



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE QUÍMICA**

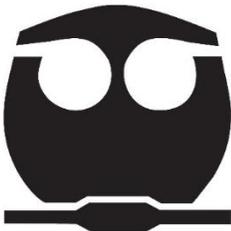
**EVALUACIÓN DEL DESEMPEÑO DE UN EXCIPIENTE  
CO-PROCESADO A BASE DE LACTOSA**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA

**CÉSAR RAMÓN JUÁREZ CARMONA**



**Ciudad Universitaria, CDMX 2024**



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:** M. EN C. ENRIQUE AMADOR GONZÁLEZ  
**VOCAL:** M. EN I. VERÓNICA ZAMORA SALAZAR  
**SECRETARIO:** M. EN I. ANDREA SAORI MAJLUF TREJO  
**1ER. SUPLENTE:** DRA. NORMA ANGÉLICA VILLANUEVA MARTÍNEZ  
**2° SUPLENTE:** M. EN C. MARÍA DEL ROSARIO LÓPEZ GARCÍA

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA, EDIFICIO A, FACULTAD DE QUÍMICA**

**ASESOR DEL TEMA:**

**M. EN I. ANDREA SAORI MAJLUF TREJO** \_\_\_\_\_

**SUPERVISOR TÉCNICO:**

**M. EN C. ENRIQUE AMADOR GONZÁLEZ** \_\_\_\_\_

**SUSTENTANTE:**

**CÉSAR RAMÓN JUÁREZ CARMONA** \_\_\_\_\_



Agradezco a Mexalc por la donación de muestras para desarrollo de esta tesis, así como darme un lugar dentro de la empresa para comenzar mi rumbo como profesionalista. Gracias por todas las enseñanzas, experiencias y brindarme la oportunidad de seguir creciendo con ustedes.

## **Agradecimientos**

A la Universidad Nacional Autónoma de México y la Facultad de Química, por convertirse en mi segunda casa.

A mis padres, por todo su amor, cariño, consejos, regaños y apoyo incondicional durante mi formación académica. Gracias por comprenderme cuando los días se volvieron muy complicados y fomentarme a seguir adelante, sin ustedes no habría logrado nada de lo que soy hasta hoy en día. Los quiero mucho.

A toda mi familia, en especial a mi abuelita Lupita, mi hermana Araceli y mi tío Daniel, por su amor, apoyo, amistad y fomentarme a seguir adelante.

A la M. en I. Andrea Majluf, por todo el conocimiento, consejos y enseñanzas que me ha brindado hasta hoy en día. Gracias por su paciencia y darme la oportunidad de crecer con usted más allá de las aulas.

Al M. en C. Enrique Amador, por la asesoría, apoyo, paciencia y enseñanzas en el laboratorio, así como las capacitaciones y consejos para mi futuro laboral. También agradezco a los laboratoristas Leo y David por apoyarme y hacerme compañía durante mi estancia en el laboratorio.

A todo el grupo de trabajo en Mexalc, especialmente a mis compañeros Tillmann, Jesús, Griselda, Leticia y Alejandra, por darme la oportunidad de iniciar en el campo de la industria farmacéutica, las asesorías para el desarrollo de este escrito y todas las enseñanzas que me llevo en este tiempo trabajando con todos.

A las siguientes personas: Dra. Helgi Jung Cook, M. en C. María de Lourdes Mayet Cruz, M. en C. José Becerril Vega, M. en I. Víctor Lemus Neri; por toda su atención, asesoría y permitirme trabajar en sus laboratorios para realizar pruebas de este trabajo.

Al QFB Juan Alberto Murillo Martínez, por la donación de muestras de VIVAPUR® 200.

A Alexis y Fanny, por apoyarme en los momentos que más los necesitaba, ser el mejor equipo de laboratorio, los mejores amigos y por crecer a mi lado. Gracias por hacer de mi vida universitaria algo increíble y convertirse en mi familia. Los quiero mucho.

A Claudia, SofiCarmen y Valery, por creer en mí más de lo que yo podía hacerlo y siempre hacerme sentir que era capaz de realizar cualquier cosa, dándome un espacio seguro para desahogarme, reír hasta que me doliera el estómago y sentirme más tranquilo. Las quiero mucho.

Al resto de mis compañeros y amigos: Juan, Xuxek, Ángel, Fernanda, Atala, Karen, Melissa, Pamela, Zzenti, Azael, Sylvia, Lalo, Erika, Abigail, Katty, Nayeli, Gerardo, Carlota y Fabiola, porque formaron una parte importante de mi vida universitaria y siempre les estaré agradecido por ello.

### **Dedicatoria**

Este trabajo está dedicado a mi tía Marisol y mi abuelita Ana, que a pesar de que la vida ya no nos permitió estar juntos, ustedes estaban muy emocionadas porque llegara este momento. Un beso hasta el cielo.

# Índice

I. Abreviaturas .....	2
II. Resumen .....	3
III. Antecedentes.....	3
3.1 Vía de administración oral de medicamentos.....	4
3.2 Comprimidos .....	5
3.3 Excipientes.....	6
3.3.1 Importancia de los excipientes.....	6
3.3.2 Excipientes empleados para la formulación de comprimidos.....	6
3.4 Necesidad de optimizar los excipientes .....	8
3.5 Excipientes co-procesados.....	8
3.5.1 Funcionalidad.....	8
3.5.2 Desarrollo.....	10
3.5.3 Ventajas .....	11
3.5.4 Desventajas .....	12
3.5.5 Limitaciones.....	12
3.6 Métodos de fabricación de excipientes co-procesados.....	12
3.6.1 Granulación húmeda.....	13
3.6.2 Mezclado en seco/Compactación con rodillos .....	13
3.6.3 Secado por aspersión .....	14
3.6.4 Granulador por aspersión de lecho fluido .....	14
3.7 Métodos de fabricación de comprimidos .....	14
3.7.1 Granulaciones.....	14
3.7.2 Compresión directa .....	15
3.8 Pruebas y evaluaciones en el desarrollo de comprimidos.....	17
3.8.1 Reología de polvos .....	17
3.8.2 Características de los comprimidos .....	20
3.9 Tableteadoras .....	27
3.9.1 Defectos en los comprimidos.....	28
3.10 Materias primas empleadas .....	30
3.10.1 Metamizol sódico .....	30
3.10.2 CombiLac®.....	31
3.10.3 Lactosa monohidratada.....	32
3.10.4 Celulosa microcristalina .....	32
3.10.5 Almidón de maíz .....	33
3.10.6 Estearato de magnesio .....	34
IV. Planteamiento del problema.....	35
V. Objetivos .....	36
5.1 Objetivo general .....	36
5.2 Objetivos particulares.....	36
VI. Hipótesis .....	36
VII. Metodología experimental .....	37
7.1 Materia prima .....	37
7.2 Materiales.....	37
7.3 Equipos .....	37
7.4 Metodología.....	38
7.4.1 Diseño de mezclas.....	39
7.4.2 Evaluación CombiLac® contra mezcla física .....	40
7.4.3 Perfiles de compactación .....	40
7.4.4 Influencia de la velocidad de elaboración .....	42
7.4.5 Disolución .....	43
XIII. Resultados y discusión.....	47
8.1 Diseño de mezclas .....	47
8.2 Evaluación CombiLac® contra mezcla física .....	50
8.3 Perfiles de compactación .....	54
8.4 Influencia de la velocidad de fabricación de los comprimidos .....	58
8.5 Disolución.....	61
IX. Conclusiones.....	67
X. Perspectivas.....	67
XI. Anexos .....	68
XII. Referencias .....	104

## **I. Abreviaturas**

AA	4-amino-antipirina
AINE	Antiinflamatorios no esteroideos
AM	Almidón de maíz nativo
API	Principio activo
AR	Ángulo de reposo
ATP	Adenosín trifosfato
CB1	Receptor cannabinoide tipo 1
CL	CombiLac®
COX	Ciclooxigenasa
CV	Coeficiente de variación
Desvest	Desviación estándar
FDA	Food and Drug Administration
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
GMPc	Monofosfato de guanosina 3',5'-cíclico
HCl	Ácido clorhídrico
IC	Índice de compresibilidad
IH	Índice de Hausner
IPEC	International Pharmaceutical Excipients Council
kp	Kilopound
LCI	Límite de control inferior
LCS	Límite de control superior
MAA	4-metil-amino-antipirina
MCC	Celulosa microcristalina
MF	Mezcla física
MgSt	Estearato de magnesio
MPa	Mega Pascales
MS	Metamizol sódico
nm	Nanómetros
PGE2	Prostaglandina E2
RPM	Revoluciones por minuto
TT	Tabletose® 100
USP	United States Pharmacopeia
VV	VIVAPUR® 200
α-L	Alfa-lactosa monohidrato
ρ	Densidad
$\bar{X}$	Promedio

## **II. Resumen**

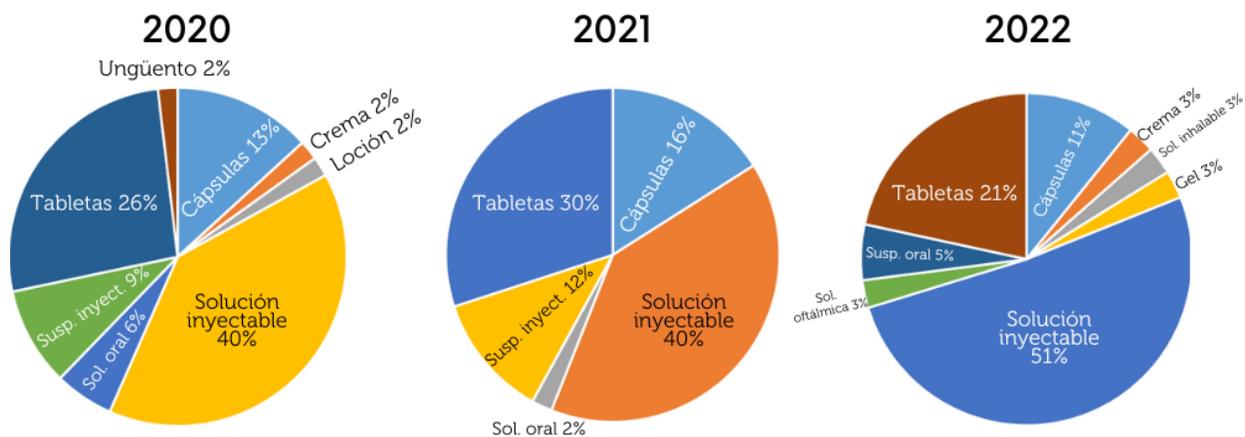
Se requiere desarrollar nuevos medicamentos que cumplan con las necesidades de la población para seguir manteniendo la esperanza de vida, es por ello que también se debe innovar en excipientes que sean capaces de adaptarse, optimizar y mejorar los procesos de producción que sean redituables para la industria. Los co-procesados son la combinación de dos o más excipientes que tienen una sinergia en sus propiedades reológicas y de compactación, sin sufrir alguna modificación química en el proceso; estos se implementan como una alternativa para facilitar los procesos de manufactura de comprimidos mediante el proceso de compresión directa. En este trabajo se evaluó el desempeño de un excipiente co-procesado a base de  $\alpha$ -lactosa monohidratada, celulosa microcristalina y almidón de maíz para determinar los beneficios que tiene la implementación de excipientes co-procesados en formulaciones de polvos y comprimidos utilizando un principio activo con malas propiedades de flujo y de compresibilidad. Se realizó un diseño de mezclas con metamizol sódico como principio activo a diferentes proporciones y se observó un cambio en las propiedades reológicas. Se plantearon mezclas de excipiente co-procesado y la mezcla física de sus componentes utilizando 40% de metamizol sódico como carga de activo, se evaluó la diferencia en las propiedades reológicas de cada una de ellas, así como tamaño y dimensiones de partícula con la finalidad de entender las diferencias obtenidas entre las mezclas. Una vez realizado esto, se determinaron los perfiles de tableteabilidad, compresibilidad y compactabilidad; posterior a ello se evaluó la influencia de la velocidad de compresión empleando las mezclas anteriormente mencionadas en una tableteadora rotativa a 15 y 20 revoluciones por minuto, evaluando a los comprimidos dimensiones, friabilidad, resistencia a la ruptura y tiempo de desintegración. Por último, se realizaron perfiles de disolución de los comprimidos empleados en los perfiles de compresión para evaluar la influencia de la presión de compactación sobre el perfil de disolución.

### III. Antecedentes

#### 3.1 Vía de administración oral de medicamentos

Las vías de administración de medicamentos son la forma en la cual se puede dosificar cierta cantidad de un fármaco o un principio activo (API, por sus siglas en inglés) a través del organismo. Los comprimidos y las cápsulas de gelatina dura constituyen la mayor parte de los sistemas de administración de fármacos disponibles en la actualidad debido a su comodidad de autoadministración y su sencillo proceso de fabricación; además, la estabilidad del API es mayor en forma de dosificación sólida que en forma de dosificación líquida (Bin et al, 2019).

De acuerdo con los registros de *The Food and Drug Administration* (FDA), cada año se autorizan alrededor de 30 a 50 nuevos medicamentos para el tratamiento de diversas enfermedades, donde se puede observar en la figura 1 que desde el año 2020 hasta 2022, los comprimidos ocupan el segundo puesto como forma farmacéutica más elaborada para la dosificación de principios activos al paciente (*Center for Drug Evaluation and Research*, 2023).



**Figura 1.** Formas farmacéuticas de los nuevos medicamentos aprobados por la FDA desde el año 2020 hasta 2022

### 3.2 Comprimidos

De acuerdo con Córdoba (Lozano et al, 2012), la compresión es una operación de carácter básico en la industria farmacéutica en donde se obtiene un comprimido a partir de partículas individuales (en este caso de polvos farmacéuticos) por medio de la aplicación de una fuerza externa; a partir de la capacidad de compresión de las partículas involucradas, se pueden obtener comprimidos estables o no. Los comprimidos o tabletas son formas farmacéuticas de dosificación unitaria preparadas por compresión, que contienen uno o más principios activos junto con diversos excipientes. Es importante resaltar que, dentro de las formas farmacéuticas para administración por vía oral, las tabletas son las más comunes para tratamiento de numerosos padecimientos ya que pueden llegar a variar en el tipo o función que se desee desempeñar, así como en forma, peso, color y recubrimiento (Taylor & Aulton, 2021). Las tabletas destacan debido a diversos factores, como lo son:

- La vía de administración oral es la más segura para administrar uno o más API's.
- Comparado con formas farmacéuticas líquidas, las formas farmacéuticas sólidas presentan ventajas sobre la dosificación en términos de propiedades fisicoquímicas y microbiológicas.
- Las tabletas pueden prepararse para diferentes aplicaciones (liberación modificada, sublinguales, efervescentes, etc.).
- A nivel industrial, la manufactura de tabletas es más rápida y económica en comparación con otras formas farmacéuticas.
- El método de manufactura permite una dosificación más exacta del API.

En el diseño o el planteamiento para la formulación y elaboración de comprimidos, se deben de tener en consideración para obtener un producto adecuado (Alpizar & Hernández, 2010):

- Principio activo (dosis, estabildades, propiedades fisicoquímicas)
- Fabricación (métodos de manufactura, equipos, condiciones del sitio de producción)
- Excipientes

### **3.3 Excipientes**

De acuerdo con *The International Pharmaceutical Excipients Council* (IPEC) son sustancias distintas del API cuya seguridad se ha evaluado adecuadamente y que se incluyen intencionadamente en un sistema de administración de fármacos. Estos se añaden con la intención de brindarle al API ayuda en su procesamiento o manufactura como forma farmacéutica, proteger, apoyar y mejorar la estabilidad, la biodisponibilidad o la aceptabilidad por el paciente, así como en la identificación del producto, mejorar otros atributos de seguridad y efectividad de la forma de dosificación, durante su almacenamiento y uso (Villafuente, 2011). Los excipientes tienen un efecto intencional en el sistema de administración de fármacos, brindando un buen apoyo y rendimiento tecnológico mejorado de la formulación (Zade et al, 2021).

#### **3.3.1 Importancia de los excipientes**

Los excipientes añadidos ayudarán en principio a que se cumplan las funciones terapéuticas deseadas, la estabilidad y reproducibilidad o capacidad de fabricación (Mamatha et al. 2017). Estos casos ponen de relieve la necesidad de mejorar el conocimiento de las propiedades funcionales de los excipientes, como los componentes que conforman a la forma farmacéutica. Muchas compañías farmacéuticas actualmente están tratando de reducir los costos de desarrollo sin afectar la calidad de sus productos, proponiendo el uso de excipientes como agentes de bajo costo para aumentar la funcionalidad del API sin afectar significativamente el costo base de la empresa.

Los excipientes mejoran la eficacia de los medicamentos de varias maneras, incluyendo el control de la absorción, la mejora de la seguridad y la estabilidad de los API. Este punto destaca la creciente importancia de los excipientes en la producción de formas farmacéuticas sólidas y su participación en la innovación de formulaciones (Villafuente, 2011).

#### **3.3.2 Excipientes empleados para la formulación de comprimidos**

##### **Diluyentes**

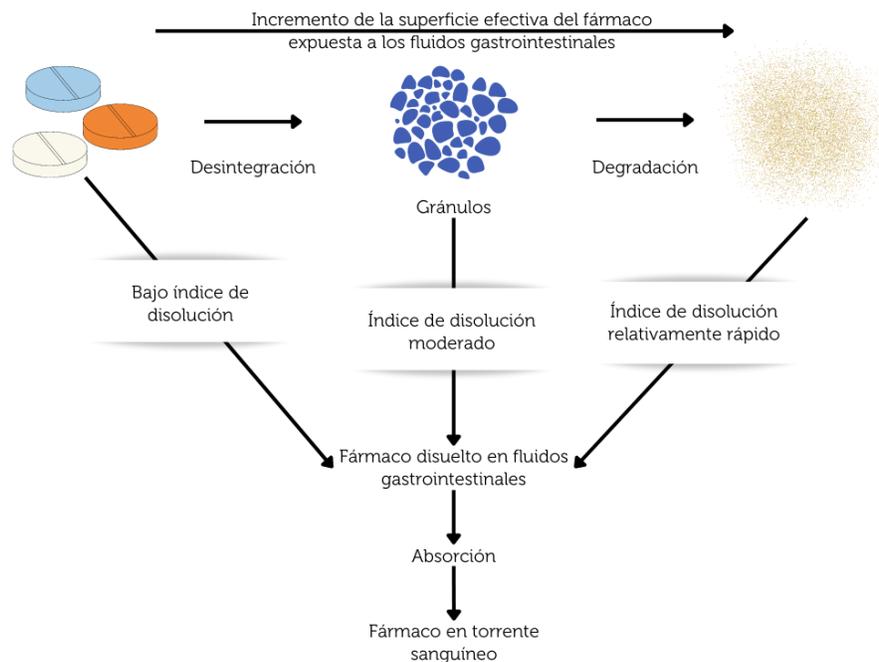
Son excipientes encargados de proporcionar mayor volumen y tamaño al comprimido cuando la dosis de API es muy pequeña; también pueden funcionar para proporcionar la masa adecuada o deseada de los comprimidos (Taylor & Aulton, 2021).

## Aglutinantes

Los aglutinantes se añaden a la formulación ya que son capaces de dar cohesividad a una mezcla de polvos, permitiendo obtener comprimidos con la resistencia mecánica necesaria, proporcionando una buena resistencia a la ruptura y bajos niveles de friabilidad (Alpizar & Hernández, 2010). Los aglutinantes pueden añadirse de dos formas a una mezcla de polvos; en primer lugar, como un aglutinante seco en forma de polvo directo a la mezcla del comprimido, o bien, como una solución aglutinante que se añade después de la mezcla de polvos (Taylor & Aulton, 2021).

## Desintegrantes

Los desintegrantes en las formulaciones para comprimidos permiten que, al entrar en contacto con el medio líquido, rompa en partículas individuales el API para producir una mayor disolución (Alpizar & Hernández, 2010). El proceso de desintegración consiste en dos pasos, el primero ocurre cuando el medio líquido penetra en el comprimido por medio de los poros, después este comienza a fragmentarse en partículas pequeñas que permiten el paso del API a través del torrente sanguíneo; la fragmentación dependerá de las condiciones de los excipientes, así como del tipo de desintegrante que se emplee en la formulación del comprimido (Taylor & Aulton, 2021).



**Figura 2.** Representación del mecanismo de desintegración de una tableta (Adaptado de Taylor, K. & Aulton, M. E. (2021). Aulton's Pharmaceutics E-Book: The Design and Manufacture of Medicines)

## **Lubricantes**

Los lubricantes disminuyen la fricción que puedan tener las partículas entre la pared de la matriz y los punzones de la tableteadora (Alpizar & Hernández, 2010). Una elevada fricción podría generar problemas de calidad en los comprimidos durante la eyección, es por eso que se utilizan lubricantes para reducir los problemas que se pueden llegar a ocasionar dada la fricción (Taylor & Aulton, 2021).

### **3.4 Necesidad de optimizar los excipientes**

En los últimos años se ha descubierto que los excipientes de un solo componente no siempre brindan el rendimiento requerido para permitir la formulación o fabricación de ciertos principios activos, haciendo que la industria de excipientes sea una extensión de la industria farmacéutica (Mamatha et al. 2017). Dados los requisitos de alto rendimiento y la necesidad de optimizar los procesos de manufactura, así como la implementación de productos genéricos, las compañías farmacéuticas están cada vez más interesadas en encontrar excipientes multifuncionales (Bhatia et al, 2022).

### **3.5 Excipientes co-procesados**

Un excipiente coprocesado es una combinación de dos o más excipientes diseñada para modificar físicamente sus propiedades de una manera que no puede lograrse mediante una simple mezcla física (IPEC, 2017). El co-procesamiento da lugar a la formación de una sustancia co-procesada con mejores propiedades que las de los componentes, ya sea por separado o en mezclas físicas; este proceso da lugar a la incorporación de una sustancia en la estructura de partículas de otra (Mužíková et al, 2017).

#### **3.5.1 Funcionalidad**

El excipiente co-procesado ha recibido mucha más atención en el desarrollo de la formulación de diversas formas farmacéuticas: cápsulas, polvos, cremas, entre otras, pero especialmente para la preparación de comprimidos por el método de compresión directa (Bin et al, 2019). El papel del co-procesamiento entra en escena mediante la interacción de dos o más excipientes a nivel de subpartículas, con el objetivo de proporcionar una sinergia de mejoras en la funcionalidad, así como enmascarar las propiedades indeseables de los excipientes individuales. El avance y la maduración de la tecnología de co-procesamiento exploran la posibilidad de producir excipientes hechos a

medida para satisfacer diversas necesidades específicas requeridas para el desarrollo de formulaciones. Se añaden diversos excipientes al ingrediente activo para obtener las propiedades fisicoquímicas deseadas, como la desintegración, la disolución, la compresibilidad y la estabilidad. El excipiente co-procesado eleva la innovación y el desarrollo de la formulación del API, proporcionando menores costos y mano de obra para la producción (Zade et al, 2021).

Los co-procesados son producidos pensando en dos importantes estrategias de desarrollo:

- Utilizar el método de compresión directa como método de formación de tabletas;
- Producción de tabletas a alta velocidad de manufactura.

Ambas requieren de excipientes que posean una fluidez y compresibilidad superiores, menor sensibilidad a la humedad y al lubricante, excelente capacidad de procesamiento a la hora de producción (Bathia et al, 2022).

La disponibilidad de una gran cantidad de excipientes para co-procesamiento garantiza numerosas posibilidades. Por ejemplo, si una sustancia utilizada como aglutinante tiene una baja propiedad de desintegración, se puede co-procesar con otro excipiente que tenga alta porosidad ya que esto aumentará la absorción de agua, lo que dará una mejora en la desintegración de las tabletas. (Lisha et al, 2020).

Gracias al conocimiento que se tiene de los excipientes, se pueden aplicar sus propiedades en mezclas para elaborar productos co-procesados que contengan estas características y representen una optimización viable para aquellos procedimientos en los que el uso de una mezcla física no es capaz de proporcionar (Hemant, 2019).

**Tabla 1.** Propiedades de partícula y su influencia en los excipientes

<b>Propiedad</b>	<b>Funcionalidad</b>
Aumento del tamaño de partícula	Flujo, compresibilidad
Distribución de tamaño de partícula	Potencial de segregación
Aumento en la porosidad de partícula	Compresibilidad, solubilidad
Rugosidad de la superficie	Flujo, potencial de segregación

### 3.5.2 Desarrollo

Dado que el co-procesamiento tiene la finalidad de optimizar las propiedades de los excipientes que por sí solos no logran alcanzar, debe ser estudiado y planteado adecuadamente para llevar a cabo una manufactura bien elaborada. El proceso para el desarrollo de excipientes co-procesados implica los siguientes pasos (Bathia et al, 2022; Zade et al, 2021; Bin et al, 2019; Hemant, 2019; Mamatha et al, 2017):

- Identificación de los excipientes a co-procesamiento en función de las características físico-químicas del material y los requisitos de funcionalidad. Algunos excipientes co-procesados tienen el equilibrio entre la plasticidad y la deformación por fractura de un material; la combinación de estos materiales anula el almacenamiento de energía elástica indeseable durante la compresión.
- Optimización de la proporción de excipientes de acuerdo con la funcionalidad requerida. La combinación de excipientes debe complementarse y dar un efecto sinérgico para lograr las características deseadas.
- Evaluación del tamaño de partícula requerido para el co-procesamiento, si los excipientes para co-procesar tienen una variación en el tamaño inicial de las partículas, afectará a la compresibilidad y fluidez del producto final. El tamaño de las partículas de los excipientes debe estudiarse antes y después de la dispersión con el objetivo de verificar si la dispersión fue preparada correctamente o no.
- Selección del método adecuado para el co-procesamiento.
- Selección del proceso de secado adecuado, como son secado por aspersión o instantáneo, etc.
- Optimización de todo el proceso y proporción de cada excipiente, ya que esto puede contribuir a las variaciones de funcionalidad en el producto final.

Los excipientes co-procesados también deben tener en cuenta la seguridad del consumidor, así como en llevar a cabo un proceso rentable para la industria. En la figura 3 se presentan los aspectos relevantes que se deben tener en cuenta al momento de llevar un producto a co-procesamiento.



**Figura 3.** Consideraciones en la producción de excipientes co-procesados

### 3.5.3 Ventajas

- Producción de sinergismo en la funcionalidad de los componentes individuales.
- Mejora de la compresibilidad, disolución, propiedades de flujo y tiempos de desintegración.
- Reducción de la sensibilidad del lubricante.
- Facilidad de producción y ahorro de costos.
- Múltiples funcionalidades con un solo excipiente co-procesado.
- Potenciar y disminuir distintas propiedades a conveniencia.
- Reducen el riesgo de desgaste de las matrices y los punzones durante la fabricación de los comprimidos.
- Variación mínima del peso durante la compresión directa.
- Excipientes de composición fija.
- Es menos probable que ocurran cambios en los perfiles de disolución en tabletas hechas por compresión directa.

### **3.5.4 Desventajas**

- Se requiere el avance de los equipos.
- El proceso es costoso ya que se considera un proceso novedoso.
- El material termolábil y sensible a la humedad no se satisface completamente.
- El proceso requiere mucho tiempo.

### **3.5.5 Limitaciones**

Aunque los co-procesados muestran una lista de beneficios prometedores, hay algunas problemáticas con respecto a su uso. El co-procesado está disponible como pre-mezcla en una proporción fija de un componente individual, por lo cual el usuario no tiene libertad para alternar la proporción del excipiente; además, carece de aceptación oficial en la farmacopea. Para evaluar la seguridad de los excipientes farmacéuticos no existe un proceso de este tipo, ya que los excipientes sólo se aprueban como componente de un nuevo medicamento (Zade et al, 2021). Los excipientes co-procesados pueden ser "generalmente considerados como seguros" sólo cuando las agencias reguladoras certifican el excipiente principal. Dados estos motivos, no es necesario realizar estudios toxicológicos adicionales; por esta razón, un co-procesado no es aceptado por la industria farmacéutica a menos que presente ventajas significativas en la compactación del comprimido en comparación con las mezclas físicas de los excipientes (Bin et al, 2019).

### **3.6 Métodos de fabricación de excipientes co-procesados**

La producción de excipientes co-procesados ha sido modificada con el paso de los años en función de la información obtenida por diversas aplicaciones que se les ha dado a los excipientes, así como las características de compatibilidad, estabilidad térmica, cristalinidad, solubilidad en solventes particulares y otras propiedades físicas de los excipientes.

### **3.6.1 Granulación húmeda**

Es un método convencional y sencillo para la producción de co-procesados; la granulación húmeda implica los siguientes pasos (Bathia et al, 2022):

1. Identificación y mezcla de excipientes para ser co-procesados con un líquido aglutinante.
2. Mezcla húmeda junto con granulación de masa húmeda.
3. Secado
4. Molienda de la masa seca que conduce a la mezcla final de los gránulos.

Los granuladores de lecho fluido y los mezcladores de alto cizallamiento son dos equipos comúnmente utilizados. (Bin et al, 2019). En un granulador de lecho fluido, el material en polvo se introduce en la fluidización, proporcionando un flujo de aire ascendente desde la criba inferior del granulador y, a continuación, la solución aglutinante se rocía en dirección opuesta al lecho de polvo. Las gotas de líquido y las partículas sólidas se mezclan entre sí, lo que da lugar a la adhesión y a la posterior formación de gránulos (Zade et al, 2021).

### **3.6.2 Mezclado en seco/Compactación con rodillos**

Este método no necesita ningún líquido de granulación, los excipientes se trituran entre dos rodillos giratorios y luego se muelen en gránulos. Se utiliza para excipientes sensibles a la humedad y al calor, utilizando el principio de granulación en seco para que se produzca la unión entre las partículas; se toma la mezcla uniforme de polvos y posteriormente se comprime entre los rodillos giratorios que dan la cinta sólida de material compactado y posteriormente este material se muele en partículas de tamaño apropiado de gránulos (Zade et al, 2021).

### **3.6.3 Secado por aspersión**

Actualmente, esta es la tecnología más utilizada en el campo farmacéutico. Se trata de la formulación de polvo seco a partir de suspensión por rápida evaporación, produciendo polvos con tamaño de partícula y contenido de humedad específicos. Implica la transformación del excipiente en partículas secas mediante el secado por aspersión y la atomización del líquido en gotas finas. El secado por aspersión implica generalmente cinco pasos: Concentración de la materia prima, atomización, contacto gota-aire, secado de gotas y recolección (Bathia et al, 2022). La técnica transforma una materia prima en partículas secas mediante su pulverización en un medio de secado caliente. La unión partícula-partícula de los excipientes se lleva a cabo durante el proceso, el aumento de la superficie de las gotas y la alta temperatura provocan la formación de partículas de forma esférica con una mejor fluidez y una aplicación de compresión directa adecuada (Bin et al, 2019).

### **3.6.4 Granulador por aspersión de lecho fluido**

Esta técnica convierte una solución, pasta o suspensión que contiene agua o una masa fundida en un gránulo. El proceso de formación y secado de gránulos tiene lugar simultáneamente, al final el gránulo terminado está libre de polvo y es fácil de manejar (Bathia et al, 2022).

## **3.7 Métodos de fabricación de comprimidos**

### **3.7.1 Granulaciones**

Los métodos de granulación consisten en transformar partículas de polvos pequeños y secos en agregados individuales más grandes denominados gránulos. Los principales métodos de granulación se dividen en dos grandes rubros:

#### **Granulación seca**

En este método no se utiliza ninguna solución líquida para realizar la granulación. El producto se somete a altas presiones con el objetivo de compactarlo para, posteriormente, fragmentarlo y tamizarlo para conseguir el tamaño de gránulo deseado. Este método se aplica para principios activos que son sensibles a la humedad.

