

Grafico 1. Formulación CD0

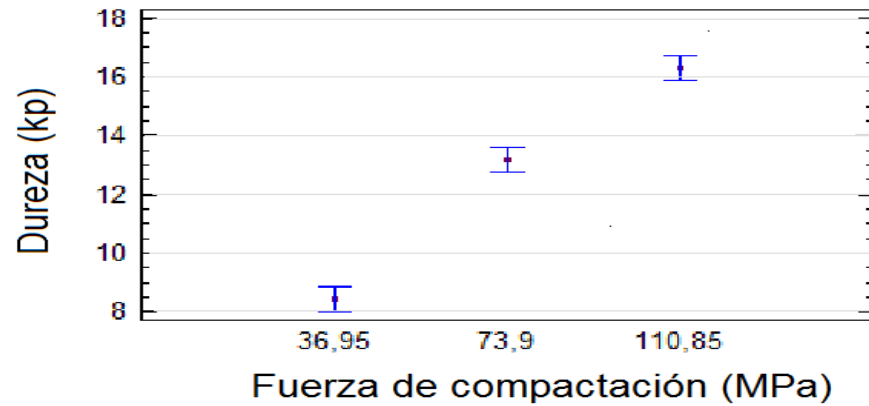


Grafico 2. Formulación CD1

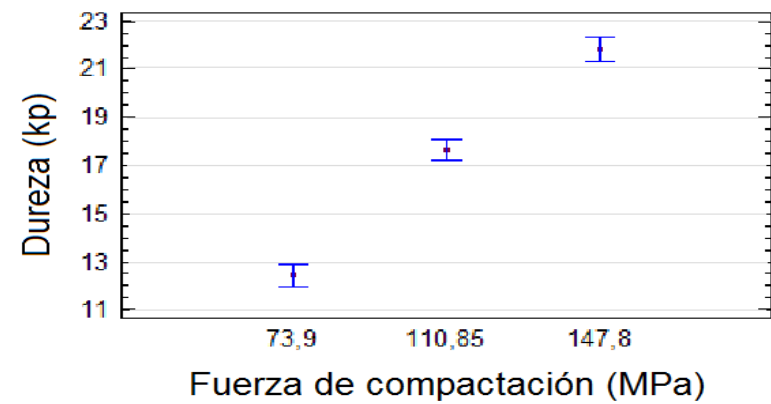


Grafico 3. Formulación CD2

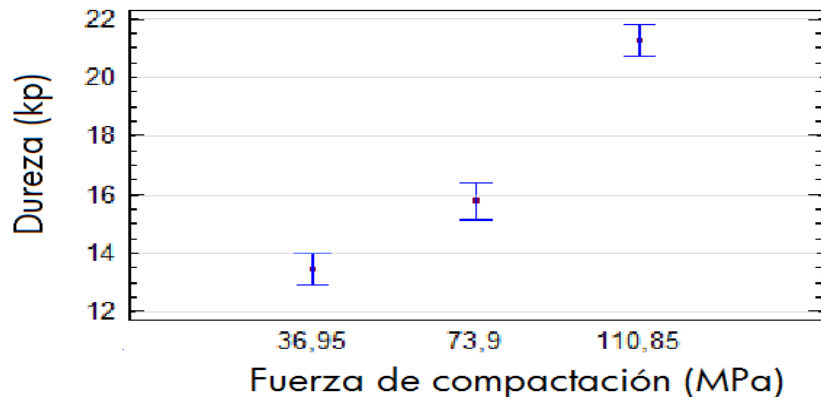
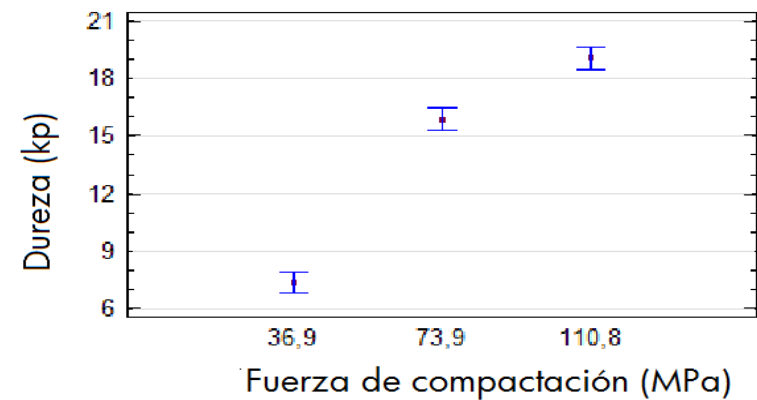


Grafico 4. Formulación CD3



Gráficos 1, 2, 3, 4. Presentación grafica de medias por el método LSD al 95,0%, de las diferentes formulaciones elaboradas por compresión directa.

Mediante el método LSD se determinó si los tratamientos son estadísticamente diferentes, mediante la comparación de la igualdad entre de las medias. Las medias presentaron diferencia entre cada fuerza de compactación aplicada indicando que los efectos de las diferentes fuerzas sobre la resistencia a la ruptura de las tabletas son estadísticamente distintos, para comprobar esta diferencia se desarrollo el método de análisis de varianza.

Tabla 14. Análisis de variancia de tabletas de Metronidazol elaboradas por compactación directa

<b>Análisis de varianza (ANAEVA) de las tabletas elaborados por vía directa</b>					
<b>Formulación</b>	<b>*<math>\Sigma</math> de cuadrados</b>	<b>**GL</b>	<b>*Cuadrados medios</b>	<b>Prueba-F</b>	<b>Valor P</b>
<b>CD0</b>	312.541 24.034	2 27	156.27 0.890	175.56	0.000
<b>CD1</b>	400.546 22.440	2 25	200.273 0.897	223.11	0.000
<b>CD2</b>	318.556 35.723	2 25	159.278 1.428	111.47	0.000
<b>CD3</b>	696.499 36.96	2 25	348.24 1.47	235.54	0.000

\*Entre grupos/Dentro de grupos

\*\*Grados de Libertad Entre grupos/ Grados de libertad Dentro de grupos

En la tabla 14 se determino la diferencia entre las variables estudiadas mediante el análisis de varianza, siendo P menor que el nivel de significancia de 0.05, lo que indico que hay una diferencia estadísticamente significativa entre la resistencia a la ruptura de las tabletas de un nivel a otro nivel de fuerza de compactación, por lo tanto se rechaza la hipótesis Ho y se concluye que existe diferencia significativa, por lo que la resistencia a la ruptura de las tabletas no es la misma al aplicar diferentes fuerzas de compactación.

Para demostrar cuales de los grupos que presentaron diferencia estadística significativa, se realizo la prueba de rangos múltiple por el método de LSD de Fisher (Anexo VI), donde se muestran los grupos idénticos con la alineación de X en las columnas, y con la X situada en diferentes columnas indico que existe una diferencia significativa, se confirmo la diferencia significativa con esta prueba.

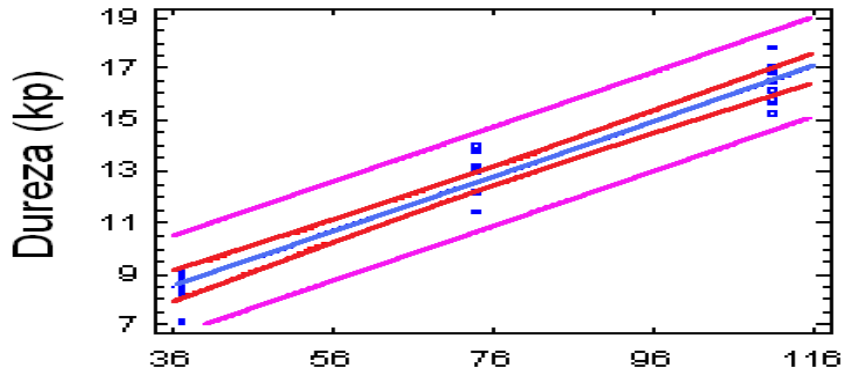
#### 5.4. Análisis de regresión lineal.

##### Compresión directa.

Se evaluó la relación entre las variables, mediante el análisis de regresión lineal, se obtuvo una lista de ecuaciones que se ajustaron a las variables estudiadas, dureza y fuerza de compactación de cada formulación (ANEXO VI), estas fueron seleccionadas de acuerdo al coeficiente de determinación ( $R^2$ ) más cercano al 100% (el cual proporciona una mejor correlación).

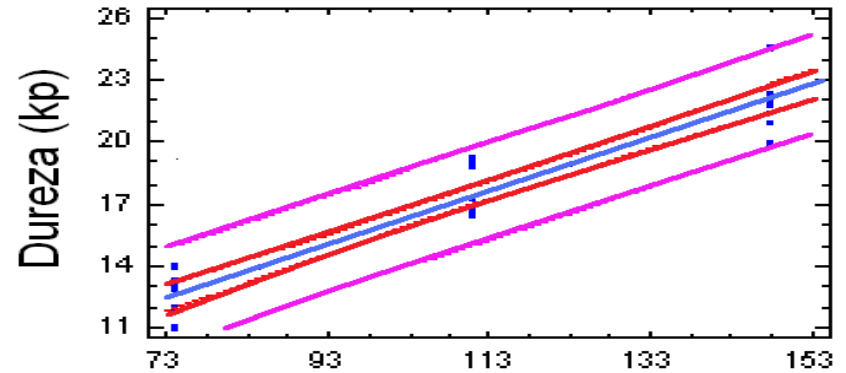
Tabla 15. Ecuaciones matemáticas que representan una relación entre las variables estudiadas, de las tabletas elaboradas por compresión directa.

