



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE QUÍMICA

APLICACIÓN DE UN DISEÑO “SIMPLEX CENTROIDE” PARA  
EL DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN DE TABLETAS  
POR COMPRESIÓN DIRECTA CON EL EMPLEO DE TRES  
DILUENTES-AGLUTINANTES (PARTECK® SI 400,  
LACTOPRESS SPRAY-DRIED® Y AVICEL® PH-200)

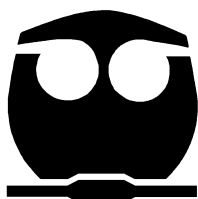
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

P R E S E N T A:

**MITZY NOEMÍ CHÁVEZ VALLADARES**



México, D.F.

2007



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	Prof. Enrique Amador González
Vocal	Profa. Liliana Aguilar Contreras
Secretario	Prof. Francisco García Olivares
1er. Suplente	Prof. Efrén Hernández Baltazar
2do. Suplente	Profa. Ernestina Hernández García

## **Sitio en donde se desarrolló el tema:**

Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Química  
Laboratorio de Tecnología Farmacéutica. Planta baja Edificio "A".  
Avenida Universidad 3000 Colonia Copilco-Universidad C.P. 04510 Delegación Coyoacán, D.F.

## **Asesor del tema:**

---

Enrique Amador González

## **Supervisor técnico:**

---

Efrén Hernández Baltazar

## **Sustentante:**

---

Mitzy Noemí Chávez Valladares

Ésta tesis fue desarrollada en el marco del proyecto PAPIME “EN210004. Diseño y desarrollo de experimentos para analizar el proceso de formación de comprimidos mediante estudios de compactación de excipientes, fármacos y mezclas de excipiente-fármaco”.

“La imaginación es más importante que el conocimiento, por que mientras el conocimiento marca todo lo que está ahí, la imaginación apunta a todo lo que estará”

*Albert Einstein*

## **DEDICATORIAS**

- ★ A mi **mamá Tere** por darme un ejemplo de vida, por respetar cada uno de mis ideales, por que me has apoyado incondicionalmente sin cuestionar alguna de mis decisiones; a ti que me haz enseñado que para lograr cualquier objetivo en la vida no basta el esfuerzo, hace falta coraje, dedicación y en especial amor.
- ★ A mi **hermanita Pahola**, por demostrarme que nunca estaré sola. Por se mi hija, por enseñarme que mientras mas oscuro esté, más pronto amanecerá. Por hacerme crecer día a día como una mejor persona. Por que has participado en cada una de mis locuras, apoyando y disfrutándolas a mi lado. Y por que también logres todos sus sueños.
- ★ A mi **papá Mario** por enseñarme que aun y cuando la vida nos ponga grandes retos y obstáculos que impidan el camino, deberemos ser lo suficientemente sensatos y fuertes para superarlos y seguir adelante, no importando que el corazón se nos despedace; en especial por que siempre me has exigido dar lo mejor de mi.

*Esto también es suyo ... lo logramos!!!*

## AGRADECIMIENTOS

A mi familia: **Astör, Cayetano y Nanito**, por apoyarme en cada una de las facetas de mi vida, por comprenderme, escucharme, por compartir y disfrutar mis locuras, por que nunca me han dejado caer haciendo esto posible y dando lo mejor de ustedes a cada momento. Gracias por amarme tanto.

A **Pily Wilys**, por ser nuestra segunda madre. Por escucharme, apoyarme a cada momento, aconsejarme y compartir su vida con nosotros, haciendo más placentera mi permanencia en la Facultad, convirtiéndose en mi segundo hogar.

A mi “jefe” **Román Tejeda**, que más que un profesor se convirtió en mi padre, sabe que lo admiro y lo respeto, gracias por cada una de las platicas y consejos que me ha dado, gracias por ser el primero que, siendo sólo su alumna, confió en mi trabajo y en mi capacidad, impulsándome con el comienzo de mi formación profesional.

A mis hermanitos:

- ♻ **Neto**: en ti no existe maldad y confías plenamente en la “segunda y tercera” oportunidad...gracias por hacer de mi mundo, un mundo de color rosa...gracias por cuidarme y advertirme de los *eminentes peligros* y especialmente por adoptarme como hermana al otorgarme una segunda familia. Recordaré siempre “en vida jóvenes...muertos, ya para qué”.
- ♻ **Vero (Gallo)**: No importa la edad que tengamos y mucho menos lo lejos que estemos, tu me has demostrado que en cualquier momento que te necesite estarás a mi lado, gracias por convertirte en mi *cómplice*, gracias por escuchar y compartir cada una de nuestras choco-aventuras.
- ♻ **Geoge**: aun y cuando no lo creas tu me has enseñado a “disfrutar cada momento”, cuando hemos tenido esas pequeñas platicas y hemos guardado ese silencio que te hace reflexionar, me doy cuenta de cómo crecemos como personas, gracias por hacerme ver mas allá de lo *evidente* y mostrarme el lado *alternativo* de las cosas.

Sin ustedes créame que nada de esto hubiese sido igual GRACIAS.

A **Enrique Amador**, por ser mi mentor y mi guía, por cada una de las cátedras, por el tiempo que me has dedicado, por confiar en mi y en mí trabajo, por apoyarme tanto y especialmente gracias por mi formación, ya que te debo gran parte de ella. Simplemente gracias por se mi amigo.

A **Efrén Hernández** por ser mi guía, por compartirme tus experiencias de vida, por demostrarme que no es importante el título nobiliario que tengamos. Gracias por apoyarme cuando lo he necesitado, por filosofar un poco conmigo y por la amistad que recientemente se formó.