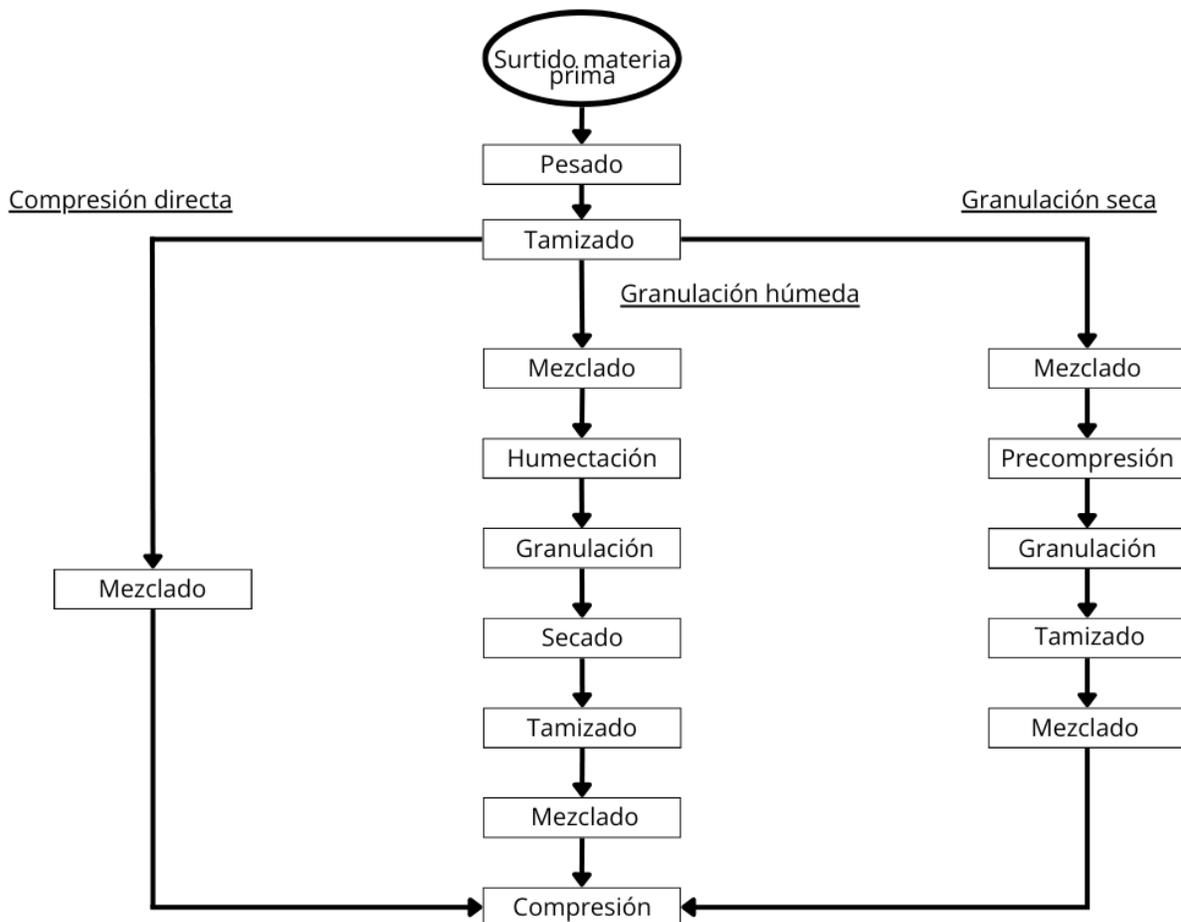
## **Granulación húmeda**

Es aquella en la que se utiliza una solución aglutinante para formar partículas cohesivas entre los polvos y mejorar sus propiedades. Dicha solución aglutinante debe tener un solvente que sea fácil de evaporar en los procesos de secado para retirar el exceso de humedad de la muestra. Una vez obtenidos los gránulos se someten a un tamiz para separar y obtener partículas con el tamaño deseado para su posterior aplicación. Los métodos de granulación para compresión consisten en métodos secuenciales para el aumento de tamaño de partícula, primero la formación del granulo y posterior la formación del comprimido (Taylor & Aulton, 2021). Las razones por las cuales se realiza un método de granulación de polvos previo a la etapa de compresión son las siguientes:

- Aumentar la densidad de los polvos y garantizar que el volumen de polvo requerido pueda llenarse en la matriz.
- Mejorar el flujo.
- Reducir la segregación mediante la mezcla de pequeñas partículas que posteriormente se adhieren entre sí.
- Mejorar la compactabilidad del polvo.
- Influir en el proceso de disolución de las partículas hidrofóbicas y poco solubles.

### **3.7.2 Compresión directa**

Con el avance de la tecnología, se han podido desarrollar nuevos excipientes que dadas sus características, permiten el proceso de compresión sin la necesidad de aumentar el tamaño de partícula del polvo. Esto permite un ahorro en costos, tiempo y documentación en comparación con los métodos de granulación ya que la cantidad de operaciones que se llevan a cabo son menores.



**Figura 4.** Etapas en el proceso de fabricación de comprimidos en función de su vía de manufactura (Adaptado de Lozano et al (2012). Manual de tecnología farmacéutica. Barcelona)

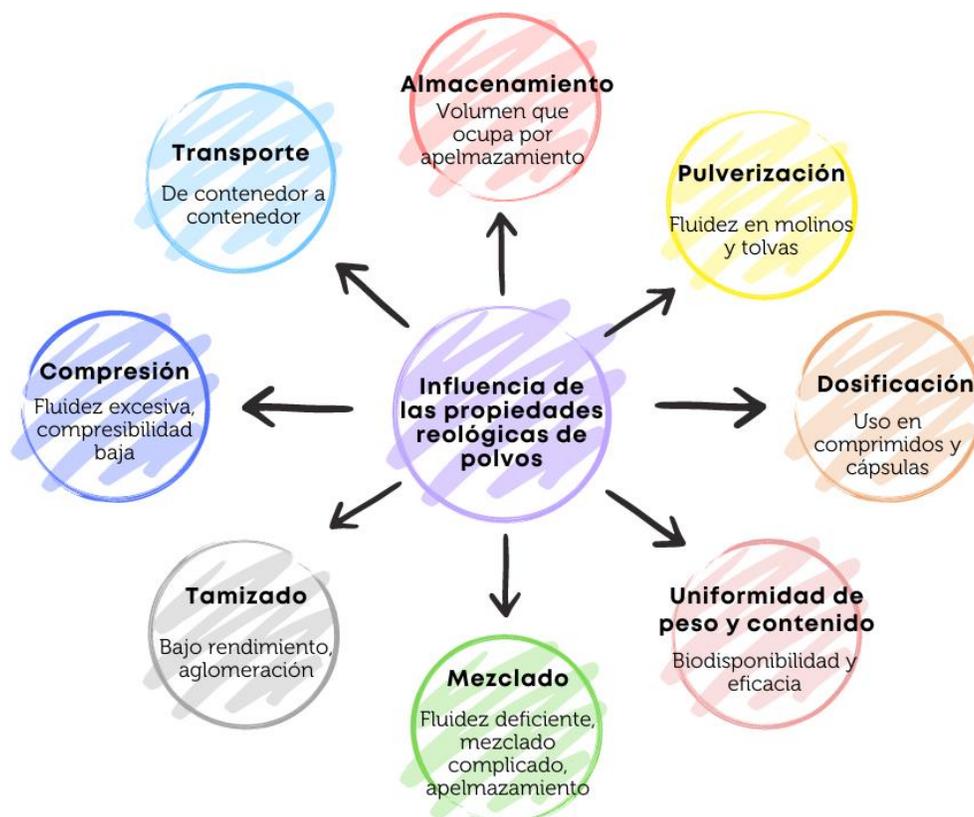
A pesar de las ventajas que proporciona el método de compresión directa, puede presentar algunos inconvenientes ya que, en este tipo de formulaciones, normalmente se requieren aglutinantes secos especialmente diseñados que suelen ser más caros que los tradicionales; también pueden requerir un mayor número de pruebas de calidad antes de su elaboración.

La compresión directa puede considerarse en dos casos comunes de formulación; en primer lugar, principios activos relativamente solubles que pueden procesarse como partículas gruesas (para garantizar una buena fluidez); en segundo lugar, aquellos que están presentes en unos pocos miligramos en cada comprimido (Taylor & Aulton, 2021).

### 3.8 Pruebas y evaluaciones en el desarrollo de comprimidos

#### 3.8.1 Reología de polvos

Previa la generación de un comprimido la mayoría de los excipientes se presenta como un polvo fino, es indispensable conocer las capacidades de flujo que poseen los materiales a usar para llevar a cabo una compresión. Conocer el flujo o el comportamiento reológico de los polvos es de gran importancia ya que permite plantear métodos más eficaces para obtener un producto final con buenas propiedades de calidad (Lozano et al, 2012). Determinar el flujo de una mezcla de polvos es un proceso complicado ya que son diversos los factores en la influencia de esta propiedad. La reología de los sólidos tiende a ser un proceso mucho más complicado que en los líquidos dadas las propiedades cohesivas y adhesivas de estos, por lo que las características de la superficie de las partículas como lo son tamaño, forma y rugosidad tienen gran influencia sobre el comportamiento del polvo (Taylor & Aulton, 2021).



**Figura 5.** Importancia de las propiedades reológicas de los polvos (Adaptado de Lozano et al (2012). Manual de tecnología farmacéutica. Barcelona)

Se debe tener en cuenta el flujo del polvo previa su implementación en el diseño de comprimidos, por esta razón es que se han desarrollado diferentes métodos y pruebas para evaluar la fluidez de los polvos.

### **Densidad aparente**

La densidad aparente ( $\rho_A$ ) es la relación entre la masa de una muestra de polvo y el volumen que ocupa en un espacio, incluyendo el aire atrapado que existe dentro de esta muestra.

### **Densidad compactada**

La densidad compactada ( $\rho_C$ ) consiste en la relación masa/volumen de una muestra posterior a someterla a consolidación con ayuda de un equipo, con la finalidad de eliminar cualquier espacio ocupado por aire atrapado. El valor de esta medición es mayor que el de  $\rho_A$ . Es importante señalar que  $\rho_A$  no es número definido comparado con  $\rho_C$ , sin embargo, la medición de ambos parámetros sirve como herramienta previa para determinar dos factores que ayudan a dar una aproximación sobre la fluidez de los polvos (Lozano et al, 2012)

### **Medidas de la compresibilidad de los polvos**

El índice de Hausner (IH) y el índice de compresibilidad (IC) son medidas de la capacidad de asentamiento de los polvos que se relacionan con el flujo de los mismos dadas las interacciones entre partículas; si un polvo fluye libremente los valores de las densidades serán más cercanos (FEUM, MGA1031, 2021).

$$IH = \frac{\rho_C}{\rho_A}$$

$$IC = \left( \frac{\rho_C - \rho_A}{\rho_C} \right) * 100$$

## Ángulo de reposo

El ángulo de reposo es el ángulo tridimensional constante (con respecto a la base horizontal) que asume una pila de material en forma de cono formada mediante diferentes métodos. El ángulo de reposo se ha utilizado en varias ramas de la ciencia para caracterizar las propiedades de flujo de los polvos; es una característica relacionada con la fricción entre partículas o la resistencia al movimiento entre partículas. Se informa que los resultados de la prueba dependen en gran medida del método utilizado. Las dificultades experimentales surgen como resultado de la segregación del material y la consolidación o aireación del polvo a medida que se forma el cono. A pesar de sus dificultades, el método sigue utilizándose en la industria farmacéutica (*USP, General Chapter 1174*, 2022).

## Distribución de tamaño de partícula

El tamaño de partícula en polvos farmacéuticos tiene gran influencia sobre el proceso de desarrollo dado que puede intervenir en los siguientes parámetros:

- Propiedades biofarmacéuticas.
- Proceso de mezclado.
- Función de los excipientes.
- Estabilidad de las formas farmacéuticas.

Caracterizar el tamaño de una sola partícula para definir el tamaño total de una muestra de polvo no es posible dado que las partículas no siempre tienen el mismo tamaño, debido a que estos atributos son dependientes de la masa y el volumen de cada muestra. Tal es la razón por la cual se realizan análisis estadísticos que otorgan información sobre intervalos que presenta un polvo farmacéutico y el porcentaje en el que está presente (Lozano et al, 2012). De acuerdo con *The United States Pharmacopeia (USP, General Chapter 811*, 2022) los polvos pueden clasificarse de acuerdo a su tamaño

**Tabla 2.** Clasificación de polvos

Clasificación	Tamaño (µm)
Polvo grueso	>355
Polvo moderadamente fino	180-355
Polvo fino	125-180
Polvo muy fino	≤125

### 3.8.2 Características de los comprimidos

Existen diversas pruebas que se efectúan a los comprimidos para asegurar un estándar de calidad óptimo, por ello, es necesaria la realización de una serie de ensayos antes de ser comercializados para consumo, tanto a lo largo del proceso de fabricación como sobre producto terminado. De acuerdo con la USP, existe un método de estudio para determinar la capacidad de los materiales para ser llevados a compresión, los cuales se presentan a continuación.

#### Resistencia a la ruptura

El análisis de la resistencia a la ruptura implica la aplicación de una carga sobre el comprimido y la determinación de la fuerza necesaria para fracturar o romper la muestra a lo largo de su diámetro u otro eje (Lozano et al, 2012). En este ensayo de compresión, la tableta se coloca en una platina (una placa metálica plana) y la carga se aplica a lo largo de su diámetro mediante una platina móvil. El comprimido falla idealmente a lo largo de su diámetro en una sola fractura dando lugar a dos trozos de tamaño similar y se registra la fuerza de fractura, la cual depende de las dimensiones del comprimido. El término dureza también se utiliza en la literatura para denotar la fuerza de fallo, lo que en este contexto es incorrecto ya que la dureza es una propiedad de deformación de un sólido (Taylor & Aulton, 2021).

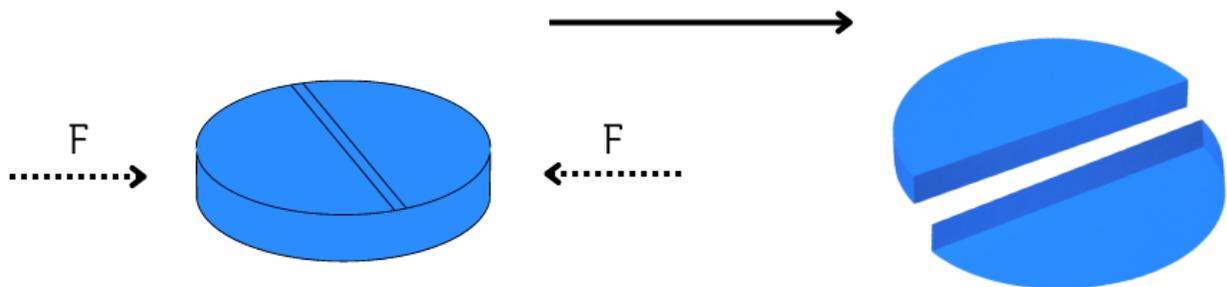


Figura 6. Esquematización del método de resistencia a la ruptura

### **Presión de compactación**

La fuerza de compactación es la fuerza aplicada al lecho de polvo. La presión de compactación se calcula a partir de la fuerza de compactación para tener en cuenta las dimensiones de la tableta. El área aplicada para una tableta cilíndrica es el área de un círculo calculado a partir del radio de una cara de la tableta.

$$\text{Presión de compactación} = \frac{\text{Fuerza de compactación}}{\text{Área}}$$

### **Fracción sólida**

La fracción sólida del comprimido cuantifica la parte sólida del mismo, es decir, no porosa. Se calcula a partir de la densidad aparente de un comprimido dividida por la densidad real del material. Es la inversa de la porosidad (Fracción sólida = 1 - porosidad).

$$\text{Fracción sólida} = \frac{\text{Densidad de la tableta}}{\text{Densidad real del material}}$$

### **Resistencia a la tracción**

La resistencia a la tracción de los comprimidos es la fuerza necesaria para provocar su fractura. La resistencia a la fractura o tensión de fractura por tracción se calcula a partir de la resistencia a la rotura para tener en cuenta las dimensiones del comprimido. Se calcula basándose en las pruebas de compresión diametral de la siguiente manera:

$$\text{Resistencia a la tracción} = \frac{2(\text{Resistencia a la ruptura})}{\pi(\text{Diámetro})(\text{Grosor})}$$

Dicha fórmula es específica para aquellas tabletas que tienen forma cilíndrica.

### **Compactabilidad**

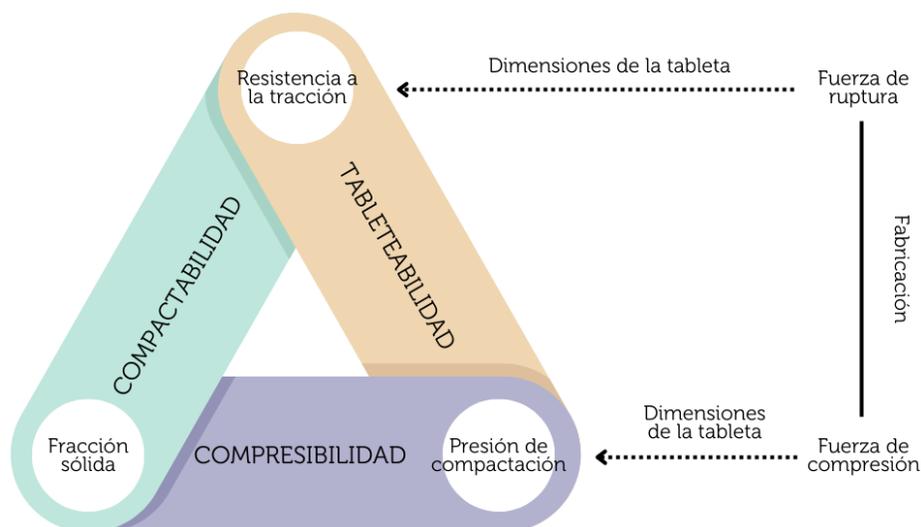
La relación entre la resistencia a la tracción de la tableta y la fracción sólida (o porosidad) se denomina compactabilidad. Normalmente, la resistencia a la tracción aumenta exponencialmente a medida que aumenta la fracción sólida. Como caso contrario, una fracción sólida baja debilita un comprimido, pero una compactación excesiva a fracciones sólidas muy altas introduce defectos en el comprimido, reduciendo su resistencia (*USP, General Chapter 1062, 2022*).

## Compresibilidad

Es la capacidad de un polvo de reducir su volumen conforme se aumenta la presión de compactación, el perfil de compresibilidad muestra cómo cambia la fracción sólida de los comprimidos al aumentar la presión de compactación. La fracción sólida de un comprimido es la inversa de su porosidad, por lo que un comprimido con una fracción sólida alta tendrá una porosidad baja; los valores altos de la fracción sólida se asocian a una disolución lenta del comprimido (*USP, General Chapter 1062, 2022*).

## Tabletabilidad

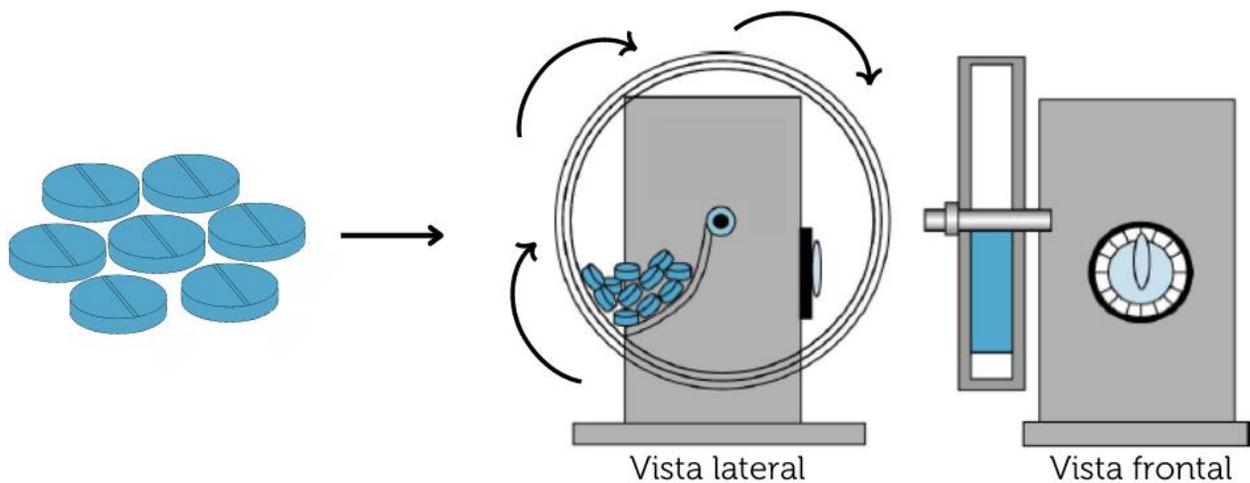
La relación entre la resistencia a la tracción y la presión de compresión se denomina tabletabilidad. Para producir comprimidos robustos deben tener una resistencia a la fractura suficiente, esta suele aumentar inicialmente con el aumento de la presión de compactación, luego puede seguir aumentando y nivelarse gradualmente o disminuir a presiones más altas. La disminución de la resistencia de los comprimidos con el aumento de la presión se denomina sobrecompactación y es el resultado de los defectos de los comprimidos que se producen a mayores presiones de compresión. Esto suele provocar graves problemas de fabricación, ya que se tiende a aumentar la presión de compactación cuando no se alcanza la dureza deseada del comprimido. Por esta razón, es esencial caracterizar la tabletabilidad de una formulación para evitar problemas de fabricación (*USP, General Chapter 1062, 2022*).



**Figura 7.** Relaciones entre los parámetros de tableteo para el análisis de los datos de compresión (Adaptado de *United States Pharmacopeia. General Chapter, (1062)*)

## Friabilidad

Esta prueba permite determinar la resistencia a la abrasión que puede tener un comprimido. Se determina mediante un porcentaje y el valor de este mismo debe de ser menor para mantener la integridad del producto, así como asegurar que conservarán las mismas condiciones desde su salida de manufactura hasta consumo del usuario (Lozano et al, 2012). En la figura 8 se muestra una imagen del equipo determinado friabilizador, donde se somete a una cantidad de comprimidos a revoluciones por minuto (RMP) en un determinado tiempo; por último, se calcula la pérdida de masa posterior a someterlo a dicho equipo.

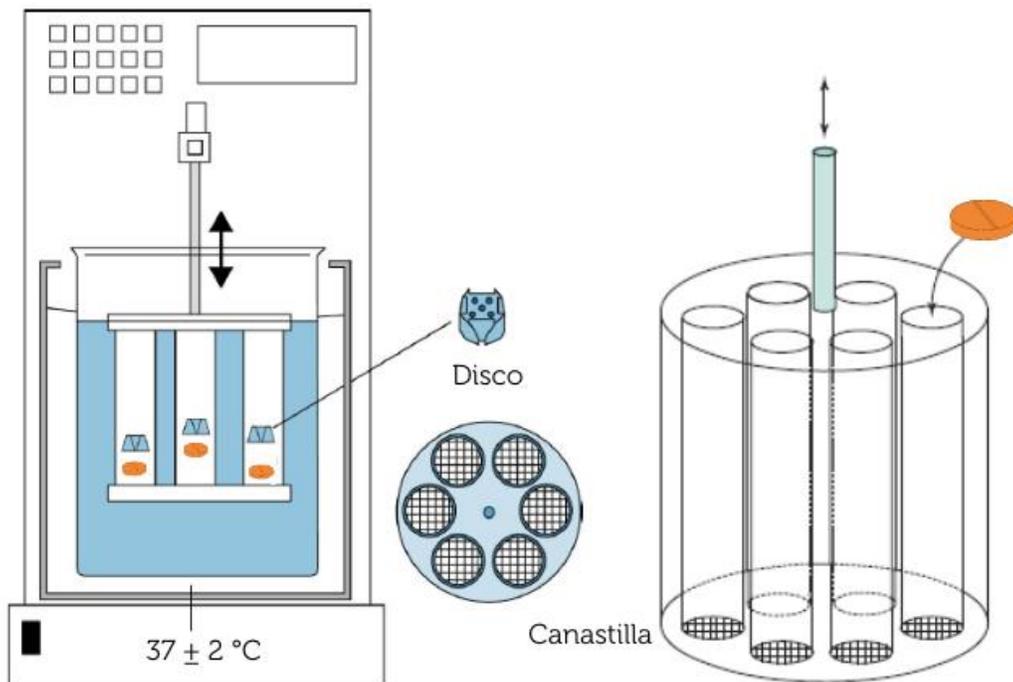


**Figura 8.** Friabilizador de comprimidos (Adaptado de Lozano et al (2012). Manual de tecnología farmacéutica. Barcelona)

## Tiempo de desintegración

Para que el principio activo pueda absorberse adecuadamente debe pasar por un proceso de desintegración en partículas más pequeñas para su libre acceso al organismo. De acuerdo con Aulton (Taylor & Aulton, 2021) la prueba de desintegración permite evaluar las variables involucradas en el proceso de formulación y fabricación de comprimidos en términos de las propiedades biofarmacéuticas, sin embargo, esta prueba no correlaciona un comportamiento *in vivo* o parámetros de liberación/absorción del principio activo.

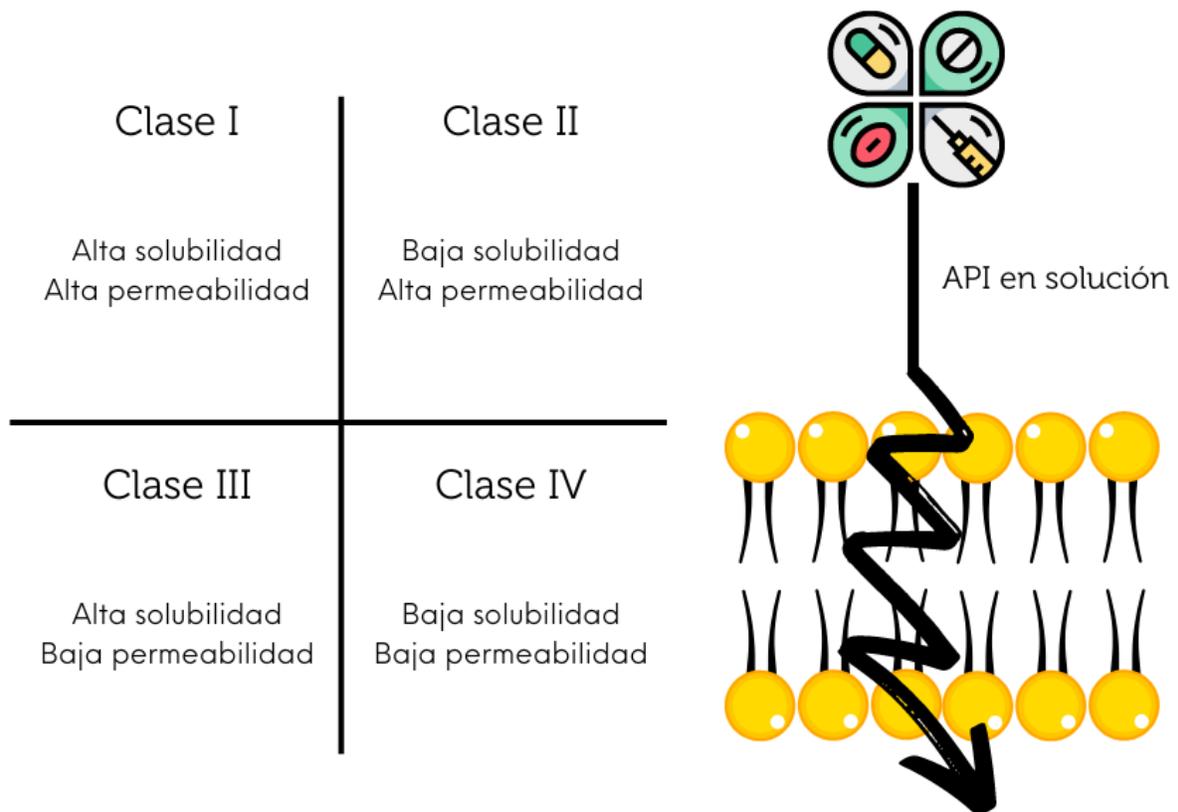
Los equipos de desintegración permiten evaluar los comprimidos sometidos en un medio acuoso a  $37 \pm 2$  °C en frecuencia de subida y bajada, evaluando el tiempo en el que no quedan remanentes del comprimido (exceptuando aquellos que puedan tener un tipo de recubrimiento) dentro del equipo y este debe cumplir con las especificaciones de acuerdo con el producto; usualmente se añaden discos sobre el comprimido con la finalidad de que este se mantenga en todo momento dentro del medio.



**Figura 9.** Desintegrador de comprimidos (Adaptado de Lozano et al (2012). Manual de tecnología farmacéutica. Barcelona; Taylor, K. & Aulton, M. E. (2021). Aulton's Pharmaceutics E-Book: The Design and Manufacture of Medicines)

## Disolución

Es un proceso por el cual una sustancia sólida se dispersa en un disolvente por unidad de tiempo para formar una solución. En el caso de sustancias sólidas son disueltas en un medio líquido, el sólido (sólido) es dispersado en la sustancia líquida dando lugar a una solución de carácter homogéneo. En el caso de las formas farmacéuticas sólidas, existen dos tipos de disolución: la intrínseca, que es la disolución del API puro cuando determinadas condiciones físico-químicas del medio son constantes, o bien, la aparente, que se refiere a la solubilidad de un API que está constituido en una forma farmacéutica. La disolución juega un papel importante al elaborar comprimidos ya que un API sólo puede ser absorbido en la membrana cuando esté se encuentra disuelto. Gordon Amidon realizó un sistema de clasificación biofarmacéutica para los API que está basado en la solubilidad y la permeabilidad a las mucosas membranas que posee, permitiendo dar una idea del proceso que se llevará a cabo cuando dicho API se lleve a algún tipo de forma farmacéutica.



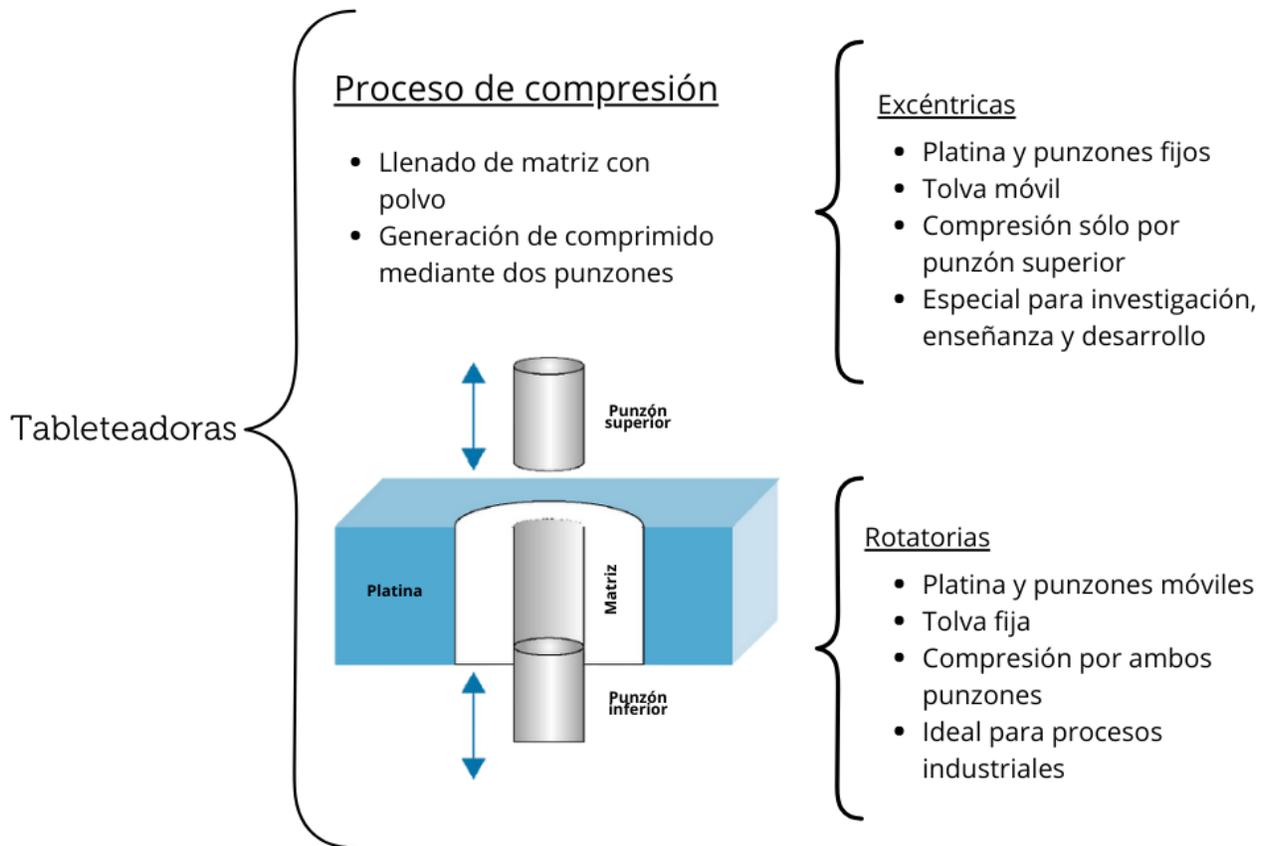
**Figura 10.** Clasificación biofarmacéutica

## **Perfil de disolución**

El perfil de disolución ha funcionado como prueba de calidad a producto terminado, es una determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas. Los perfiles de disolución son de gran utilidad ya que dan soporte al desarrollo de la formulación, teniendo en cuenta las propiedades del API y la forma farmacéutica, así como evaluar la calidad entre cada lote de producto terminado, o bien, demostrar la bioequivalencia de un producto de carácter genérico (Lozano et al, 2012). Se realizan perfiles de disolución ya que las pruebas de desintegración de comprimidos no son un buen indicador de la biodisponibilidad de un API dado que no siempre se llega a la disolución completa; es por ello que las diferentes farmacopeas existentes plantearon un método para evaluar cada disolución teniendo en cuenta los medios de disolución que puedan simular de mejor manera la fisiología del tracto gastrointestinal (Taylor & Aulton, 2021).