Formulación	Ecuación matemática	$R^2$
<b>CD0</b>	Dureza = $4,71552 + 0,106225 * \text{fuerza de compactación}$ .	93,12.
<b>CD1</b>	Dureza = $3,1166 + 0,1282 * \text{fuerza de compactación}$	92,79
<b>CD2</b>	Dureza = $\exp(2,34048 + 0,00639153 * \text{Fuerza de compactación})$	91,43
<b>CD3</b>	Dureza = $24,6984 - 639,758 / \text{Fuerza de compactación}$	94,89



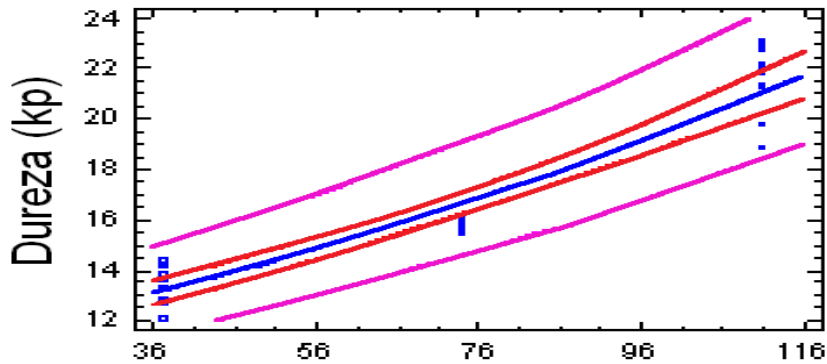
**Fuerza de compactación (MPa)**

Grafica 5. Efecto de la fuerza de compresión (MPa) sobre la dureza (Kp) de tabletas de Metronidazol de CD0 derivado de la ecuación  $Dureza = 4,71552 + 0,106225 * fuerza\ de\ compactación$ .



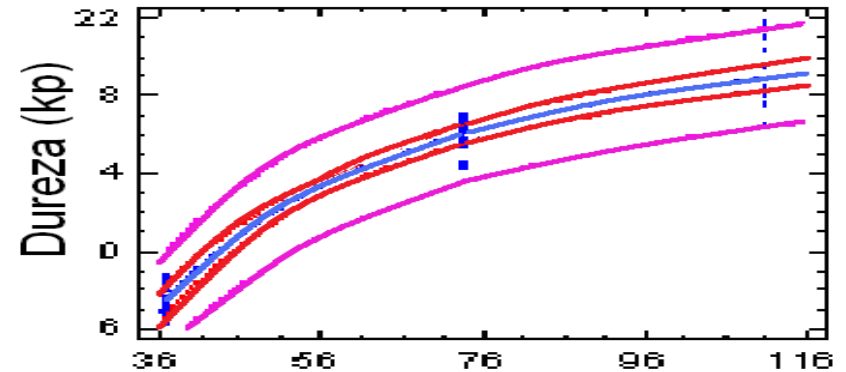
**Fuerza de compactación (MPa)**

Grafico 6. Efecto de la fuerza de compactación (MPa) sobre la dureza (Kp) de tabletas de Metronidazol de CD1 derivado de la ecuación  $Dureza = 3,1166 + 0,1282 * fuerza\ de\ compactación$ .



**Fuerza de Compactación (MPa)**

Grafica 7. Efecto de la fuerza de compactación (MPa) sobre la dureza (Kp) de tabletas de Metronidazol de CD2 derivado de la ecuación  $Dureza = \exp(2,34048 + 0,00639153 * Fuerza\ de\ compactación)$



**Fuerza de compactación (MPa)**

Grafico 8. Efecto de la fuerza de compactación (MPa) sobre la dureza (Kp) de tabletas de Metronidazol Formulación CD3 derivado de la ecuación  $Dureza = 24,6984 - 639,758 / Fuerza\ de\ compactación$

Grafico 5, 6, 7, 8. Efecto de las fuerza de compactación sobre la resistencia a la ruptura de las tabletas, para las formulaciones fabricadas por compresión directa.

Debido a que no todos los modelos presentan un línea recta como se muestra en la Tabla 15, en las tabletas elaborados por compresión directa, y con fines de comparar el efecto de la fuerza de compactación sobre la resistencia a la ruptura de tabletas de Metronidazol de una manera fácil, se elaboró el perfil de compactación ajustando los datos en base a modelos lineales rectos, presentando sus respectivos valores de  $R^2$  en Tabla 16, observando un efecto similar para todas las formulaciones, al incrementar la fuerza de compactación se obtuvieron tabletas más duras.

Tabla 16. Ajuste lineal de las variables estudiadas, de las tabletas de Metronidazol elaboradas por compresión directa.

<b>Formulación</b>	<b>Ecuación matemática</b>	<b><math>R^2</math></b>
<b>CD0</b>	Dureza = 4, 71552 + 0,106225 * fuerza de compactación.	93,12
<b>CD1</b>	Dureza = 3, 1166 + 0,1282 * fuerza de compactación	92,79
<b>CD2</b>	Dureza = 9,15556 + 0,105548*Fuerza de compactación	86,29
<b>CD3</b>	Dureza = 2,68594 + 0,151724*Fuerza de compactación	85,64

Las ecuaciones matemáticas mostradas anteriormente se interpretaron de acuerdo al valor de la pendiente la cual mostró el cambio que presenta la resistencia a la ruptura de las tabletas al aplicar diferente fuerza de compactación, observando un valor mayor en las pendientes de las formulaciones CD1 (6%) y CD3 (18%), lo que indica que presentaron una mejor respuesta en comparación con las demás formulaciones.

## 5.5 Perfil de compactación (Compresión Directa)

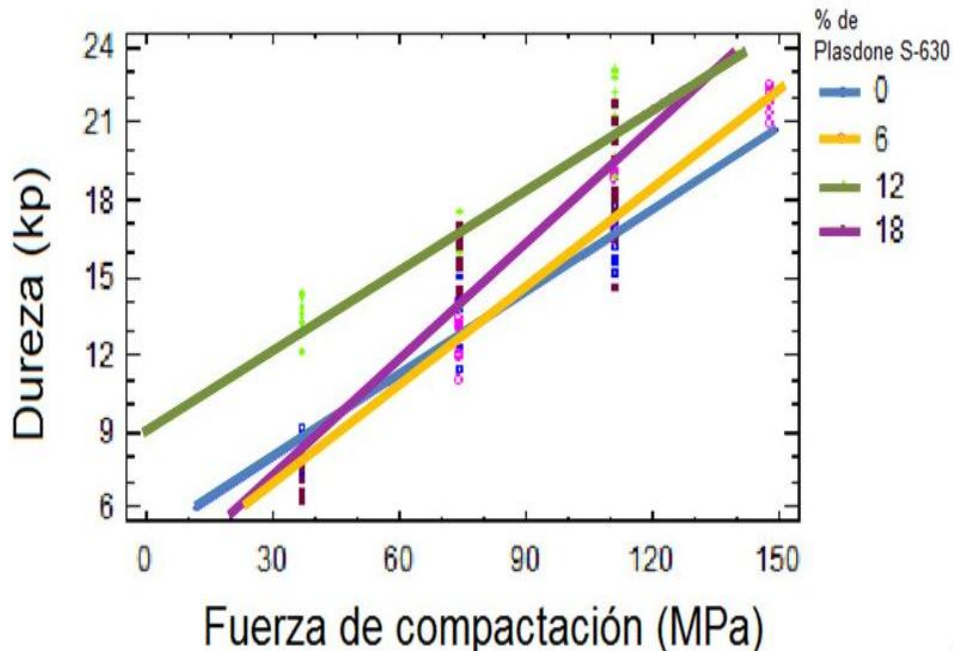


Grafico 9. Efecto de las diferentes fuerza de compactación (36.9, 73.9, 110.8 y 147.8 MPa) sobre la resistencia a la ruptura de tabletas de cuatro formulaciones (0%, 6%, 12% y 18% de Plasdone® S-630), ajustando los datos a modelos de regresión lineal.

Para fines de comparación se elaboro el perfil de compactación con los modelos lineales, representando en conjunto el efecto de las diferentes fuerzas de compactación sobre la resistencia a la ruptura de las tabletas (Grafico No. 9), donde se observó un efecto similar en todos los casos, al incrementar la fuerza de compactación se obtienen tabletas más duras, sin embargo, la formulación CD2 (con 12% de Plasdone) presentó mejor respuesta, el área bajo la curva fue mayor en comparación a la de las de las demás, lo que indica mejor compactabilidad, sin embargo, el efecto que se esperaba es que al aumentar el porcentaje de aglutinante aumentaría la cohesividad entre las partículas por lo que también la resistencia a la ruptura, lo cual no fue así, la formulación CD3 (con 18% de Plasdone) presentó valores de dureza menores a los de la formulación DC2. Esto pudo deberse probablemente a una sobre lubricación, la celulosa microcristalina, es un excelente aglutínate/diluyente, sin embargo, sensible a los lubricantes por poseer partículas porosas y por una gran área superficial,

en la formulación CD3 el lubricante probablemente se depositó dentro de los poros y sobre la superficie de las partículas, formando una película que impidió la unión entre las partículas, disminuyendo la deformación plástica del material, por lo que las tabletas presentaron bajos valores de dureza <sup>25,33</sup>, y probablemente ocurrió el mismo efecto del lubricante con la Plasdona, que se caracteriza por poseer buenas propiedades de deformación plástica<sup>35</sup>, sin embargo no logró proporcionar buenas características a las tabletas.