A la maestra **Socorro Alpizar**, por proporcionarme todas las facilidades en el laboratorio de tecnología, para la culminación de mi trabajo.

A mi primis **Tona** por escucharme siempre que te he buscado, aun y cuando en ocasiones estás lejos, gracias por enseñarme el valor del “NO” y en especial por enseñarme a confiar en mí.

A **Javier Carapia**, por darme la oportunidad de laborar con tu equipo de trabajo y haber formado parte de él, haciendo que me enamorara poco a poco de mi profesión anhelando ser una exitosa QFB.

A **Toño** por compartirme un poco de tu *magia* e iluminar mi vida. Gracias por que aun y cuando no me conocías, ni conocías mi trabajo confiaste en mí. Gracias por que me has apoyado incondicionalmente y has disfrutado a mi lado cada uno de nuestros logros. Gracias por hacerme sonreír de nuevo.

A mis amiguitos de la Pily cueva **Iguanita, Carooo, Val, Cuca, Zazu, Saburo y Yolo**, por estar siempre dispuestos a compartir un momento de alegría conmigo y por haber convivido todo este tiempo.

A mis amigos del laboratorio de tecno, especialmente a **Diego**, gracias por que hicieron más placentera mi permanencia impartiendo risas y carcajadas a las labores.

A ti, que me acompañaste a lo largo de toda la carrera. Gracias por mostraste la puerta y nunca obligarme a cruzar por ella.

A todos aquellos que sin pensarlo y de manera indirecta colaboraron en la realización y culminación de éste trabajo.

*“Cada historia tiene un final, pero en la vida...cada final es un nuevo comienzo”*

*Ray (en Pequeñas grandes amigas)*



---

---

## ÍNDICE GENERAL

Índice General.....	vii
Índice de Tablas.....	x
Índice de Figuras .....	xi
Índice de Gráficos.....	xii
<b>Capítulo I. Introducción.....</b>	<b>1</b>
<b>Capítulo II. Objetivos.....</b>	<b>4</b>
2.1 Objetivo general.....	5
2.2 Objetivos particulares.....	5
<b>Capítulo III. Generalidades.....</b>	<b>6</b>
3.1 Tabletas.....	7
3.1.1 Composición de tabletas.....	9
3.2 Métodos de fabricación de las tabletas.....	11
3.2.1 Fases de la compactación.....	13
3.3 Diluentes-Aglutinantes para compresión directa.....	16
3.4 Descripción de los excipientes empleados.....	17
3.4.1 Celulosa microcristalina; Avicel® PH-200.....	17
3.4.2 Sorbitol; Parteck® SI 400.....	19
3.4.3 Lactosa Spray-Dried; Lactopress® Spray-Dried.....	20
3.5 Descripción del Ácido acetilsalicílico.....	22
3.6 Estrategias de experimentación.....	23
3.7 Diseños experimentales.....	25
3.7.1 Superficie de respuesta.....	28
3.8 Diseños experimentales de mezclas.....	29
3.8.1 El método Simplex.....	30
<b>Capítulo IV. Desarrollo experimental.....</b>	<b>33</b>
4.1 ETAPA I. Planteamiento de la formulación y generación del primer diseño experimental.....	34
4.2 ETAPA II. Evaluación reológica de los excipientes y del principio activo modelo.....	36
4.2.1 Microscopía de electrones secundarios.....	37
4.2.2 Ángulo de reposo.....	40
4.2.3 Velocidad de Flujo Dinámico.....	40
4.2.4 Densidad Aparente ( $\rho_a$ ) y Densidad Compactada ( $\rho_c$ ).....	42



4.3 ETAPA III. Elaboración de las primeras mezclas físicas y evaluación reológica de las mismas.....	43
4.3.1 Ángulo de reposo.....	43
4.3.1 Velocidad de Flujo Dinámico.....	43
4.3.1 Densidad Aparente ( $\delta_{\text{apa}}$ ) y Densidad Compactada.....	43
4.4 Etapa IV. Compresión de las primeras mezclas físicas y evaluación farmacotécnica de los comprimidos obtenidos.....	43
4.4.1 Masa.....	46
4.4.2 Espesor.....	46
4.4.3 Resistencia a la ruptura.....	47
4.4.4 Friabilidad.....	47
4.4.5 Tiempo de desintegración.....	48
4.5 Etapa V. Planteamiento de la segunda formulación y generación del segundo diseño experimental.....	48
4.6 Etapa VI. Elaboración de las mezclas físicas del Diseño Experimental número dos, compresión de las mismas y evaluación farmacotécnica de los comprimidos obtenidos.....	50
4.7 Etapa VII. Análisis estadísticos de las mezclas por medio del paquete estadístico Stat Graphics versión 4.0 y el paquete estadístico Design Expert Versión 7.0.0.....	51
<b>Capítulo V Resultados y análisis de resultados.....</b>	<b>52</b>
5.1 Morfología y tamaño de partícula mediante microscopía electrónica de barrido.....	53
5.2 Evaluación reológica de los excipientes y del principio activo.....	60
5.2.1 Ángulo de reposo.....	60
5.2.2 Velocidad de flujo dinámico.....	61
5.2.3 Densidad Aparente ( $\rho_a$ ) y densidad compactada ( $\rho_c$ ).....	63
5.2.3.1 Compresibilidad e Índice de Hausner .....	65
5.3 Evaluación reológica de las mezclas físicas empleadas en la primera formulación.....	67
5.3.1 Ángulo de reposo.....	67
5.3.2 Velocidad de flujo dinámico.....	69
5.3.3 Densidad Aparente ( $\rho_a$ ) y Densidad Compactada ( $\rho_c$ ).....	71
5.3.3.1 Compresibilidad e Índice de Hausner.....	72
5.3.3.2 Cinética de consolidación.....	74