### 3.9 Tableteadoras

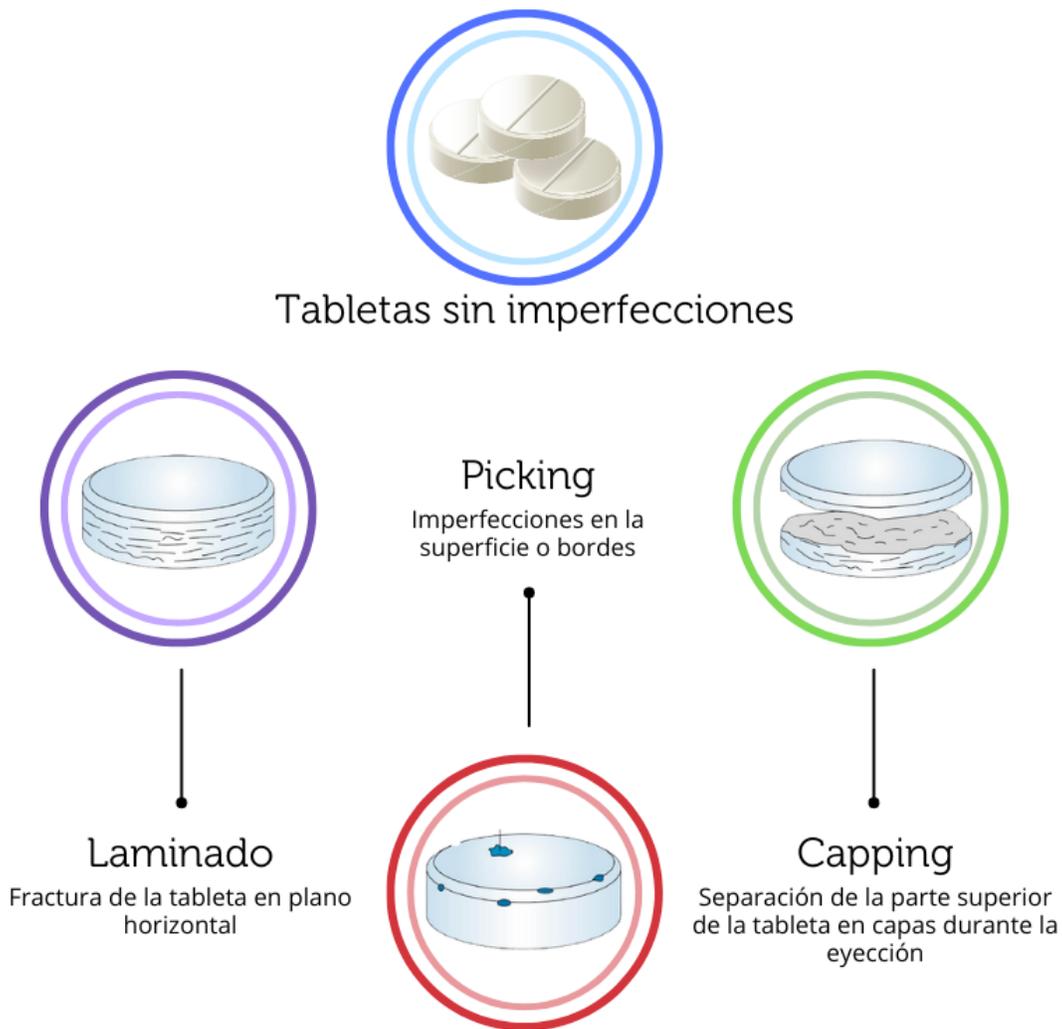
De manera general, las máquinas para comprimir (tableteadoras) tienen un mecanismo en donde se llena una matriz con polvo y se lleva a cabo la compresión gracias a dos punzones. Existen dos tipos de tableteadoras que presentan diferencias en su estructura, sin embargo el proceso de compresión mantiene el mismo fundamento (Lozano et al, 2012).



**Figura 11.** Proceso de compresión en tableteadoras y sus diferencias comprimidos (Adaptado de Lozano et al (2012). Manual de tecnología farmacéutica. Barcelona)

### 3.9.1 Defectos en los comprimidos

Durante la elaboración de comprimidos pueden surgir diversos problemas que afectan la calidad de estos mismos, que son dependientes de las condiciones en las que se fabrican, así como de la capacidad de los excipientes para resistir dichas condiciones. Un comprimido de buena calidad es aquel que no presenta desperfectos sobre su superficie o en los bordes y un brillo que representa una buena lubricación y adecuada resistencia a la ruptura. Sin embargo, durante el proceso se pueden presentar diversos desperfectos que se explican en la figura 12:



**Figura 12.** Posibles defectos en la elaboración de comprimidos (Adaptado de Lozano et al (2012). Manual de tecnología farmacéutica. Barcelona)

Las razones de los desperfectos en la elaboración de comprimidos pueden estar asociados a proceso (aire atrapado en el polvo, excesiva fuerza de compactación, daño de los componentes de la tableteadora) o a la formulación (insuficiencia de enlaces de compactación, alto contenido de humedad, insuficiente lubricación). Los principales problemas que se presentan en la fabricación de comprimidos, así como sus causas son descritos por los autores de la siguiente manera (Rana et al, 2013; Begum et al, 2018):

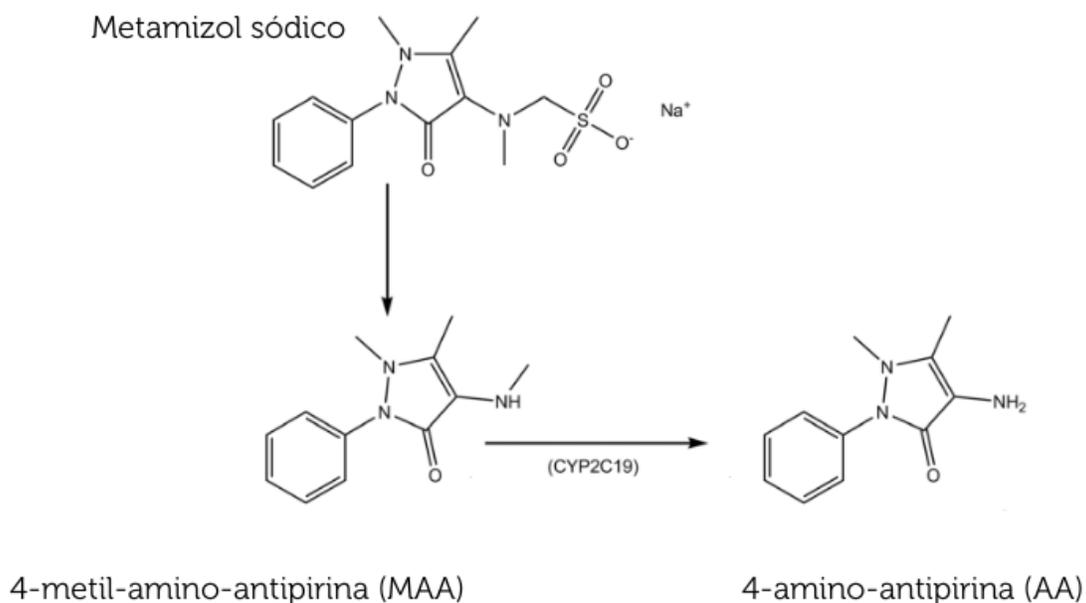
**Tabla 3.** Causas de los problemas en la fabricación de comprimidos

<b>Problema</b>	<b>Causas</b>
<b>Picking</b>	Erosión en las superficies de la tableta causadas por: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exceso de aglutinante</li> <li>• Bordes rugosos de punzones</li> <li>• Exceso de humedad</li> </ul>
<b>Capping</b>	Segmento superior o inferior de la tableta se separa horizontalmente durante la expulsión de la prensa de tabletas, o durante la manipulación posterior que puede ser originado por: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gran cantidad de finos</li> <li>• Bajo contenido de humedad</li> <li>• Bajo contenido de aglutinante</li> <li>• Lubricante inadecuado</li> <li>• Punzones cóncavos profundos</li> <li>• Alta velocidad de producción</li> </ul>
<b>Laminado</b>	Separación del comprimido en dos o más capas horizontales provocadas por: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lubricante hidrófobo</li> <li>• Relajación rápida de las regiones del comprimido al ser expulsado</li> <li>• Descompresión rápida</li> </ul>

### 3.10 Materias primas empleadas

#### 3.10.1 Metamizol sódico

El metamizol sódico (MS) es un derivado de la pirazolona, es un potente analgésico y antipirético con propiedades espasmolíticas. Tiene débiles propiedades antiinflamatorias o antitrombóticas y no sigue el mismo mecanismo de acción que los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) convencionales; no obstante, el mecanismo de acción del MS no se conoce del todo. Sus metabolitos activos, la 4-metil-amino-antipirina (MAA) y la 4-amino-antipirina (AA), inhiben la hiperalgesia inducida por la prostaglandina E2 (PGE2). Se ha sugerido que el efecto antihiperalgésico de la MAA está mediado por la activación del monofosfato de guanosina 3',5'-cíclico (GMPc) y la apertura del canal de potasio sensible al adenosín trifosfato (ATP), mientras que los efectos de la AA están asociados a la activación del receptor cannabinoide tipo 1 (CB1). El MS está clasificado en algunas fuentes como un AINE débil; sin embargo, las pruebas sugieren que sus efectos analgésicos no dependen de sus propiedades antiinflamatorias. Aunque la inhibición de la ciclooxigenasa (COX) puede desempeñar un papel en los efectos del metamizol sobre el sistema nervioso central, los informes sugieren que el metamizol inhibe la COX-3 con mayor afinidad que la COX-1 o la COX-2. (Ziesenitz et al, 2019)



**Figura 13.** Estructura química del Metamizol sódico y sus metabolitos activos (Adaptado de Ziesenitz et al. Dose evaluation of intravenous metamizole (dipyrone) in infants and children: a prospective population pharmacokinetic study.)

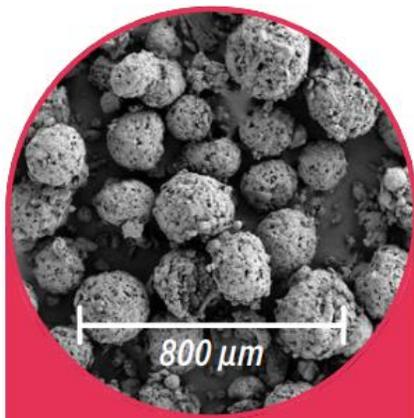
El metamizol sódico es un polvo con bajas propiedades de flujo y de compresión, por lo que en la mayoría de los procesos se opta por una granulación para dar lugar a una tableta. Las propiedades fisicoquímicas del activo se presentan en la siguiente tabla (EuroAPI, 2022):

**Tabla 4.** Propiedades fisicoquímicas de metamizol sódico

Apariencia	Polvo blanco cristalino
Olor	Sin olor
Umbral de olor	Sin olor
pH	6.5-8 (200 g/L a 20 °C)
Punto de inflamación	180 °C
Solubilidad	500 g/L a 20 °C en agua
Temperatura de descomposición	180 °C
Peso molecular	351.36 g/mol

### 3.10.2 CombiLac®

CombiLac® (CL) es un excipiente co-procesado hecho de un 70 % de alfa-lactosa monohidrato ( $\alpha$ -L), 20 % de celulosa microcristalina (MCC) y 10 % de almidón de maíz nativo (AM), teniendo



**Figura 14.** Estructura microscópica CombiLac® (Recuperado de Meggle en <https://www.meggle-pharma.com/>, 2022)

en un solo producto las funcionalidades de diluyente, aglutinante y desintegrante. Es un triple co-procesado donde sus componentes están integrados en una estructura uniparticular que está diseñado para compresión directa y puede utilizarse en desarrollo de formulaciones por medio de granulación vía seca. En comparación con mezclas físicas de componentes individuales, optimiza las propiedades de compactación, así como la fluidez para mayores niveles de producción y

disminución de variaciones de peso (Meggle, 2022).

### **3.10.3 Lactosa monohidratada**

La lactosa es el principal azúcar de la leche, es un disacárido compuesto por una unidad de D-galactosa y D-glucosa unidas a través de un enlace  $\beta$ -1,4-glucosídico. La lactosa (4-O- $\beta$ -D-galactopiranosil-D-glucopiranososa,  $C_{12}H_{22}O_{11}$ ) se utiliza como excipiente en la industria farmacéutica siendo uno de los más comunes de todos los excipientes, presente en 60%-70% de las formulaciones de dosis sólidas orales registradas. Las formas más utilizadas son la  $\alpha$ -lactosa monohidrato cristalina ( $\alpha$ -L) y la lactosa anhidra cristalina, que consiste principalmente en  $\beta$ -lactosa (Carpin et al, 2016).

$\alpha$ -L es la forma más común y estable de lactosa en condiciones normales de temperatura y humedad, su estructura cristalina incluye una molécula de agua de cristalización por cada molécula de lactosa. Esta molécula de agua es crucial para la estructura y estabilización de la red cristalina, ya que une los oxígenos de cuatro moléculas de lactosa. Tras procesos de molienda y tamizado se utiliza como excipiente básico en muchas formas farmacéuticas sólidas orales y en formulaciones para inhalación; el procesamiento posterior de  $\alpha$ -L mediante secado por aspersión, aglomeración y secado con rodillo produce materiales que poseen una funcionalidad mejorada en parámetros específicos como el flujo de polvo y la capacidad de formación de tabletas (Hebbink & Dickhoff, 2019). La compactabilidad por fractura del  $\alpha$ -L es dependiente del área superficial del polvo antes de la compactación y de la fragmentación durante el proceso de compactación. La capacidad de unión aumenta de manera proporcional con respecto al área superficial del polvo, por lo que cuanto más pequeñas sean las partículas de lactosa, habrá una mejora en la compactabilidad.

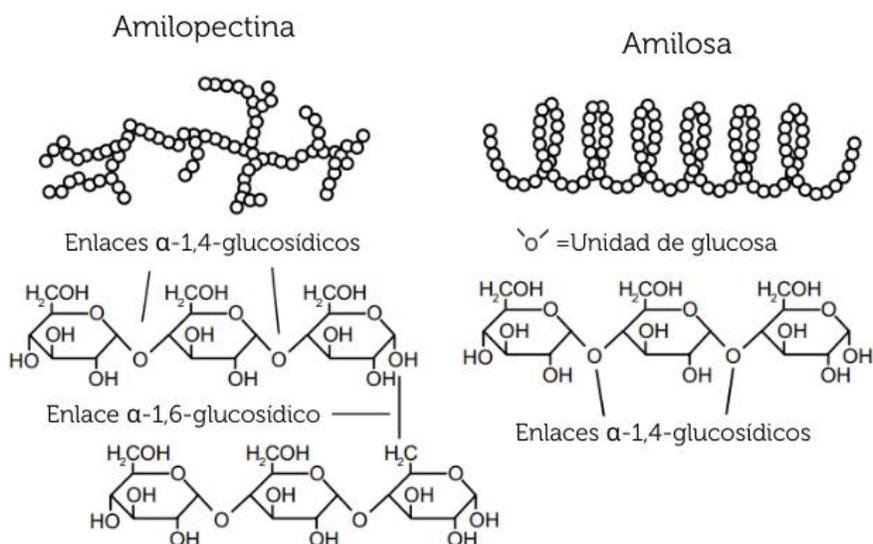
### **3.10.4 Celulosa microcristalina**

La MCC es una celulosa purificada y parcialmente despolimerizada hecha de unidades de glucosa conectadas por enlaces glucosídicos  $\beta$ -1,4 que generalmente se obtiene del proceso de hidrólisis de regiones amorfas de celulosa nativa de algodón y madera, con ácidos minerales. MCC ahora se usa ampliamente en formulaciones de tabletas como diluyente y aglutinante seco, se caracteriza por una buena compresibilidad y compactibilidad (Mužíková et al, 2017). MCC ha sido ampliamente aceptada como diluyente y aglutinante en la formulación de tabletas con una excelente capacidad de dilución y propiedades aglutinantes, y tiene efectos significativos en la calidad de las

tabletas, especialmente para las tabletas producidas por métodos de compresión directa. Las partículas de MCC sufren deformación plástica al ser comprimidas, atribuidas a las dislocaciones por el movimiento de su red cristalina, permitiendo las uniones estrechas de moléculas de celulosa adyacentes, lo que da como resultado la generación de más enlaces de hidrógeno; mientras tanto, provoca la maximización del área de unión, logrando así una alta resistencia mecánica. MCC es un diluyente y aglutinante seco ideal para principios activos con poca compresibilidad y compactibilidad para facilitar la formación de tabletas y, por lo tanto, lograr la calidad de tableta deseable (Zhao et al, 2022).

### 3.10.5 Almidón de maíz

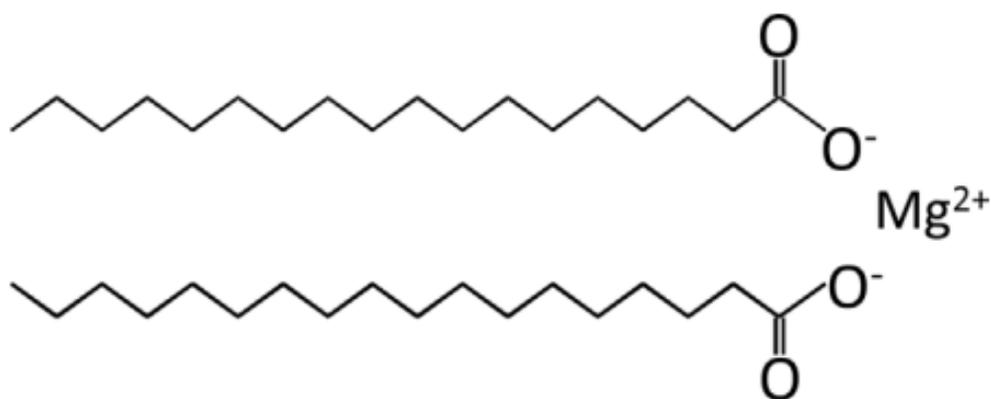
AM es un carbohidrato que se almacena como fuente de energía en las plantas superiores. Es un polisacárido semicristalino que consta de dos moléculas de amilosa y amilopeptina unidas entre sí por enlaces glucosídicos. Las proporciones de estos polímeros varían según la fuente vegetal y su organización física en la estructura del grano, otorgándole propiedades fisicoquímicas y funcionales únicas. AM es un polvo fino, blanco e inodoro con un sabor suave característico, insoluble en agua fría y en alcohol; es un excipiente utilizado principalmente en formas sólidas de dosificación oral, donde puede utilizarse en concentraciones variables como aglutinante, diluyente y desintegrante (Pulupa, 2017; Willfahrt et al, 2019).



**Figura 15.** Estructura química del almidón de maíz (Adaptado de Willfahrt, A. et al (2019). Printable acid-modified cornstarch as non-toxic, disposable hydrogel-polymer electrolyte in supercapacitors)

### 3.10.6 Estearato de magnesio

El estearato de magnesio (MgSt) con fórmula química  $Mg(C_{18}H_{35}O_2)_2$  es un polvo cohesivo de color blanco, utilizado habitualmente como lubricante en formulaciones de comprimidos y cápsulas para reducir la fricción, en menor medida como deslizante y antiadherente (en este último caso, también se utiliza en formulaciones de inhaladores de polvo seco). Es posiblemente el lubricante más utilizado para el tableteado farmacéutico ya que es relativamente barato, proporciona una alta lubricación, tiene un punto de fusión alto y es químicamente estable (Goh et al, 2021).



**Figura 16.** Estructura química del MgSt (Recuperado de Hobbs, C. A. et al (2017). Magnesium stearate, a widely used food additive, exhibits a lack of in vitro and in vivo genotoxic potential)

#### **IV. Planteamiento del problema**

Los recientes desarrollos en el campo de los excipientes, los avances en la maquinaria de fabricación de alta velocidad y las novedosas técnicas de co-procesamiento han impulsado aún más el crecimiento en el campo de la optimización de excipientes. Por otra parte, también es necesario compensar las malas propiedades reológicas y la baja solubilidad acuosa de los ingredientes activos, se requieren excipientes más avanzados para mejorar la funcionalidad de los principios activos y prepararlos para la compresión directa. Es por eso que se plantea este trabajo con la finalidad de observar el alcance de un excipiente co-procesado a base de  $\alpha$ -lactosa monohidrato, celulosa microcristalina y almidón de maíz respecto a la formulación de polvos y comprimidos farmacéuticos, así como la comparación contra una mezcla física de sus componentes, permitiendo medir sus propiedades técnicas y de funcionalidad con la finalidad de determinar áreas de oportunidad para procesos de compresión directa en la industria farmacéutica.

## **V. Objetivos**

### **5.1 Objetivo general**

Caracterizar la funcionalidad de un excipiente co-procesado a base de lactosa mediante pruebas reológicas y de desempeño aplicado a elaboración de comprimidos utilizando un principio activo con bajas propiedades de flujo y compactabilidad, realizando una comparación con la mezcla física de sus componentes.

### **5.2 Objetivos particulares**

- Elaborar un diseño de mezclas con el excipiente co-procesado para determinar la dosis de principio activo máxima.
- Realizar pruebas reológicas a mezclas con excipiente co-procesado y mezclas con los componentes individuales del co-procesado, evaluando sus parámetros reológicos en función del flujo de polvos.
- Determinar las propiedades físicas de comprimidos elaborados con el excipiente co-procesado y de comprimidos elaborados con la mezcla física de sus componentes, para establecer el alcance de dichos polvos en la implementación de procesos de compresión.
- Evaluar el efecto de la fuerza de compresión en comprimidos elaborados con excipiente co-procesado y comprimidos elaborados con la mezcla física de sus componentes.

## **VI. Hipótesis**

El co-procesado proporcionará una mejora en las pruebas fisicoquímicas que se realizan a polvos, así como comprimidos farmacéuticos en comparación con la mezcla física de sus componentes.

## **VII. Metodología experimental**

### **7.1 Materia prima**

**Tabla 5.** Materias primas empleadas

<b>Fabricante</b>	<b>Producto</b>	<b>Lote</b>
Sanofi EuroAPI	Metamizol sódico	H0042
MEGGLE GmbH & Co. KG	CombiLac®	L100064521
MEGGLE GmbH & Co. KG	Tabletose® 100	L104290920
JRS PHARMA GmbH & Co. KG	VIVAPUR® 200	56200210304
-	Almidón de maíz nativo	3EA028
Peter Greven GmbH & Co. KG	Estearato de Magnesio	C908704

### **7.2 Materiales**

- Mezclador de doble cono
- Espátula acanalada
- Cucharón
- Tamiz malla 20
- Probeta de 100 mL
- Embudo para sólidos
- Vasos de precipitados de plástico de 5, 50, 100 y 250 mL
- Soporte universal
- Anillo metálico
- Pinzas
- Brocha
- Vernier digital
- Matraz volumétrico de 10, 100, 1000, y 5000 mL
- Pipeta volumétrica
- Jeringas con acrodisco
- Vasos para disolutor de 1 L
- Tubos de ensayo de 10 mL
- Celdas para espectrofotómetro
- Matraz kitasato

### **7.3 Equipos**

- Determinador de densidad compacta ERWEKA
- Motor ERWEKA AR403
- Balanza analítica KERN modelo FKB8K0.1A
- Balanza analítica OERTLING
- Prensa hidráulica CARVER 4350
- Medidor de dureza ERWEKA
- Tableteadora PICCOLA
- Fragilizadora TEMSA
- Desintegrador MAYASA DMT38-1
- Balanza analítica SARTORIUS
- Disolutor AGILENT 708-DS
- Espectrofotómetro Shimadzu UV-1601
- Mastersizer Malvern 2000 con módulo de dispersión vía seca Scirocco 2000

## 7.4 Metodología

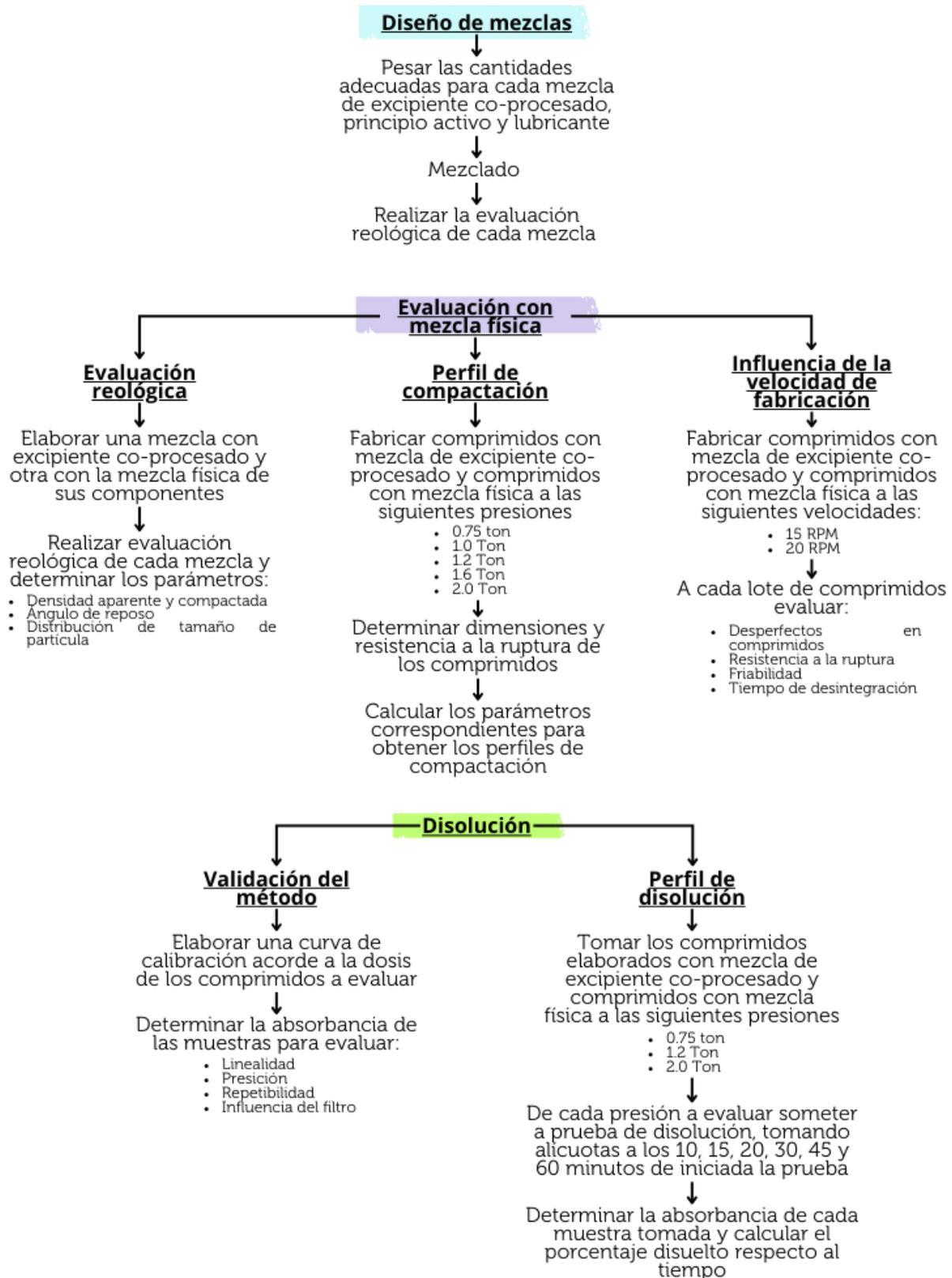


Figura 17. Resumen de la metodología experimental

#### 7.4.1 Diseño de mezclas

Al evaluar el desempeño que puede tener un excipiente co-procesado, es necesario identificar la cantidad de principio activo que puede tolerar el excipiente; es por ello que se planteó un diseño de mezclas evaluando el excipiente co-procesado con diferentes cantidades de principio activo.

**Tabla 6.** Diseño de mezclas a evaluar

Porcentaje	Componentes
10%	10% MS + 89.5% CL + 0.5% MgSt
20%	20% MS + 79.5% CL + 0.5% MgSt
25%	25% MS + 74.5% CL + 0.5% MgSt
30%	30% MS + 69.5% CL + 0.5% MgSt
35%	35% MS + 64.5% CL + 0.5% MgSt
40%	40% MS + 59.5% CL + 0.5% MgSt

#### Mezclas CombiLac® con API

Se pesaron las cantidades necesarias de MS, CL y MgSt de acuerdo con la mezcla a elaborar en una balanza analítica KERN modelo FKB8K0.1A. Una vez pesada la cantidad de MS pasó por un tamiz malla 20, después se mezcló en un doble cono (con apoyo de un Motor ERWEKA AR403) junto con la cantidad correspondiente de CL y se mezcló por 5 minutos a 20 RPM. Posterior a eso se añadió la cantidad correspondiente de MgSt mezclando por dos minutos más. Se recibió la mezcla de polvos en una bolsa previamente tarada para determinar el rendimiento y se almacenó hasta su uso.

#### Evaluación reológica

Se pesaron tres probetas de 100 mL y se colocó la cantidad de mezcla de polvos según correspondiera para llenar aproximadamente entre 60 y 70 mL de cada probeta. Se pesaron las probetas con la mezcla de polvos, posterior a ello se colocaron en un determinador de densidad compacta ERWEKA. Se realizaron mediciones de volumen a 0, 50, 100, 200, 300, 500, 750, 1000 y 1250 asentamientos.

## **Ángulo de reposo**

Se colocó un anillo metálico en un soporte universal con un embudo para sólidos y se ajustó a una altura tal que el punto de salida del embudo quedara a 12.5 cm de distancia de la superficie plana. Se pesaron 50 g de mezcla de polvos y se dejó caer libremente por el embudo para formar un montículo sobre la superficie; de dicho montículo se midió el diámetro y la altura formada para la determinación del ángulo de reposo.

### **7.4.2 Evaluación CombiLac® contra mezcla física**

Posterior al diseño de mezclas, se decidió utilizar 40% de carga de MS para las pruebas contra la mezcla física. Para ello, se realizaron dos mezclas con las proporciones y procedimiento de la mezcla 40 del diseño de mezclas, una utilizando excipiente co-procesado y otra utilizando la mezcla física del co-procesado.

### **Evaluación reológica**

Se realizó la respectiva evaluación reológica de ambas mezclas siguiendo el mismo método presentado en el apartado de diseño de mezclas.

### **Distribución de tamaño de partícula**

Para el análisis de tamaño de partícula se empleó en equipo Mastersizer Malvern 2000 con módulo de dispersión vía seca Scirocco 2000, ajustado a 2.5 bar de presión con 40% de alimentación. Se colocó la muestra necesaria en la platina del módulo de dispersión vía seca y se realizó la lectura con 1 segundo de análisis y un valor de 1.5 de índice de refracción en intervalo de 0.2 a 2000  $\mu\text{m}$ .

### **7.4.3 Perfiles de compactación**

Se realizaron comprimidos a diferentes niveles de presión de la mezcla con excipiente co-procesado, así como de la mezcla física para evaluar las diferencias en la compresión.

### **Elaboración de comprimidos**

Se pesaron individualmente  $700 \pm 7$  mg de polvo en una balanza analítica OERTLING; el proceso de compresión se realizó en una prensa hidráulica CARVER 4350 con un punzón de 13 mm de diámetro. Se realizaron comprimidos con mezcla de excipiente co-procesado y comprimidos con mezcla física a cinco diferentes niveles de presión.

Para cada una de las mezclas por cada nivel de presión se evaluaron 20 comprimidos respecto a la variación de masa, dimensiones y resistencia a la ruptura con la finalidad de poder crear los gráficos correspondientes a compactabilidad, compresibilidad y tableteabilidad. Dado que los comprimidos obtenidos fueron de cara plana, se utilizó la ecuación de Fell-Newton para determinar la fuerza tensil mencionada en el capítulo 1217 *TABLET BREAKING FORCE*, descrito en *The United States Pharmacopeia (USP)*

$$\sigma_x = \frac{2F}{\pi DH}$$

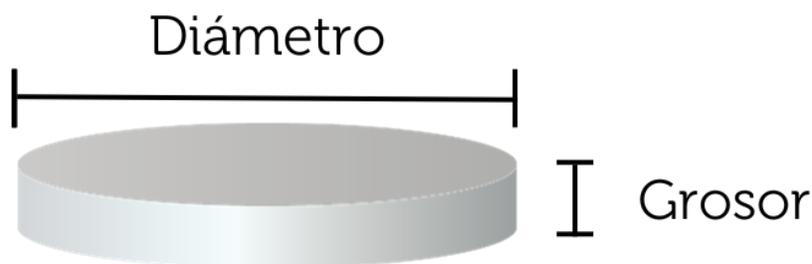
Donde  $\sigma_x$  es la fuerza tensil, F corresponde a la resistencia la ruptura del comprimido, D es el diámetro del comprimido y H el grosor del comprimido.

**Tabla 7.** Niveles de presión evaluados y sus equivalencias

Evaluación	Presión aplicada en Toneladas	Presión aplicada en MPa
1	0.75	55.41
2	1.0	73.88
3	1.2	88.66
4	1.6	118.21
5	2.0	147.26

### Variación de masa y dimensiones

Por separado se identificaron 20 comprimidos, primero se determinó su masa individual con una balanza analítica OERTLING y posterior a ello se midió su diámetro, así como el grosor utilizando un Vernier digital.



**Figura 18.** Dimensiones del comprimido de cara plana

Se evaluaron comprimidos elaborados con excipiente co-procesado a los diferentes niveles de presión, así como comprimidos elaborados con mezcla física a los diferentes niveles de presión.

## Resistencia a la ruptura

Se determinó la resistencia a la ruptura de cada comprimido utilizando un medidor de dureza ERWEKA, colocando el comprimido entre las platinas del equipo, posterior a la ruptura se registró el valor de fuerza aplicada.

## Caracterización de la compresión de tabletas

Para determinar la presión de compactación se empleó la fuerza aplicada por unidad de área y se realizó el respectivo cambio de unidades para determinar la presión en Mega Pascales (MPa):

$$\text{Presión compactación} = \frac{\text{Ton}_f}{\text{cm}^2} * \left( \frac{1000 \text{ kg}_f}{1 \text{ Ton}_f} \right) * \left( \frac{98,066.52 \text{ Pa}}{1 \frac{\text{kg}_f}{\text{cm}^2}} \right) * \left( \frac{1 \text{ MPa}}{1000000 \text{ Pa}} \right) = \text{MPa}$$

Para la determinación de la fracción sólida se dividió la densidad de la tableta entre la densidad real de los polvos:

$$\text{Fracción sólida} = \frac{\rho_{\text{tableta}}}{\rho_{\text{real mezcla}}} = \frac{\frac{\text{Masa tableta}}{\text{Volumen tableta}}}{\rho_{\text{real mezcla}}}$$

Para determinar la fuerza tensil se empleó la ecuación de fell Newton y se realizó el respectivo cambio de unidades para determinar la presión en Mega Pascales (MPa):

$$\text{Fuerza tensil} = \frac{2F}{\pi DH} = \frac{N}{\text{cm}^2} * \left( \frac{1 \text{ kg}_f}{9.8 \text{ N}} \right) * \left( \frac{98,066.52 \text{ Pa}}{1 \frac{\text{kg}_f}{\text{cm}^2}} \right) * \left( \frac{1 \text{ MPa}}{1000000 \text{ Pa}} \right) = \text{MPa}$$

### 7.4.4 Influencia de la velocidad de elaboración

Se ajustaron las condiciones de fabricación realizando un lote estándar en una tableteadora PICCOLA utilizando punzones de 10 mm de diámetro, ajustando la velocidad a 15 revoluciones por minuto (RPM) para obtener comprimidos de  $400 \pm 15$  mg con una penetración de punzón de 6 mm. Una vez establecidas estas condiciones, se realizaron comprimidos con excipiente co-procesado a 15 y 20 RPM; bajo las mismas condiciones, se fabricaron comprimidos con mezcla física a 15 y 20 RPM.