### 5.3.2 Análisis de varianza (ANADEVA). Granulación Húmeda.

Grafico 10. Formulación GH1

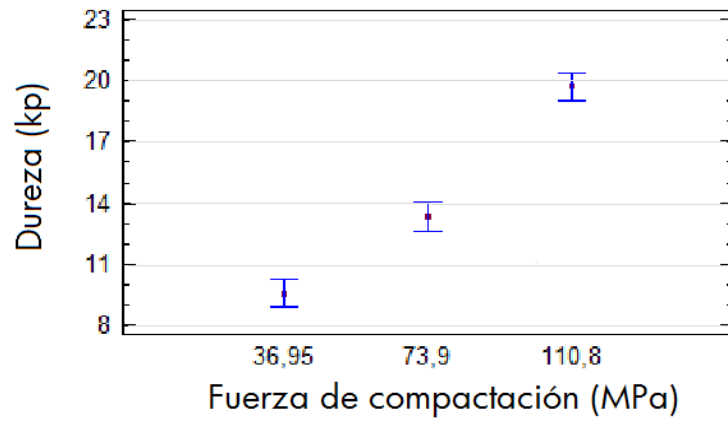


Grafico 11. Formulación GH2

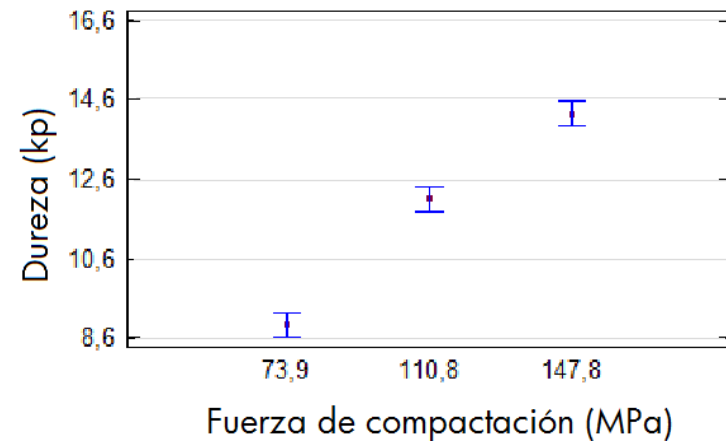
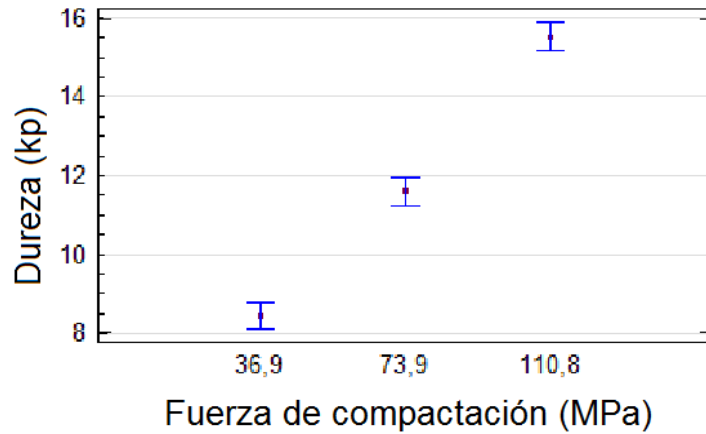


Grafico 12. Formulación GH3



Gráficos 10, 11, 12. Presentación grafica de medias por el método de LSD al 95,0%, de las diferentes formulaciones elaboradas por Granulación húmeda.

Para determinar si los tratamientos son estadísticamente distintos para el caso de granulación húmeda, se evaluó mediante un análisis de medias por el método LSD, y se comparó la igualdad de las medias al aplicar diferente fuerza de compactación en cada formulación, sin embargo existe diferencia de las medias, indicando que los tratamientos son estadísticamente diferentes. Para comprobar esto se realizó un análisis de varianza.

Tabla 17. Análisis de variancia de tabletas de Metronidazol elaboradas por granulación húmeda, evaluando fuerza de compactación y resistencia a la ruptura.

Análisis de varianza (ANADEVA) de tabletas elaboradas por vía húmeda					
Formulación	* $\Sigma$ de cuadrados	**GL	*Cuadrados medios	Prueba-F	Valor P
<b>GH1</b>	521.916	2	260.958	122.22	0.000
	53,3768	25	2.135		
<b>GH2</b>	142.184	2	71.092	154.06	0.000
	12,459	27	0.461		
<b>GH3</b>	250.131	2	125.065	206.87	0.000
	16,323	27	0.60455		

\*Entre grupos/Dentro de grupos

\*\*Grados de Libertad Entre grupos/Dentro de grupos

Utilizando el programa estadístico StatGraphic se realizó el Análisis de varianza, obteniendo los valores P, para cada una de las formulaciones elaboradas por vía húmeda (tabla 13), siendo P menor que el nivel de significancia de 0.05, esto indica que hay una diferencia estadísticamente significativa entre la resistencia a la ruptura de las tabletas de un nivel a otro nivel de fuerza de compactación, por lo tanto se rechaza la hipótesis  $H_0$  y se concluye que existe diferencia significativa, por lo que la resistencia a la ruptura de las tabletas no es la misma al aplicar diferentes fuerzas de compactación.

Para determinar qué grupos presentaron diferencia estadística significativa, se seleccionó la prueba de rangos múltiple (ANEXO VI), donde se muestra a los grupos identificados con X en diferente localidad, indicando una diferencia significativa en la resistencia a la ruptura de las tabletas al aplicar diferentes fuerzas de compactación, por lo que ninguna de ellas son iguales, con un nivel de confianza del 95%.

#### 5.4.2. Análisis de regresión lineal. Granulación Húmeda.

Se obtuvo una lista de ecuaciones ajustadas a las variables estudiadas, dureza y fuerza de compactación (ANEXO VII) y fueron seleccionadas de acuerdo al coeficiente de determinación ( $R^2$ ) más cercano al 100% (el cual proporcione una mejor correlación) y por su interpretación más sencilla.

Tabla 18. Ecuaciones matemáticas, que representa la relación entre las variables estudiadas, de las tres formulaciones desarrolladas por Granulación Húmeda.

Formulación	Ecuación matemática	$R^2$
<b>GH1</b>	Dureza = 4,40898 + 0,131599*Fuerza de Compactación	90,21
<b>GH2</b>	Dureza = 3,82189 + 0,0717123*Fuerza de Compactación	90,81
<b>GH3</b>	Dureza = 4,80019 + 0,0955299*Fuerza de Compactación	93,52

La formulación GH1 presento un valor de pendiente mayor en comparación con el de las demás formulaciones, interpretando como la formulación quien presenta mejor respuesta al incrementar la fuerza de compactación, para corroborar tal efecto se elaboró el perfil de compactación en base al análisis de regresión lineal.

### 5.5.1. Perfil de compactación. Granulación Húmeda.

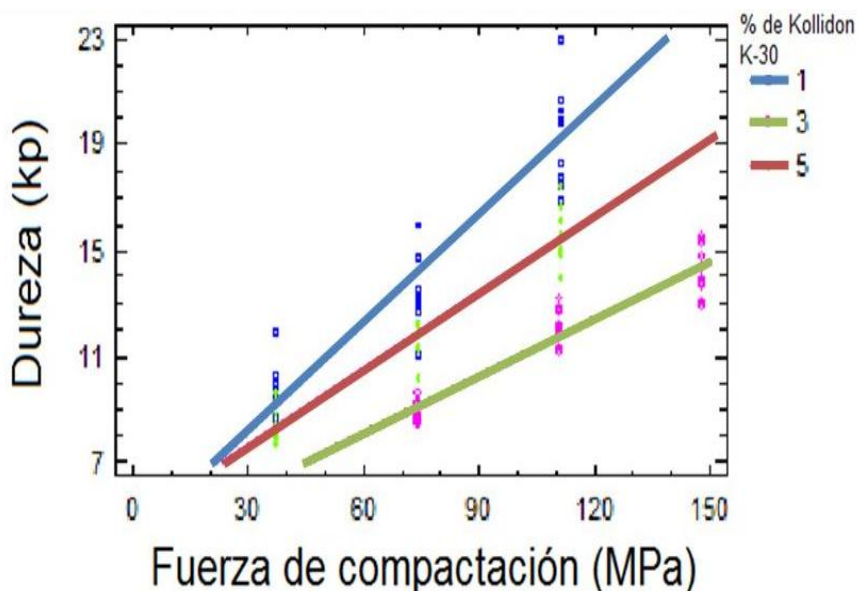


Grafico 13. Efecto de las diferentes fuerza de compactación (36.9, 73.9, 110.8 y 147.8 MPa) sobre la resistencia a la ruptura de tabletas de cuatro formulaciones (1%, 3%, 5% de Kollidon®K-30).