---



---

5.3.3.3 Modelo de Kawakita.....	76
5.4 Evaluación farmacotécnica de las tabletas obtenidas de la primera formulación.....	78
5.4.1 Descripción.....	78
5.4.2 Masa.....	78
5.4.3 Espesor.....	78
5.4.4 Resistencia a la ruptura.....	78
5.4.5. Friabilidad.....	80
5.4.6 Tiempo de desintegración.....	81
5.5 Optimización del diseño experimental número uno.....	82
5.6 Evaluación Farmacotécnica de las tabletas obtenidas de la segunda formulación.....	83
5.6.1 Descripción.....	84
5.6.2 Masa.....	84
5.6.3 Espesor.....	84
5.6.4 Resistencia a la ruptura.....	84
5.6.5. Friabilidad.....	84
5.6.6 Tiempo de desintegración.....	85
5.7 Optimización del segundo diseño experimental.....	85
<b>Capítulo VI Conclusiones.....</b>	<b>86</b>
<b>Capítulo VII Anexos.....</b>	<b>89</b>
<b>Capítulo VIII Bibliografía.....</b>	<b>111</b>

---

---

## ÍNDICE DE TABLAS

1. Categoría y funciones de los excipientes empleados en la formulación de tabletas.....	10
2. Métodos de fabricación de tabletas.....	12
3. Factores que influyen en la selección de un diluyente-aglutinante para compresión directa.....	16
4. Uso de la celulosa microcristalina en formulaciones farmacéuticas.....	17
5. Propiedades típicas de la celulosa microcristalina.....	18
6. Propiedades típicas del sorbitol.....	19
7. Propiedades típicas de la Lactosa Spray-Dried.....	21
8. Propiedades típicas del Ácido acetilsalicílico.....	22
9. Ejemplo de variables implicadas en un proceso farmacéutico.....	27
10. Formulación empleada en el diseño experimental número uno.....	34
11. Composición de las mezclas correspondientes al primer diseño experimental.....	35
12. Formulación planteada para el segundo diseño.....	49
13. Sistemas del segundo diseño.....	50
14. Resultados del ángulos de reposo promedio para las materias primas empleadas.....	60
15. Densidad aparente y densidad compactada para los materiales empleados en la formulación.....	64
16. Tipo de flujo de cada material empleado en base al índice de hausner y al % de compresibilidad.....	65
17. Ecuación de línea recta para el modelo de Kawakita – Asentamientos.....	77
18. Propiedades de Flujo y sus Correspondientes Ángulos de reposo.....	91
19. Escala de fluidez.....	92

---

---

## ÍNDICE DE FIGURAS

1.	Matrices y punzones empleados para compresión.....	8
2.	Ilustración esquemática de los procesos que se llevan a cabo durante la compresión.....	15
3.	Deformación elástica y deformación plástica.....	15
4.	Modelo general de un proceso o sistema.....	23
5a.	Formación de las escalas de concentración (cantidad o porcentaje) para los materiales empleados dentro del modelo simplex centroide.....	32
5b.	Ilustración del área total de predicción (deseable zona de optimización) del modelo simplex centroide.....	32
6.	Diseño esquemático simplex centroide aumentado, en donde se indican las posiciones de los sistemas generados.....	36
7.	SEM.....	38
8.	Orden de los componentes del microscopio.....	38
9.	Flujometro Erweka modelo 6DT.....	41
10.	Asentador de polvos modelo Erweka SUM22.....	42
11.	Prensa hidráulica Perkin Elmer (15 TON).....	45
12.	Matriz y punzones empleados.....	45
13.	Balanza analítica Metter Toledo Modelo PB 303.....	46
14.	Vernier, modelo general.....	46
15.	Durómetro Schleuniger Pharmatron modelo 6D Tablet tester.....	47
16.	Friabilizador Temsa.....	47
17.	Desintegrador Equipar modelo E.S.M.-S.A.....	48
16.	Segundo diseño simplex centroide generado a partir del primer diseño.....	49
19a.	Micrografía de Avicel PH 200®.....	53
19b.	Micrografía de Avicel PH 200®.....	54
20a.	Micrografía de Lactopress Spray-Dried®.....	55
20b.	Micrografía de Lactopress Spray-Dried®.....	55
21a.	Micrografía de Parteck SI® 400.....	56
21b.	Micrografía de Parteck SI® 400.....	57
21c.	Micrografía de Parteck SI® 400.....	57
22a.	Micrografía de Ácido acetilsalicílico.....	58
22b.	Micrografía de Ácido acetilsalicílico.....	59
22c.	Micrografía de Ácido acetilsalicílico.....	59