## **Evaluaciones físicas**

Se evaluaron individualmente 10 comprimidos de cada mezcla por cada velocidad evaluada. Se realizó una inspección visual para ver si el comprimido tenía algún tipo de desperfecto y se determinó su masa con una balanza analítica OERTLING; por último, se determinó la resistencia a la ruptura utilizando un medidor de dureza ERWEKA, colocando cada comprimido entre las platinas del equipo, posterior a la ruptura se registró el valor de fuerza aplicada.

### **Friabilidad**

Se siguió el método descrito en la FEUM, dado que la masa de cada comprimido es menor a 650 mg se pesaron los comprimidos necesarios (sin exceder 25) en una balanza analítica OERTLING para que el peso total se acercara a 6.5 g. Posterior a eso fueron introducidos en una fragilizadora TEMSA a 25 RPM durante cuatro minutos. Al terminar la prueba se pesaron de nuevo los comprimidos y se determinó el porcentaje de friabilidad.

### **Tiempo de desintegración**

Basándose en el método farmacopéico descrito en la FEUM, 6 comprimidos se sometieron a un Desintegrador MAYASA DMT38-1 con agua destilada a una temperatura de  $37 \pm 2$  °C, iniciando el tiempo de la prueba en cuanto los comprimidos estuvieran en contacto directo con el agua. El tiempo se detuvo hasta que el comprimido se desintegrara por completo.

#### **7.4.5 Disolución**

De acuerdo con el método y la monografía del principio activo descritos en la FEUM, se plantearon perfiles de disolución para evaluar la influencia de la fuerza de compresión sobre el proceso de disolución, así como las diferencias en el comportamiento del perfil al utilizar un excipiente co-procesado y una mezcla física. Se utilizaron comprimidos elaborados con excipiente co-procesado y comprimidos elaborados con mezcla física a diferentes niveles de presión (0.75, 1.2 y 2.0 toneladas de presión).

### Medio de disolución

Se preparó 1 L de solución de HCl 0.01 N midiendo 850  $\mu\text{L}$  de HCl con una pipeta volumétrica y depositándolo en un matraz aforado de 1 L llevando a volumen de aforo con agua destilada.

### Solución stock

Se preparó una solución de metamizol sódico con una concentración de 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  pesando 20 mg de metamizol sódico en una balanza analítica SARTORIUS, este se colocó en un matraz aforado de 100 mL y se llevó a marca de aforo con la solución de HCl.

### Detección del fármaco

Se preparó una curva de calibración con cinco puntos para evaluar la linealidad, midiendo la absorbancia de cada muestra con un espectrofotómetro Shimadzu UV-1601 a 258 nm. Se determinaron los valores estadísticos correspondientes a la regresión lineal para evaluar la linealidad; también se determinó el coeficiente de variación (CV) mediante el factor de respuesta para la precisión del método.

**Tabla 8.** Curva de calibración

Punto de curva	Concentración solución stock ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Alícuota solución stock ( $\mu\text{L}$ )	Aforo (mL)	Concentración ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
1	200	750	10	15
2		1000		20
3		1250		25
4		1500		30
5		2000		40

### Influencia del filtro

Se utilizó el punto de curva de 40  $\mu\text{g}/\text{mL}$  utilizando jeringas con acrodiscos determinando el porcentaje retenido por este mismo en seis muestras a leer. Las muestras tomadas fueron leídas en un rango de 400 a 200 nm para determinar la selectividad del método.

### **Influencia de los excipientes en la detección del fármaco**

Se elaboró una solución stock de 200 µg/mL pesando el equivalente a 200 µg de metamizol sódico utilizando la mezcla empleada para elaborar los comprimidos con excipiente co-procesado en una balanza analítica SARTORIUS.

$$\frac{\text{Peso del comprimido}}{\text{Equivalente en peso de activo}} = \frac{\text{Activo en el comprimido}}{\text{Activo en solución stock}}$$

Esta cantidad fue transferida a un matraz volumétrico de 100 mL aforando con la solución de HCl, posterior a esto la solución fue filtrada con un acrodisco. Se preparó una curva de calibración con cinco puntos a las mismas concentraciones que se utilizaron para evaluar la detección del fármaco, midiendo la absorbancia de cada muestra con un espectrofotómetro Shimadzu UV-1601 a 258 nm por triplicado. Se determinaron los valores estadísticos correspondientes a la regresión lineal para evaluar la linealidad del método. De los valores obtenidos se obtuvo el porcentaje recuperado, la exactitud y la repetibilidad; también, el punto de la curva de 40 µg/mL fue leído en un rango de 400 a 200 nm para determinar la selectividad del método.

### **Medio de disolución para perfil de disolución**

Para cada perfil se prepararon 6 L de HCl 0.01 N utilizando matraces aforados de 1000 y 5000 mL; este medio se desgasificó empleando el método descrito en la FEUM: se calentó el medio a 45 °C, posterior a ello se filtró al vacío empleando un matraz kitasato y una membrana de nylon de 0.45 µ; una vez filtrado se almacenó hasta su uso.

### **Disolución**

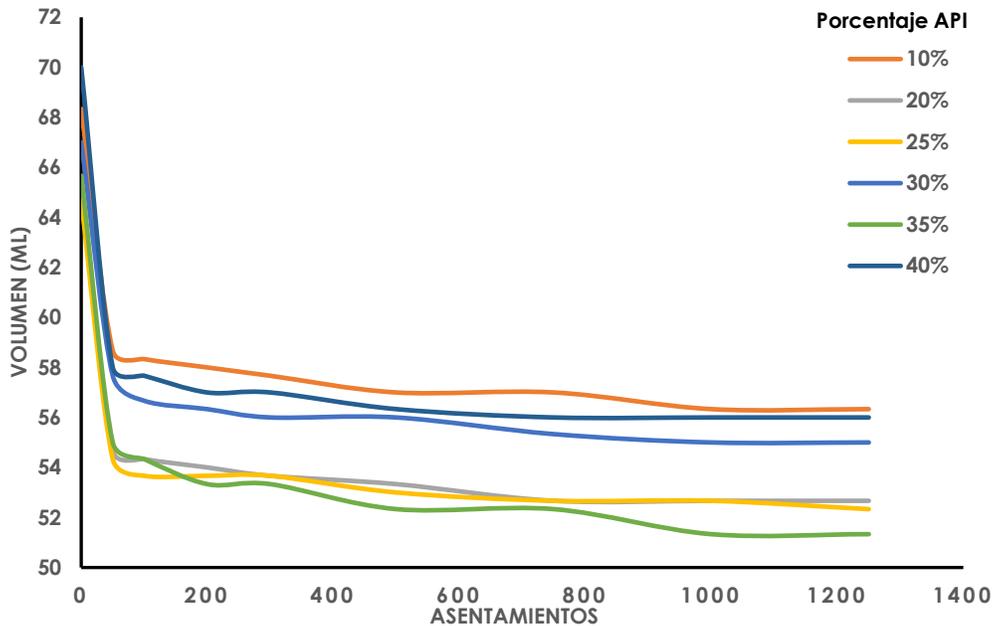
Una vez desgasificado se colocaron 900 mL del medio en seis vasos para disolutor de 1L en un disolutor AGILENT 708-DS para su calentamiento a 37 ± 0.5 °C. Cuando se alcanzó la temperatura deseada se colocaron 6 unidades de los comprimidos a evaluar según correspondiera a 50 RPM; utilizando una jeringa con acrodiscos se tomaron alícuotas de 3 mL a los 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos de iniciada la prueba.

### **Cuantificación del fármaco**

De las alícuotas se tomó 1 mL y en un tubo de ensayo se llevó a 10 mL con medio de disolución, se realizó lectura de la absorbancia de cada muestra empleando un espectrofotómetro Shimadzu UV-1601 a 258 nm; se elaboró una curva de calibración para cada perfil empleando las mismas concentraciones que en la validación de los métodos, de las cuáles se determinaron la absorbancia, posterior a esto con ayuda de la regresión lineal se determinó el porcentaje disuelto de fármaco para cada vaso y se crearon los perfiles de disolución graficando el tiempo contra el porcentaje disuelto.

### XIII. Resultados y discusión

#### 8.1 Diseño de mezclas



**Figura 19.** Relación entre volumen de mezcla y asentamientos

Esta relación define el aumento de la resistencia mecánica de un material como resultado de las interacciones partícula-partícula. En la figura 19 se puede observar que la prueba dividió en dos grupos que tienden a seguir el mismo perfil, las tres mezclas con menor cantidad de principio activo y las tres mezclas con mayor cantidad del mismo. Las diferencias pueden darse debido a la diferencia del tamaño de partícula, ya que el principio activo presenta un tamaño diferente al excipiente co-procesado; al aumentar la cantidad de principio activo en la mezcla, requerirá de un mayor esfuerzo para lograr una reducción final de volumen. La forma de la partícula es otro factor que puede influenciar en las diferencias de los polvos evaluados ya que las formas irregulares tenderán a desplazarse con mayor dificultad.

La evaluación de cada mezcla permitió determinar diversos parámetros que están asociados al comportamiento del flujo de los polvos, los cuales se presentan a continuación:

**Tabla 9.** Parámetros reológicos del diseño de mezclas

<b>% API</b>	<b><math>\rho_{\text{aparente}}</math> (g/mL)</b>	<b><math>\rho_{\text{compactada}}</math> (g/mL)</b>	<b>Hausner</b>	<b>Compresibilidad</b>	<b>AR(°)</b>
<b>10</b>	0.51	0.62	1.21	17.56	18.64
<b>20</b>	0.53	0.66	1.24	19.40	19.63
<b>25</b>	0.54	0.67	1.24	19.08	21.42
<b>30</b>	0.52	0.63	1.22	17.91	23.87
<b>35</b>	0.53	0.68	1.28	21.83	25.74
<b>40</b>	0.53	0.66	1.25	19.99	26.24

Para el caso de la densidad aparente, un polvo con una fuerte unión estructural producirá una densidad aparente baja; por otro lado, un polvo que tiene enlaces estructuralmente débiles entre las partículas, muestra una mayor densidad aparente, contemplando en ambos casos la contribución del volumen vacío entre partículas (Moravkar et al, 2020). En la tabla 9 se puede observar que a medida que incrementa la cantidad de principio activo en las mezclas, no hay una variación significativa en el valor de la densidad aparente; esto se puede explicar a las propiedades del excipiente co-procesado, sus partículas de forma regular permiten crear enlaces fuertes que no se ven afectados por el principio activo. La densidad compactada de un polvo es la relación entre la masa del polvo y el volumen ocupado por el polvo después de haber sido consolidado durante un período de tiempo definido, eliminando la atribución por el volumen vacío entre partículas. Los valores de densidad aparente son mayores para partículas de forma más regular en comparación con partículas de forma irregular. Dada la forma regular del excipiente co-procesado, se puede observar el aumento de la densidad conforme se eliminó el espacio vacío gracias a la consolidación del mismo.

El índice de compresibilidad y el índice de Hausner son dos medidas que reflejan la importancia de las interacciones entre partículas; por lo general, estas interacciones son menos significativas en el caso de un polvo que fluye libremente, la densidad aparente y compactada serán relativamente cercanas en magnitud. Los materiales menos fluidos se caracterizan por la existencia de mayores interacciones entre las partículas, por lo que se observa una mayor diferencia entre las densidades aparente y compactada (USP, 2022). Se han establecido propiedades de flujo de acuerdo al valor de estos índices, los cuales se presentan a continuación:

**Tabla 10.** Propiedades de flujo establecidos por la FEUM respecto a los índices de densidades

Índice de compresibilidad	Propiedades de flujo	Índice de Hausner
5 a 11	Excelentes	1.00 a 1.11
12 a 17	Buenas	1.12 a 1.18
18 a 22	Aceptables	1.19 a 1.34
26 a 31	Pobres	1.35 a 1.45
35 a 38	Muy pobres	1.46 a 1.59
>38	Extremadamente malas	>1.60

Al relacionar los resultados obtenidos, se puede observar que las mezclas se encuentran en el índice de flujo aceptable, tomando en cuenta ambos índices. El índice de compresibilidad y el índice de Hausner son medidas de la propensión de un polvo a comprimirse, son medidas de la capacidad de sedimentación del polvo y permiten evaluar la importancia relativa de las interacciones entre partículas.

Se realizó un análisis estadístico de ambos índices (véase anexo B) para determinar si el aumento de principio activo provoca un cambio en las propiedades de flujo del excipiente co-procesado; para ambos casos hubo diferencias estadísticas significativas entre las mezclas con menor cantidad de principio activo con aquellas que poseen mayor cantidad, por lo que se puede determinar que el aumento de la concentración de principio activo tiene un efecto en las propiedades de flujo y compactación del excipiente co-procesado. El ángulo de reposo es una medida relativa de la fricción y cohesividad entre partículas y a su vez influye el tamaño de partícula que presenta, así como también la medida indirecta del tipo de flujo de un polvo, se puede apreciar la resistencia que ofrece el flujo a fluir por acción exclusiva de la fuerza de gravedad, sin trabajo externo. Estará influenciado por la densidad de las partículas, su forma, su superficie y las fuerzas cohesivas de la muestra del polvo, cuando un polvo es cohesivo tendrá mayor interacción entre sus partículas, provocando que se acumule un mayor montículo (Moravkar et al, 2020). El ángulo de reposo tiene asociado propiedades de flujo de acuerdo con el valor del mismo:

**Tabla 11.** Propiedades de flujo establecidos por la FEUM respecto a el ángulo de reposo

Ángulo de reposo ( $\theta$ )	Capacidad de flujo
25° a 30°	Excelente
31° a 35°	Buena
36° a 40°	Adecuada (no necesita ayuda)
41° a 45°	Aceptable (puede demorarse)
46° a 55°	Pobre (es necesario someter a vibración)
56° a 65°	Muy pobre
>66°	Extremadamente pobre

En la tabla 9 se puede observar que a medida que aumenta la cantidad de principio activo aumenta el ángulo de reposo, sin embargo, la relación con el flujo determina que todas las mezclas presentan un flujo excelente. De acuerdo con el análisis estadístico (véase anexo B), se puede observar que se presenta diferencia significativa en prácticamente todas las mezclas, por lo que se infiere que el aumento de principio activo afecta el comportamiento de flujo del excipiente co-procesado.

## 8.2 Evaluación CombiLac® contra mezcla física

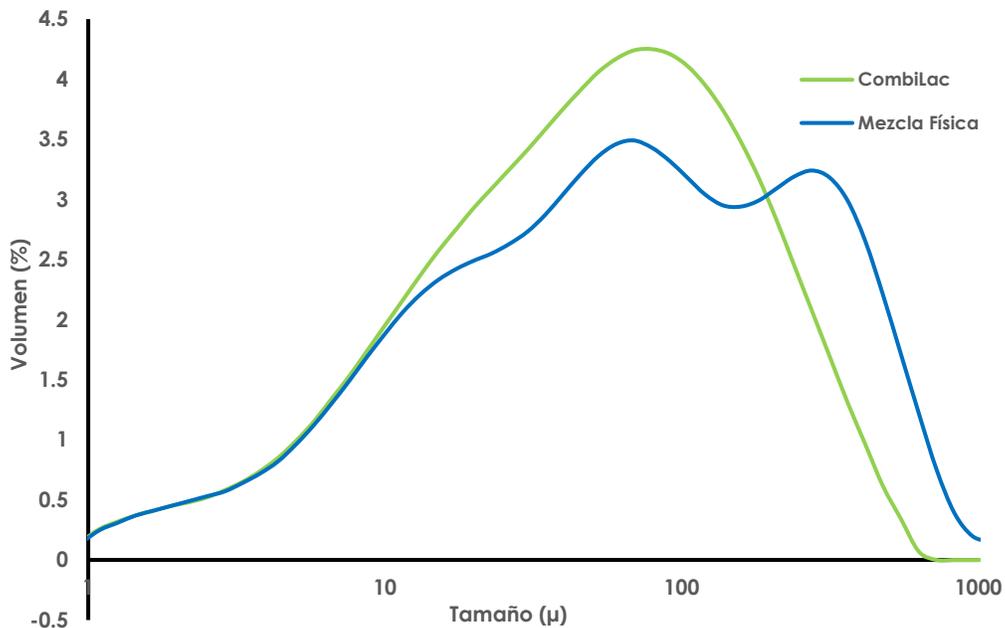
Se optó por evaluar el excipiente co-procesado y la mezcla física de sus componentes utilizando un 40% de principio activo ya que fue la mayor concentración empleada en el diseño de mezclas y representaría un mayor reto para la mezcla con excipiente co-procesado y la mezcla física. Se realizó la consolidación de ambas mezclas de polvos y se determinaron los siguientes parámetros.

**Tabla 12.** Parámetros reológicos de la mezcla física y el excipiente co-procesado

Mezcla	$\rho_{\text{aparente}}$ (g/mL)	$\rho_{\text{compactada}}$ (g/mL)	IH	IC	AR(°)
CL	0.55	0.69	1.25	20.42	24.8
MF	0.59	0.77	1.28	22.57	-

Se observa que los valores en los parámetros reológicos son de mayor valor en la mezcla física comparados con el excipiente co-procesado, por lo que esta presenta un peor flujo; cabe destacar que en la prueba de ángulo de reposo, el valor para la mezcla física no pudo determinarse ya que el polvo no tuvo la capacidad de fluir a través del embudo de vidrio con salida corta y estrecha, las partículas se quedaron adheridas al embudo, demostrando el mal flujo que poseía esta mezcla de polvos.

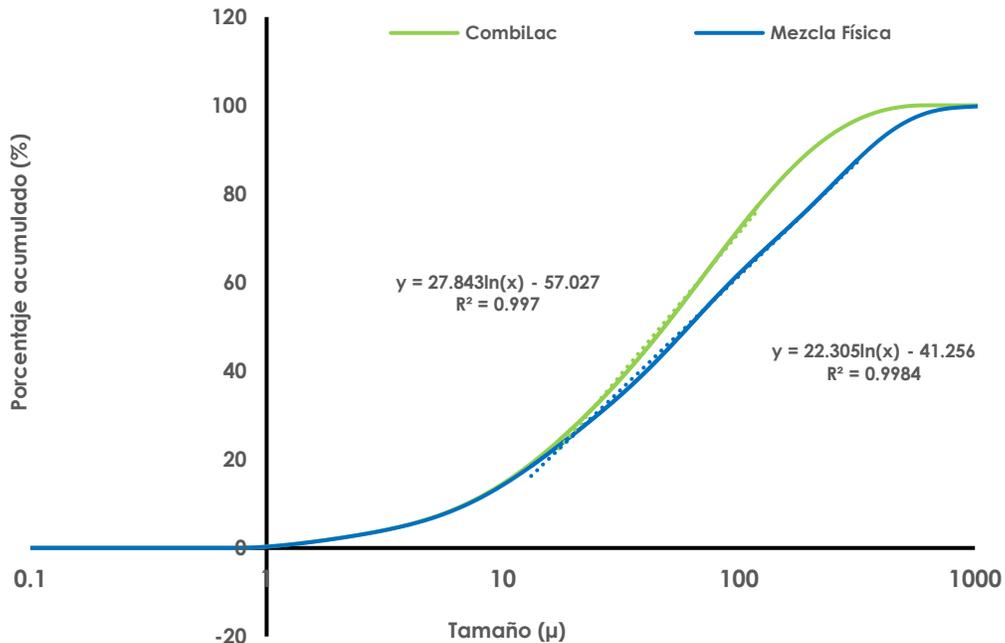
Como se ha descrito anteriormente, la forma y tamaño de las partículas juega un papel importante en las propiedades de flujo y de compactación de los polvos, por ello, se realizó la prueba de distribución de tamaño de partícula para el excipiente co-procesado, así como para la mezcla física con la finalidad de determinar las diferencias que se presentan y la influencia sobre el desempeño de los polvos evaluados.



**Figura 20:** Distribución de tamaño de partícula por volumen de las mezclas evaluadas

Recordando que en un excipiente co-procesado la combinación de excipientes debe complementarse y dar un efecto sinérgico para lograr las características deseadas, la evaluación del tamaño de partícula es de amplia importancia dado que, si los excipientes para co-procesar tienen una variación en el tamaño inicial de las partículas, afectará a la compresibilidad y fluidez del producto final (Hemant, 2019). La figura 20 muestra la comparación de los gráficos de distribución de tamaño de partícula (véase en el anexo C). A pesar de que la composición de ambas mezclas es la misma, el excipiente co-procesado demuestra tener mejores propiedades reológicas y una distribución de tamaño de partícula más uniforme comparada con la mezcla física, lo que sería ideal en procesos de mezclado en polvos farmacéuticos, ya que favorece diversas propiedades que son de utilidad en el desarrollo de una forma farmacéutica como lo son un mejor flujo, mezclado y se evita la segregación. Por otra parte, la mezcla física presenta muestras de hasta tres

diferentes tamaños de partícula en una distribución más amplia, lo cual sería un fenómeno por el que presenta propiedades de flujo menores en comparación con excipiente co-procesado. Debido a que esta representación es por volumen no se puede evidenciar un comportamiento lineal, para ello se realizan gráficos de distribución de tamaño de partícula acumulados, el cual se presenta a continuación:



**Figura 21:** Distribución de tamaño de partícula acumulada de las mezclas evaluadas

Como se observa en la figura 21, la amplitud de la curva para la mezcla física es mayor en comparación con el excipiente co-procesado debido a que presenta mayores tamaños de partícula comparados con el co-procesado. La finalidad de realizar un gráfico lineal es poder observar el volumen acumulado a medida que se acercan al 100%. Esta linealidad también permite determinar los límites de diámetro de partícula, los cuales se presentan a continuación.

**Tabla 13.** Parámetros de tamaño de partícula de las mezclas evaluadas

Parámetro	CombiLac®	Mezcla Física
<b>d<sub>10</sub> (μm)</b>	7.037	7.178
<b>d<sub>50</sub> (μm)</b>	48.457	61.274
<b>d<sub>90</sub> (μm)</b>	203.560	352.777

Comúnmente el medio más lógico de cuantificar el tamaño de las partículas de una muestra sería utilizar los valores del diámetro medio y la desviación estándar, pero este método es poco adecuado debido a que supone una distribución normal (Innopharma, 2019). Un valor  $d$  puede considerarse como un diámetro de división de masa; es el diámetro que, cuando todas las partículas de una muestra se organizan divide la masa de la muestra en porcentajes específicos. El porcentaje de masa por debajo del diámetro de interés es el número expresado después de la  $d$ .;  $d_{10}$  es el límite en el que al menos el 10% de la masa de una muestra se compone de partículas más pequeñas, el  $d_{50}$  es el límite en el que corresponde a el 50% y el  $d_{90}$  el límite del 90% de masa de la muestra evaluada. Una especificación de tres puntos que incluye  $d_{10}$ ,  $d_{50}$  y  $d_{90}$  se considerará completa y apropiada para la mayoría de los materiales particulados (Horiba Scientific, 2010).

Para casos de polvos que serán llevados a compresión directa si las diferencias en el tamaño, la forma o la densidad de las partículas son significativas, la mezcla puede tener tendencia a segregarse, lo que provocará un fallo en la uniformidad de la mezcla. La segregación es particularmente probable en mezclas en las que los componentes difieren notablemente en tamaño, además, dado que las partículas individuales de principio activo y excipiente siguen presentes en la mezcla, cada uno de los componentes puede comportarse como partículas individuales. Aunque la mezcla de polvo final cumpla los criterios de aceptación de uniformidad de la mezcla, el principio activo puede segregarse o aglomerarse tras la mezcla y antes de la compresión debido a las diferencias de tamaño de partícula, forma o densidad entre los distintos componentes de la mezcla (Parikh, 2005). Una segregación en la mezcla con excipiente co-procesado es de menor probabilidad dado que el tamaño de partícula es más uniforme, permitiendo un correcto mezclado de los polvos; por otro lado, la mezcla física presenta mayor distribución de tamaños en las partículas que conforman la mezcla, corriendo el riesgo de que estas se comporten como partículas individuales, provocando una segregación.

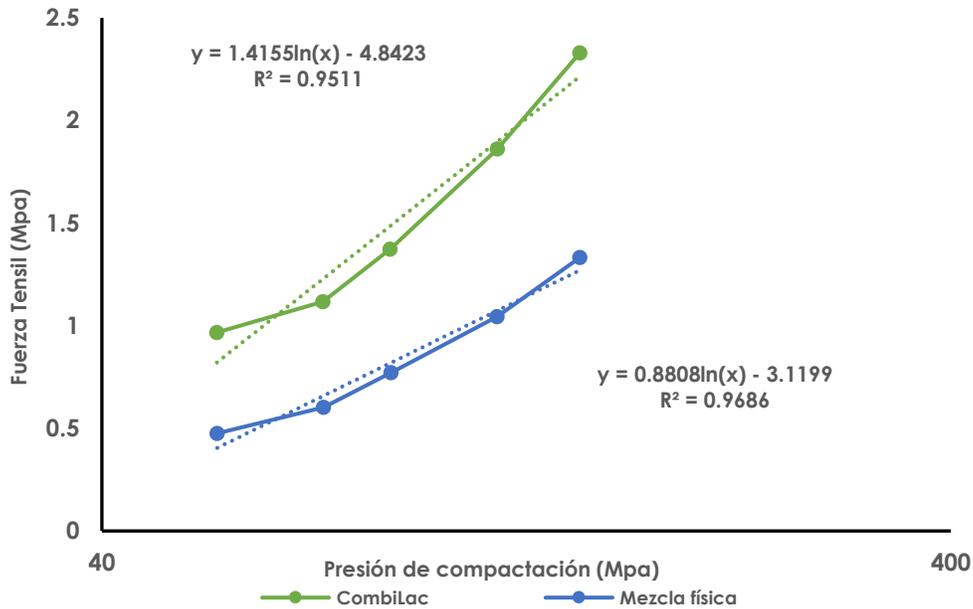
### 8.3 Perfiles de compactación

Para determinar la capacidad de los excipientes para ser llevados a un proceso de compactación se realizaron diversas mediciones respecto a los comprimidos elaborados con excipiente co-procesado, así como comprimidos elaborados con mezcla física (véase anexo D). A continuación, se presentan los datos de las densidades reales de los componentes de las mezclas (Byl et al, 2019; Kim et al, 2022):

**Tabla 14.** Densidades reales de los excipientes empleados

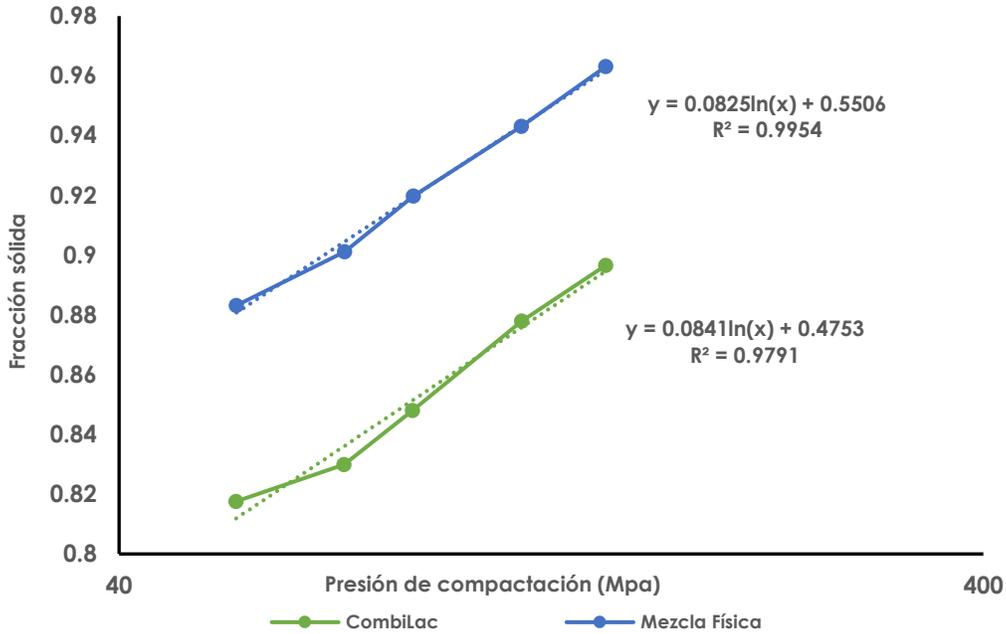
<b>Componente</b>	<b>Densidad (g/mL)</b>
Metamizol sódico (MS)	1.388
CombiLac (CL)	1.55
Tabletose 100 (TT)	1.5292
VIVAPUR 200 (VV)	0.802
Almidón de maíz (AM)	1.478
Estearato de magnesio (MgSt)	1.092
59.5% CombiLac + 40% MS + 0.5% MgSt	1.483
41.65%TT + 11.9% VV + 5.95% AM + 40% MS + 0.5% MgSt	1.381

Una vez determinados estos parámetros, se crearon los gráficos de la caracterización de comprimidos elaborados con excipiente co-procesado y comprimidos con mezcla física.



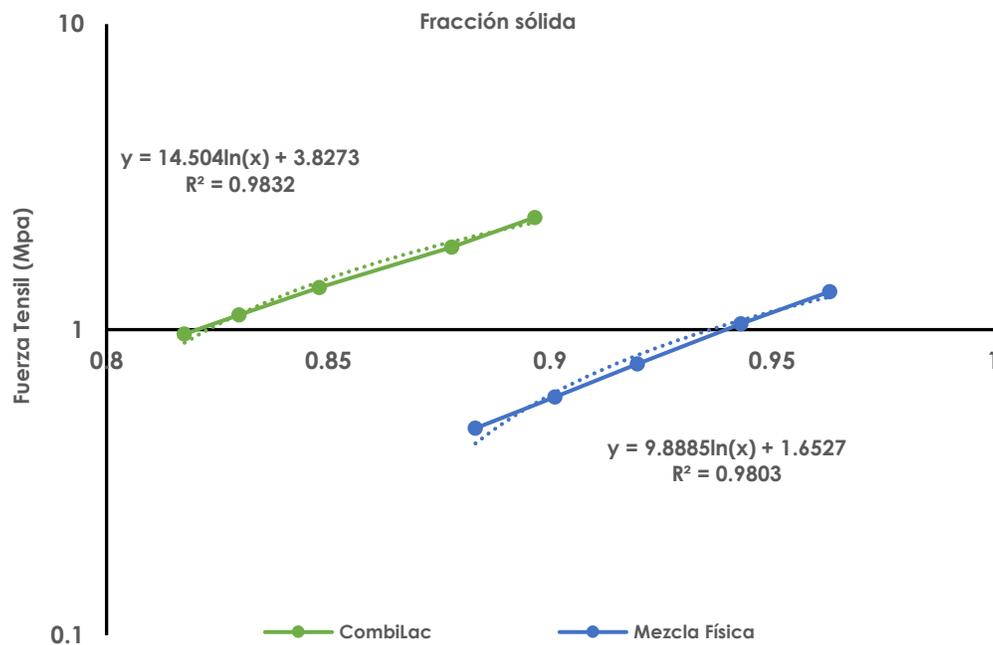
**Figura 22.** Perfil de tableteabilidad de las mezclas evaluadas

En términos generales, la tableteabilidad es la capacidad de un material para formar una tableta a una presión de compresión determinada. Es beneficioso determinar la fuerza tensil de las tabletas preparadas bajo una gama de presiones de compresión para obtener una caracterización precisa de la tableteabilidad del polvo. En la figura 22 se observa como en ambas mezclas al aumentar la presión ejercida para formar el comprimido aumenta la fuerza tensil, sin embargo, los comprimidos con excipiente co-procesado obtienen una mayor fuerza tensil respecto a la mezcla física, lo cual puede ser atribuido a un mayor reordenamiento entre partículas en el excipiente co-procesado. La transformación de un polvo en una tableta es un proceso de formación de enlaces entre partículas; dado que todos los polvos utilizados eran de la misma sustancia con una energía superficial similares, se forman enlaces de fuerza similar. Con este enfoque, las diferencias en la tableteabilidad entre los polvos se explican por las diferencias en la microestructura y el área de unión de las tabletas, más que por las diferencias en la fuerza de unión. Dado que las partículas pequeñas se empaquetan más estrechamente en tabletas con poros de menor diámetro, las partículas pequeñas tendrán una relación de contacto mayor que las partículas más grandes (Persson et al, 2022). Por lo tanto, el excipiente co-procesado es el que presenta una mejor tableteabilidad ya que requiere menos presión de compactación y forma un comprimido menos poroso.