El perfil de compactación muestra un efecto similar para las tres formulaciones elaboradas por granulación húmeda, al incrementar la fuerza de compactación se obtiene tabletas más duras, sin embargo la formulación GH1 (con 1% de PVP k-30) efectivamente presento una mayor pendiente y por lo tanto una mejor respuesta al cambio de la fuerza de compactación, además presentó un área bajo la curva mayor en comparación a las demás formulaciones, lo que indicó una mejor compactabilidad en un rango de 36.9MPa-110.8MPa, siguiendo la formulación GH3 (con 5% de PVP K-30), mientras que la formulación GH2 (con 3% de PVP k-30) presentó una respuesta baja en comparación con las demás, sin embargo, el comportamiento esperado seria a mayor porcentaje de aglutinante se obtendrían tabletas con mayor dureza, el comportamiento obtenido probablemente pudo haberse presentado por variables no controladas durante el proceso de granulación, como es la dispersión de la solución aglutinante, esta variable y junto con la velocidad de mezclado se ha citado que interfieren ampliamente en la distribución del aglutinante, humectación del polvo y por lo tanto en la formación de los gránulos, probablemente ocasiono la formación de gránulos poroso,

friables<sup>7</sup> y con diferentes densidades (Tabla 7), los gránulos mejor densificados los presentó GH1, lo que atribuye a poco poroso, menos friables y con mejor contenido de aglutinante, seguido de los gránulos de GH3 y los menos densificados los presento GH2, además de estas variables, el contenido de humedad (Anexo IV) en las formulaciones también fue de gran importancia, la humedad interfiere en la cohesividad de las partículas de la celulosa microcristalina<sup>27</sup>. En la formulación GH1 con 2.8% de humedad, al tener mayor humedad el material adquirió mayor propiedades de cohesividad, esto se debe a que el agua actúa como plastificante en la parte amorfa de las partículas de la celulosa microcristalina<sup>27</sup>, formando tabletas más duras. En la formulación GH2 con 1.8% de humedad, con partículas menos densificadas y probablemente porosas y con menor contenido de aglutinante, atribuyo a obtener tabletas con menor compactabilidad y baja dureza, mientras que la formulación GH3 con un 2.3% de humedad, presento valores de densidad intermedios entre la GH1 y GH2 se obtuvo tabletas con buenas características de dureza.

## **5.6. EVALUACIÓN DE PARAMETROS**

### **Porcentaje de Friabilidad**

Se evaluó el porcentaje de friabilidad de las tabletas, por cada formulación y vía de fabricación, dentro de una rango de fuerzas de compactación (36.9-147.9 MPa), en la tabla 19 se muestra los valores del porciento de friabilidad de las tabletas elaborados por compresión directa y en el tableta 20 los valores del porciento de friabilidad de las tabletas elaboradas por granulación húmeda.

### 5.6.1. Compresión directa.

Tabla 19. Porcentaje de friabilidad de tabletas de Metronidazol elaboradas por compresión directa (CD0, CD1, CD2, CD3) a diferentes fuerzas de compactación (36.9, 73.9, 110.8 y 147.8 MPa)

Fuerza de compactación (MPa)	Formulación			
	CD0	CD1	CD2	CD3
36.9	1.74	N/A	1	1.52
73.9	1.2	1.18	1	0.82
110.8	0.91	0.6	0.5	0.55
147.8	N/A	0.49	N/A	N/A

N/A. Indica No Aplica la fuerza de compactación para la elaboración de las tabletas, por lo que no hay valores para friabilidad

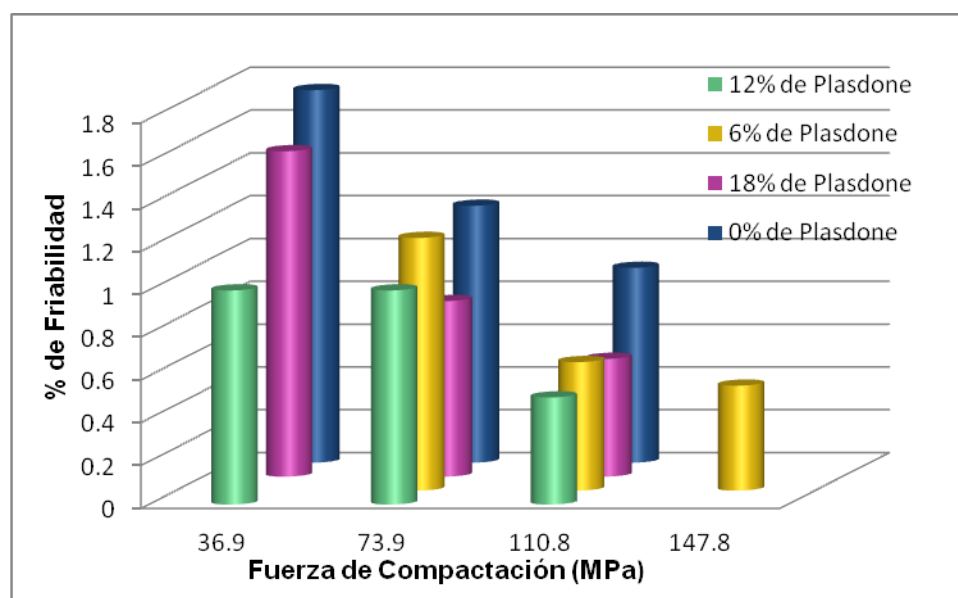


Gráfico 14. Efecto de las fuerzas de compactación sobre el porcentaje de Friabilidad, de tabletas de Metronidazol, en cuatro diferente formulaciones (0%, 6%, 12% y 18% Plasdone S-630).

Se evaluó el porcentaje de friabilidad de las tabletas elaboradas por compresión directa, se observó que todas las tabletas de las formulaciones presentaron una misma tendencia, al aumentar la fuerza de compactación estas disminuye su friabilidad, sin embargo, al aumentar el porcentaje de aglutinante (Plasdone)

también disminuyó la friabilidad, este comportamiento se observó de un 0% hasta un 12% de Plasdone, presentado un comportamiento normal, donde el propósito de adicionar aglutinantes además de proporcionar dureza a las tabletas es reducir su friabilidad, mientras que para las tabletas de la formulación CD3 ( con 18% de Plasdone) presentaron variación en los valores en comparación con la formulación CD2, este comportamiento se atribuyó probablemente en respuesta a la compactabilidad por una sobre lubricación antes mencionada, el efecto del lubricante es principalmente evitar que se adhiera la tableta al punzón y probablemente la capa se formo alrededor de cada una de las partículas disminuyendo el contacto entre ellas .Para el caso de las tabletas de CD0 (con 0% de aglutinante) las propiedades cohesivas las confirió la celulosa microcristalina for su acción aglutinante, presentando la misma tendencia que las demás formulaciones pero al aplicar mayor fuerza de compactación fue como se obtuvo valores de friabilidad dentro de lo establecido, por lo que es la formulación menos adecuada.

### 5.6.2. Granulación húmeda.

Tabla 20. Porcentaje de Friabilidad de tabletas de Metronidazol, variando en cada formulación el % de Avicel PH101/Kollidon k-30 aplicando diferentes fuerzas de compactación (36.9, 73.9, 110.8 y 147.8 MPa)

Porcentaje de Friabilidad			
Fuerza de compactación (MPa)	Formulación		
	GH1	GH2	GH3
36.9	0.48	N/A	0.8
73.9	0.37	0.95	0.5
110.8	0.23	0.61	0.3
147.8	N/A	0.51	N/A

**N/A.** Indica no aplico esa fuerza de compactación para la elaboración de tabletas.

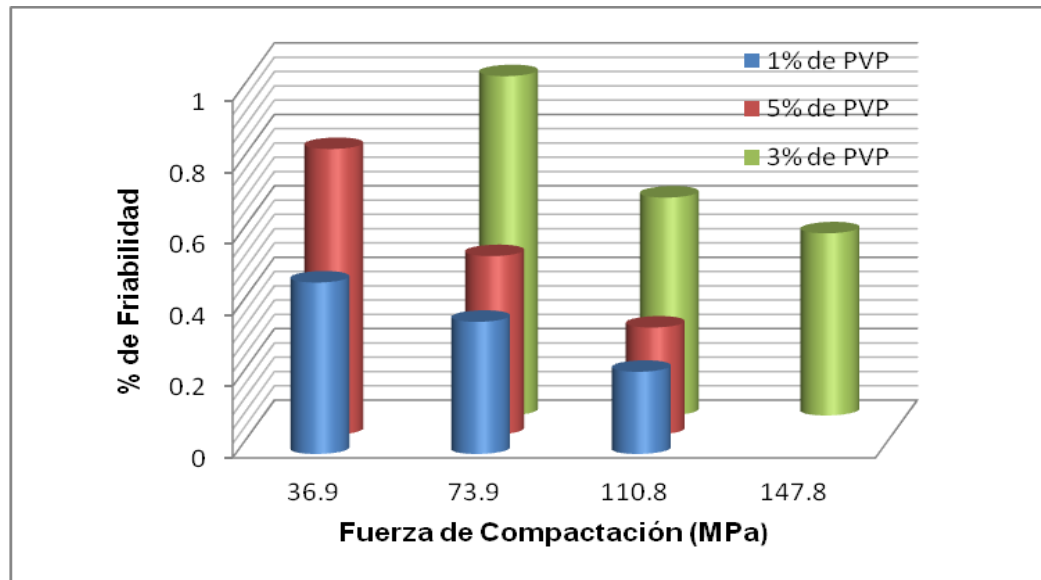


Grafico 15. Efecto de las fuerzas de compactación (36.9, 73.9, 110.8 y 147.8 MPa) sobre el %de Friabilidad de tabletas de Metronidazol elaboradas por vía húmeda (1%, 3%, 5% Kollidon K-30).