---

---

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

1. Gráfico de medias para el ángulo de reposo para los componentes empleados en la formulación.....	61
2. Gráfica de caja para velocidad de flujo dinámico para los componentes empleados en la formulación.....	63
3. Densidad aparente y densidad compactada de los diluentes-aglutinantes.....	64
4. Relación entre Índice de Hausner y ángulo de reposo.....	67
5. Gráfico de medias para el ángulo de reposo de los primeros sistemas.....	68
6. Gráfica de contorno de ángulo de reposo de la formulación para tabletas con carga del 48% de principio activo .....	69
7. Gráfica de contornos para velocidad de flujo del primer diseño experimental.....	70
8. Gráfica de contornos de densidad aparente de la primera formulación.....	71
9. Gráfica de contornos de densidad compactada de la primera formulación.....	72
10. Gráfica de relación entre índice de Hausner y ángulo de reposo para las primeras 10 mezclas.....	73
11a. Gráfica de volumen v/s número de asentamientos de la formulación para tabletas con carga del 48% de principio activo.....	75
11b Gráfica de volumen v/s los primeros 30 asentamientos de la formulación para tabletas con carga del 48% de principio activo.....	75
12. Gráfica del modelo de Kawakita - asentamientos para la formulación con el 48% de principio activo.....	77
13. Gráfica de contornos de perfil de resistencia a la ruptura.....	79
14. Gráfica de contornos de friabilidad de tabletas con 48% de principio activo en la formulación.....	80
15. Gráfica de contornos para el tiempo de desintegración (min) de tabletas con 48% de principio activo en la formulación.....	81
16. Gráfico de ajuste para optimizar la formulación de tabletas de Ácido acetilsalicílico al 48% de peso.....	83

---

---

# CAPÍTULO I

# INTRODUCCIÓN

La vía oral es la forma más utilizada para administrar fármacos; entre las formas posológicas orales destacan de manera sobresaliente las tabletas.

Aun y cuando existen diferentes tipos de tabletas, éstas se forman a partir de la compactación de un polvo que se mantiene dentro de un espacio limitado. Una tableta, incluye uno o más fármacos (principios activos), además de otras sustancias que se usan en la formulación de un medicamento.

Las tabletas son populares por varios motivos: constituyen el 60% de los medicamentos, proporcionan una fácil y cómoda administración, son de práctico transporte, su costo de fabricación es bajo con respecto a otras formas farmacéuticas de dosificación oral.

Uno de los métodos para fabricar tabletas es la compresión directa, la cual ofrece beneficios económicos como son: menor tiempo de manufactura, menor empleo de mano de obra, un consumo no excesivo de energía ya que, la elaboración de tabletas por éste proceso de manufactura no requiere el uso de gran número de equipos.

Por lo anterior, el presente trabajo está encaminado a determinar las proporciones óptimas de tres diluentes-aglutinantes para la formulación de tabletas por compresión directa, aplicando el diseño Simplex Centroides.

En los experimentos de mezclas, los factores son los componentes o ingredientes de la mezcla, y en consecuencia sus niveles resultan ser dependientes. El propósito de los diseños de mezclas es el generar un modelo que se ajuste con una función matemática de tal forma que, se puedan hacer predicciones empíricas de la respuesta para cualquier mezcla o combinación de ingredientes y se pueda medir la influencia sobre la respuesta de cada componente en forma individual o en combinación con los otros componentes.

En el presente estudio se seleccionaron como diluentes-aglutinantes para compresión directa: Parteck® SI 400, Lactopress Spray-Dried®, Avicel® PH-200 y como principio activo Ácido Acetilsalicílico en cristal.

Con el empleo del paquete estadístico Stat Graphics versión 4.0 se realizó el diseño de las proporciones de excipientes que constituyeron parte de la formulación como diluentes-aglutinantes. Se realizó una primera serie de mezclas con distintas proporciones de diluyente-aglutinante de compresión directa, empleando una carga del 48% en peso del principio activo.



Se llevó a cabo la evaluación morfológica de las partículas por medio de microscopía electrónica de barrido, se realizaron pruebas reológicas de forma individual a cada uno de los materiales y de la misma manera a los sistemas generados; posteriormente se realizó la compresión de las mezclas obteniéndose diez lotes de tabletas los cuales fueron sometidos a diversas evaluaciones.

Todas las evaluaciones realizadas forman parte del diseño Simplex Centroide aumentado como respuestas que variaron de acuerdo a las proporciones de cada diluyente-aglutinante diseñados para cada mezcla de la formulación. Los resultados obtenidos de este diseño fueron analizados por medio de los paquetes estadísticos Stat Graphics versión 4.0 y Design Expert versión 7.0.0.

A partir de los resultados anteriores se realizó una segunda serie de mezclas, con ajuste de carga del principio activo al 68% en peso; en los vértices del diseño se encuentran las mezclas binarias conformadas por Parreck<sup>®</sup> SI 400-Avicel<sup>®</sup> PH-200 y Lactopress Spray-Dried<sup>®</sup>-Avicel<sup>®</sup> PH-200 (al 15% de cada diluyente-aglutinante de mezcla total en cada uno de los casos) y Avicel<sup>®</sup> PH-200 al 30% de mezcla total. Se realizó la compresión de las mezclas obteniéndose tabletas, las cuales fueron evaluadas de igual forma que las obtenidas con anterioridad. Todas las evaluaciones realizadas forman parte del diseño Simplex Centroide número dos.

En resumen, el presente trabajo consistió en siete etapas:

- ✓ **Etapa I:** Planteamiento de la formulación y generación del primer diseño experimental.
- ✓ **Etapa II:** Evaluación reológica de los excipientes y del principio activo.
- ✓ **Etapa III:** Elaboración de las primeras mezclas físicas y evaluación reológica de las mismas.
- ✓ **Etapa IV:** Compresión de las primeras mezclas y evaluación farmacotécnica de las tabletas obtenidas.
- ✓ **Etapa V:** Planteamiento de la segunda formulación y generación del segundo diseño experimental
- ✓ **Etapa VI:** Elaboración de las mezclas físicas del diseño experimental número dos, compresión de las mismas y evaluación farmacotécnica de las tabletas obtenidas.
- ✓ **Etapa VII:** Análisis estadísticos de las mezclas por medio de los paquetes estadísticos Stat Graphics Versión 4.0 y el paquete estadístico Design Expert versión 7.0.0.