**Figura 23.** Perfil de compresibilidad de las mezclas evaluadas

La compresibilidad es la capacidad de un polvo de reducir su volumen conforme se aumenta la presión de compactación, dicha propiedad está asociada a la fracción sólida ya que, al tener una mayor fracción sólida, se tiene menor porosidad haciendo que el espacio entre las partículas sea menor y exista una mayor interacción entre enlaces, provocando un menor volumen (Parikh, 2005). De acuerdo con la figura 23, la mezcla física presentó un comportamiento en el que, al aumentar la fuerza de compactación, se obtenían valores de fracción sólida mayores comparados con los comprimidos elaborados con excipiente co-procesado. Sin embargo, el tener valores de fracción sólida elevados puede ser contraproducente ya que provoca tiempos de desintegración y disolución elevados, la baja porosidad impide que el agua penetre en el comprimido; a su vez, también es un referente a posibles problemas de *capping* en la producción. En una formulación se busca una progresión entre la fracción sólida y la presión de compactación ya que esto habla de la capacidad de los materiales de adaptarse a diferentes condiciones y seguir proporcionando parámetros óptimos; si una formulación no demuestra un cambio significativo en la fracción sólida con respecto al aumento de la presión, significa que los materiales han llegado a su límite y no son capaces de adaptarse a diversas condiciones. (Tye et al, 2005; Al-Ibraheemi, 2013)



**Figura 24.** Perfil de compactabilidad de las mezclas evaluadas

La compactabilidad representa la capacidad del material para producir comprimidos con suficiente resistencia bajo el efecto de la densificación. En general, la fuerza tensil del comprimido aumenta exponencialmente con la fracción sólida, ya que la presencia de menos poros o poros más pequeños refuerza un comprimido (Parikh, 2005). Si dos muestras presentan fracciones sólidas similares, pero valores de fuerza tensil del comprimido diferentes, la diferencia se debe a las fuerzas de unión del comprimido. Haciendo una comparación del perfil de compactabilidad entre las mezclas evaluadas, en la figura 24 se observa que la mezcla física a pesar de haber presentado mayor fracción sólida tiene bajos valores de fuerza tensil, por lo cual se deduce que la combinación de estos materiales por separado no es ideal para este tipo de principio activo; por otra parte, el excipiente co-procesado demostró que a pesar de tener fracciones sólidas menores en comparación con la mezcla física obtuvo valores de fuerza tensil más elevados. Esto puede explicarse debido a que la compactabilidad de un polvo depende de las interacciones de la superficie con otras partículas de polvo, así como por el tamaño de partícula, que actúan impactando el empaquetamiento y las interacciones entre partículas.

#### 8.4 Influencia de la velocidad de fabricación de los comprimidos

Se obtuvieron lotes de ambas mezclas a 15 y 20 RPM, evaluando las propiedades visuales de los comprimidos, friabilidad y tiempo de desintegración; se tomaron 20 comprimidos de cada lote elaborado y se realizó una inspección visual para verificar si había defectos sobre los mismos, en la siguiente tabla se presentan los resultados obtenidos:

**Tabla 15.** Defectos en la producción de comprimidos

<b>Mezcla</b>	<b>No. de comprimidos</b>	<b>Laminado</b>	<b>Picking</b>	<b>Capping</b>
<b>CL 15 RPM</b>	20	0	0	0
<b>CL 20 RPM</b>	20	0	0	0
<b>MF 15 RPM</b>	20	3	0	2
<b>MF 20 RPM</b>	20	2	2	6

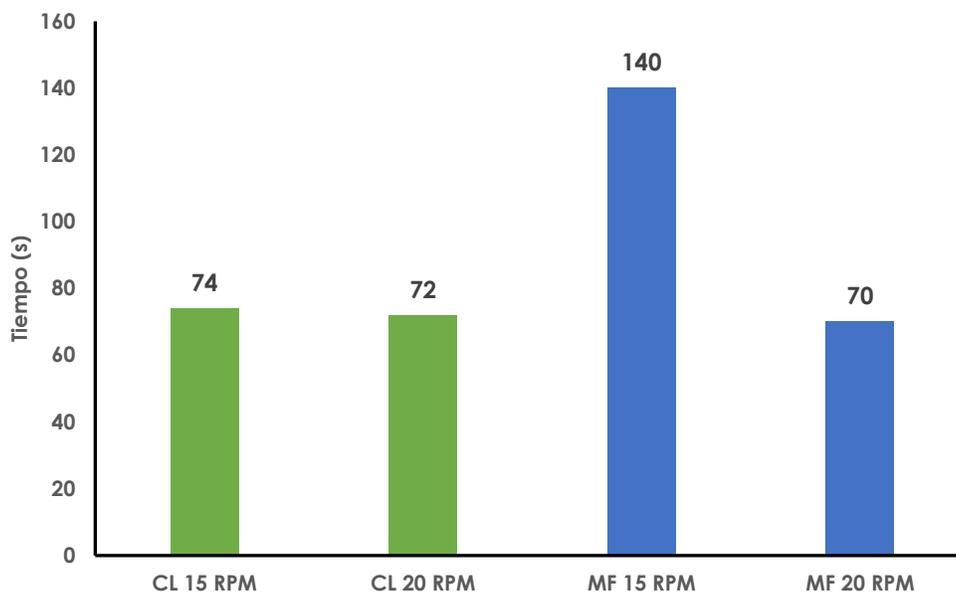
De manera general, los defectos producidos en el tableteado se deben a las propiedades de los excipientes que componen la formulación, los cuales no cumplen con los requisitos o capacidades para poder llevar un proceso adecuado (Rana et al, 2013). En la tabla 15 se observa que los problemas sólo se presentaron en los comprimidos elaborados con la mezcla física, por lo que la mezcla de excipientes individuales no cumple con las condiciones necesarias para formar comprimidos robustos. Se puede descartar en gran parte los problemas que son provocados directamente por el equipo como lo son las características de los punzones, ya que de ser un problema directo del equipo estos debieron presentarse en ambas mezclas evaluadas. La composición de ambas mezclas es químicamente igual, ya que los excipientes se encuentran en las mismas proporciones, sin embargo, el co-procesamiento confirió ventajas como mejor capacidad de unión entre las partículas y una uniformidad de distribución en el tamaño que permitió obtener comprimidos más robustos; por otro lado, los componentes individuales de la mezcla no proporcionaron las mismas propiedades en los comprimidos elaborados con respecto a los que se fabricaron con excipiente co-procesado. Los problemas presentados en los comprimidos elaborados con la mezcla física de los excipientes no se pueden atribuir a diferentes condiciones de humedad, aglutinante o condiciones de fabricación diferentes ya que los comprimidos fueron producidos bajo las mismas condiciones que los comprimidos elaborados con excipiente co-procesado, por lo que el carácter de los componentes individuales no tiene el suficiente alcance para dar comprimidos robustos.

Este tipo de problemas en producción puede tener solución como aumentar el tamaño del comprimido, pulir los punzones, modificar los componentes de la formulación, cambiar la velocidad de alimentación de la tolva o la velocidad de producción, etc. (Begum et al, 2018), para dar una ventaja a la composición; sin embargo, la finalidad de este trabajo fue evaluar el alcance de los excipientes sin sufrir alguna modificación alguna o someter a procesos extras para determinar la funcionalidad y practicidad de su aplicación para compresión directa.

**Tabla 16.** Porcentaje de friabilidad de los comprimidos evaluados

<b>Mezcla</b>	<b>No. Tabletas</b>	<b>Peso inicial (g)</b>	<b>Peso final (g)</b>	<b>Friabilidad (%)</b>
<b>CL 15 RPM</b>	16	6.330	6.313	0.26
<b>CL 20 RPM</b>	16	6.158	6.137	0.34
<b>MF 15 RPM</b>	15	6.117	6.071	0.75
<b>MF 20 RPM</b>	16	6.262	6.191	1.13

Como se puede observar, en el caso de los comprimidos elaborados con excipiente co-procesado no hubo un cambio relevante en el porcentaje de friabilidad aún con un aumento en la velocidad de la tableteadora, comparado con aquellos que fueron elaborados con mezcla física donde sí hubo un cambio más drástico en el porcentaje de friabilidad. De acuerdo con la FEUM, los comprimidos no deben tener un porcentaje de friabilidad mayor a 1.0, por lo que aquellos elaborados con mezcla física a 20 RPM no cumplen este requisito. Desde el análisis de los perfiles de compactación se dedujo que podrían presentarse estos problemas en los comprimidos hechos con mezcla física dado su comportamiento en la fuerza tensil obtenida respecto al aumento de la presión de compactación, la cual se mantuvo en un perfil bajo pese al aumento de la presión. En la tableteadora rotativa, el tiempo de compresión es menor respecto a una prensa hidráulica, haciendo que el tiempo de interacción entre las partículas no permita generar comprimidos con resistencia a la tracción más elevada. A pesar de que en esta prueba la presión fue la misma en todo momento de la producción, al cambiar la velocidad se cambia el tiempo que los punzones ejercen la presión sobre el polvo, por eso al aumentar la velocidad de producción, se disminuye el tiempo de compresión.



**Figura 25.** Tiempos de desintegración de los comprimidos evaluados

Con el excipiente co-procesado se presentaron tiempos de desintegración más consistentes, que siguen una misma tendencia independiente de del cambio en la velocidad de fabricación. Respecto a la evaluación de los comprimidos elaborados con mezcla física se obtuvieron tiempos de desintegración distintos a las diferentes velocidades de fabricación evaluadas. Una de las razones por las cuales se pueda presentar esta diferencia es que, como se mencionó anteriormente, el tiempo de compresión es menor al aumentar la velocidad de la tableteadora. La unión de los excipientes en el co-procesado permite que las partículas mantengan la misma porosidad en los comprimidos (Rojas et al, 2012), independiente de la presión ejercida (relacionado al tiempo que el punzón ejerce presión, dependiente de la velocidad de fabricación), permitiendo que el almidón de maíz ejerza el mismo comportamiento en el tiempo de desintegración de los comprimidos.

## 8.5 Disolución

Previa a la realización de perfiles de disolución, es necesario plantear un método de validación con la finalidad de demostrar que el método es adecuado para su uso, así como asegurar que proporcionan resultados confiables para la detección de nuestra muestra de interés; además de esto, también se realiza el proceso de validación del método con el objetivo de comprobar que los excipientes no causan una interferencia en la lectura y detección del analito en cuestión. Se elaboró una curva de calibración basándose en la cantidad de metamizol sódico por cada comprimido en la cantidad de medio de disolución (311 µg/mL).

**Tabla 17. Curva de calibración**

Punto de curva	Concentración (µg/mL)	Porcentaje de activo
1	15	48.214
2	20	64.286
3	25	80.357
4	30	96.429
5	40	128.572

Al plantear este tipo de curvas se recomienda que los puntos de la curva cubran de un 20 hasta un 120% respecto a la concentración de API presente, sin embargo, el metamizol sódico es un API con clasificación biofarmacéutica de tipo I (altamente soluble y altamente permeable), por lo que se espera que la liberación sea un proceso rápido, permitiendo adaptar a concentraciones mayores la curva. A continuación, se presentan los resultados obtenidos en la validación del método.

**Tabla 18. Detección de metamizol sódico**

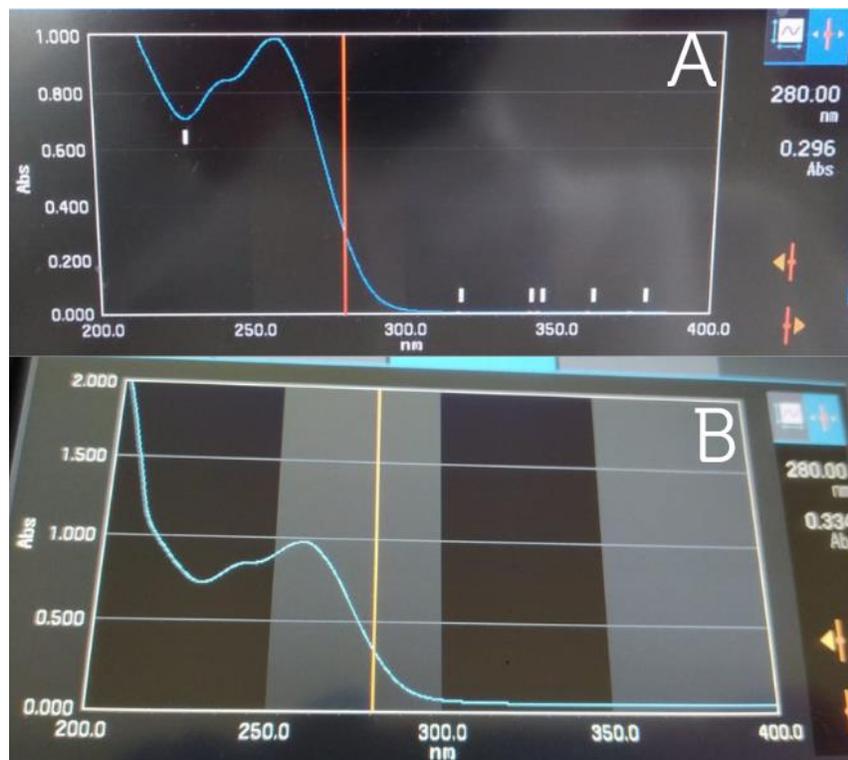
Prueba	Linealidad		Precisión	Influencia del filtro
Día	r>0.99	ERR <2.0%	CV <sub>respuesta</sub> <2.0%	Diferencia <2.0%
1	0.9996	1.073	1.985	1.81
2	0.9994	1.454	1.237	

**Tabla 19. Validación del método analítico**

Prueba	Linealidad		Repetibilidad	Exactitud
Día	r>0.99	ERR <3.0%	CV <sub>respuesta</sub> <3.0%	%Recuperación <3.0%
1	0.9999	0.46	Cumple	Cumple
2	0.9998	0.673	Cumple	Cumple

Para los procesos de validación se puede observar que se obtuvieron mejores parámetros en la validación método con respecto a la detección del principio activo, esto puede deberse a la variabilidad que presentan los principios activos, justificando y demostrando que los excipientes son los encargados de dar estabilidad al momento de llevar a una forma farmacéutica.

Se realizó la prueba de influencia del filtro ya que la MCC no es soluble en HCl, quedando las partículas de esta misma suspendidas en el medio, lo cual puede provocar una interferencia en la lectura del analito; al filtrar puede ocurrir que el filtro retenga tanto partículas no solubles como al principio activo, haciendo que la cuantificación sea incorrecta, sin embargo, se demostró que el filtro no es un factor que interfiera con la lectura.

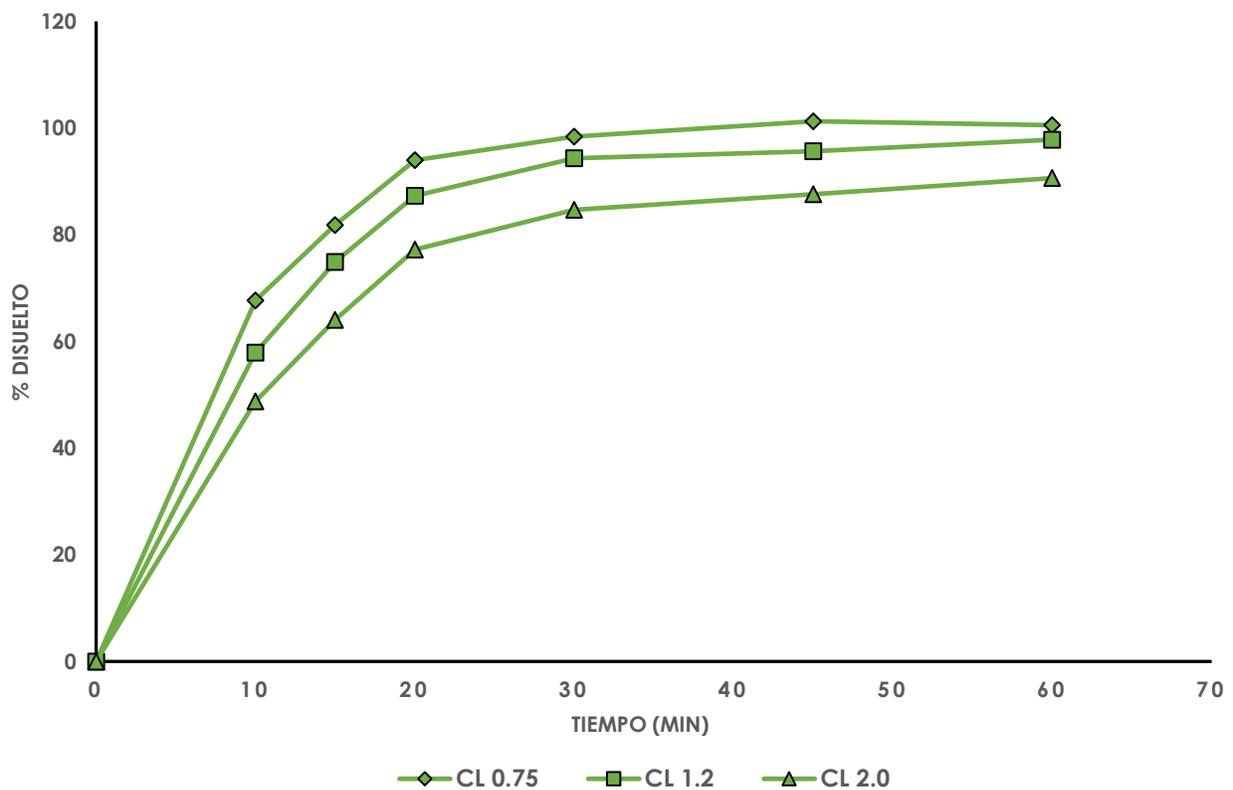


**Figura 26.** Selectividad del método (A: selectividad metamizol; B: selectividad mezclas)

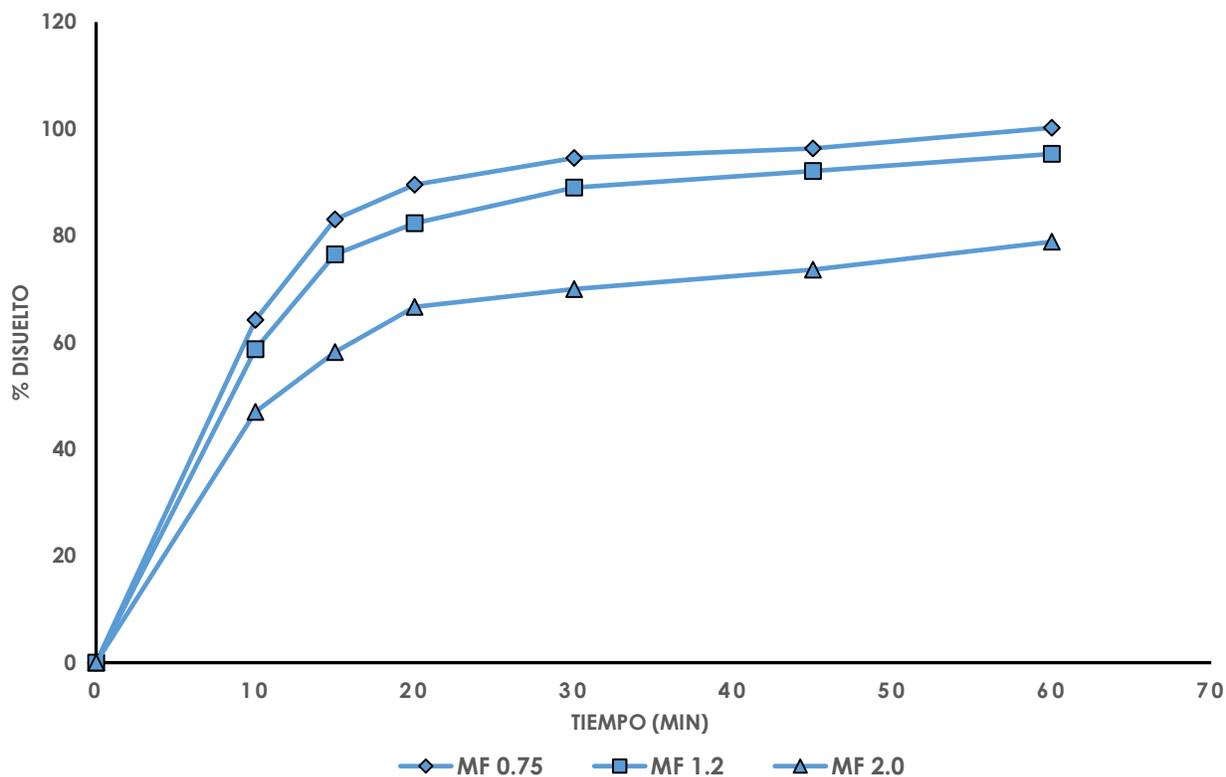
En la prueba de selectividad podemos observar que la lectura no se realiza en el punto más alto de absorbancia del principio activo, una de las razones por las cuales no se realiza así puede deberse a que a esos rangos hay diversos excipientes que también se detectan a esa longitud de onda; al ser un método farmacopéico el cual está pensado de

forma general para todo aquel laboratorio que desee fabricar comprimidos de este activo, se tomó en cuenta la longitud de onda de 280 nm para hacer selectivo el método únicamente para metamizol sódico. Como se puede observar en la figura 26, los excipientes si provocaron una disminución en el punto de absorbancia más alto que registraba el activo, sin embargo, la lectura sigue teniendo el mismo comportamiento para la cuantificación de metamizol sódico.

Una vez concluido el proceso de validación, se procedió a realizar los perfiles de disolución de los comprimidos elaborados a diferentes presiones de compactación, tanto para el excipiente co-procesado como para la mezcla física graficando el porcentaje disuelto contra el tiempo.



**Figura 27.** Promedios de los perfiles de disolución de comprimidos elaborados con CL a diferentes niveles de presión



**Figura 28.** Promedios de los perfiles de disolución de comprimidos elaborados con MF a diferentes niveles de presión

A simple vista los gráficos nos demuestran que el excipiente co-procesado mantiene la tendencia en el perfil de disolución de los comprimidos elaborados a diferentes niveles de presión, comparado con la mezcla física donde se puede notar gráficamente que la tendencia del perfil de disolución de los comprimidos elaborados a 2.0 toneladas de presión es diferente respecto a los otros; sin embargo, un gráfico no es un representativo para poder determinar si dos perfiles de disolución son equivalentes entre sí. Para esto, existen parámetros estadísticos que permiten realizar la evaluación de la similitud entre dos perfiles, el cual es el factor  $f_2$ . Se trata de un parámetro independiente del modelo cinético de disolución y se basa en la similitud del porcentaje de disolución entre las dos curvas, si su valor es mayor a 50, se determina que ambos perfiles son iguales (Jung et al, 2012). Para el cálculo del factor de similitud, se toma un perfil de disolución como referencia para compararlo contra el otro perfil; en este trabajo se tomó como referencia aquel perfil de disolución que presentara disolución a menor tiempo, considerando un dato más posterior a obtener el 85% disuelto respecto al principio activo.

**Tabla 20.** Factor de similitud  $f_2$  entre los perfiles realizados

<b>Evaluación</b>	<b><math>f_2</math></b>
<b>CL 0.75 y 1.2</b>	62.288
<b>CL 0.75 y 2.0</b>	44.924
<b>CL 1.2 y 2.0</b>	57.238
<b>MF 0.75 y 1.2</b>	66.448
<b>MF 0.75 y 2.0</b>	40.451
<b>MF 1.2 y 2.0</b>	46.686

De acuerdo con la definición del factor de similitud, en el caso del excipiente co-procesado los perfiles de disolución de los comprimidos elaborados a 0.75 y 1.2 toneladas de presión son iguales, así como para los perfiles de los comprimidos elaborados a 1.2 y 2.0 toneladas de presión, sin embargo para los perfiles a 0.75 y 2.0 toneladas de presión no se consideran iguales; como se explicó anteriormente, la unión de los excipientes en el co-procesado permite que las partículas mantengan la misma porosidad en los comprimidos, provocando que la liberación del activo se mantenga similar en los comprimidos aún a diferentes presiones de compresión. Por lo tanto, se considera que el excipiente co-procesado mantendrá el mismo comportamiento en el perfil de disolución de los comprimidos cuando la diferencia de presiones no sea mayor a 1 tonelada.

Por otro lado, en los perfiles de disolución de los comprimidos elaborados con mezcla física, únicamente los comprimidos elaborados a 0.75 y 1.2 toneladas de presión son iguales, el resto de los perfiles no cumplen con el valor mínimo del factor de similitud. Las razones por las cuales se puede explicar el cambio en el comportamiento del perfil de disolución es la fracción sólida que presentan los comprimidos, las cuales se obtuvieron en el apartado de perfiles de compresión.

**Tabla 21.** Fracción sólida de los comprimidos evaluados.

<b>Comprimido</b>	<b>Fracción sólida</b>
<b>CL 0.75</b>	0.82
<b>CL 1.2</b>	0.85
<b>CL 2.0</b>	0.90
<b>MF 0.75</b>	0.88
<b>MF 1.2</b>	0.92
<b>MF 2.0</b>	0.96

En los tiempos de muestreo no se consideran los primeros cinco minutos ya que el proceso de desintegración de comprimidos tiene un comportamiento diferente para cada uno, haciendo que la variabilidad aumente; en el caso de los comprimidos con mezcla física, al tener una fracción sólida elevada el proceso de desintegración se ve afectado debido a que partículas están mayoritariamente unidas, provocando complicaciones para que el medio pueda atravesar y generar el proceso de desintegración. Otra explicación a estas diferencias es la distribución de tamaño de partícula, en el caso del co-procesado presentó una distribución de tamaño de partícula más homogénea, proporcionando beneficios como un mejor mezclado, permitiendo que el comportamiento de los comprimidos sea similar entre ellos; a su vez, la mezcla física presentó una distribución irregular, donde se puede observar que hay al menos tres tamaños de partículas diferentes en toda la mezcla. Cuando sucede esto las partículas pueden tener un comportamiento individual, provocando problemas de flujo, compactación e incluso una segregación de la mezcla, haciendo que el comportamiento de los comprimidos sea más variable. La segregación también podría ser un factor por el cual el principio activo no se disolvió por completo, ya que, si no se cuenta con un mezclado homogéneo los comprimidos no tendrán la misma concentración de metamizol sódico, provocando las diferencias en la cuantificación.

## **IX. Conclusiones**

El excipiente co-procesado obtuvo mejores resultados tomando en cuenta las evaluaciones realizadas durante este trabajo con respecto a la mezcla física de los excipientes, utilizando un principio activo con bajas propiedades de flujo y compresión. Dichas evaluaciones permitieron concluir que CombiLac®:

- Es apto para formulaciones con concentraciones de metamizol sódico de hasta 40% sin afectar de manera significativa las propiedades de flujo.
- Presenta una distribución de tamaño de partícula más homogénea en comparación con la mezcla física de los excipientes, dando lugar a mejores propiedades de flujo.
- Tiene mejores propiedades de tableteabilidad, compactabilidad y compresibilidad en comparación con la mezcla física de los excipientes, dando lugar a comprimidos y procesos más robustos.
- Es adaptable a cambios de proceso ya que se obtuvieron evaluaciones más favorables de los comprimidos en comparación con los comprimidos elaborados con la mezcla física de los excipientes a diferentes velocidades de fabricación .
- Mantiene similitud entre los perfiles de disolución de comprimidos elaborados a diferentes niveles de presión, cuando la diferencia no sea mayor a una tonelada de presión.

## **X. Perspectivas**

La presentación comercial de tabletas de metamizol sódico presenta una alta dosis de activo, por lo que se utiliza una fabricación por granulación húmeda. Se recomienda evaluar mezclas de CombiLac con mayor concentración de metamizol sódico e implementarlo en lotes piloto, para determinar si mantiene las mismas propiedades que en la pre-formulación y se implemente un proceso de fabricación por compresión directa.

## XI. Anexos

### A. Certificado analítico de las materias primas empleadas



**SANOFI**

#### Certificate of Analysis

Mexalc, S.A. de C.V.  
R.F.C. MEX-940301-EV5  
Canoa 521-9. Piso, Col. Tizapán  
Del. Alvaro Obregón  
01090 Ciudad de México  
Mexico

Hoechst AG  
Hoechst Marion Roussel  
Deutschland GmbH  
Aventis Pharma Deutschland GmbH  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Hoechst  
65926 Frankfurt am Main  
phone: +49 (0)180 / 2 222010

**Customer-No.:** 181488  
**Delivery-No.:** 85184661

METAMIZOL SODICO TIPO T

**Material:** 171286

**Batch:** H0042

**GMD:** 248694

**Date of manufacturing:** 03.Jan.2021

**Expiry date.:** 01.Jan.2026

#### Test item

#### Result

#### Specification

Appearance

corresponds

white or almost white,  
crystalline powder

IR spectrum

corresponds to reference standard

spectrum (sample) =  
spectrum (standard)

Sodium

corresponds

corresponds to  
identification  
reaction

Appearance of solution (clarity)

clear

clear, not more  
opalescent than  
reference suspen-  
sion I (Ph.Eur.)

✓ Appearance of solution (colour)

less than brownish yellow BY7

not more intensely  
coloured than  
reference solution  
BY6 (Ph.Eur.)

This certificate of analysis was issued electronically



**SANOFI**

**Certificate of Analysis**

**Customer-No.:** 181488  
**Delivery-No.:** 85184661

**METAMIZOL SODICO TIPO T**                      **Material:** 171286                      **Batch:** H0042  
**G MID:** 248694  
**Date of manufacturing:** 03.Jan.2021                      **Expiry date.:** 01.Jan.2026

<b>Test item</b>	<b>Result</b>	<b>Specification</b>
pH	7,5	7,0 - 7,7
Acidity or alkalinity	corresponds	corresponds to limit test
Unspecified impurities (LC)	< 0,03 per cent	<= 0,05 per cent
Total impurities (LC)	< 0,1 per cent	<= 0,5 per cent
Impurity C (LC)	< 0,1 per cent	<= 0,5 per cent
Impurity E (LC)	0,03 per cent	<= 0,15 per cent
Residual solvents (GC)	corresponds (tested on a regular basis)	Ethanol <= 5000 ppm
Sulphates	< 0,1 per cent	<= 0,1 per cent
Heavy metals	< 20 µg/g	<= 20 µg/g
Loss on drying	5,0 per cent	4,9 - 5,3 per cent
Metamizol sodium	calculated with reference to dried substance	
	100,1 per cent	99,0 - 101,0 per cent
Sieve analysis < 1000 µm	100 per cent	>= 99 per cent

This certificate of analysis was issued electronically



**SANOFI**

**Certificate of Analysis**

---

**Customer-No.:** 181488  
**Delivery-No.:** 85184661

---

**METAMIZOL SODICO TIPO T**                      **Material:** 171286                      **Batch:** H0042  
**GMID:** 248694  
**Date of manufacturing:** 03.Jan.2021                      **Expiry date.:** 01.Jan.2026

---

<b>Test item</b>	
<b>Result</b>	<b>Specification</b>

---

Requirements of Ph.Eur.:  
met

**COMPLIES** to the requirements.  
Data on stability and shelf-life only apply under appropriate conditions of storage.  
Produced by Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt, Germany in accordance with the principles of Good Manufacturing Practices as detailed in ICH Q7 Guideline

batch technically released and electronically signed by  
Kathrin Ladwein  
26.Jan.2021 15:14  
Release authorized by Product Responsible Manager respectively Qualified Person  
Dr. Kathrin Ladwein

**SOLO PARA INFORMACIÓN**

---

This certificate of analysis was issued electronically

This sample was not taken under sterile conditions.  
Therefore only the physical/chemical data are valid.  
Microbiological values are not valid.



## CERTIFICATE OF ANALYSIS

Spec. No.: 10000000160 Version 04

Delivery No.: 80721041  
Material: 13005218 CombiLac®

Lot No. L100064521

Manufact. Date: W45Y2021  
Retest Date: W44Y2023

### DEFINITION/CHARACTERS

COMBILAC is MEGGLE's brand name for a co-processed, directly compressible spray agglomerate comprising 70 % Lactose Monohydrate (Ph. Eur., USP-NF, JP), 20 % Microcrystalline Cellulose (Ph. Eur., USP-NF, JP) and 10 % GMO free, white, native Maize Starch (Ph. Eur., USP-NF, JP). The monographs "Lactose Monohydrate", "Microcrystalline Cellulose" and "Maize Starch" have undergone pharmacopoeial harmonisation. COMBILAC is a white or almost white, odourless powder; partly soluble in cold water.

Production and release site: Molkerei MEGGLE Wasserburg GmbH & Co. KG (effective July 1st 2020 renamed to MEGGLE GmbH & Co. KG), Megglestr. 6-12, 83512 Wasserburg, Germany

The management system of Molkerei MEGGLE Wasserburg GmbH & Co. KG (effective July 1st 2020 renamed to MEGGLE GmbH & Co. KG), Megglestr. 6-12, 83512 Wasserburg, Germany has been certified meeting the requirements of GMP and GDP according to EXCIPACT™.

Additional regulatory information is available under <https://www.meggle-pharma.com>.

	Method	Specification	Unit	Result
--	--------	---------------	------	--------

### IDENTIFICATION

Identification COMBILAC/Ph. Eur. 2.2.24 Infrared absorption spectrophotometry (Annex methods in specification)	conforms			conforms*
Identification Lactose Monohydrate/Ph. Eur. Lactose Monohydrate identification C colour reaction, modified (Annex methods in specification)	conforms			conforms*
Identification Microcrystalline Cellulose/Ph. Eur. Microcrystalline Cellulose identification B colour reaction, modified (Annex methods in specification)	conforms			conforms*
Identification Maize Starch/Ph. Eur. Maize Starch identification B mucilage formation, modified (Annex methods in specification)	conforms			conforms*
Identification Maize Starch/Ph. Eur. Maize Starch identification C colour reaction, modified (Annex methods in specification)	conforms			conforms*

### TESTS

Loss on drying	Ph. Eur. 2.2.32 (Annex methods in specification)	max 3.0	%	0.8
Sulfated ash	Ph. Eur. 2.4.14 (Annex methods in specification)	max 0.2	%	0.1

Page 1 from 3

MEGGLE GmbH & Co. KG · Megglestr. 6-12 · 83512 Wasserburg am Inn, Germany · Telephone +49 (0) 8071 73-0  
Fax +49 (0) 8071 73-444 · [info@meggle.com](mailto:info@meggle.com) · [www.meggle.com](http://www.meggle.com)  
represented by: MEGGLE Group GmbH

General Management: Matthias Oettel (Chairman) · Henning Dehler · Marcus Hormuth  
Registered Office: 83512 Wasserburg am Inn, Germany · Registergericht AG Traunstein HRB 7828 · VAT Id Nr.: DE912407592

This sample was not taken under sterile conditions.  
Therefore only the physical/chemical data are valid.  
Microbiological values are not valid.