Las tabletas elaboradas por granulación húmeda presentaron valores de friabilidad dentro de lo establecido (no más del 1%), y todas las tabletas de las tres diferentes formulaciones presentaron la misma tendencia, al incrementar la fuerza de compactación disminuyó el porcentaje de friabilidad, sin embargo las tabletas de la formulación GH1 ( con 1% de PVP K-30) presentaron los valores más bajos, siguiendo la tabletas de la formulación GH3 (con un 5% de PVP k-30), mientras que para la formulación GH2 ( con un 3% PVP k-30) se obtuvieron tabletas con mayor friabilidad, este efecto probablemente pudo presentarse por variables no controladas durante el proceso antes mencionadas, donde la dispersión de la solución aglutinante intervine en la correcta uniformidad del aglutinante entre las partículas y el porcentaje de humedad, interviene en la cohesión, las tabletas adquirieron esta variación entre cada formulación<sup>7,27</sup>.



## Tiempo de desintegración

Se determinó el tiempo de desintegración de seis tabletas de cada una de las formulaciones y de cada vía de fabricación, a diferentes fuerzas de compactación. Se muestran los valores obtenidos por compactación directa en la Tabla 21 y por granulación húmeda en la Tabla 22.

### 5.6.1 Tiempo de desintegración. Compactación Directa.

Tabla 21. Tiempo de desintegración de tabletas de Metronidazol elaboradas por compactación directa (CD0, CD1, CD2, CD3) a diferentes fuerza de compactación (36.9, 73.9, 110.8 y 147.8 MPa).

Fuerza de compactación (MPa)	Tiempo de desintegración (s)			
	CD0	CD1	CD2	CD3
36.9	12	N/A	33	39
	14	N/A	39	39
	15	N/A	43	51
	9	N/A	36	28
	12	N/A	39	31
	13	N/A	39	34
73.9	16	34	55	42
	15	37	77	49
	16	43	66	56
	17	39	100	44
	18	42	105	52
	12	43	84	55
110.8	9	95	169	100
	10	99	181	110
	12	105	200	208
	10	99	157	150
	12	103	173	141
	11	105	193	167
147.8	N/A	153	N/A	N/A
	N/A	127	N/A	N/A
	N/A	139	N/A	N/A
	N/A	159	N/A	N/A
	N/A	180	N/A	N/A
	N/A	118	N/A	N/A

N/A. Indica No Aplico esa fuerza de compactación para la elaboración de las tabletas.

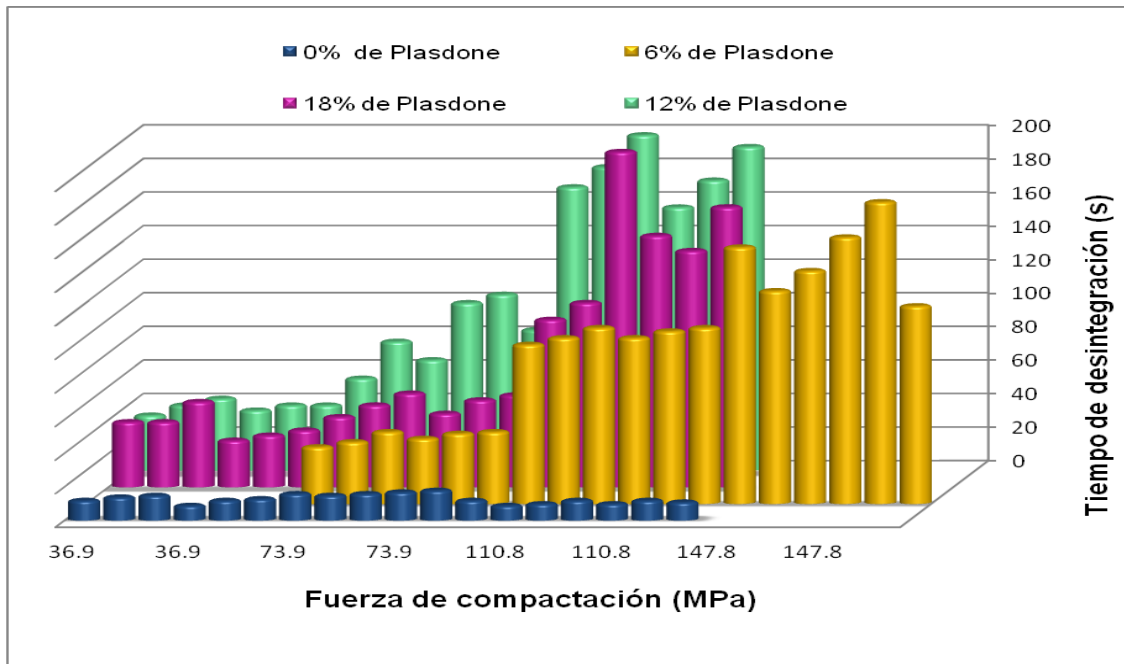


Grafico 16. Efecto de la fuerza de compactación (36.9, 73.9, 110.8 y 147.8 MPa) sobre el tiempo de desintegración de tabletas de Metronidazol, utilizando diferentes concentraciones de aglutinante (0%, 6%, 12% y 18% Polividone S-630).

Se determino el tiempo de desintegración de las tabletas elaboradas por compresión directa a diferentes fuerzas de compactación, se observo un efecto normal en las formulaciones CD1, CD2 y CD3 al incrementar la fuerza de compactación y al aumentar el porcentaje de aglutinante aumentó la cohesividad del polvo, por lo tanto el tiempo de desintegraban incremento, además este comportamiento indica que el desintegrante utilizado (Ac-Di-Sol®) está debidamente homogéneo en las formulaciones, y en general las tabletas de estas formulaciones presentan adecuados tiempos de desintegración. En cuanto a las tabletas de la formulación CD0 al incrementar la fuerza de compactación no presentaron un cambio notorio en el tiempo de desintegración pero si una rápida desintegración, esto se atribuye a la función como desintegrante de la celulosa microcristalina<sup>30</sup> adicional a la función del Ac-Di-Sol® como desintegrante principal y a la ausencia del aglutinante.

## 5.6.2 Tiempo de desintegración. Granulación Húmeda.

Tabla 22. Tiempo de desintegración de tabletas de Metronidazol, elaboradas con diferentes concentraciones de Kollidon K-30/ Avicel PH101, aplicando diferentes fuerza de compactación (36.9, 73.9, 110.8 y 147.8MPa).

Tiempo de desintegración			
Fuerza de Compactación (MPa)	Formulación		
	GH1	GH2	GH3
36.9	14	N/A	13
	16	N/A	14
	17	N/A	15
	18	N/A	10
	15	N/A	12
	17	N/A	14
73.9	44	13	28
	48	14	38
	46	15	40
	41	13	28
	42	15	30
	46	15	34
110.8	167	27	120
	161	29	131
	177	32	115
	169	27	148
	171	27	180
	169	28	129
147.8	N/A	30	N/A
	N/A	48	N/A
	N/A	53	N/A
	N/A	44	N/A
	N/A	53	N/A
	N/A	57	N/A

N/A. Indica No Aplico esa fuerza de compactación para la elaboración de las tabletas.

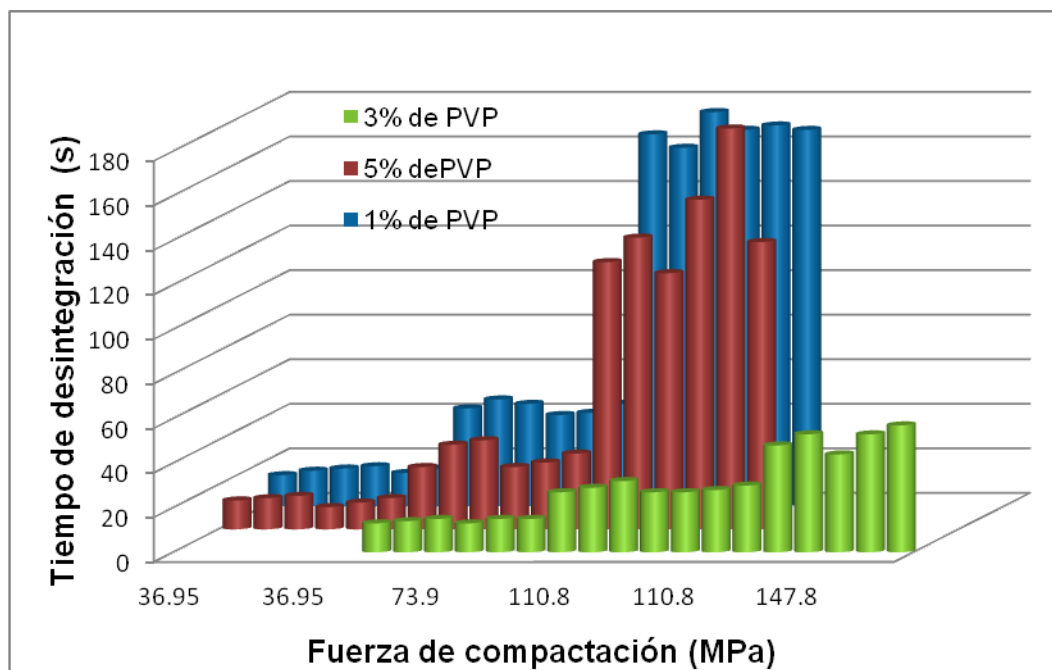


Grafico 17. Efecto de la fuerza de compactación (36.9, 73.9, 110.8 y 147.8 MPa) sobre el tiempo de desintegración de tabletas de Metronidazol, utilizando diferentes concentraciones de aglutinante (1%, 3%, 5% de Kollidon k-30).