---

---

## **CAPÍTULO II**

# **OBJETIVOS**

### **Objetivos generales**

- ✓ Aplicar el diseño estadístico “Simplex Centroide” en el desarrollo de una formulación de tabletas por compresión directa con el empleo de tres diluentes-aglutinantes (Parateck<sup>®</sup> SI 400, Lactopress Spray-Dried<sup>®</sup>, Avicel<sup>®</sup> PH-200)
- ✓ Determinar las proporciones óptimas de la formulación para compresión directa. Se requiere que las tabletas obtenidas cumplan con las siguientes especificaciones: masa 650 mg  $\pm$  10 mg, resistencia a la ruptura no menor a 8 kp, friabilidad  $\leq$  0.8% y tiempo de desintegración  $\leq$  5 min.

### **Objetivos particulares**

- ✓ Evaluar las propiedades reológicas de los tres diluentes-aglutinantes empleados en el diseño experimental.
- ✓ Evaluar las propiedades reológicas de cada una de las mezclas generadas del diseño experimental a diferentes proporciones de los tres diluentes-aglutinantes para compresión directa.
- ✓ Realizar el análisis estadístico a las respuestas obtenidas para determinar las proporciones óptimas de tres diluentes-aglutinantes en la formulación para compresión directa de tabletas de Ácido acetilsalicílico.

---

---

## **CAPÍTULO III**

# **GENERALIDADES**

### 3.1 Tabletas <sup>2, 6, 12, 29, 32</sup>

La idea de una forma posológica sólida por compresión de polvo no es nueva. La primera referencia de una forma farmacéutica parecida a una tableta se encontró en la literatura médica árabe en el siglo X; ya para 1843 se le concede a William Brockedon la primera patente para un dispositivo manual usado para la elaboración de un comprimido, la patente recibe el número 9977, bajo el nombre: “Para fabricación de tabletas medicinales para materiales que se encontraban en estado granulado o sólido particulado, para ser transformados a una forma sólida por la aplicación de una presión en un molde”. El bicarbonato de potasio, fue la primera sustancia farmacéutica usada para ser tratada a fin de lograr un comprimido. Se cree que el término “comprimido” fue utilizado por vez primera por John Wyeth y Brother’s en Filadelfia y desde entonces los comprimidos (habitualmente llamados tabletas) se han convertido en la forma farmacéutica sólida de primera elección.

Las tabletas se definen como formas farmacéuticas sólidas, que contienen un principio activo, de dosificación unitaria y una serie de excipientes, tienen el como común denominador que se fabrican por compactación de polvos; logrando así ser por mucho, la forma farmacéutica más usada.

Aportan al fabricante ventajas como simplicidad y economía en su preparación, estabilidad del fármaco dentro de la forma farmacéutica dado que su contenido de humedad es baja, son apropiadas para emplear recubrimiento que enmascara sabores desagradables, favoreciendo la aceptación por el paciente, promueven un sistema de liberación del principio activo, de manera general constituyen la forma farmacéutica de menos incompatibilidades; de igual forma, al consumidor proporciona grandes ventajas como son: exactitud en la dosis, facilidad de transporte, fácil administración debido a su forma compacta y tamaño reducido y, por mencionar algún otro, su costo es menor con respecto a otra forma farmacéutica de dosificación oral.

En contraste, las desventajas que presentan las tabletas son: los lactantes y pacientes en estado de coma no pueden ingerir el medicamento; por otra parte, la manufactura de tabletas puede ser un proceso complejo, ya que sólo unos pocos materiales poseen de manera intrínseca, las propiedades que son necesarias para la fabricación de tabletas con una calidad satisfactoria, donde el fármaco dosificado en ellas pueda ejercer su efecto terapéutico, para obtener esto, las tabletas deben disgregarse en los fluidos orgánicos, liberando el principio activo para que se produzca la transferencia al medio interno.

La mayoría de las tabletas se fabrican por el proceso de compactación de polvos, éste método de manufactura consiste en la aplicación de altas presiones sobre polvos o granulados, empleando punzones y matrices de acero. Se pueden elaborar tabletas en una amplia variedad de tamaños, formas e inscripciones en la superficie, dependiendo del diseño de las matrices y los punzones (Figura 1.).



Figura 1. Matrices y punzones empleados para compresión

De acuerdo con las características de liberación del principio activo, las tabletas pueden clasificarse en dos tipos: de liberación inmediata y de liberación modificada.

En el caso de las tabletas de liberación inmediata, el fármaco está destinado a liberarse de manera rápida después de la administración o la tableta se desintegra hasta gránulos y se administra en forma de solución.

Normalmente las tabletas de liberación modificada deben tragarse intactas; la formulación y por lo tanto, cualquier tipo de excipientes que se usen en este tipo de comprimidos resultan ser diferentes de los utilizados para las tabletas de liberación inmediata.

Existe una sub-clasificación de las tabletas de liberación modificada, encontrando dentro de ésta las tabletas de liberación sostenida y las tabletas de liberación retardada.

En las tabletas de liberación sostenida el fármaco se libera lentamente. En lo que respecta a las tabletas de liberación retardada, el fármaco se libera del comprimido algún tiempo después de su administración, una vez transcurrido ese periodo de tiempo, la liberación es normalmente rápida. Siendo su principal representante la tableta con recubrimiento entérico, en el cual el fármaco se libera en la parte alta del intestino delgado después de que el medicamento ha atravesado el estómago.