## CERTIFICATE OF ANALYSIS

Spec. No.: 10000000160 Version 04

Delivery No.: 80721041  
Material: 13005218 CombiLac®  
Lot No. L100064521

	Method	Specification	Unit	Result
Lactose Monohydrate calculated on the dried basis	HPLC (Annex methods in specification)	68 - 72	%	71
Microcrystalline Cellulose calculated on the dried basis	Gravimetry (Annex methods in specification)	18 - 22	%	21
Maize Starch calculated on the dried basis	Polarimetry (Annex methods in specification)	8 - 12	%	10
Particle size distribution < 32 µm	Ph. Eur. 2.9.38/Air-entrainment method (air-jet sieving); 10 g; + 0.1 g Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ; p = 1500 - 2500 Pa; 2 min	max 15	%	4 - 5
Particle size distribution < 160 µm	Ph. Eur. 2.9.38/Air-entrainment method (air-jet sieving); 10 g; + 0.1 g Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ; p = 1500 - 2500 Pa; 2 min	35 - 65	%	42 - 47
Particle size distribution < 250 µm	Ph. Eur. 2.9.38/Air-entrainment method (air-jet sieving); 10 g; + 0.1 g Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ; p = 1500 - 2500 Pa; 2 min	min 85	%	88 - 90

### MICROBIAL CONTAMINATION

Total aerobic microbial count (TAMC)	Ph. Eur. 2.6.12/USP-NF <61>/JP <4.05>	max 1000	cfu/g	2
Total combined yeasts/moulds count (TYMC)	Ph. Eur. 2.6.12/USP-NF <61>/JP <4.05>	max 100	cfu/g	0
<i>Escherichia coli</i>	Ph. Eur. 2.6.13/USP-NF <62>/JP <4.05>	absence	/10 g	absence
<i>Salmonella</i> spp.	Ph. Eur. 2.6.13/USP-NF <62>/JP <4.05>	absence	/10 g	absence

\* The conformity to specification is assured by periodical testing and/or conforms when tested.

### CONTAINER/STORAGE

Well-closed container. Storage in an unopened, originally packed MEGGLE container at room temperature under dry and odour-free conditions.

Page 2 from 3

MEGGLE GmbH & Co. KG · Megglestr. 6-12 · 83512 Wasserburg am Inn, Germany · Telephone +49 (0) 8071 73-0  
Fax +49 (0) 8071 73-444 · info@meggle.com · www.meggle.com  
represented by: MEGGLE Group GmbH  
General Management: Matthias Oettel (Chairman) · Henning Dehler · Marcus Hormuth  
Registered Office: 83512 Wasserburg am Inn, Germany · Registergericht AG Traunstein HRA 7828 · VAT-Id Nr.: DE813607582

This sample was not taken under sterile conditions.  
Therefore only the physical/chemical data are valid.  
Microbiological values are not valid.



## CERTIFICATE OF ANALYSIS

Spec. No.: 10000000160 Version 04

Delivery No.: 80721041  
Material: 13005218 CombiLac®

This document is valid without signature.

Wasserburg: 31.05.2022  
Quality assurance  
Dr. G. Müller

The above data do not release purchaser from performing an incoming control. A legally binding assurance for the suitability of the product for a defined application purpose cannot be derived from the above.

SOLO PARA  
INFORMACIÓN

Page 3 from 3

---

MEGGLE GmbH & Co. KG · Megglestr. 6-12 · 83512 Wasserburg am Inn, Germany · Telephone +49 (0) 8071 73-0  
Fax +49 (0) 8071 73-444 · info@meggle.com · www.meggle.com  
represented by: MEGGLE Group GmbH  
General Management: Matthias Oettel (Chairman) · Henning Dehler · Marcus Hormuth  
Registered Office: 83512 Wasserburg am Inn, Germany · Registergericht AG Traunstein HRB 7298 · V&T-Id Nr.: DE21567522

This sample was not taken under sterile conditions.  
Therefore only the physical/chemical data are valid.  
Microbiological values are not valid.



**CERTIFICATE OF ANALYSIS**

Spec. No.: 10000000032 Version 02

Delivery No.: 80505659  
Material: 13005002 Tablettose® 100

Lot No. L104290920

Manufact. Date W09Y2020 Expiry Date W07Y2022

**DEFINITION/CHARACTERS/PRODUCTION**

TABLETTOSE 100 is MEGGLE's brand name for an agglomerated, directly compressible lactose.  
TABLETTOSE 100 conforms to the monograph "Lactose Monohydrate" in the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.). This monograph is harmonized between Ph. Eur., USP-NF and JP.  
TABLETTOSE 100 is a white or almost white, crystalline, odourless powder. It is freely but slowly soluble in water, practically insoluble in ethanol (96 per cent).

Production and release site: Molkerei MEGGLE Wasserburg GmbH & Co. KG, Megglestr. 6-12, 83512 Wasserburg, Germany

The management system of Molkerei MEGGLE Wasserburg GmbH & Co. KG, Megglestr. 6-12, 83512 Wasserburg, Germany has been certified meeting the requirements of GMP and GDP according to EXCIPACT™.

Additional regulatory information is available under <https://www.meggle-pharma.com>.

Method	Specification	Unit	Result
--------	---------------	------	--------

**IDENTIFICATION**

Identification A/Ph. Eur. 2.2.24/Infrared absorption spectrophotometry	conforms		conforms*
Identification B/USP-NF <201>/Thin-layer chromatographic identification test	conforms		conforms*
Identification D/Ph. Eur. 2.5.12/Water	conforms		conforms

**TESTS**

Appearance of solution	Ph. Eur. 2.2.1 Instrumental method (max 3 NTU equals "The solution S is clear")	max 3	NTU	0.3
Appearance of solution	Ph. Eur. 2.2.2 Method II	The solution is not more intensely coloured than reference solution BY <sub>7</sub>		conforms
Acidity or alkalinity	Ph. Eur. Lactose Monohydrate	The solution is colourless		conforms

This sample was not taken under sterile conditions.  
Therefore only the physical/chemical data are valid.  
Microbiological values are not valid.



**CERTIFICATE OF ANALYSIS**

Spec. No.: 10000000032 Version 02

Delivery No.: 80505659  
Material: 13005002 **Tabletose® 100**

Lot No. L104290920

	Method	Specification	Unit	Result
Acidity or alkalinity	Ph. Eur. Lactose Monohydrate/Requirement of 0.1 M sodium hydroxide to change the colour of the indicator to pink or red	max 0.4	ml	0.2
Specific optical rotation (anhydrous substance)	Ph. Eur. 2.2.7	54.4 - 55.9	°	55.4
Absorbance: proteins and light-absorbing impurities at 400 nm	Ph. Eur. 2.2.25	max 0.04		0.00
Absorbance: proteins and light-absorbing impurities from 210 to 220 nm	Ph. Eur. 2.2.25	max 0.25		0.04
Absorbance: proteins and light-absorbing impurities from 270 to 300 nm	Ph. Eur. 2.2.25	max 0.07		0.01
Heavy metals	JP <1.07> Method 1	max 5	µg/g	conforms*
Water	Ph. Eur. 2.5.12	4.5 - 6.5	%	5.1
Loss on drying	USP-NF <731>	max 0.5	%	0.1
Sulfated ash	Ph. Eur. 2.4.14	max 0.1	%	conforms*
Particle size distribution < 63 µm	Ph. Eur. 2.9.38/Mechanical agitation (dry sieving method); 25 g; + 0.1 g Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ; amplitude 2.0 mm; interval 10 s; 10 min	max 25	%	17 - 25
Particle size distribution < 250 µm	Ph. Eur. 2.9.38/Mechanical agitation (dry sieving method); 25 g; + 0.1 g Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ; amplitude 2.0 mm; interval 10 s; 10 min	60 - 90	%	79 - 88
Particle size distribution < 500 µm	Ph. Eur. 2.9.38/Mechanical agitation (dry sieving method); 25 g; + 0.1 g Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ; amplitude 2.0 mm; interval 10 s; 10 min	min 96	%	100

SOLO PARA INFORMACIÓN

This sample was not taken under sterile conditions.  
Therefore only the physical/chemical data are valid.  
Microbiological values are not valid.



**CERTIFICATE OF ANALYSIS**

Spec. No.: 10000000032 Version 02

Delivery No.: 80505659  
 Material: 13005002 Tablettose® 100  
 Lot No. L104290920

	Method	Specification	Unit	Result
<b>MICROBIAL CONTAMINATION</b>				
Total aerobic microbial count (TAMC)	Ph. Eur. 2.6.12/USP-NF <61>/JP <4.05>	max 100	cfu/g	2
Total combined yeasts/moulds count (TYMC)	Ph. Eur. 2.6.12/USP-NF <61>/JP <4.05>	max 50	cfu/g	0
<i>Escherichia coli</i>	Ph. Eur. 2.6.13/USP-NF <62>/JP <4.05>	absence	/10 g	absence*
<i>Salmonella</i> spp.	Ph. Eur. 2.6.13/USP-NF <62>/JP <4.05>	absence	/10 g	absence

\* The conformity to specification is assured by periodical testing.

**CONTAINER/STORAGE**

Well-closed container. Storage in an unopened, originally packed MEGGLE container at room temperature under dry and odour-free conditions.

This document is valid without signature.

Wasserburg: 27.05.2020  
 Quality assurance  
 Dr. G. Müller

SOLO PARA INFORMACIÓN

The above data do not release purchaser from performing an incoming control. A legally binding assurance for the suitability of the product for a defined application purpose cannot be derived from the above.

**VIVAPUR® 200,**  
 Microcrystalline Cellulose NF, Ph. Eur., JP, E460 (i), FCC  
**CERTIFICATE OF ANALYSIS**

Batch No.: 56200210304<sup>4)</sup>  
 Re-evaluation date: 01/2026 Manufacturing Site: Weissenborn, Germany  
 Manufacturing date: 01/2021

**Description**

Appearance White or almost white fine or granular, slightly hygroscopic powder  
 Solubility Practically insoluble in water, acetone, anhydrous ethanol and toluene, dilute acids and sodium hydroxide solution (50 g/ L)

Characteristics	Acceptance Criteria	Batch result	Reference
Identification A, (2)	IR scan conforms	Passes <sup>2)</sup>	Ph. Eur., NF, JP
Identification B, (1)	Violet-blue color	Passes <sup>2)</sup>	Ph. Eur., NF, JP
Ident C, (3): Degree of polymerisation	Max. 350	249	Ph. Eur., NF, JP
Conductivity	Max. 50 µS/ cm	15 µS/ cm	Ph. Eur., NF, JP
Ether-soluble substances	Max. 0.05 %	0.01 %	Ph. Eur., NF, JP
Heavy metals	Max. 10 ppm	< 10 ppm <sup>2)</sup>	JRS Method
Loss on drying	Max. 7.0 %	3.1 %	Ph. Eur., USP, JP
pH	5.0 - 7.0	6.3	Ph. Eur., USP, JP
Solubility	Dissolves completely	Passes <sup>2)</sup>	Ph. Eur.
Sulphated ash / residue on ignition	Max. 0.05 %	< 0.05 % <sup>2)</sup>	Ph. Eur., USP, JP
Water-soluble substances	Max. 0.24 %	0.16 %	Ph. Eur., NF, JP
Total aerobic microbial count (TAMC)	10 <sup>2</sup> cfu/ g	Passes <sup>2)</sup>	Ph. Eur., USP, JP
Total molds and yeasts count (TYMC)	20 cfu/ g	Passes <sup>2)</sup>	Ph. Eur., USP, JP
E. coli, Pseudomonas aeruginosa, Staph. aureus	Absent in 1 g	Absent <sup>2)</sup>	Ph. Eur., USP, JP
Salmonella spec.	Absent in 10 g	Absent <sup>2)</sup>	Ph. Eur., USP, JP
Bulk density	0.31 - 0.37 g/ mL	0.36 g/ mL	NF, JP
Particle size (retained on air jet sieve)			
> 400 µm (38 mesh)	Max. 5 %	4 %	JRS Method
> 250 µm (60 mesh)	Min. 10 %	31 %	
> 150 µm (100 mesh)	Min. 50 %	59 %	
Particle size (Laser diffraction)			JRS Method
	d10: 50 - 120 µm	81 µm	
	d50: 180 - 280 µm	245 µm	
	d90: 380 - 530 µm	513 µm	
TUP <sup>1)</sup>	Max. 9/ 600 cm <sup>2</sup>	Passes	JRS Method
Degree of brightness <sup>3)</sup>	Conforms JRS Standard <sup>3)</sup>	Passes	JRS Method
Powder flow – angle of repose	Max. 35°	Passes	JRS Method

- 1) Technically unavoidable particles according to IPEC TUPP guideline (i.e. dark particles)  
 2) Results reported are expected results based on periodic testing. Z56200p18\_e  
 3) Brightness is tested and released to pass JRS Standard by the site specific JRS test method.  
 4) Any microbial results stated in above are established from the commercial lot.  
 This sample is not intended for microbial testing and is not for human consumption.

The batch described by this certificate meets the requirements of Ph. Eur., NF, and JP monographs for "Microcrystalline Cellulose" current edition, it complies with E460 (i) monograph (231/2012), FCC and all relevant EU Food Regulations. It is released on the basis of the results ascertained. VIVAPUR is manufactured under GMP for excipients according to IPEC and USP <1078>. The raw materials, manufacturing process, and product do not contain any of the solvents listed in Residual Solvents (Ph. Eur. <5.4>, USP <467>). Elements listed in ICH Q3D Guideline for elemental impurities are not used in manufacturing and not analyzed per batch; detailed information is available on request.

**Storage recommendation: Protect from excessive heat and moisture. Keep containers closed.**

June 30, 2021  
 Ref.: VA

*C. Viola-Wagner*  
 C. Viola-Wagner  
 QC MICROCELLULOSE WEISSENBORN

WORLDWIDE HEADQUARTERS  
**JRS PHARMA GMBH & CO. KG**

Holzstraße 1 · 73494 Rosenberg (Germany)  
 Phone: +49 7967 152 312  
 Fax: +49 7967 152 345  
 ExcipientsService@JRSPharma.de · www.jrspharma.com · www.jrs.de

USA  
**JRS PHARMA LP**

2984 Route 22, Suite 1 · Patterson, NY 12563-2359 (USA)  
 Toll-Free: +1 (800) 431 2457  
 Phone: +1 (845) 878 3414 · Fax: +1 (845) 878 3484  
 info@jrspharma.com · www.jrspharma.com

## CERTIFICADO DE ANALISIS

Producto: <b>ALMIDON DE MAIZ (ALMIDON GLOBE BA)</b>	Código: 0228
Lote: <b>3EA028</b>	Referencia: <b>228/110/030522</b>
Fecha de fabricación: <b>13.Enero.2022</b>	Fecha de caducidad: <b>Enero.2025</b>

DETERMINACION	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Apariencia	Polvo fino	Polvo fino
Color	Blanco a ligeramente amarillento	Cumple
Materia extraña visible	Libre de materia extraña	Cumple
Humedad	Máximo 12.50 %	11.29
pH	5.50 – 6.50	6.23
Bióxido de azufre	50 ppm máximo	4.00
Proteína total	0.55 % máximo	0.34
Blancura	-	Pasa la prueba
Residuo insoluble (patrón)	-	A
Catado (olor)	-	Pasa la prueba
Cuenta total, UFC/g	5000 máximo	2080
Hongos y levaduras, UFC/g	500 máximo	150
<i>E. Coli</i>	Negativo	Negativo
<i>Salmonella</i>	Negativo	Negativo
Oxidantes residuales	Negativo	Negativo
Los siguientes resultados están basados en análisis frecuenciales:		
Metales pesados (como Pb), ppm <5 Plomo, ppm <1 Hierro, ppm <10 Arsénico, ppm < 2		

LOS DATOS ANTERIORES FUERON PROPORCIONADOS POR NUESTRO PROVEEDOR  
 ATENTAMENTE  
 DROGUERÍA COSMOPOLITA S.A DE C.V.  
  
 QFB. BEATRIZ ARIAS MERCADO  
 GERENTE DE LABORATORIO Y CALIDAD DEL PRODUCTO

## B. Análisis estadístico del diseño de mezclas

Tabla ANOVA para Índice de Compresibilidad por Porcentaje

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	35.6626	5	7.13251	3.31	0.0413
Intra grupos	25.8207	12	2.15172		
Total (Corr.)	61.4832	17			

### El StatAdvisor

La tabla ANOVA descompone la varianza de Índice de Compresibilidad en dos componentes: un componente entre-grupos y un componente dentro-de-grupos. La razón-F, que en este caso es igual a 3.31479, es el cociente entre el estimado entre-grupos y el estimado dentro-de-grupos. Puesto que el valor-P de la prueba-F es menor que 0.05, existe una diferencia estadísticamente significativa entre la media de Índice de Compresibilidad entre un nivel de Porcentaje y otro, con un nivel del 5% de significación.

### Pruebas de Múltiple Rangos para Índice de Compresibilidad por Porcentaje

Método: 95.0 porcentaje LSD

Porcentaje	Casos	Media	Grupos Homogéneos
10.0%	3	17.5567	X
30.0%	3	17.91	X
25.0%	3	19.0833	X
20.0%	3	19.3967	XX
40.0%	3	19.99	XX
35.0%	3	21.8267	X

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
10.0% - 20.0%		-1.84	2.60957
10.0% - 25.0%		-1.52667	2.60957
10.0% - 30.0%		-0.353333	2.60957
10.0% - 35.0%	*	-4.27	2.60957
10.0% - 40.0%		-2.43333	2.60957
20.0% - 25.0%		0.313333	2.60957
20.0% - 30.0%		1.48667	2.60957
20.0% - 35.0%		-2.43	2.60957
20.0% - 40.0%		-0.593333	2.60957
25.0% - 30.0%		1.17333	2.60957
25.0% - 35.0%	*	-2.74333	2.60957
25.0% - 40.0%		-0.906667	2.60957
30.0% - 35.0%	*	-3.91667	2.60957
30.0% - 40.0%		-2.08	2.60957
35.0% - 40.0%		1.83667	2.60957

\* indica una diferencia significativa.

### El StatAdvisor

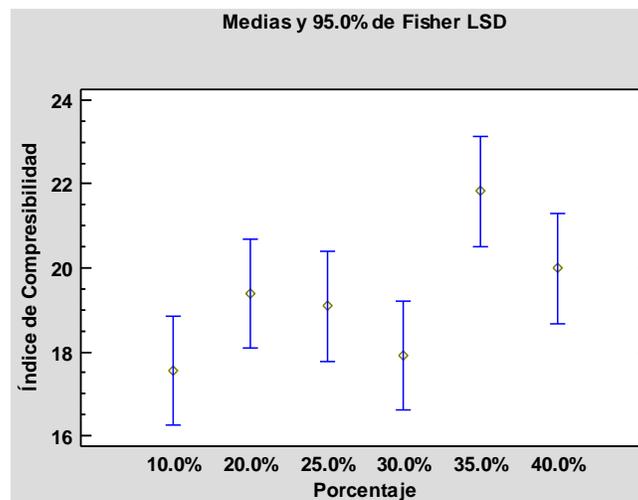
Esta tabla aplica un procedimiento de comparación múltiple para determinar cuáles medias son significativamente diferentes de otras. La mitad inferior de la salida muestra las diferencias estimadas entre cada par de medias. El asterisco que se encuentra al lado de los 3 pares indica que estos pares muestran diferencias estadísticamente significativas con un nivel del 95.0% de confianza. En la parte superior de la página, se han identificado 2 grupos homogéneos según la alineación de las X's en columnas. No existen diferencias estadísticamente significativas entre aquellos niveles que compartan una misma columna de X's. El método empleado actualmente para discriminar entre las medias es el procedimiento de diferencia mínima significativa (LSD) de Fisher. Con este método hay un riesgo del 5.0% al decir que cada par de medias es significativamente diferente, cuando la diferencia real es igual a 0.

**Tabla de Medias para Índice de Compresibilidad por Porcentaje con intervalos de confianza del 95.0%**

Porcentaje	Casos	Media	Error Est. (s agrupada)	Límite Inferior	Límite Superior
10.0%	3	17.5567	0.846901	16.2519	18.8614
20.0%	3	19.3967	0.846901	18.0919	20.7014
25.0%	3	19.0833	0.846901	17.7786	20.3881
30.0%	3	17.91	0.846901	16.6052	19.2148
35.0%	3	21.8267	0.846901	20.5219	23.1314
40.0%	3	19.99	0.846901	18.6852	21.2948
<b>Total</b>	18	19.2939			

**El StatAdvisor**

Esta tabla muestra la media de Índice de Compresibilidad para cada nivel de Porcentaje. También muestra el error estándar de cada media, el cual es una medida de la variabilidad de su muestreo. El error estándar es el resultado de dividir la desviación estándar mancomunada entre el número de observaciones en cada nivel. La tabla también muestra un intervalo alrededor de cada media. Los intervalos mostrados actualmente están basados en el procedimiento de la diferencia mínima significativa (LSD) de Fisher. Están contruidos de tal manera que, si dos medias son iguales, sus intervalos se traslaparán un 95.0% de las veces. .



**Tabla ANOVA para Índice de Hausner por Porcentaje**

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	0.00824444	5	0.00164889	3.33	0.0406
Intra grupos	0.00593333	12	0.000494444		
<b>Total (Corr.)</b>	0.0141778	17			

**El StatAdvisor**

La tabla ANOVA descompone la varianza de Índice de Hausner en dos componentes: un componente entre-grupos y un componente dentro-de-grupos. La razón-F, que en este caso es igual a 3.33483, es el cociente entre el estimado entre-grupos y el estimado dentro-de-grupos. Puesto que el valor-P de la prueba-F es menor que 0.05, existe una diferencia estadísticamente significativa entre la media de Índice de Hausner entre un nivel de Porcentaje y otro, con un nivel del 5% de significación.

## Pruebas de Múltiple Rangos para Índice de Hausner por Porcentaje

Método: 95.0 porcentaje LSD

Porcentaje	Casos	Media	Grupos Homogéneos
10.0%	3	1.21	X
30.0%	3	1.22	XX
25.0%	3	1.23667	XX
20.0%	3	1.24	XXX
40.0%	3	1.25	XX
35.0%	3	1.27667	X

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
10.0% - 20.0%		-0.03	0.039558
10.0% - 25.0%		-0.0266667	0.039558
10.0% - 30.0%		-0.01	0.039558
10.0% - 35.0%	*	-0.0666667	0.039558
10.0% - 40.0%	*	-0.04	0.039558
20.0% - 25.0%		0.00333333	0.039558
20.0% - 30.0%		0.02	0.039558
20.0% - 35.0%		-0.0366667	0.039558
20.0% - 40.0%		-0.01	0.039558
25.0% - 30.0%		0.0166667	0.039558
25.0% - 35.0%	*	-0.04	0.039558
25.0% - 40.0%		-0.01333333	0.039558
30.0% - 35.0%	*	-0.0566667	0.039558
30.0% - 40.0%		-0.03	0.039558
35.0% - 40.0%		0.0266667	0.039558

\* indica una diferencia significativa.

### El StatAdvisor

Esta tabla aplica un procedimiento de comparación múltiple para determinar cuáles medias son significativamente diferentes de otras. La mitad inferior de la salida muestra las diferencias estimadas entre cada par de medias. El asterisco que se encuentra al lado de los 4 pares indica que estos pares muestran diferencias estadísticamente significativas con un nivel del 95.0% de confianza. En la parte superior de la página, se han identificado 3 grupos homogéneos según la alineación de las X's en columnas. No existen diferencias estadísticamente significativas entre aquellos niveles que compartan una misma columna de X's. El método empleado actualmente para discriminar entre las medias es el procedimiento de diferencia mínima significativa (LSD) de Fisher. Con este método hay un riesgo del 5.0% al decir que cada par de medias es significativamente diferente, cuando la diferencia real es igual a 0.

**Tabla de Medias para Índice de Hausner por Porcentaje con intervalos de confianza del 95.0%**

Porcentaje	Casos	Media	Error Est. (s agrupada)	Límite Inferior	Límite Superior
10.0%	3	1.21	0.012838	1.19022	1.22978
20.0%	3	1.24	0.012838	1.22022	1.25978
25.0%	3	1.23667	0.012838	1.21689	1.25645
30.0%	3	1.22	0.012838	1.20022	1.23978
35.0%	3	1.27667	0.012838	1.25689	1.29645
40.0%	3	1.25	0.012838	1.23022	1.26978
<b>Total</b>	18	1.23889			

### El StatAdvisor

Esta tabla muestra la media de Índice de Hausner para cada nivel de Porcentaje. También muestra el error estándar de cada media, el cual es una medida de la variabilidad de su muestreo. El error estándar es el resultado de dividir la desviación estándar mancomunada entre el número de observaciones en cada nivel. La tabla también muestra un intervalo alrededor de cada media. Los intervalos mostrados actualmente están basados en el procedimiento de la diferencia mínima significativa (LSD) de Fisher. Están contruidos de tal manera que, si dos medias son iguales, sus intervalos se traslaparán un 95.0% de las veces.

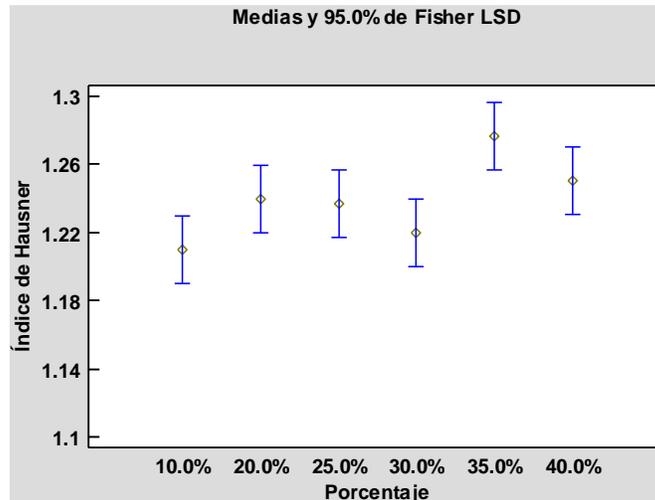


Tabla ANOVA para Ángulo de reposo por Porcentaje

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	151.832	5	30.3663	33.95	0.0000
Intra grupos	10.7337	12	0.894472		
Total (Corr.)	162.565	17			

**El StatAdvisor**

La tabla ANOVA descompone la varianza de Ángulo de reposo en dos componentes: un componente entre-grupos y un componente dentro-de-grupos. La razón-F, que en este caso es igual a 33.9489, es el cociente entre el estimado entre-grupos y el estimado dentro-de-grupos. Puesto que el valor-P de la prueba-F es menor que 0.05, existe una diferencia estadísticamente significativa entre la media de Ángulo de reposo entre un nivel de Porcentaje y otro, con un nivel del 5% de significación.

**Pruebas de Múltiple Rangos para Ángulo de reposo por Porcentaje**

Método: 95.0 porcentaje LSD

Porcentaje	Casos	Media	Grupos Homogéneos
10%	3	18.64	X
20%	3	19.6367	X
25%	3	21.4233	X
30%	3	23.8767	X
35%	3	25.74	X
40%	3	26.2433	X

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
10% - 20%		-0.996667	1.68251
10% - 25%	*	-2.78333	1.68251
10% - 30%	*	-5.23667	1.68251
10% - 35%	*	-7.1	1.68251
10% - 40%	*	-7.60333	1.68251
20% - 25%	*	-1.78667	1.68251
20% - 30%	*	-4.24	1.68251
20% - 35%	*	-6.10333	1.68251
20% - 40%	*	-6.60667	1.68251
25% - 30%	*	-2.45333	1.68251
25% - 35%	*	-4.31667	1.68251
25% - 40%	*	-4.82	1.68251
30% - 35%	*	-1.86333	1.68251
30% - 40%	*	-2.36667	1.68251
35% - 40%		-0.503333	1.68251

\* indica una diferencia significativa.

### El StatAdvisor

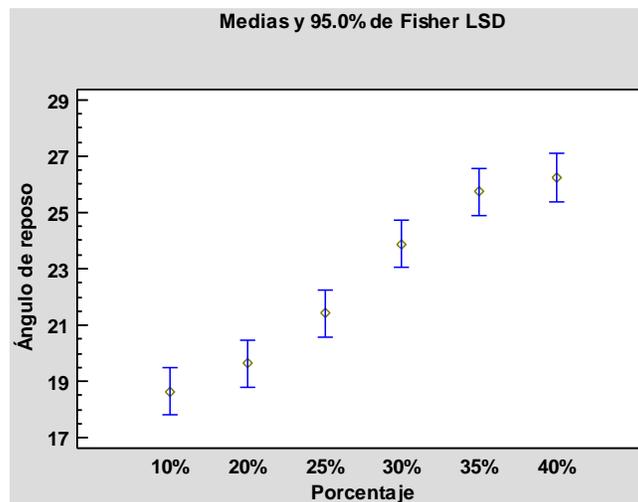
Esta tabla aplica un procedimiento de comparación múltiple para determinar cuáles medias son significativamente diferentes de otras. La mitad inferior de la salida muestra las diferencias estimadas entre cada par de medias. El asterisco que se encuentra al lado de los 13 pares indica que estos pares muestran diferencias estadísticamente significativas con un nivel del 95.0% de confianza. En la parte superior de la página, se han identificado 4 grupos homogéneos según la alineación de las X's en columnas. No existen diferencias estadísticamente significativas entre aquellos niveles que compartan una misma columna de X's. El método empleado actualmente para discriminar entre las medias es el procedimiento de diferencia mínima significativa (LSD) de Fisher. Con este método hay un riesgo del 5.0% al decir que cada par de medias es significativamente diferente, cuando la diferencia real es igual a 0.

**Tabla de Medias para Ángulo de reposo por Porcentaje con intervalos de confianza del 95.0%**

Porcentaje	Casos	Media	Error Est. (s agrupada)	Límite Inferior	Límite Superior
10%	3	18.64	0.546038	17.7987	19.4813
20%	3	19.6367	0.546038	18.7954	20.4779
25%	3	21.4233	0.546038	20.5821	22.2646
30%	3	23.8767	0.546038	23.0354	24.7179
35%	3	25.74	0.546038	24.8987	26.5813
40%	3	26.2433	0.546038	25.4021	27.0846
Total	18	22.5933			

### El StatAdvisor

Esta tabla muestra la media de Ángulo de reposo para cada nivel de Porcentaje. También muestra el error estándar de cada media, el cual es una medida de la variabilidad de su muestreo. El error estándar es el resultado de dividir la desviación estándar mancomunada entre el número de observaciones en cada nivel. La tabla también muestra un intervalo alrededor de cada media. Los intervalos mostrados actualmente están basados en el procedimiento de la diferencia mínima significativa (LSD) de Fisher. Están contruidos de tal manera que, si dos medias son iguales, sus intervalos se traslaparán un 95.0% de las veces.