Las tabletas elaboradas por vía húmeda presentaron una misma tendencia, un incremento en la fuerza de compactación aumenta el tiempo de desintegración, sin embargo las tabletas de la formulación GH1 (1% de Kollidon K-30) presentaron un tiempo de desintegración mayor a las demás, en segunda lugar las tabletas de la formulación GH3 (con un porcentaje de 5%), mientras que las tabletas de la formulación GH2 presentaron menor tiempo de desintegración, el comportamiento probablemente se debió a la compactabilidad que presentó cada formulación (Grafico 13), tabletas más compactas por lo tanto mayor consolidación entre las partículas, y esto contribuye a una reducción en la penetración del agua. También se ve influenciado los excipientes utilizados cuando se utilizan excipientes solubles en agua se producen soluciones con cierta viscosidad como es el caso de la PVP, lo que disminuye la acción de hinchamiento del desintegrante y aumenta el tiempo de desintegración.

## CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES

---

- Al comparar las propiedades reológicas de los productos, las mejores propiedades las presento el granulado obtenido por vía húmeda.
- Al comparar las formulaciones elaboradas por compresión directa y granulación húmeda, mediante un análisis de regresión, se determino que ambos procesos presentan un incremento en la resistencia a la ruptura al incrementar la fuerza de compactación, presentando una tendencia similar en todas las formulaciones de ambas vías de fabricación.
- De acuerdo a todos los resultados para vía seca la mejor formulación fue la CD2 (con 12% de Plasdone) y para vía húmeda la mejor formulación fue GH1 (con 1% de PVP k-30)
- El porcentaje de humedad de los gránulos obtenidos por vía húmeda fue importante y afecto la friabilidad y el tiempo de desintegración de las tabletas, menores valores de humedad disminuyen ambas respuestas.
- De acuerdo al análisis de varianza, perfiles de compactación, parámetros de las tabletas y el control en proceso, bajo los medios con que cuenta en el laboratorio de tecnología farmacéutica, la mejor vía de fabricación de las tabletas de metronidazol es por compresión directa, empleando un 12% de aglutinante Plasdone S-630 y aplicando una fuerza de compactación entre 73.9-110.8MPa.

## BIBLIOGRAFIA

1. Alpizar Ma. Del S., Hernández E. Formas Farmacéuticas Solidas. Facultad de Química, UNAM. 2da ed. México, 2009. pp. 112-117
2. Ansel, H.C. et al . Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. 8va ed. Philadelphia, 2005. pp. 236-243.
3. Apeji Y. et al. Investigation of the direct compression properties of microcrystalline starch (MCS) as a filler/ binder/ desintegrant in metronidazole tablet formulation. International Journal of Pharmaceutical Research and Innovation, vol. I: 8-14, 2010.
4. Armstrong N. Tablet Manufacture by Direct Compression. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology by Informa Healthcare USA, Inc. 3ra ed.2007. pp. 3673-3678.
5. Augsburger L., Zelhofer M. Tablet Formulation. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology by Informa Healthcare USA, Inc. 3ra ed.2007. pp. 3641-3645.
6. Aulton M. Farmacia: Ciencia y Diseño de Formas Farmacéuticas. 2da ed. Elsevier España. 2004. pp. 435-438.
7. Benali A, et al., Effect of operating conditions and physico-chemical properties on the wet granulation kinetics in high shear mixer. Powder Technology. Vol. 190, No. 1-2, 2009. pp. 160-169.
8. Bharate S., Bajaj A. Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review. Journal Excipients and Food Chemical. Norte America, 2010.pp1-25.
9. Bolton S. Pharmaceutical Statistics Practical and Clinical Application. 3er ed. Editorial Marcel Dekker. Arizona, 1997. pp 1-5, 224-229, 265-276.
10. Bühler V. Kollidon. Polyvinylpirrolidone excipients for the pharmaceutical industry. 9<sup>th</sup> ed. 2008. pp 89, 207-244.

- 11.Chan H. Excipients: Powders and Solid Dosage Forms. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology by Informa Healthcare USA, Inc.3ra ed. 2007 pp. 1646-1648
- 12.Corá L., Fonseca P., et al. Influence of compression force on tablet disintegration by AC Biosusceptometry. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. Vol. 69. Brazil, 2008. pp 372-379.
- 13.FEUM Secretaria de Salud, Vol. I, 8ed. 2004. pp. 384-387
- 14.Ghosh T., Jasti B. Theory and Practice of Contemporary Pharmaceutics. CRP Press. 2005. pp 289-291, 294-299, 301-303.
- 15.Gohel. M. C. A review of co-processed directly compressible excipients. Journal Pharmacy Pharmaceutical Sciences. Vol. 8, India, 2005. pp 76-93.
- 16.Howard S., Solids: Flow Properties. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology by Informa Healthcare USA, Inc. 3ra ed. 2007.pp. 3275-3278.
- 17.Jivraj, M. at el. An Overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. Pharmaceutical Science & Technology Today. Vol. 3, London, UK, 2000. pp 58-63.
- 18.Khankari R., Hontz ., Binder and Solvents. Handbook Pharmaceutical Granulation Technology. 2da ed. Taylor & Francis, 2005 pp. 59-70.
- 19.Kiss, D et al. Application of DSC and NIRS to study the compatibility of Metronidazole with different pharmaceutical excipients. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry. Vol. 84 .2006, pp 447-451
- 20.Lachman. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. 3er ed. Lea & Febige. Philadelphia, 1986. pp. 243-272.
- 21.Lullulman H.,et al. Farmacología. Texto y Atlas.6ta ed. Editorial Panamericana. España. 2008. pp 346-347.

22. Martino P., Censi R., et al. Influence of solvent and crystallization method on the crystal habit of metronidazole. Crystal Research Technology. Vol. 42, No. 8.2007.pp. 800-806.
23. The Merck Index 13ra ed. 2001. pp.464
24. Montgomery D. Diseño y análisis de experimentos. 2da ed. Arizona, 2002. pp. 60-68, 90-100.
25. Moroni A. A novel Copovidone Binder for Dry Granulation and Direct-Compression Tableting. Pharmaceutical Technology. India, 2001. pp. 8-14.
26. Nachaegari S. and Bansal A. Coprocesses Excipients for Solids Dosage Forms. Pharmaceutical Technology. India, 2004 pp. 52-64
27. Nokhodchi A. An Overview of the Effect of Moisture on Compaction on Compression. Pharmaceutical Technology. London, 2005. Vol. 29, No. 1, pp. 46-66.
28. Parkin D. Handbook Pharmaceuticals Granulation Technology 2da ed. Taylor & Francis, 2005 pp. 2-5.
29. Remington A. The science and practice of pharmacy, 2da ed. Ed. Panamericana, Buenos Aires, 2003. pp. 1002-1005
30. Rowe R. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 5<sup>th</sup> ed. Billingham, UK, 2005 pp. 201-205,611-613
31. USP 30. National Formulary. Vol 1,2007 pp. 643-646
32. VAM. Vademécum académico de medicamentos. 4ta ed. Facultad de Medicina. 2005. pp 543-545.
33. Zhang Y. and Chakrabarti S. Physical properties and Compaction Analysis of commonly use Direct Compression binder. AAPS Pharmacy Scientific Technology, Vol. 4, 2003 pp. 489-499



**Páginas web:**

34. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

35. <http://www.isppharmaceuticals.com/Literature/PlasdoneS630CopovidoneProductGuide.pdf>

---

## ANEXOS

### ANEXO I.

---

Tabla 1. Formulación que tradicionalmente se hacía para la fabricación de tabletas de Metronidazol de 250mg, para el Laboratorio de Análisis de Medicamentos:

Material	Función	%
Metronidazol	Fármaco	45.45
Avicel® PH-101	Diluyente	50
PVP	Aglutinante	2.54
Ac-Di-Sol®	Desintegrante	1.0
Talco	Lubricante	0.5
Estearato de Mg	Deslizante	0.5

### ANEXO II.

---

#### EXCIPIENTES. Nombres químicos y comerciales de los excipientes para la fabricación de comprimidos:

##### I. Tabla 2. Diluentes<sup>30</sup>

Nombre químico	Nombre comercial	%
Derivados de celulosa Microcristalina	✓ Avicel®	20-90
Celulosa Microcristalina	✓ Emcocel®	
	✓ Vivacel®	
Celulosa	✓ Solka-Floc®	10-90
	✓ Elcema®	
Materiales inorgánicas		
✓ Fosfato de calcio anhidro	✓ Dicafos -A®	
✓ Fosfato de calcio dihidratado	✓ Calstar®	10-50
	✓ Dicafos®	
Manitol	✓ Pearlitol®	10-90
Sorbitol	✓ Neosorb®	25-90
Lactosa		
✓ α-Anhidra	✓ Pharmatose DCL30®	
✓ β-Anhidro	✓ PharmatoseDCL21®	
✓ Spray-dried	✓ Fast-Flo®	