### **3.1.1 Composición de las tabletas** 6, 9, 12, 15, 19, 20, 32, 34

Lo que diferencia al fármaco del medicamento, es que en este último se encuentran presentes los ingredientes que no poseen actividad terapéutica, pero sí poseen una marcada actividad farmacocinética, siendo los excipientes quienes pueden modificar en gran medida y variedad las propiedades físicas, químicas y fisicomecánicas del sistema fármaco-excipiente, lo que puede traer cambios en su proceso de fabricación.

El Consejo Internacional de Excipientes Farmacéuticos (IPEC, por sus siglas en inglés), define excipiente como “sustancia diferente del ingrediente activo, en la forma de dosificación determinada, que ha sido evaluado apropiadamente respecto a su seguridad y que es incluido en un sistema de liberación de fármaco para ayudar a su procesamiento, manufactura, protección, soporte, así como para aumentar su estabilidad y su biodisponibilidad o para aumentar la aceptabilidad por parte del paciente, ya que ayudan en la identificación del producto o simplemente aumentan cualquier otro atributo de la seguridad o efectividad total del sistema de liberación durante el almacenamiento o uso”. Por todo lo anterior, a los excipientes ya no se les debe de mantener en el concepto de “un soporte inactivo o inerte” debido a la influencia que ellos tienen sobre los aspectos biofarmacéuticos y factores tecnológicos.

En este contexto podemos decir que las tabletas están compuestas del ingrediente(s) activo(s) y un cierto número de excipientes los cuales pueden clasificarse de acuerdo a su papel en el comprimido, dicha clasificación se remite a dos grupos.

En el primer grupo se encuentran aquellos materiales que contribuyen a impartir características de procesamiento y compresión satisfactoria a la formulación como son: diluentes, aglutinantes, deslizantes y lubricantes.

El segundo grupo, ayuda a brindar las características físicas deseadas a los comprimidos, en este grupo se encuentran los desintegrantes, los colorantes, en el caso de los comprimidos masticables, los agentes saborizantes y edulcorantes y en el caso de comprimidos de liberación controlada, los polímeros o ceras u otros materiales que retardan la disolución y, de alguna manera incrementarán la aceptación por parte del paciente. Los tipos y funciones de los excipientes para la producción de tabletas se encuentran en la Tabla 1.

Tabla 1. Categoría y funciones de los excipientes empleados en la formulación de tabletas<sup>4,6</sup>

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



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

El control de la funcionalidad es tan importante como el control de identidad y pureza. En consecuencia, los excipientes con funcionalidad óptima son necesarios para asegurar la producción continua y uniforme de tabletas en tableteadoras modernas.

### **3.2 Métodos de fabricación de las tabletas** <sup>4, 6, 10, 17, 32, 34</sup>

De manera general, las tabletas se fabrican por tres métodos:

- a) Granulación húmeda
- b) Granulación seca
- c) Compresión directa.

Estos tres métodos de fabricación pueden ser apreciados en la Tabla 2.

El propósito, tanto de la granulación húmeda como de la granulación seca, es mejorar el flujo de la mezcla y su compresibilidad. La ventaja de la granulación seca es que se elimina el calor y la humedad del proceso.

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

Tabla 2. Métodos de fabricación de tabletas <sup>4, 5, 17</sup>

Etapa	Compresión directa	Granulación seca	Granulación húmeda
1	Mezclado del principio activo y excipientes	Mezclado del principio activo y excipientes	Mezclado del principio activo y excipientes
	↓	↓	↓
2	<b>Compactación</b>	Compresión a altas presiones (precompresión)	Preparación de la solución aglutinante
		↓	↓
3		Reducción del tamaño para obtención de gránulos (tamizado)	Mezclado de la solución aglutinante con la mezcla de polvos (amasado)
		↓	↓
4		Mezcla de los gránulos con excipientes	Tamizado de la masa húmeda (granulación)
		↓	↓
5		<b>Compactación</b>	Secado de los gránulos
			↓
6			Tamizado de los gránulos secos (calibración)
			↓
7			Mezclado de los gránulos calibrados con excipientes
			↓
8			<b>Compactación</b>

La compresión directa consiste en obtener tabletas de manera directa a partir de la compactación del material en polvo sin modificar su naturaleza física.

En el pasado, el método de compresión directa para la elaboración de comprimidos era para un pequeño grupo de sustancias químicas cristalinas que tenían todas las características físicas necesarias para la formación de un buen comprimido (cloruro de amonio, cloruro de potasio, bromuro de potasio, etcétera) los cuales poseen propiedades cohesivas y de fluidificación que hacen posible la compresión directa.

En la actualidad se ha observado que es necesario que el material que se va a comprimir, ya sea en polvo o en forma cristalina, posea determinadas características físicas, como son: capacidad de flujo libre, cohesividad y lubricación.

Sin embargo existen limitantes del proceso de compresión directa, como son: la deficiente uniformidad del mezclado de activos presentes en la formulación de dosis baja, ya sea por diferencias en del tamaño de partícula o densidad entre el activo y las partículas del excipiente; que pueden conducir a un demezclado. No es un proceso adecuado para obtener tabletas de color intenso uniforme. Existe mayor sensibilidad al lubricante y sobremezclado que en la granulación.