# C. Análisis estadístico distribución tamaño de partícula



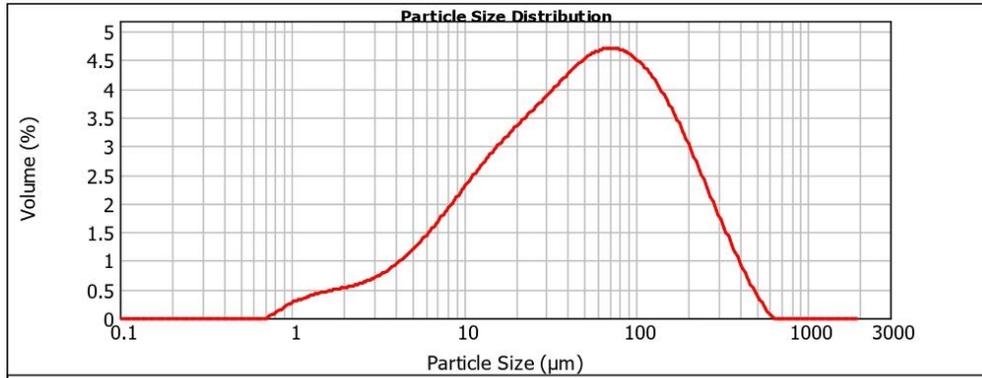
## Result Analysis Report

**Sample Name:** CL40M - Average  
**Sample Source & type:** Works  
**Sample bulk lot ref:**  
**SOP Name:**  
**Measured by:** USAI  
**Result Source:** Averaged  
**Measured:** Monday, November 28, 2022 10:48:06 AM  
**Analysed:** Monday, November 28, 2022 10:48:08 AM

**Particle Name:** Default  
**Particle RI:** 1.520  
**Dispersant Name:** Dry dispersion  
**Accessory Name:** Scirocco 2000  
**Absorption:** 0.1  
**Dispersant RI:** 1.000  
**Analysis model:** General purpose  
**Size range:** 0.020 to 2000.000 um  
**Weighted Residual:** 0.596 %  
**Sensitivity:** Normal  
**Obscuration:** 1.33 %  
**Result Emulation:** Off

**Concentration:** 0.0006 %Vol  
**Specific Surface Area:** 0.377 m<sup>2</sup>/g  
**Span :** 4.056  
**Surface Weighted Mean D[3,2]:** 15.930 um  
**Vol. Weighted Mean D[4,3]:** 81.240 um  
**Uniformity:** 1.26  
**Result units:** Volume

**d(0.1):** 7.037 um      **d(0.5):** 48.457 um      **d(0.9):** 203.560 um



CL40M - Average, Monday, November 28, 2022 10:48:06 AM

Size (µm)	Volume In %										
0.010	0.00	0.105	0.00	1.096	1.096	11.482	2.37	120.226	3.74	1258.925	0.00
0.011	0.00	0.120	0.00	1.259	0.32	13.183	2.57	138.038	3.48	1445.440	0.00
0.013	0.00	0.138	0.00	1.445	0.37	15.136	2.75	158.489	3.18	1659.587	0.00
0.015	0.00	0.158	0.00	1.660	0.41	17.378	2.93	181.970	2.83	1905.461	0.00
0.017	0.00	0.182	0.00	1.905	0.45	19.953	3.09	208.930	2.45	2187.762	0.00
0.020	0.00	0.209	0.00	2.188	0.48	22.909	3.25	239.883	2.07	2511.886	0.00
0.023	0.00	0.240	0.00	2.512	0.52	26.303	3.25	275.423	1.69	2884.032	0.00
0.026	0.00	0.275	0.00	2.884	0.58	30.200	3.41	316.228	1.31	3311.311	0.00
0.030	0.00	0.316	0.00	3.311	0.65	34.674	3.58	363.078	0.96	3801.894	0.00
0.035	0.00	0.363	0.00	3.802	0.74	39.811	3.75	416.869	0.61	4365.158	0.00
0.040	0.00	0.417	0.00	4.365	0.85	45.709	3.91	478.630	0.34	5011.872	0.00
0.046	0.00	0.479	0.00	5.012	0.99	52.481	4.06	549.541	0.07	5754.399	0.00
0.052	0.00	0.550	0.00	5.754	1.15	60.256	4.17	630.957	0.00	6606.934	0.00
0.060	0.00	0.631	0.00	6.607	1.34	69.183	4.24	724.436	0.00	7585.776	0.00
0.069	0.00	0.724	0.00	7.586	1.53	79.433	4.25	831.764	0.00	8709.636	0.00
0.079	0.00	0.832	0.06	8.710	1.74	91.201	4.21	954.993	0.00	10000.000	0.00
0.091	0.00	0.955	0.16	10.000	1.95	104.713	4.11	1096.478	0.00		
0.105	0.00	1.096	0.26	11.482	2.16	120.226	3.95	1258.925	0.00		

Operator notes:



# MASTERSIZER



## Result Analysis Report

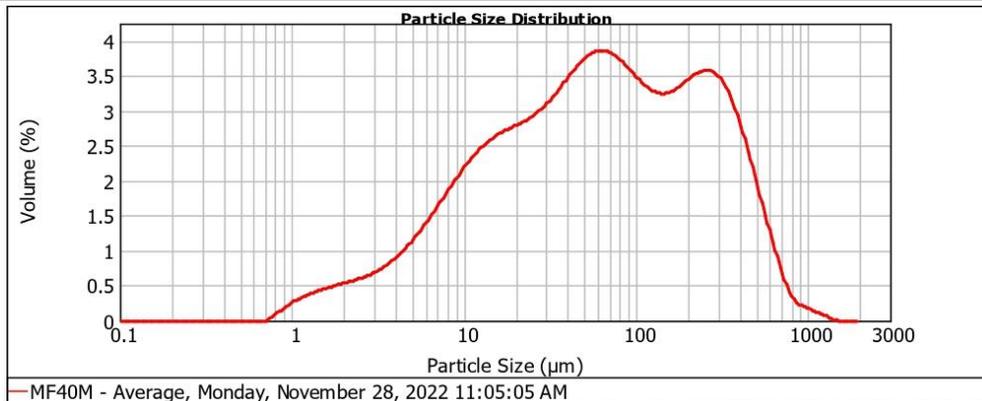
**Sample Name:**  
MF40M - Average  
**Sample Source & type:**  
Works  
**Sample bulk lot ref:**

**SOP Name:**  
**Measured by:**  
USAI  
**Result Source:**  
Averaged

**Measured:**  
Monday, November 28, 2022 11:05:05 AM  
**Analysed:**  
Monday, November 28, 2022 11:05:07 AM

<b>Particle Name:</b> Default	<b>Accessory Name:</b> Scirocco 2000	<b>Analysis model:</b> General purpose	<b>Sensitivity:</b> Normal
<b>Particle RI:</b> 1.520	<b>Absorption:</b> 0.1	<b>Size range:</b> 0.020 to 2000.000 um	<b>Obscuration:</b> 1.42 %
<b>Dispersant Name:</b> Dry dispersion	<b>Dispersant RI:</b> 1.000	<b>Weighted Residual:</b> 0.640 %	<b>Result Emulation:</b> Off
<b>Concentration:</b> 0.0007 %Vol	<b>Span :</b> 5.640	<b>Uniformity:</b> 1.72	<b>Result units:</b> Volume
<b>Specific Surface Area:</b> 0.356 m <sup>2</sup> /g	<b>Surface Weighted Mean D[3,2]:</b> 16.870 um	<b>Vol. Weighted Mean D[4,3]:</b> 128.851 um	

**d(0.1): 7.178 um                      d(0.5): 61.274 um                      d(0.9): 352.777 um**



MF40M - Average, Monday, November 28, 2022 11:05:05 AM

Size (µm)	Volume In %								
0.010	0.00	0.105	0.00	1.056	0.31	11.482	2.21	120.226	2.95
0.011	0.00	0.120	0.00	1.259	0.37	13.183	2.33	138.038	2.94
0.013	0.00	0.138	0.00	1.445	0.41	15.136	2.42	158.489	2.99
0.015	0.00	0.158	0.00	1.660	0.45	17.378	2.49	181.970	3.09
0.017	0.00	0.182	0.00	1.905	0.49	19.953	2.55	208.930	3.19
0.020	0.00	0.209	0.00	2.188	0.53	22.909	2.63	239.883	3.24
0.023	0.00	0.240	0.00	2.512	0.57	26.303	2.73	275.423	3.18
0.026	0.00	0.275	0.00	2.884	0.64	30.200	2.87	316.228	2.99
0.030	0.00	0.316	0.00	3.311	0.72	34.674	3.04	363.078	2.65
0.035	0.00	0.363	0.00	3.802	0.82	39.811	3.21	416.869	2.20
0.040	0.00	0.417	0.00	4.365	0.96	45.709	3.36	478.630	1.71
0.046	0.00	0.479	0.00	5.012	1.12	52.481	3.46	549.541	1.22
0.052	0.00	0.550	0.00	5.754	1.30	60.256	3.49	630.957	0.75
0.060	0.00	0.631	0.00	6.607	1.49	69.183	3.43	724.436	0.39
0.069	0.00	0.724	0.06	7.586	1.69	79.433	3.32	831.764	0.20
0.079	0.00	0.832	0.15	8.710	1.88	91.201	3.18	954.993	0.15
0.091	0.00	0.955	0.25	10.000	2.06	104.713	3.04	1096.478	0.09
0.105	0.00	1.096	0.25	11.462	2.06	120.226	3.04	1258.925	0.03
								1445.440	0.00
								1659.587	0.00
								1905.461	0.00
								2187.762	0.00
								2511.886	0.00
								2884.032	0.00
								3311.311	0.00
								3801.894	0.00
								4365.158	0.00
								5011.872	0.00
								5754.399	0.00
								6606.934	0.00
								7585.776	0.00
								8709.636	0.00
								10000.000	0.00

**Operator notes:**

## D. Datos perfiles de compactación

Tabla D.1 CombiLac® 0.75 ton

Comprimido	Masa (g)	Diámetro (cm)	Ancho (cm)	Dureza (N)	Presión de compactación			Fracción sólida			Resistencia a la tracción		
					Ton/cm <sup>2</sup>	kgf/cm <sup>2</sup>	MPa	Volumen (cm <sup>3</sup> )	Densidad	Fracción	N/cm <sup>2</sup>	kgf/cm <sup>2</sup>	Mpa
1	0.703	1.309	0.427	92.12	0.56	557.30	54.65	0.57	1.22	0.82	104.92	10.71	1.05
2	0.702	1.309	0.428	84.28	0.56	557.30	54.65	0.58	1.22	0.82	95.77	9.77	0.96
3	0.702	1.309	0.432	80.36	0.56	557.30	54.65	0.58	1.21	0.81	90.47	9.23	0.91
4	0.703	1.309	0.436	72.52	0.56	557.30	54.65	0.59	1.20	0.81	80.89	8.25	0.81
5	0.699	1.31	0.431	79.38	0.56	556.45	54.57	0.58	1.20	0.81	89.50	9.13	0.90
6	0.701	1.31	0.43	76.44	0.56	556.45	54.57	0.58	1.21	0.82	86.39	8.82	0.86
7	0.706	1.31	0.434	81.34	0.56	556.45	54.57	0.58	1.21	0.81	91.08	9.29	0.91
8	0.699	1.308	0.429	88.2	0.56	558.16	54.74	0.58	1.21	0.82	100.07	10.21	1.00
9	0.698	1.31	0.426	92.12	0.56	556.45	54.57	0.57	1.22	0.82	105.09	10.72	1.05
10	0.696	1.309	0.424	101.92	0.56	557.30	54.65	0.57	1.22	0.82	116.90	11.93	1.17
11	0.702	1.31	0.435	73.5	0.56	556.45	54.57	0.59	1.20	0.81	82.11	8.38	0.82
12	0.699	1.309	0.428	83.3	0.56	557.30	54.65	0.58	1.21	0.82	94.65	9.66	0.95
13	0.701	1.308	0.429	91.14	0.56	558.16	54.74	0.58	1.22	0.82	103.40	10.55	1.03
14	0.703	1.308	0.428	92.12	0.56	558.16	54.74	0.58	1.22	0.82	104.76	10.69	1.05
15	0.698	1.31	0.426	87.22	0.56	556.45	54.57	0.57	1.22	0.82	99.50	10.15	1.00
16	0.700	1.309	0.427	93.1	0.56	557.30	54.65	0.57	1.22	0.82	106.04	10.82	1.06
17	0.704	1.308	0.429	89.18	0.56	558.16	54.74	0.58	1.22	0.82	101.18	10.32	1.01
18	0.698	1.309	0.429	81.34	0.56	557.30	54.65	0.58	1.21	0.82	92.21	9.41	0.92
19	0.706	1.31	0.437	73.5	0.56	556.45	54.57	0.59	1.20	0.81	81.74	8.34	0.82
20	0.704	1.31	0.428	94.08	0.56	556.45	54.57	0.58	1.22	0.82	106.82	10.90	1.07
X	0.7012	1.3092	0.42965	85.358	0.56	557.13	54.64	0.58	1.21	0.82	96.67	9.86	0.97

**Tabla D.2 CombiLac® 1.0 ton**

Comprimido	Masa (g)	Diámetro (cm)	Ancho (cm)	Dureza (N)	Presión de compactación			Fracción sólida			Resistencia a la tracción		
					Ton/cm <sup>2</sup>	kgf/cm <sup>2</sup>	MPa	Volumen (cm <sup>3</sup> )	Densidad	Fracción	N/cm <sup>2</sup>	kgf/cm <sup>2</sup>	MPa
1	0.702	1.31	0.43	80.36	0.74	741.94	72.76	0.57	1.23	0.83	91.89	9.38	0.92
2	0.704	1.31	0.43	89.18	0.74	743.07	72.87	0.57	1.23	0.83	102.05	10.41	1.02
3	0.703	1.31	0.42	99.96	0.74	741.94	72.76	0.57	1.23	0.83	114.57	11.69	1.15
4	0.705	1.31	0.42	109.76	0.74	744.21	72.98	0.57	1.24	0.84	126.29	12.89	1.26
5	0.706	1.31	0.42	96.04	0.74	743.07	72.87	0.57	1.24	0.84	110.42	11.27	1.10
6	0.703	1.31	0.42	97.02	0.74	743.07	72.87	0.57	1.23	0.83	111.55	11.38	1.12
7	0.7	1.31	0.43	92.12	0.74	743.07	72.87	0.57	1.22	0.83	105.42	10.76	1.05
8	0.704	1.31	0.43	98.00	0.74	741.94	72.76	0.57	1.23	0.83	111.80	11.41	1.12
9	0.706	1.31	0.43	111.72	0.74	744.21	72.98	0.57	1.24	0.83	127.94	13.06	1.28
10	0.707	1.31	0.43	88.20	0.74	741.94	72.76	0.58	1.22	0.82	99.68	10.17	1.00
11	0.699	1.30	0.42	102.90	0.75	748.78	73.43	0.56	1.25	0.84	119.90	12.23	1.20
12	0.705	1.31	0.43	101.92	0.74	743.07	72.87	0.58	1.22	0.83	115.81	11.82	1.16
13	0.701	1.31	0.42	101.92	0.74	741.94	72.76	0.57	1.23	0.83	117.37	11.98	1.17
14	0.703	1.31	0.43	97.02	0.74	741.94	72.76	0.58	1.22	0.82	110.16	11.24	1.10
15	0.7	1.31	0.43	88.20	0.74	741.94	72.76	0.57	1.22	0.82	100.85	10.29	1.01
16	0.701	1.31	0.42	106.82	0.74	743.07	72.87	0.57	1.24	0.83	123.40	12.59	1.23
17	0.698	1.31	0.42	103.88	0.74	743.07	72.87	0.57	1.23	0.83	120.29	12.27	1.20
18	0.702	1.31	0.42	87.22	0.74	744.21	72.98	0.57	1.23	0.83	100.12	10.22	1.00
19	0.699	1.31	0.42	104.86	0.74	741.94	72.76	0.57	1.23	0.83	120.76	12.32	1.21
20	0.699	1.31	0.42	88.20	0.74	743.07	72.87	0.57	1.23	0.83	101.17	10.32	1.01
X	0.70235	1.31	0.42	97.27	0.74	743.07	72.87	0.57	1.23	0.83	111.57	11.38	1.12

**Tabla D.3 CombiLac® 1.2 ton**

Comprimido	Masa (g)	Diámetro (cm)	Ancho (cm)	Dureza (N)	Presión de compactación			Fracción sólida			Resistencia a la tracción		
					Ton/cm <sup>2</sup>	kgf/cm <sup>2</sup>	MPa	Volumen (cm <sup>3</sup> )	Densidad	Fracción	N/cm <sup>2</sup>	kgf/cm <sup>2</sup>	MPa
1	0.702	1.31	0.42	101.92	0.89	890.32	87.31	0.56	1.25	0.84	118.49	12.09	1.19
2	0.707	1.31	0.42	124.46	0.89	891.68	87.44	0.56	1.26	0.85	144.81	14.78	1.45
3	0.704	1.31	0.41	135.24	0.89	891.68	87.44	0.56	1.27	0.85	159.26	16.25	1.59
4	0.704	1.31	0.41	133.28	0.89	890.32	87.31	0.56	1.26	0.85	156.45	15.96	1.57
5	0.703	1.31	0.41	131.32	0.89	894.42	87.71	0.55	1.27	0.86	154.88	15.80	1.55
6	0.7	1.31	0.41	114.66	0.89	890.32	87.31	0.55	1.27	0.85	135.91	13.87	1.36
7	0.704	1.31	0.41	132.30	0.89	893.05	87.58	0.55	1.27	0.86	156.67	15.99	1.57
8	0.701	1.31	0.42	100.94	0.89	890.32	87.31	0.56	1.25	0.84	117.63	12.00	1.18
9	0.706	1.31	0.42	104.86	0.89	890.32	87.31	0.57	1.24	0.84	121.04	12.35	1.21
10	0.704	1.31	0.42	104.86	0.89	890.32	87.31	0.57	1.24	0.84	121.33	12.38	1.21
11	0.704	1.31	0.42	106.82	0.89	890.32	87.31	0.56	1.25	0.84	124.49	12.70	1.25
12	0.705	1.31	0.41	123.48	0.89	890.32	87.31	0.56	1.26	0.85	144.95	14.79	1.45
13	0.703	1.31	0.41	130.34	0.90	895.79	87.85	0.55	1.27	0.86	154.21	15.74	1.54
14	0.699	1.31	0.41	118.58	0.89	893.05	87.58	0.55	1.27	0.86	141.11	14.40	1.41
15	0.7	1.31	0.41	118.58	0.89	894.42	87.71	0.55	1.26	0.85	139.85	14.27	1.40
16	0.7	1.31	0.42	126.42	0.89	891.68	87.44	0.56	1.25	0.84	147.44	15.05	1.48
17	0.7	1.31	0.42	104.86	0.89	890.32	87.31	0.56	1.25	0.84	122.20	12.47	1.22
18	0.701	1.31	0.42	100.94	0.89	890.32	87.31	0.56	1.25	0.84	117.92	12.03	1.18
19	0.7	1.31	0.41	110.74	0.89	890.32	87.31	0.56	1.25	0.85	129.99	13.26	1.30
20	0.707	1.31	0.42	116.62	0.89	894.42	87.71	0.56	1.25	0.84	134.93	13.77	1.35
X̄	0.7027	1.31	0.42	117.06	0.89	891.69	87.44	0.56	1.26	0.85	137.18	14.00	1.37

**Tabla D.4 CombiLac® 1.6 ton**

Comprimido	Masa (g)	Diámetro (cm)	Ancho (cm)	Dureza (N)	Presión de compactación			Fracción sólida			Resistencia a la tracción		
					Ton/cm <sup>2</sup>	kgf/cm <sup>2</sup>	MPa	Volumen (cm <sup>3</sup> )	Densidad	Fracción	N/cm <sup>2</sup>	kgf/cm <sup>2</sup>	MPa
1	0.700	1.31	0.40	146.02	1.19	1192.55	116.95	0.54	1.29	0.87	176.49	18.01	1.77
2	0.699	1.31	0.41	148.96	1.19	1192.55	116.95	0.54	1.29	0.87	179.15	18.28	1.79
3	0.702	1.31	0.40	141.12	1.19	1192.55	116.95	0.54	1.30	0.88	170.99	17.45	1.71
4	0.705	1.31	0.40	161.70	1.19	1194.38	117.13	0.54	1.31	0.89	196.56	20.06	1.97
5	0.703	1.31	0.40	144.06	1.19	1194.38	117.13	0.54	1.30	0.88	174.25	17.78	1.74
6	0.706	1.31	0.41	161.70	1.19	1192.55	116.95	0.54	1.30	0.88	194.47	19.84	1.95
7	0.702	1.31	0.40	144.06	1.19	1187.10	116.41	0.54	1.29	0.87	173.29	17.68	1.73
8	0.701	1.31	0.40	161.70	1.19	1194.38	117.13	0.54	1.30	0.88	195.59	19.96	1.96
9	0.7	1.31	0.40	138.18	1.19	1192.55	116.95	0.54	1.29	0.87	167.01	17.04	1.67
10	0.703	1.31	0.40	150.92	1.19	1190.73	116.77	0.54	1.30	0.88	182.72	18.65	1.83
11	0.705	1.31	0.40	157.78	1.19	1194.38	117.13	0.54	1.31	0.88	190.85	19.47	1.91
12	0.704	1.31	0.40	149.94	1.19	1190.73	116.77	0.54	1.30	0.88	181.09	18.48	1.81
13	0.701	1.31	0.40	170.52	1.19	1192.55	116.95	0.54	1.31	0.88	208.16	21.24	2.08
14	0.702	1.31	0.40	160.72	1.19	1190.73	116.77	0.54	1.31	0.88	196.05	20.01	1.96
15	0.704	1.31	0.40	173.46	1.19	1192.55	116.95	0.54	1.31	0.88	211.22	21.55	2.11
16	0.701	1.31	0.40	149.94	1.19	1190.73	116.77	0.54	1.30	0.88	181.54	18.52	1.82
17	0.701	1.31	0.40	135.24	1.19	1192.55	116.95	0.54	1.29	0.87	163.05	16.64	1.63
18	0.703	1.31	0.40	164.64	1.20	1196.21	117.31	0.54	1.31	0.88	199.79	20.39	2.00
19	0.703	1.31	0.40	169.54	1.19	1194.38	117.13	0.54	1.31	0.88	206.61	21.08	2.07
20	0.698	1.31	0.40	139.16	1.19	1194.38	117.13	0.53	1.31	0.88	170.44	17.39	1.71
̄X	0.7021	1.31	0.40	153.47	1.19	1192.65	116.96	0.54	1.30	0.88	185.97	18.98	1.86

**Tabla D.5 CombiLac® 2.0 ton**

Comprimido	Masa (g)	Diámetro (cm)	Ancho (cm)	Dureza (N)	Presión de compactación			Fracción sólida			Resistencia a la tracción		
					Ton/cm <sup>2</sup>	kgf/cm <sup>2</sup>	MPa	Volumen (cm <sup>3</sup> )	Densidad	Fracción	N/cm <sup>2</sup>	kgf/cm <sup>2</sup>	MPa
1	0.704	1.31	0.39	197.96	1.48	1483.87	145.52	0.53	1.33	0.89	244.17	24.92	2.44
2	0.704	1.31	0.39	201.88	1.48	1483.87	145.52	0.53	1.33	0.89	249.00	25.41	2.49
3	0.701	1.31	0.39	192.08	1.49	1492.98	146.41	0.53	1.33	0.90	238.85	24.37	2.39
4	0.7	1.31	0.40	196.98	1.50	1495.26	146.63	0.53	1.32	0.89	242.05	24.70	2.42
5	0.707	1.31	0.40	150.92	1.48	1483.87	145.52	0.54	1.32	0.89	184.74	18.85	1.85
6	0.704	1.31	0.39	197.96	1.49	1492.98	146.41	0.53	1.33	0.90	244.92	24.99	2.45
7	0.701	1.31	0.40	178.36	1.48	1483.87	145.52	0.53	1.31	0.89	218.88	22.33	2.19
8	0.704	1.31	0.39	196.00	1.50	1495.26	146.63	0.53	1.34	0.90	243.29	24.83	2.43
9	0.706	1.31	0.40	196.98	1.49	1492.98	146.41	0.53	1.33	0.90	243.09	24.80	2.43
10	0.703	1.31	0.39	176.40	1.49	1492.98	146.41	0.53	1.33	0.90	218.24	22.27	2.18
11	0.702	1.30	0.39	196.00	1.50	1497.56	146.86	0.52	1.34	0.90	244.10	24.91	2.44
12	0.703	1.31	0.40	175.42	1.49	1488.41	145.96	0.53	1.32	0.89	215.06	21.94	2.15
13	0.698	1.31	0.39	194.04	1.50	1495.26	146.63	0.52	1.34	0.90	243.34	24.83	2.44
14	0.701	1.31	0.39	194.04	1.50	1495.26	146.63	0.52	1.34	0.90	241.48	24.64	2.42
15	0.705	1.31	0.39	196.00	1.49	1492.98	146.41	0.53	1.34	0.91	243.73	24.87	2.44
16	0.704	1.31	0.40	194.04	1.49	1492.98	146.41	0.53	1.33	0.90	239.46	24.43	2.40
17	0.704	1.31	0.40	164.64	1.49	1488.41	145.96	0.54	1.31	0.89	200.83	20.49	2.01
18	0.703	1.31	0.40	181.30	1.50	1495.26	146.63	0.53	1.33	0.90	223.91	22.85	2.24
19	0.707	1.31	0.40	192.08	1.49	1492.98	146.41	0.53	1.33	0.90	236.44	24.13	2.37
20	0.707	1.31	0.40	196.98	1.49	1492.98	146.41	0.53	1.33	0.89	241.25	24.62	2.41
̄	0.7034	1.31	0.39	188.50	1.49	1491.50	146.27	0.53	1.33	0.90	232.84	23.76	2.33

**Tabla D.6 Mezcla física 0.75 ton**

Comprimido	Masa (g)	Diámetro (cm)	Ancho (cm)	Dureza (N)	Presión de compactación			Fracción sólida			Resistencia a la tracción		
					Ton/cm <sup>2</sup>	kgf/cm <sup>2</sup>	MPa	Volumen (cm <sup>3</sup> )	Densidad	Fracción	N/cm <sup>2</sup>	kgf/cm <sup>2</sup>	Mpa
1	0.695	1.31	0.42	43.12	0.56	558.16	54.74	0.57	1.22	0.89	49.61	5.06	0.50
2	0.698	1.31	0.43	40.18	0.56	557.30	54.65	0.57	1.22	0.88	45.87	4.68	0.46
3	0.697	1.31	0.43	39.20	0.56	558.16	54.74	0.58	1.21	0.88	44.58	4.55	0.45
4	0.699	1.31	0.43	41.16	0.56	557.30	54.65	0.57	1.22	0.88	46.88	4.78	0.47
5	0.697	1.31	0.43	38.22	0.56	558.16	54.74	0.57	1.22	0.88	43.77	4.47	0.44
6	0.701	1.31	0.43	39.20	0.56	557.30	54.65	0.58	1.22	0.88	44.54	4.55	0.45
7	0.698	1.31	0.43	39.20	0.56	558.16	54.74	0.58	1.21	0.88	44.58	4.55	0.45
8	0.699	1.31	0.42	43.12	0.56	558.16	54.74	0.57	1.23	0.89	49.73	5.07	0.50
9	0.697	1.31	0.42	40.18	0.56	557.30	54.65	0.57	1.22	0.89	46.20	4.71	0.46
10	0.698	1.31	0.42	42.14	0.56	557.30	54.65	0.57	1.22	0.89	48.34	4.93	0.48
11	0.698	1.31	0.43	38.22	0.56	558.16	54.74	0.57	1.22	0.88	43.67	4.46	0.44
12	0.696	1.31	0.42	43.12	0.56	557.30	54.65	0.57	1.23	0.89	49.69	5.07	0.50
13	0.696	1.31	0.43	38.22	0.56	557.30	54.65	0.57	1.21	0.88	43.53	4.44	0.44
14	0.7	1.31	0.43	41.16	0.56	556.45	54.57	0.58	1.21	0.88	46.73	4.77	0.47
15	0.697	1.31	0.42	47.04	0.56	556.45	54.57	0.57	1.22	0.89	54.04	5.51	0.54
16	0.694	1.31	0.42	44.10	0.56	557.30	54.65	0.57	1.22	0.88	50.82	5.19	0.51
17	0.702	1.31	0.43	44.10	0.56	558.16	54.74	0.58	1.22	0.88	50.03	5.11	0.50
18	0.699	1.31	0.43	41.16	0.56	558.16	54.74	0.58	1.21	0.88	46.70	4.77	0.47
19	0.696	1.31	0.43	43.12	0.56	558.16	54.74	0.57	1.22	0.88	49.38	5.04	0.49
20	0.7	1.31	0.42	45.08	0.56	558.16	54.74	0.57	1.23	0.89	51.75	5.28	0.52
X̄	0.698	1.31	0.43	41.55	0.56	557.64	54.69	0.57	1.22	0.88	47.52	4.85	0.48

**Tabla D.7 Mezcla física 1.0 ton**

Comprimido	Masa (g)	Diámetro (cm)	Ancho (cm)	Dureza (N)	Presión de compactación			Fracción sólida			Resistencia a la tracción		
					Ton/cm <sup>2</sup>	kgf/cm <sup>2</sup>	MPa	Volumen (cm <sup>3</sup> )	Densidad	Fracción	N/cm <sup>2</sup>	kgf/cm <sup>2</sup>	MPa
1	0.696	1.31	0.42	50.96	0.74	743.07	72.87	0.56	1.24	0.90	59.58	6.08	0.60
2	0.7	1.31	0.42	49.98	0.74	744.21	72.98	0.56	1.24	0.90	57.92	5.91	0.58
3	0.701	1.31	0.42	54.88	0.74	743.07	72.87	0.56	1.25	0.90	63.85	6.52	0.64
4	0.698	1.31	0.42	50.96	0.74	743.07	72.87	0.56	1.24	0.90	59.29	6.05	0.59
5	0.698	1.31	0.42	54.88	0.74	743.07	72.87	0.57	1.23	0.89	63.55	6.48	0.64
6	0.697	1.31	0.42	49.00	0.75	745.35	73.09	0.56	1.23	0.89	56.69	5.78	0.57
7	0.699	1.31	0.42	50.96	0.74	743.07	72.87	0.56	1.25	0.91	59.72	6.09	0.60
8	0.703	1.31	0.42	51.94	0.74	744.21	72.98	0.56	1.25	0.90	60.19	6.14	0.60
9	0.702	1.31	0.42	50.96	0.74	743.07	72.87	0.56	1.24	0.90	59.15	6.04	0.59
10	0.702	1.31	0.42	53.90	0.74	744.21	72.98	0.56	1.25	0.90	62.61	6.39	0.63
11	0.699	1.31	0.42	51.94	0.74	743.07	72.87	0.56	1.24	0.90	60.43	6.17	0.60
12	0.701	1.31	0.42	49.98	0.74	744.21	72.98	0.56	1.25	0.90	58.20	5.94	0.58
13	0.697	1.31	0.42	50.96	0.74	744.21	72.98	0.56	1.25	0.90	59.62	6.08	0.60
14	0.698	1.31	0.42	49.98	0.74	744.21	72.98	0.56	1.25	0.90	58.34	5.95	0.58
15	0.698	1.31	0.42	53.90	0.74	743.07	72.87	0.56	1.24	0.90	62.71	6.40	0.63
16	0.698	1.31	0.42	55.86	0.75	745.35	73.09	0.56	1.24	0.90	65.09	6.64	0.65
17	0.697	1.31	0.41	50.96	0.74	744.21	72.98	0.56	1.25	0.91	59.91	6.11	0.60
18	0.699	1.31	0.42	52.92	0.74	744.21	72.98	0.56	1.25	0.90	61.77	6.30	0.62
19	0.699	1.31	0.42	49.00	0.74	744.21	72.98	0.56	1.25	0.90	57.19	5.84	0.57
20	0.698	1.31	0.42	49.98	0.74	743.07	72.87	0.56	1.24	0.90	58.29	5.95	0.58
X	0.699	1.31	0.42	51.70	0.74	743.81	72.94	0.56	1.24	0.90	60.20	6.14	0.60

**Tabla D.8 Mezcla física 1.2 ton**

Comprimido	Masa (g)	Diámetro (cm)	Ancho (cm)	Dureza (N)	Presión de compactación			Fracción sólida			Resistencia a la tracción		
					Ton/cm <sup>2</sup>	kgf/cm <sup>2</sup>	MPa	Volumen (cm <sup>3</sup> )	Densidad	Fracción	N/cm <sup>2</sup>	kgf/cm <sup>2</sup>	MPa
1	0.7	1.31	0.41	64.68	0.89	894.42	87.71	0.55	1.26	0.91	76.28	7.78	0.76
2	0.7	1.31	0.41	60.76	0.89	891.68	87.44	0.55	1.27	0.92	71.90	7.34	0.72
3	0.698	1.31	0.41	66.64	0.89	891.68	87.44	0.55	1.27	0.92	79.24	8.09	0.79
4	0.701	1.31	0.41	61.74	0.89	893.05	87.58	0.55	1.27	0.92	73.29	7.48	0.73
5	0.705	1.31	0.41	66.64	0.89	894.42	87.71	0.55	1.27	0.92	78.59	8.02	0.79
6	0.698	1.31	0.41	64.68	0.89	894.42	87.71	0.55	1.27	0.92	76.84	7.84	0.77
7	0.702	1.31	0.41	68.60	0.89	893.05	87.58	0.55	1.27	0.92	81.04	8.27	0.81
8	0.701	1.31	0.41	66.64	0.89	891.68	87.44	0.55	1.27	0.92	79.05	8.07	0.79
9	0.7	1.31	0.41	64.68	0.89	894.42	87.71	0.55	1.27	0.92	76.47	7.80	0.77
10	0.703	1.31	0.41	68.60	0.89	894.42	87.71	0.55	1.27	0.92	80.91	8.26	0.81
11	0.704	1.31	0.42	63.70	0.89	893.05	87.58	0.56	1.26	0.91	74.71	7.62	0.75
12	0.701	1.31	0.41	69.58	0.90	895.79	87.85	0.55	1.28	0.92	82.72	8.44	0.83
13	0.699	1.31	0.41	66.64	0.89	893.05	87.58	0.55	1.28	0.92	79.50	8.11	0.80
14	0.701	1.31	0.41	67.62	0.90	895.79	87.85	0.55	1.28	0.93	80.59	8.22	0.81
15	0.699	1.31	0.41	66.64	0.89	893.05	87.58	0.55	1.28	0.93	79.69	8.13	0.80
16	0.7	1.31	0.41	68.60	0.90	895.79	87.85	0.55	1.28	0.93	81.76	8.34	0.82
17	0.7	1.31	0.42	57.82	0.89	891.68	87.44	0.56	1.25	0.91	67.76	6.91	0.68
18	0.704	1.31	0.41	63.70	0.89	894.42	87.71	0.55	1.28	0.92	75.49	7.70	0.76
19	0.704	1.31	0.41	60.76	0.89	891.68	87.44	0.55	1.27	0.92	71.90	7.34	0.72
20	0.702	1.31	0.41	63.70	0.89	891.68	87.44	0.55	1.27	0.92	75.19	7.67	0.75
X	0.701	1.31	0.41	65.12	0.89	893.46	87.62	0.55	1.27	0.92	77.15	7.87	0.77