II. Tabla 3. Aglutinantes<sup>18,30</sup>

Nombre químico	Nombre comercial	%
Polivinil pirrolidona* (PVP)	✓ Plasdone	0.5-5.0
	✓ Kollidon	
	✓ Povidona	
	✓ Poliplasdone	
Almidón de maíz	✓ Melojel	5.0-25
Metilcelulosa	✓ Metocel	2-6
Sacarosa	✓ Sucrosa	2-20 en seco 50-67 en Húmedo
Gelatina en solución acuosa	✓ Pharmagel	5-10
	✓ Crodyne	

\*PVP. Dependerá del valor de K, selección de la vía de fabricación

III. Tabla 4. Desintegrantes<sup>30</sup>

Nombre químico	Nombre comercial	% (w/w)
Almidón	✓ Starch 1500	5-15
Carboximetil celulosa sódica	✓ Ac-Di-Sol®	0.5-2.0 en seco 0.5-5.0 en húmedo
Alginato de sodio	✓ Keltone	2.5-10
	✓ Manugel E401	
Dioxido de carbono		0-5-2.0

### ANEXO III.

---

I. Tabla 5. Relación de ángulo de reposo con el tipo de flujo<sup>31</sup>

<b>Ángulo de Reposo (°)</b>	<b>Tipo de flujo</b>
25-30	Excelente
31-35	Bueno
36-40	Regular
>41	Pobre

II. Tabla 6. Interpretación de % de Índice de Carr.<sup>31</sup>

<b>% de Compresibilidad</b>	<b>Tipo de flujo</b>
5-10	Excelente
11-15	Bueno
16-20	Regular
21-25	Pobre
26-31	Muy pobre
>40	Pésimo

### ANEXO IV

---

#### **Porcentaje de humedad en los granulados elaborados por vía húmeda**

Tabla 7. Porcentaje de humedad obtenida de los gránulos elaborados por granulación húmeda

<b>Formulación</b>	<b>% de Humedad</b>
GH1	2.8
GH2	1.8
GH3	2.3

## I. Parámetros de Peso y Dureza, de tabletas fabricadas por Compresión

### Directa

Tabla 8. Valores obtenidos de peso y efecto de la fuerza de compactación, 36.8 MPa, sobre la resistencia a la ruptura de los comprimidos fabricados por compresión directa.

		Formulaciones							
		CD0		CD1		CD2		CD3	
Fuerza de compactación (MPa)		Peso (mg)	Dureza (kp)	Peso (mg)	Dureza (kp)	Peso (mg)	Dureza (kp)	Peso (mg)	Dureza (kp)
36.9		556	6.9	NA	NA	556	10,8	555	8,7
		559	8.2	NA	NA	557	11,3	556	8
		557	8.4	NA	NA	555	12,7	555	8,3
		556	8.4	NA	NA	555	11,7	555	7,1
		558	9.2	NA	NA	556	11,3	556	6,7
		558	6.8	NA	NA	556	11,7	556	7,1
		558	7.6	NA	NA	555	10,8	554	6,6
		558	8.9	NA	NA	556	10,8	555	7,7
		558	7.8	NA	NA	557	10	554	7,5
		557	6.4	NA	NA	555	12,3	556	6,3

Tabla 9. Valores obtenidos de peso y efecto de la fuerza de compactación, 73.9 MPa, sobre la resistencia a la ruptura de los comprimidos fabricados por compresión directa

		Formulación							
		CD0		CD1		CD2		CD3	
Fuerza de compactación (MPa)		Peso (mg)	Dureza (kp)	Peso (mg)	Dureza (kp)	Peso (mg)	Dureza (kp)	Peso (mg)	Dureza (kp)
73.9		557	11.2	559	12,8	555	14,9	554	14,3
		556	11.5	564	12,8	555	15,3	555	15
		558	11.7	565	12,1	554	16,3	555	15,7
		557	10.7	564	12,7	559	15,3	556	15,4
		558	11.1	565	12,5	559	15,5	554	16,8
		556	10.8	563	13,1	557	15,1	555	16,2
		557	10.7	566	12,9	555	10,3	555	16,6
		557	11.4	564	13,3	559	12,9	555	16,3
		557	10.5	565	12,4	558	15,7	555	17
		557	10.8	565	13,7	557	14,7	555	14,5

Tabla 10. Valores obtenidos de peso y efecto de la fuerza de compactación, 110.8 MPa, sobre la resistencia a la ruptura de los comprimidos fabricados por compresión directa

<b>Parámetros de peso y dureza</b>									
<b>Formulación</b>	<b>CD0</b>		<b>CD1</b>		<b>CD2</b>		<b>CD3</b>		
Fuerza de compactación (MPa)	Peso (mg)	Dureza (kp)	Peso (mg)	Dureza (kp)	Peso (mg)	Dureza (kp)	Peso (mg)	Dureza (kp)	
110.8	558	14.5	558	25	560	22,1	553	18,3	
	557	13.4	559	25,3	558	21,2	556	18,4	
	559	13.6	560	24,3	560	21,1	557	16,5	
	557	13.6	559	24,3	562	19,2	553	21	
	558	14.2	558	21,7	556	19,4	555	21,8	
	556	14.4	560	25,1	556	18	556	20,3	
	556	15.4	556	24,1	556	21,4	554	17,6	
	558	13	558	22,7	560	20,4	553	19,6	
	557	15.4	557	26,9	563	20,5	556	18	
	559	14.3	556	24,2	559	20,7	555	19,6	

Tabla 11. Valores obtenidos de peso y efecto de la fuerza de compactación, 147.8 MPa, sobre la resistencia a la ruptura de los comprimidos fabricados por compresión directa.

<b>Formulaciones</b>									
	<b>CD0</b>		<b>CD1</b>		<b>CD2</b>		<b>CD3</b>		
Fuerza de compactación (MPa)	Peso (mg)	Dureza (kp)	Peso (mg)	Dureza (kp)	Peso (mg)	Dureza (kp)	Peso (mg)	Dureza (kp)	
147.8	NA	NA	562	29,5	NA	NA	NA	NA	
	NA	NA	562	29,2	NA	NA	NA	NA	
	NA	NA	562	28,2	NA	NA	NA	NA	
	NA	NA	563	29,9	NA	NA	NA	NA	
	NA	NA	564	28	NA	NA	NA	NA	
	NA	NA	561	28,7	NA	NA	NA	NA	
	NA	NA	563	27,9	NA	NA	NA	NA	
	NA	NA	560	28	NA	NA	NA	NA	
	NA	NA	564	29,6	NA	NA	NA	NA	
	NA	NA	562	28,8	NA	NA	NA	NA	

## II. Parámetros de Peso y Dureza, de tabletas fabricadas por Granulación Húmeda

Tabla 12. Peso de las tabletas de Metronidazol de GH1, GH2 y GH3, y el efecto de la fuerza de compactación, 36.9 MPa, sobre la resistencia a la ruptura de los comprimidos.

Fuerza de compactación (MPa)	Formulación					
	GH1		GH2		GH3	
	Peso (mg)	Dureza (kp)	Peso (mg)	Dureza (kp)	Peso (mg)	Dureza (kp)
36.9	559	10	NA	NA	560	7.9
	559	8.5	NA	NA	558	8
	560	9.2	NA	NA	558	8.2
	559	9.2	NA	NA	561	7.7
	559	9.7	NA	NA	558	8.3
	560	8.9	NA	NA	560	8.9
	560	11.9	NA	NA	560	8.5
	561	9.5	NA	NA	559	9.6
	560	10.3	NA	NA	557	8.1
	559	8.4	NA	NA	561	9.3

Tabla 13. Peso de tabletas de Metronidazol de GH1, GH2 y GH3, y efecto de la fuerza de compactación, 73.9 MPa, sobre la resistencia a la ruptura de los comprimidos.

Fuerza de compactación (MPa)	Formulación					
	GH1		GH2		GH3	
	Peso (mg)	Dureza (kp)	Peso (mg)	Dureza (kp)	Peso (mg)	Dureza (kp)
73.9	561	13.6	555	8.6	559	11.4
	559	13	557	8.5	558	10.2
	560	16	556	9.2	559	11.8
	559	12.9	556	9.2	559	12.2
	560	12.7	556	8.5	559	11.3
	557	13.1	555	9.1	559	12.2
	563	11.1	557	8.9	559	12.3
	561	13.4	556	9.2	559	12.1
	559	14.7	550	9.6	559	11.3
	558	13.3	555	8.7	559	11.3

Tabla 14. Peso de tabletas de Metronidazol de GH1, GH2 y GH3 y efecto de la fuerza de compactación, 110.8 MPa, sobre la resistencia a la ruptura de los comprimidos.

Fuerza de compactación (MPa)	de	Formulación					
		GH1		GH2		GH3	
		Peso (mg)	Dureza (kp)	Peso (mg)	Dureza (kp)	Peso (mg)	Dureza (kp)
110.8		562	17.8	556	12	555	15.6
		560	19.9	555	12.1	558	15.1
		560	15.3	555	11.9	555	15
		558	23	556	11.2	557	14.8
		561	17.4	557	12.7	555	15.5
		561	20.7	556	11.9	558	13.9
		557	16.9	555	11.9	555	16.2
		559	20.3	558	11.4	556	16.6
		561	23.9	556	12.8	555	17.4
		560	19.8	556	13.2	556	15

Tabla 15. Peso de tabletas de Metronidazol y efecto de la fuerza de compactación, 147.8 MPa, sobre la resistencia a la ruptura de los comprimidos.