### **3.2.1. Fases en la compactación** <sup>3,4, 6, 10, 13, 22, 26, 27, 32</sup>

Es necesario hacer la distinción entre los términos compresión y consolidación. La compresión se refiere a la reducción en el volumen del material (polvo) como resultado del desplazamiento de la fase gaseosa, reduciendo así su volumen aparente. La consolidación se refiere a un incremento en la fuerza mecánica del material el cual resulta de interacciones partícula-partícula.

Así la compactación involucra la compresión y la consolidación de un sistema de dos fases (sólido-gas) debido a la aplicación de una fuerza. Un incremento adicional de la fuerza lleva a la deformación y rearreglo de las partículas, esto se puede observar en la Figura 2.

En este punto se pueden identificar claramente diferentes fases de la compactación:

**Fase I.** Rearreglo por la fuerza de gravedad más vibración, las partículas se reacomodan debido al efecto de la fuerza de gravedad y a la vibración de la tableteadora al momento de su funcionamiento, dentro de la cavidad de la matriz para ocupar los espacios vacíos que existen entre las partículas.

**Fase II.** Cuando los polvos se comprimen (se reduce el volumen), el primer proceso es una consolidación de los polvos. Durante esa fase de consolidación las partículas de polvo adoptan un orden de empaque más eficiente.

**Fase III.** La siguiente fase del proceso de compactación es una deformación elástica o reversible (Figura 3). Todos los materiales sólidos cambian en forma/volumen cuando son sometidos a fuerzas mecánicas, quizá mejor expresado como la fuerza por unidad de área sobre la cual actúa, por ejemplo la presión.

**Fase IV.** La cuarta fase de la compactación es la deformación plástica o deformación irreversible del lecho del polvo. Después de exceder el límite elástico del material, la deformación puede convertirse en plástica, esto es, la partícula se someten a un flujo viscoso. Éste es el mecanismo predominante cuando la fuerza de corte entre las partículas es menor que la resistencia a la ruptura o tensil. La deformación plástica es un proceso dependiente del tiempo.

**Fase V.** Al exceder el límite elástico del material, las partículas sufren fractura (fragmentación) si la fuerza de corte entre las partículas es mayor que su resistencia a la fractura. Bajo estas condiciones las partículas de mayor tamaño son cortadas y fragmentadas en partículas de menor tamaño.

Bajo estas condiciones, las tabletas pueden resultar laminadas o descabezadas. Sin embargo, el descabezado y la laminación pueden eliminarse o minimizarse, disminuyendo la velocidad de la maquina en el proceso de compresión, disminuyendo la velocidad de la aplicación de la fuerza, o incrementado el tiempo de compresión.

Las propiedades finales de las tabletas también son afectadas por los mecanismos de consolidación (formación de enlaces) de los polvos, que están influenciados por su naturaleza química, el área superficial en los puntos de contacto y la distancia interparticular.

Llegando a desear ciertos atributos de calidad en las tabletas como: el contenido y uniformidad de dosis, liberación del fármaco en relación con la desintegración del comprimido y la disolución del fármaco.

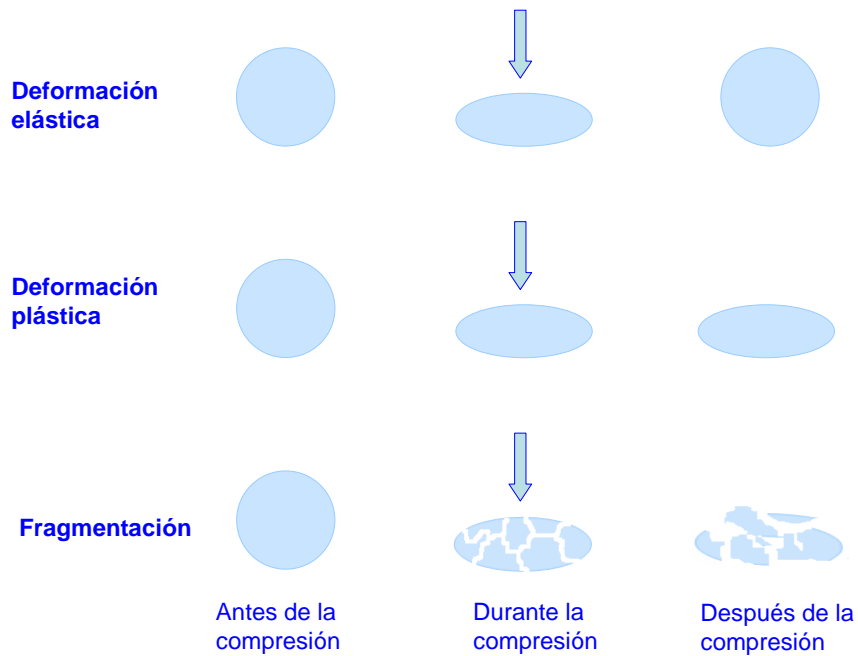


Figura 2. Ilustración esquemática de los procesos que se llevan a cabo durante la compresión