**Tabla D.9 Mezcla física 1.6 ton**

Comprimido	Masa (g)	Diámetro (cm)	Ancho (cm)	Dureza (N)	Presión de compactación			Fracción sólida			Resistencia a la tracción		
					Ton/cm <sup>2</sup>	kgf/cm <sup>2</sup>	MPa	Volumen (cm <sup>3</sup> )	Densidad	Fracción	N/cm <sup>2</sup>	kgf/cm <sup>2</sup>	MPa
1	0.7	1.31	0.40	87.22	1.19	1192.55	116.95	0.54	1.30	0.94	105.68	10.78	1.06
2	0.704	1.31	0.40	84.28	1.19	1188.91	116.59	0.54	1.30	0.94	101.96	10.40	1.02
3	0.703	1.31	0.40	88.20	1.19	1188.91	116.59	0.54	1.30	0.94	106.70	10.89	1.07
4	0.701	1.31	0.40	85.26	1.19	1190.73	116.77	0.54	1.30	0.94	103.23	10.53	1.03
5	0.702	1.31	0.40	83.30	1.19	1192.55	116.95	0.54	1.30	0.94	100.68	10.27	1.01
6	0.7	1.31	0.40	87.22	1.19	1192.55	116.95	0.54	1.30	0.94	105.94	10.81	1.06
7	0.699	1.31	0.40	85.26	1.19	1190.73	116.77	0.54	1.30	0.94	104.00	10.61	1.04
8	0.702	1.31	0.40	87.22	1.19	1188.91	116.59	0.54	1.30	0.94	105.52	10.77	1.06
9	0.7	1.31	0.40	87.22	1.19	1192.55	116.95	0.54	1.30	0.94	105.94	10.81	1.06
10	0.7	1.31	0.40	85.26	1.19	1192.55	116.95	0.54	1.30	0.94	103.56	10.57	1.04
11	0.699	1.31	0.40	88.20	1.19	1190.73	116.77	0.54	1.30	0.94	107.59	10.98	1.08
12	0.699	1.31	0.40	84.28	1.19	1194.38	117.13	0.53	1.31	0.95	103.22	10.53	1.03
13	0.702	1.31	0.40	80.36	1.19	1190.73	116.77	0.54	1.30	0.94	97.54	9.95	0.98
14	0.7	1.31	0.40	86.24	1.19	1194.38	117.13	0.54	1.31	0.95	105.10	10.72	1.05
15	0.699	1.31	0.40	88.20	1.19	1190.73	116.77	0.53	1.31	0.95	108.13	11.03	1.08
16	0.7	1.31	0.40	90.16	1.19	1194.38	117.13	0.54	1.30	0.94	109.60	11.18	1.10
17	0.699	1.31	0.40	82.32	1.19	1188.91	116.59	0.54	1.31	0.95	100.59	10.26	1.01
18	0.702	1.31	0.40	89.18	1.19	1192.55	116.95	0.53	1.31	0.95	109.14	11.14	1.09
19	0.698	1.31	0.40	83.30	1.19	1188.91	116.59	0.54	1.30	0.94	101.28	10.33	1.01
20	0.7	1.31	0.40	84.28	1.19	1188.91	116.59	0.54	1.29	0.94	101.96	10.40	1.02
Ā	0.700	1.31	0.40	85.85	1.19	1191.28	116.82	0.54	1.30	0.94	104.37	10.65	1.04

**Tabla D.10 Mezcla física 2.0 ton**

Comprimido	Masa (g)	Diámetro (cm)	Ancho (cm)	Dureza (N)	Presión de compactación			Fracción sólida			Resistencia a la tracción		
					Ton/cm <sup>2</sup>	kgf/cm <sup>2</sup>	MPa	Volumen (cm <sup>3</sup> )	Densidad	Fracción	N/cm <sup>2</sup>	kgf/cm <sup>2</sup>	MPa
1	0.699	1.31	0.39	106.82	1.49	1492.98	146.41	0.53	1.33	0.96	132.49	13.52	1.33
2	0.701	1.31	0.39	109.76	1.49	1492.98	146.41	0.53	1.33	0.96	135.80	13.86	1.36
3	0.699	1.31	0.39	106.82	1.49	1492.98	146.41	0.52	1.33	0.97	133.17	13.59	1.33
4	0.699	1.31	0.39	109.76	1.49	1490.69	146.19	0.53	1.33	0.96	136.04	13.88	1.36
5	0.699	1.31	0.39	104.86	1.49	1492.98	146.41	0.53	1.33	0.96	130.06	13.27	1.30
6	0.698	1.31	0.39	103.88	1.49	1490.69	146.19	0.53	1.32	0.96	128.75	13.14	1.29
7	0.702	1.31	0.39	101.92	1.49	1488.41	145.96	0.53	1.33	0.97	126.54	12.91	1.27
8	0.703	1.31	0.39	103.88	1.49	1490.69	146.19	0.53	1.33	0.97	128.75	13.14	1.29
9	0.701	1.31	0.39	107.80	1.49	1490.69	146.19	0.53	1.33	0.97	133.95	13.67	1.34
10	0.702	1.31	0.39	111.72	1.49	1492.98	146.41	0.53	1.33	0.96	138.22	14.10	1.38
11	0.701	1.31	0.40	103.88	1.49	1486.14	145.74	0.53	1.32	0.95	127.58	13.02	1.28
12	0.699	1.31	0.39	102.90	1.49	1490.69	146.19	0.52	1.34	0.97	128.52	13.11	1.29
13	0.7	1.31	0.39	104.86	1.49	1490.69	146.19	0.52	1.33	0.97	130.63	13.33	1.31
14	0.701	1.31	0.39	109.76	1.49	1492.98	146.41	0.53	1.33	0.97	136.49	13.93	1.37
15	0.702	1.31	0.39	109.76	1.49	1492.98	146.41	0.53	1.33	0.97	136.14	13.89	1.36
16	0.697	1.31	0.39	111.72	1.49	1492.98	146.41	0.52	1.34	0.97	140.00	14.29	1.40
17	0.698	1.31	0.39	110.74	1.49	1492.98	146.41	0.53	1.32	0.96	137.01	13.98	1.37
18	0.697	1.31	0.39	117.60	1.50	1495.26	146.63	0.52	1.34	0.97	147.10	15.01	1.47
19	0.704	1.31	0.39	100.94	1.49	1492.98	146.41	0.53	1.34	0.97	125.20	12.78	1.25
20	0.702	1.31	0.40	106.82	1.49	1488.41	145.96	0.53	1.32	0.95	130.96	13.36	1.31
Ā	0.700	1.31	0.39	107.31	1.49	1491.61	146.28	0.53	1.33	0.96	133.17	13.59	1.33

## E. Cartas de control de procesos

Tabla E.1 CL 15 RPM

Comprimido	Masa (mg)	Diámetro (mm)	Ancho (mm)	Grosor (mm)	Resistencia (kp)
1	406	10.08	5.01	3.32	9.5
2	412	10.08	5.04	3.32	10.4
3	405	10.09	5.03	3.36	9.1
4	406	10.08	5.02	3.31	9.2
5	411	10.12	5.04	3.34	9.6
6	407	10.09	4.94	3.38	10.4
7	413	10.09	5.07	3.36	10
8	404	10.08	5.04	3.3	9.1
9	407	10.11	5.02	3.32	9.2
10	407	10.09	5.04	3.39	9
<b>X̄</b>	407.8	10.091	5.025	3.34	9.55
<b>Desvest</b>	3.084	0.014	0.034	0.031	0.538
<b>LCS</b>	417.05				11.16
<b>LCI</b>	398.55				7.94

Tabla E.2 CL 20 RPM

Comprimido	Masa (mg)	Diámetro (mm)	Ancho (mm)	Grosor (mm)	Resistencia (kp)
1	401	10.1	5.01	3.32	8.3
2	409	10.12	5.02	3.36	10.1
3	403	10.1	5.06	3.31	9.1
4	406	10.1	5.02	3.36	8.7
5	409	10.1	5.04	3.32	8.6
6	407	10.1	5.02	3.32	8.7
7	403	10.1	5.04	3.34	9
8	402	10.1	5.03	3.31	8.5
9	406	10.1	5.06	3.31	8.3
10	412	10.1	5.08	3.37	9
<b>X̄</b>	405.8	10.102	5.038	3.332	8.83
<b>Desvest</b>	3.553	0.006	0.023	0.023	0.527
<b>LCS</b>	416.46				10.41
<b>LCI</b>	395.14				7.25

**Tabla E.3 MF 15 RPM**

Comprimido	Masa (mg)	Diámetro (mm)	Ancho (mm)	Grosor (mm)	Resistencia (kp)
1	418	10.1	5.08	3.28	6.2
2	408	10.09	5.11	3.28	4.4
3	418	10.11	5.11	3.29	5.4
4	407	10.12	5.16	3.28	3.9
5	406	10.1	5.05	3.24	4.6
6	409	10.12	5.08	3.27	4.6
7	409	10.14	5.1	3.29	4.2
8	402	10.11	5.04	3.23	4.7
9	406	10.13	5.08	3.29	4.5
10	412	10.11	5.02	3.26	3.7
<b>X</b>	409.5	10.113	5.083	3.271	4.62
<b>Desvest</b>	5.169	0.015	0.040	0.021	0.724
<b>LCS</b>	425.01				6.79
<b>LCI</b>	393.99				2.45

**Tabla E.4 MF 20 RPM**

Comprimido	Masa (mg)	Diámetro (mm)	Ancho (mm)	Grosor (mm)	Resistencia (kp)
1	393	10.13	5.03	3.28	3.4
2	392	10.13	5.03	3.27	2.9
3	383	10.16	5.02	3.29	2.1
4	381	10.15	5.03	3.28	2.2
5	402	10.1	5.07	3.29	4.3
6	389	10.15	5.07	3.29	2.4
7	389	10.15	5.04	3.29	2.4
8	386	10.15	5.02	3.29	2.8
9	388	10.13	5.02	3.29	2.8
10	409	10.11	5.08	3.29	4.9
<b>X</b>	391.200	10.136	5.041	3.286	3.020
<b>Desvest</b>	8.535	0.020	0.023	0.007	0.926
<b>LCS</b>	416.80				5.80
<b>LCI</b>	365.60				0.24

## F. Disolución

Tabla F.1 Validación del fármaco (día 1)

Concentración	Curva 1	Curva 2	Curva prom	Factor de respuesta	
				Curva 1	Curva 2
15	0.152	0.153	0.1525		
20	0.201	0.204	0.2025	0.0101	0.0102
25	0.249	0.246	0.2475	0.0101	0.0102
30	0.298	0.297	0.2975	0.0100	0.0098
40	0.385	0.388	0.3865	0.0099	0.0099
m	0.0093	0.0094	0.0094	0.0096	0.0097
b	0.0142	0.0140	0.0141	<b>Promedio</b>	0.0100
r	0.9996	0.9997	0.9996	<b>Desvest</b>	0.0002
y promedio	0.2570	0.2576	0.2573	<b>CV</b>	1.9855
error típico	0.0030	0.0025	0.0028		
error regresion	1.1838	0.9633	1.0736		

Tabla F.2 Validación del fármaco (día 2)

Concentración	Curva 1	Curva 2	Curva prom	Factor de respuesta	
				Curva 1	Curva 2
15	0.128	0.126	0.127		
20	0.173	0.172	0.1725	0.0085	0.0084
25	0.218	0.216	0.217	0.0087	0.0086
30	0.26	0.261	0.2605	0.0087	0.0086
40	0.34	0.339	0.3395	0.0087	0.0087
m	0.0085	0.0085	0.0085	0.0085	0.0085
b	0.0034	0.0010	0.0022	<b>Promedio</b>	0.0086
r	0.9995	0.9993	0.9994	<b>Desvest</b>	0.0001
y promedio	0.2238	0.2228	0.2233	<b>CV</b>	1.2377
error típico	0.0029	0.0036	0.0032		
error regresion	1.2920	1.6177	1.4548		

Tabla F.3 Influencia del filtro

Muestra	Sin filtrar	1	2	3	4	5	6
		0.349	0.355	0.354	0.358	0.356	0.357
<b>Promedio</b>				0.3553			
<b>Desvest</b>				0.0021			
<b>CV</b>				0.6079			
<b>%Retenido</b>				1.8147			

**Tabla F.4 Validación del método (día 1)**

Concentración	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Concentración experimental		
15	0.158	0.158	0.158	<b>Curva 1</b>	<b>Curva 2</b>	<b>Curva 3</b>
20	0.196	0.196	0.195	14.956	15.030	15.138
25	0.235	0.233	0.232	19.905	20.028	19.968
30	0.276	0.272	0.272	24.984	24.895	24.799
40	0.349	0.348	0.349	30.324	30.025	30.021
m	0.0077	0.0076	0.0077	39.831	40.021	40.074
b	0.0432	0.0437	0.0421			
r	0.9998	1.0000	0.9999			
y promedio	0.2428	0.2414	0.2412			
error típico	0.0017	0.0005	0.0011			
error regresión	0.6944	0.2136	0.4722			
Porcentaje recuperado						
Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	Desvest	CV	Dif
99.707	100.201	100.917	100.275	0.609	0.607	-0.275
99.525	100.142	99.841	99.836	0.309	0.309	0.164
99.937	99.581	99.195	99.571	0.371	0.372	0.429
101.079	100.083	100.071	100.411	0.579	0.577	-0.411
99.578	100.053	100.185	99.939	0.320	0.320	0.061

**Tabla F.5 Validación del método (día 2)**

Concentración	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Concentración experimental		
15	0.136	0.137	0.138	<b>Curva 1</b>	<b>Curva 2</b>	<b>Curva 3</b>
20	0.174	0.177	0.176	14.958	14.779	14.843
25	0.211	0.216	0.216	20.088	20.097	19.964
30	0.246	0.251	0.250	25.082	25.282	25.353
40	0.322	0.326	0.324	29.807	29.935	29.934
m	0.0074	0.0075	0.0074	40.066	39.907	39.905
b	0.0252	0.0258	0.0278			
r	0.9999	0.9998	0.9998			
y promedio	0.2178	0.2214	0.2208			
error típico	0.0010	0.0017	0.0017			
error regresión	0.4724	0.7615	0.7856			
Porcentaje recuperado						
Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio	Desvest	CV	Dif
99.720	98.527	98.956	99.068	0.605	0.610	0.932
100.438	100.485	99.818	100.247	0.372	0.371	-0.247
100.328	101.128	101.413	100.957	0.562	0.557	-0.957
99.355	99.784	99.782	99.640	0.247	0.248	0.360
100.164	99.766	99.763	99.898	0.231	0.231	0.102

**Tabla F.6 Perfil de disolución CL 0.75 ton**

<b>Tiempo (min)</b>	<b>Vaso 1</b>	<b>Vaso 2</b>	<b>Vaso 3</b>	<b>Vaso 4</b>	<b>Vaso 5</b>	<b>Vaso 6</b>	<b>Promedio</b>	<b>Desvest</b>	<b>CV</b>
<b>10.000</b>	85.430	60.529	52.724	72.050	72.050	63.131	67.652	11.391	16.837
<b>15.000</b>	93.208	80.161	79.024	86.126	74.273	77.947	81.790	6.794	8.306
<b>20.000</b>	100.592	85.699	89.730	100.155	91.624	96.037	93.973	5.971	6.354
<b>30.000</b>	103.903	97.472	93.777	101.258	95.671	98.244	98.388	3.692	3.753
<b>45.000</b>	111.237	100.406	97.444	101.625	96.038	100.811	101.260	5.337	5.271
<b>60.000</b>	-	100.406	98.540	102.721	98.962	101.907	100.507	1.812	1.803

**Tabla F.7 Perfil de disolución CL 1.2 ton**

<b>Tiempo (min)</b>	<b>Vaso 1</b>	<b>Vaso 2</b>	<b>Vaso 3</b>	<b>Vaso 4</b>	<b>Vaso 5</b>	<b>Vaso 6</b>	<b>Promedio</b>	<b>Desvest</b>	<b>CV</b>
<b>10.000</b>	61.094	57.182	60.383	53.982	53.626	61.094	57.894	3.485	6.019
<b>15.000</b>	74.919	73.133	70.308	75.249	74.894	80.944	74.908	3.489	4.658
<b>20.000</b>	89.756	85.851	80.906	90.087	90.085	86.950	87.273	3.596	4.120
<b>30.000</b>	94.333	96.766	94.286	91.495	93.958	95.048	94.314	1.710	1.813
<b>45.000</b>	94.684	98.170	95.339	95.004	95.010	95.750	95.659	1.282	1.340
<b>60.000</b>	97.482	100.618	98.136	95.704	98.507	96.449	97.816	1.725	1.763

**Tabla F.8 Perfil de disolución CL 2.0 ton**

<b>Tiempo (min)</b>	<b>Vaso 1</b>	<b>Vaso 2</b>	<b>Vaso 3</b>	<b>Vaso 4</b>	<b>Vaso 5</b>	<b>Vaso 6</b>	<b>Promedio</b>	<b>Desvest</b>	<b>CV</b>
<b>10.000</b>	49.063	49.406	48.720	49.406	48.033	48.033	48.777	0.629	1.290
<b>15.000</b>	60.687	66.500	63.763	63.423	65.470	64.444	64.048	1.998	3.120
<b>20.000</b>	77.383	79.448	75.689	81.142	73.988	75.689	77.223	2.665	3.451
<b>30.000</b>	85.534	85.561	86.895	86.575	81.460	82.141	84.694	2.316	2.735
<b>45.000</b>	88.580	87.253	88.588	90.298	84.844	85.864	87.571	1.997	2.280
<b>60.000</b>	100.723	87.253	91.286	90.636	86.868	86.876	90.607	5.328	5.880

**Tabla F.9 Perfil de disolución MF 0.75 ton**

<b>Tiempo (min)</b>	<b>Vaso 1</b>	<b>Vaso 2</b>	<b>Vaso 3</b>	<b>Vaso 4</b>	<b>Vaso 5</b>	<b>Vaso 6</b>	<b>Promedio</b>	<b>Desvest</b>	<b>CV</b>
<b>10.000</b>	55.045	66.295	66.696	57.857	81.563	57.857	64.219	9.761	15.199
<b>15.000</b>	79.872	89.921	88.721	73.875	91.974	73.875	83.040	8.215	9.893
<b>20.000</b>	85.061	95.908	94.708	82.256	97.562	81.857	89.558	7.263	8.110
<b>30.000</b>	92.618	97.896	96.299	91.007	98.357	91.006	94.531	3.394	3.590
<b>45.000</b>	95.790	97.896	97.884	94.971	98.754	92.592	96.315	2.318	2.406
<b>60.000</b>	97.765	98.292	102.625	101.688	99.544	101.283	100.200	1.963	1.959

**Tabla F.10 Perfil de disolución MF 1.2 ton**

<b>Tiempo (min)</b>	<b>Vaso 1</b>	<b>Vaso 2</b>	<b>Vaso 3</b>	<b>Vaso 4</b>	<b>Vaso 5</b>	<b>Vaso 6</b>	<b>Promedio</b>	<b>Desvest</b>	<b>CV</b>
<b>10.000</b>	48.336	74.625	59.715	71.486	53.045	45.197	58.734	12.164	20.711
<b>15.000</b>	75.711	88.313	75.358	85.956	72.598	60.840	76.462	9.913	12.964
<b>20.000</b>	80.778	92.600	80.425	87.125	81.173	71.753	82.309	7.039	8.551
<b>30.000</b>	91.654	92.988	82.755	92.175	89.719	84.572	88.977	4.293	4.825
<b>45.000</b>	92.041	99.183	85.078	92.175	90.106	93.863	92.074	4.617	5.014
<b>60.000</b>	96.286	100.726	89.708	92.561	92.807	99.651	95.290	4.344	4.558

**Tabla F.11 Perfil de disolución MF 2.0 ton**

<b>Tiempo (min)</b>	<b>Vaso 1</b>	<b>Vaso 2</b>	<b>Vaso 3</b>	<b>Vaso 4</b>	<b>Vaso 5</b>	<b>Vaso 6</b>	<b>Promedio</b>	<b>Desvest</b>	<b>CV</b>
<b>10.000</b>	37.212	55.449	41.616	46.699	62.564	38.397	46.989	10.124	21.546
<b>15.000</b>	48.634	69.970	50.675	57.446	69.993	52.353	58.178	9.597	16.496
<b>20.000</b>	56.038	76.701	62.791	67.543	73.023	63.796	66.649	7.458	11.189
<b>30.000</b>	64.424	79.720	66.817	68.549	74.029	66.479	70.003	5.769	8.242
<b>45.000</b>	66.765	82.060	72.834	70.221	78.041	71.828	73.625	5.535	7.517
<b>60.000</b>	74.428	83.726	75.500	81.216	79.373	78.825	78.845	3.476	4.409

**Tabla F.12 Factor  $f_2$  CL 0.75 y 1.2 ton**

Tiempo	Rt	Pt	Rt-Pt	(Rt-Pt) <sup>2</sup>
10	67.652	57.894	9.759	95.232
15	81.790	74.908	6.882	47.361
20	93.973	87.273	6.700	44.890
$\Sigma(Rt-Pt)^2$				187.482
$f_2$				62.228

**Tabla F.13 Factor  $f_2$  CL 0.75 y 2.0 ton**

Tiempo	Rt	Pt	Rt-Pt	(Rt-Pt) <sup>2</sup>
10	67.652	48.777	18.876	356.289
15	81.790	64.048	17.742	314.782
20	93.973	77.223	16.749	280.544
$\Sigma(Rt-Pt)^2$				951.614
$f_2$				44.924

**Tabla F.14 Factor  $f_2$  CL 1.2 y 2.0**

Tiempo	Rt	Pt	Rt-Pt	(Rt-Pt) <sup>2</sup>
10	57.894	48.777	9.117	83.119
15	74.908	64.048	10.860	117.943
20	87.273	77.223	10.049	100.991
$\Sigma(Rt-Pt)^2$				302.053
$f_2$				57.238

**Tabla F.15 Factor  $f_2$  MF 0.75 y 1.2 ton**

Tiempo	Rt	Pt	Rt-Pt	(Rt-Pt) <sup>2</sup>
10	64.219	58.734	5.485	30.081
15	83.040	76.462	6.577	43.260
20	89.558	82.309	7.250	52.557
$\Sigma(Rt-Pt)^2$				125.898
$f_2$				66.448

**Tabla F.16 Factor  $f_2$  MF 0.75 y 2.0 ton**

Tiempo	Rt	Pt	Rt-Pt	(Rt-Pt) <sup>2</sup>
10	64.219	46.989	17.229	296.848
15	83.040	58.178	24.861	618.086
20	89.558	66.649	22.910	524.858
$\Sigma(Rt-Pt)^2$				1439.792
$f_2$				40.451

**Tabla F.17 Factor  $f_2$  MF 1.2 y 2.0 ton**

<b>Tiempo</b>	<b>Rt</b>	<b>Pt</b>	<b>Rt-Pt</b>	<b>(Rt-Pt)<sup>2</sup></b>
<b>10</b>	58.734	46.989	11.745	137.938
<b>15</b>	76.462	58.178	18.284	334.308
<b>20</b>	82.309	66.649	15.660	245.240
<b>30</b>	88.977	70.003	18.974	360.018
			<b><math>\Sigma(Rt-Pt)^2</math></b>	<b>1077.504</b>
			<b><math>f_2</math></b>	<b>46.686</b>

## **XII. Referencias**

1. Al-Ibraheemi, Z. A. M., Anuar, M. S., Taip, F. S., Amin, M. C. I., Tahir, S. M., & Mahdi, A. B. (2013). Deformation and mechanical characteristics of compacted binary mixtures of plastic (microcrystalline cellulose), elastic (sodium starch glycolate), and brittle (lactose monohydrate) pharmaceutical excipients. *Particulate Science and Technology*, 31(6), 561-567.
2. Alpízar Ramos, M. D. S., & Hernández Baltazar, E. (2010). *Formas Farmacéuticas Sólidas*. Universidad Nacional Autónoma de México.
3. Bhatia, V., Dhingra, A., Chopra, B., & Guarve, K. (2022). Co-processed excipients: Recent advances and future perspective. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 103316.
4. Begum, S. G., Bai, A. S., Kalpana, G., Mounika, P., & Chandini, J. A. (2018). Review on tablet manufacturing machines and tablet manufacturing defects. *Indian Research Journal of Pharmacy and Science*, 5(2), 1479-1490.
5. Bin, L. K., Gaurav, A., & Mandal, U. K. (2019). A review on co-processed excipients: current and future trend of excipient technology. *Int J Pharm Pharm Sci*.
6. Byl, E., Lebeer, S., & Kiekens, F. (2019). Elastic recovery of filler-binders to safeguard viability of *Lactobacillus rhamnosus* GG during direct compression. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 135, 36-43.
7. Carpin, M., Bertelsen, H., Bech, J. K., Jeantet, R., Risbo, J., & Schuck, P. (2016). Caking of lactose: A critical review. *Trends in Food Science & Technology*, 53, 1-12.
8. Center for Drug Evaluation and Research. (2022, 27 enero). New Drugs at FDA: CDER's New Molecular Entities and New Therapeutic Biological Products. U.S. Food and Drug Administration. Consultado el 4 de enero de 2023 en <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products>
9. Dominik, M., Vraníková, B., Svačinová, P., Elbl, J., Pavloková, S., Prudilová, B. B., & Franc, A. (2021). Comparison of Flow and Compression Properties of Four Lactose-Based Co-Processed Excipients: Cellactose<sup>®</sup> 80, CombiLac<sup>®</sup>, MicroceLac<sup>®</sup> 100, and StarLac<sup>®</sup>. *Pharmaceutics*, 13(9), 1486.
10. Goh, W. P., Montoya Sanavia, A., & Ghadiri, M. (2021). Effect of mixer type on particle coating by magnesium stearate for friction and adhesion modification. *Pharmaceutics*, 13(8), 1211.

11. Gutiérrez Pulido, H., & de la Vara Salazar, R. (2013). Control estadístico de la calidad y Seis Sigma. México DF: Mc Graw Hill Education.
12. Hare, C., Bonakdar, T., Ghadiri, M., & Strong, J. (2018). Impact breakage of pharmaceutical tablets. *International journal of pharmaceutics*, 536(1), 370-376.
13. Hebbink, G. A., & Dickhoff, B. H. (2019). Application of lactose in the pharmaceutical industry. In *Lactose* (pp. 175-229). Academic Press.
14. Hemant H Gangurde (2019). Co- Excipient: Future of Formulation Industry. *Academ J Polym Sci*. 2019; 3(3): 555615.
15. Hobbs, C. A., Saigo, K., Koyanagi, M., & Hayashi, S. M. (2017). Magnesium stearate, a widely used food additive, exhibits a lack of in vitro and in vivo genotoxic potential. *Toxicology reports*, 4, 554-559.
16. Horiba Scientific (2010). A Guidebook to Particle Size Analysis. Consultado el 19 de diciembre de 2022 en [https://ats-scientific.com/uploads/PSA\\_Guidebook.pdf](https://ats-scientific.com/uploads/PSA_Guidebook.pdf)
17. Innopharma Technology (2019). A guide to D-values in Pharmaceutical Particle Characterisation. Consultado el 19 de diciembre de 2022 en <https://www.innopharmatechnology.com/docs/default-source/eyecon2-whitepapers/a-guide-to-d-values-in-pharmaceutical-particle-characterisation.pdf>
18. International Pharmaceutical Excipients Council IPEC (2017). Co-processed Excipient Guide For Pharmaceutical Excipients, first edition
19. International Pharmaceutical Excipients Council IPEC (2021). General Glossary of Therms and Acronyms for Pharmaceutical Excipients, second edition
20. Jung Cook, H., Anda Jáuregui, G. D., Rubio Carrasco, K., & Mayet Cruz, L. (2012). Comparación de perfiles de disolución: Impacto de los criterios de diferentes agencias regulatorias en el cálculo de  $f_2$ . *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, 43(3), 67-71.
21. JRS Pharma. (2021) Vivapur® Microcrystalline Cellulose [Folleto]. Consultado el 10 de octubre de 2022 en [https://www.irspharma.com/pharma\\_en/products/excipients/vivapur.php](https://www.irspharma.com/pharma_en/products/excipients/vivapur.php)
22. Kim, J. Y., & Choi, D. H. (2022). Control Strategy for Excipient Variability in the Quality by Design Approach Using Statistical Analysis and Predictive Model: Effect of Microcrystalline Cellulose Variability on Design Space. *Pharmaceutics*, 14(11), 2416.
23. Lisha, P., Patel, J., & Upadhyay, U. (2020). Review on Co-Processed Excipients. *International Journal of Pharmaceutical Research and Applications*, 5(2), 270–283.

24. Lozano, M. C., Córdoba, D., & Córdoba, M. (2012). Manual de tecnología farmacéutica. Barcelona.
25. Mamatha, B., Srilatha, D., Sivanarayani, C. H., Kumar Desu, P., & Venkateswara Rao, P. (2017). Co-processed excipients: an overview. World journal of pharmaceutical Research, 6, 224-237.
26. Magnesium Stearate. IMCD Group. Consultado el 02 de diciembre de 2022 en <https://www.imcdgroup.com/en/business-groups/pharmaceuticals/solution-centre/magnesium-stearate-excipients-oral-solid-odt-lubricant>
27. Meggle. (2022) Folleto técnico CombiLac® [Folleto]. Consultado el 10 de octubre de 2022 en <https://www.meggle-pharma.com/es/lactose/25-combilac.html>
28. Meggle. (2022) Folleto técnico Tablettose® [Folleto]. Consultado el 10 de diciembre de 2022 en <https://www.meggle-pharma.com/es/lactose/8-tablettose-100.html>
29. Moravkar, K. K., Korde, S. D., Bhairav, B. A., Shinde, S. B., Kakulade, S. V., & Chalikwar, S. S. (2020). Traditional and Advanced Flow Characterization Techniques: A Platform Review for Development of Solid Dosage Form. Indian Journal of Pharmaceutical Sciences, 82(6).
30. MSDS Metamizole sodium monohydrate, Version 1.1, EUROAPI GERMANY GmbH (2022).
31. MSDS Metamizole sodium, The Chemical Book. Consultado el 02 de diciembre de 2022 en [https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty\\_US\\_CB7741339.aspx](https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_US_CB7741339.aspx)
32. Mizunaga, D., Koseki, M., Kamemoto, N., & Watano, S. (2021). Characterization of Tableting Speed-Dependent Deformation Properties of Active Pharmaceutical Ingredients in Powder Mixtures Using Out-of-Die Method. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 69(12), 1184-1194.
33. Mužíková, J., Srbová, A., & Svačinová, P. (2017). A study of a novel coprocessed dry binder composed of  $\alpha$ -lactose monohydrate, microcrystalline cellulose and cornstarch. Pharmaceutical Development and Technology, 22(8), 964-971.
34. Parikh, D. M. (2005). Handbook of pharmaceutical granulation technology. Drugs and the pharmaceutical sciences, 81.
35. Persson, A. S., Pazesh, S., & Alderborn, G. (2022). Tabletability and compactibility of  $\alpha$ -lactose monohydrate powders of different particle size. I. Experimental comparison. Pharmaceutical Development and Technology, 27(3), 319-330.

36. Pulupa Heredia, M. A. (2017). Optimización y escalado del proceso de obtención de almidón modificado a partir de almidón de maíz USP (Bachelor's thesis, Quito: UCE).
37. Rana, A. S., & Kumar, S. H. (2013). Manufacturing defects of tablets-a review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 3(6), 200-206.
38. Rojas, J., Buckner, I., & Kumar, V. (2012). Co-processed excipients with enhanced direct compression functionality for improved tableting performance. *Drug development and industrial pharmacy*, 38(10), 1159-1170.
39. Roquette, & Roquette. (2021). POWDERED NF CORN STARCH Native Maize Starch. Consultado el 02 de diciembre de 2022 en <https://www.roquette.com/innovation-hub/pharma/product-profile-pages/powdered-nf-corn-starch>
40. Secretaría de salud, Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 13 ed.* México, Volumen I: MGA 0291, MGA 1031, MGA 1041, MGA 1051
41. Secretaría de salud, Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 13 ed.* México, Volumen III: Metamizol, Tabletas.
42. Secretaría de Salud (SSA). (2013). NOM-177-SSA1-2013, Pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad.
43. Taylor, K. M., & Aulton, M. E. (Eds.). (2021). *Aulton's Pharmaceutics E-Book: The Design and Manufacture of Medicines*. Elsevier Health Sciences.
44. Tye, C. K., Sun, C. C., & Amidon, G. E. (2005). Evaluation of the effects of tableting speed on the relationships between compaction pressure, tablet tensile strength, and tablet solid fraction. *Journal of pharmaceutical sciences*, 94(3), 465-472.
45. United States Pharmacopeia. General Chapter, (811) Powder Fineness; United States Pharmacopeia: Rockville, MD, USA, 2022
46. United States Pharmacopeia. General Chapter, (1062) Tablet Compression Characterization; United States Pharmacopeia: Rockville, MD, USA, 2022

47. United States Pharmacopeia. General Chapter, (1174) Powder Flow; United States Pharmacopeia: Rockville, MD, USA, 2022
48. United States Pharmacopeia. General Chapter, (1217) Tablet Breaking Force; United States Pharmacopeia: Rockville, MD, USA, 2022
49. Vila Jato, J. L. (1999). Tecnología Farmacéutica Vol. I Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básica, Ed. Síntesis.
50. Vila Jato, J. L. (1999). Tecnología Farmacéutica Vol. II Formas Farmacéuticas, Ed. Síntesis.
51. Villafuerte Robles, L. (2011). Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, 42(1), 18-36.
52. Willfahrt, A., Steiner, E., Hötzel, J., & Crispin, X. (2019). Printable acid-modified cornstarch as non-toxic, disposable hydrogel-polymer electrolyte in supercapacitors. *Applied Physics A*, 125(7), 1-10.
53. Zade, A., Wani, M., Limaye, D., Patil, R., Patil, P., Baheti, A., & Tagalpallewar, A. (2021). A systematic review on Co-processed formulation and development. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*, 17140-17147.
54. Zhao, H., Zhao, L., Lin, X., & Shen, L. (2022). An update on microcrystalline cellulose in direct compression: Functionality, critical material attributes, and co-processed excipients. *Carbohydrate Polymers*, 278, 118968.
55. Ziesenitz, V. C., Rodieux, F., Atkinson, A., Borter, C., Bielicki, J. A., Haschke, M., & Pfister, M. (2019). Dose evaluation of intravenous metamizole (dipyrone) in infants and children: a prospective population pharmacokinetic study. *European journal of clinical pharmacology*, 75(11), 1491-1502