Fuerza de compactación (MPa)	Formulación					
	GH1		GH2		GH3	
	Peso (mg)	Dureza (kp)	Peso (mg)	Dureza(kp)	Peso (mg)	Dureza(kp)
147.8	NA	NA	558	14.3	NA	NA
	NA	NA	557	14.7	NA	NA
	NA	NA	561	15.3	NA	NA
	NA	NA	560	15.5	NA	NA
	NA	NA	557	13.7	NA	NA
	NA	NA	557	13.8	NA	NA
	NA	NA	557	15.3	NA	NA
	NA	NA	558	12.9	NA	NA
	NA	NA	559	13.9	NA	NA
	NA	NA	557	13.1	NA	NA



## Prueba de Rangos Múltiples de resistencia a la ruptura

### Compresión Directa

#### I. Formulación CD0

Tabla 16. Prueba de Rangos múltiples de resistencia a la ruptura por fuerza de compactación

Método: 95,0% LSD			
Nivel	Cantidad	Promedio	Grupos Homogéneos
36,95	10	8,45	X
73,9	10	13,19	X
110,85	10	16,3	X
Contraste			Diferencia +/- Limites
36,95 - 73,9			*-4,74 0,865742
36,95 - 110,85			*-7,85 0,865742
73,9 - 110,85			*-3,11 0,865742

\* denota una diferencia estadísticamente significativa

#### II. Formulación CD1

Tabla 17. Prueba de rangos múltiples de resistencia a la ruptura por fuerza de compactación

Método: 95,0% LSD			
Nivel	Cantidad	Promedio	Grupos Homogéneos
73,9	10	12,43	X
110,85	10	17,67	X
147,8	8	21,8375	X
Contraste			Diferencia +/- Limites
73,9 - 110,85			*-5,24 0,872639
73,9 - 147,8			*-9,4075 0,925573
110,85 - 147,8			*-4,1675 0,925573

\* denota una diferencia estadísticamente significativa

### III. Formulación DC2

Tabla 18. Prueba de rangos múltiples de resistencia a la ruptura por fuerza de compactación

Método: 95,0% LSD			
Nivel	Cantidad	Promedio	Grupos Homogéneos
36,95	10	13,46	X
73,9	8	15,775	X
110,85	10	21,26	X
Contraste			Diferencia +/- Limites
36,95 - 73,9			*-2,315 1,16779
36,95 - 110,85			*-7,8 1,10101
73,9 - 110,85			*-5,485 1,16779

\* denota una diferencia estadísticamente significativa

### IV. Formulación CD3

Tabla 19. Prueba de rangos múltiples de resistencia a la ruptura por fuerza de compactación

Método: 95,0% LSD			
Nivel	Cantidad	Promedio	Grupos Homogéneos
36,9	10	7,4	X
73,9	9	15,8667	X
110,8	9	19,0556	X
Contraste			Diferencia +/-
Limites			
36,9 - 73,9			*-8,46667 1,15063
36,9 - 110,8			*-11,6556 1,15063
73,9 - 110,8			*-3,18889 1,18052

\* denota una diferencia estadísticamente significativa

## Granulación Húmeda

### I. Formulación GH1

Tabla 20. Prueba de rangos múltiples de resistencia a la ruptura por fuerza de compactación

Método: 95,0% LSD			
Nivel	Cantidad	Promedio	Grupos Homogéneos
36,95	10	9,59	X
73,9	8	13,3375	X
110,8	10	19,71	X
Contraste			Diferencia +/- Limites
36,95 - 73,9			*-3,7475 1,42747
36,95 - 110,8			*-10,12 1,34584
73,9 - 110,8			*-6,3725 1,42747

\* denota una diferencia estadísticamente significativa

### II. Formulación GH2

Tabla 21. Prueba de rangos múltiples de resistencia a la ruptura por fuerza de compactación

Método: 95,0% LSD			
Nivel	Cantidad	Promedio	Grupos Homogéneos
73,9	10	8,95	X
110,8	10	12,11	X
147,8	10	14,25	X
Contraste			Diferencia +/- Limites
73,9 - 110,8			*-3,16 0,623329
73,9 - 147,8			*-5,3 0,623329
110,8 - 147,8			*-2,14 0,623329

\* denota una diferencia estadísticamente significativa

### III. Formulación GH3

Tabla 22. Prueba de rangos múltiples de resistencia a la ruptura por fuerza de compactación

Método: 95,0% LSD			
Nivel	Cantidad	Promedio	Grupos Homogéneos
36,9	10	8,45	X
73,9	10	11,61	X
110,8	10	15,51	X

Contraste	Diferencia	+/-	Limites
36,9 - 73,9	*-3,16	0,71347	
36,9 - 110,8	*-7,06	0,71347	
73,9 - 110,8	*-3,9	0,71347	

\* denota una diferencia estadísticamente significativa

## ANEXO VII

### Listados de modelos alternativos que relacionan las variables estudiadas para cada una de las formulaciones

#### Compresión directa

##### I. Formulación CD0

Tabla 23. Comparación de modelos alternos de la formulación CD0

Modelo	Correlación	R <sup>2</sup>
Raíz cuadrada-X	0,9686	93,82%
Logaritmo-X	0,9671	93,52%
Multiplicativo	0,9669	93,48%
Lineal	0,9650	93,13%
Curva S	-0,9620	92,54%
Raíz cuadrada-Y	0,9608	92,31%
Doble recíproco	0,9578	91,74%
Exponencial	0,9534	90,90%
Recíproco-X	-0,9522	90,67%
Recíproco-Y	-0,9299	86,47%

## II. Formulación DC1

Tabla 24. Comparación de modelos alternos de la formulación CD1

Modelo	Correlación	R <sup>2</sup>
Square root-X	0,9650	93,12%
Logarithmic-X	0,9644	93,01%
Multiplicativo	0,9640	92,94%
S-curve	-0,9635	92,84%
Linear	0,9633	92,79%
Square root-Y	0,9608	92,32%
Double reciprocal	0,9586	91,88%
Reciprocal-X	-0,9570	91,59%
Exponential	0,9556	91,31%
Reciprocal-Y	-0,9374	87,87%

## III. Formulación CD2

Tabla 25. Comparación de modelos alternos de la formulación CD2

Modelo	Correlación	R <sup>2</sup>
Reciproco-Y	-0,9631	92,75%
Exponencial	0,9562	91,43%
Raíz cuadrada de-Y	0,9501	90,27%
Lineal	0,9425	88,82%
Raíz cuadrada -X	0,9240	85,38%
Multiplicativo	0,9227	85,14%
Logaritmo-X	0,9015	81,27%
Doble recíproco	0,9007	81,13%
Curva S	-0,8785	77,19%
Reciproco -X	-0,8512	72,45%

## IV. Formulación CD3

Tabla 26. Comparación de modelos alternos de la formulación CD3

Modelo	Correlación	R <sup>2</sup>
Curva S	-0,9788	95,80%
Reciproco-X	-0,9742	94,90%
Logaritmo -X	0,9694	93,98%
Double reciprocal	0,9669	93,49%
Multiplicativo	0,9636	92,84%
Raíz cuadrada -X	0,9597	92,10%
Lineal	0,9445	89,20%
Raíz cuadrada-Y	0,9373	87,85%
Exponencial	0,9267	85,87%
Reciproco -Y	-0,8983	80,69%

## Granulación húmeda

### I. Formulación GH1

Tabla 27. Comparación de modelos alternos de la formulación GH1

Modelo	Correlación	R <sup>2</sup>
Exponencial	0,9635	92,83%
Raíz cuadrada-Y	0,9591	91,99%
Reciproco-Y	-0,9573	91,64%
Multiplicativo	0,9502	90,28%
Lineal	0,9498	90,21%
Doble reciproco	0,9422	88,78%
Raíz Cuadrada-X	0,9388	88,13%
Logaritmo-X	0,9234	85,27%
Curva S	-0,9232	85,24%
Reciproco-X	-0,8855	78,42%

### II. Formulación GH2

Tabla 28. Comparación de modelos alternos de la formulación GH2

Modelo	Correlación	R <sup>2</sup>
Doble reciproco	0,9707	94,23%
Curva S	-0,9668	93,48%
Multiplicativo	0,9642	92,98%
Logaritmo-X	0,9588	91,93%
Raíz Cuadrada-X	0,9570	91,59%
Reciproco-X	-0,9559	91,37%
Raíz cuadrada-Y	0,9536	90,93%
Lineal	0,9529	90,81%
Exponencial	0,9525	90,73%
Reciproco-Y	-0,9458	89,45%

### III. Formulación GH3

Tabla 29. Comparación de modelos alternos de la formulación GH3

Modelo	Correlación	R <sup>2</sup>
Raíz cuadrada-Y	0,9703	94,14%
Exponencial	0,9702	94,14%
Lineal	0,9671	93,52%
Multiplicativo	0,9633	92,79%
Reciproco-Y	-0,9610	92,34%
Raíz cuadrada-X	0,9598	92,12%
Doble reciproco	0,9538	90,98%
Logaritmo-X	0,9473	89,74%
Curva S	-0,9395	88,27%
Reciproco -X	-0,9127	83,30%