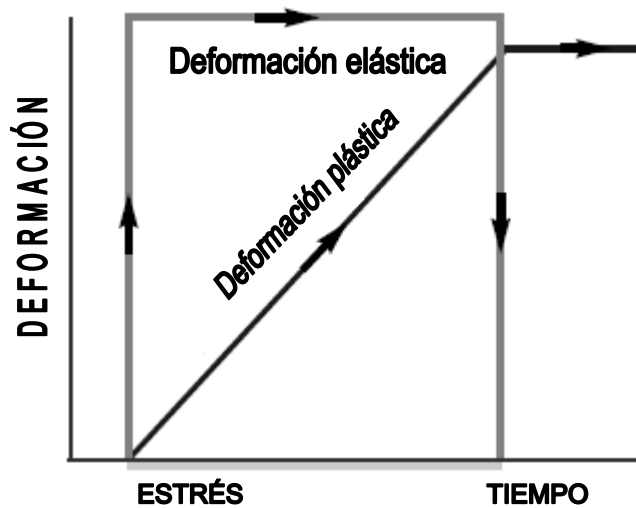


Figura 3. Deformación elástica y deformación plástica

### 3.3 Diluentes-aglutinantes para el método de compresión directa <sup>6, 9, 15, 34, 36, 39</sup>

Son excipientes de especialidad, en la mayoría de los casos, son materiales comunes que han sido modificados (coprecipitación, spray-dried) para impartir mayor fluidez y compresibilidad. El excipiente directamente compresible debe poseer flujo libre, con el objeto de asegurar un flujo rápido y homogéneo de los polvos para el llenado uniforme de la matriz. Durante el corto periodo de contacto entre la matriz y la zona de alimentación, la cantidad requerida de la mezcla de polvos deberá ser transferida al interior de las cavidades de las matrices con una reproducibilidad del  $\pm 5\%$ . La compresibilidad es requerida para un tableteado satisfactorio, es decir, que la masa debe permanecer en la forma de un compacto una vez que la fuerza de compactación ha cesado. Pocos excipientes pueden comprimirse directamente sin una recuperación elástica, de igual manera un excipiente de compresión directa debe poseer la capacidad de ser reprocesado sin pérdida de flujo o compresibilidad. Existen diversos factores que influyen en la selección de diluentes-aglutinantes para compresión directa adecuados para la formulación y el activo, éstos se enlistan a continuación en la Tabla 3.

Tabla 3. Factores que influyen en la selección de un diluyente-aglutinante para compresión directa. <sup>6, 15, 20</sup>

FACTOR	PROPIEDAD
Compresibilidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Del excipiente de manera intrínseca.</li> <li>• Efecto de lubricantes, deslizantes, desintegrantes y efecto de proceso.</li> </ul>
Fluidez	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Del excipiente de manera intrínseca.</li> <li>• En la formulación terminada.</li> <li>• Necesaria para deslizante.</li> </ul>
Tamaño y distribución de partícula.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efecto sobre la compresibilidad, la fluidez y el mezclado.</li> <li>• Debe tener un tamaño de partícula equivalente a los ingredientes activos presentes en la formulación.</li> </ul>
Contenido y tipo de humedad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agua de hidratación.</li> <li>• Humedad libre.</li> <li>• Higroscopicidad.</li> <li>• Efecto sobre la compresibilidad.</li> </ul>
Potencial de dilución.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Debe poseer un alto potencial de dilución para que la forma de dosificación final tenga el peso mínimo.</li> </ul>
Compatibilidad con el activo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Humedad.</li> <li>• pH</li> </ul>
Solubilidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efecto del pH</li> <li>• Velocidad de disolución.</li> </ul>

### 3.4 Descripción de los excipientes empleados

#### 3.4.1 Celulosa microcristalina; Avicel® PH-200 <sup>30, 31</sup>

- Nombres comunes: Celulosa microcristalina (BP, JP y USP).
- Fórmula empírica:  $(C_6H_{10}O_5)_n$   $n \approx 220$ , PM  $\sim 36\ 000$ .
- Descripción: La celulosa microcristalina es celulosa purificada, se presenta como polvo cristalino, blanco, sin sabor y sin olor, compuesto por partículas porosas. Está disponible de forma comercial en diferentes tamaños de partícula y con diferentes grados de humedad.
- Compresibilidad: El comportamiento que presenta la celulosa cuando es sometida a fuerzas de compresión se puede evaluar mediante sus perfiles de compresión. Para ello se pueden emplear diversos modelos matemáticos que permitan caracterizar el material.
- Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas: La celulosa microcristalina se utiliza ampliamente en productos farmacéuticos, principalmente como agente aglutinante y diluyente en formulaciones de tabletas orales, cápsulas; se emplea tanto en granulación vía húmeda como en compresión directa. La celulosa microcristalina también tiene propiedades como lubricante y desintegrante, las cuales resultan ser convenientes en el proceso de compresión, empleándose de la misma forma en la industria de cosméticos y alimentaria. La Tabla 4 resume los principales usos de la celulosa microcristalina.

Tabla 4. Uso de la celulosa microcristalina en formulaciones farmacéuticas <sup>31</sup>

Uso	Concentración (%)
Adsorbente	20 – 90
Antiadherente	5 – 20
Diluyente-aglutinante en cápsulas	20 – 90
Desintegrante en tabletas	5 – 15
Diluyente-aglutinante en tabletas	20 - 90

- Propiedades típicas: En la tabla 5 se resumen las propiedades típicas de los diferentes grados de celulosa microcristalina.

Tabla 5. Propiedades típicas de la celulosa microcristalina<sup>30, 31</sup>

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

- Estabilidad y condiciones de almacenamiento: La celulosa microcristalina es un material estable, aunque higroscópico. Se debe mantener almacenado en un contenedor perfectamente cerrado y resguardado de la humedad.
- Incompatibilidades: Es incompatible con agentes oxidantes fuertes.
- Precauciones de manejo: Puede ser irritante para los ojos, por lo que se recomienda el uso de protectores oculares, guantes, y mascarilla para polvo durante la manipulación del material.



3.4.2 Sorbitol; Parteck® SI 400<sup>30</sup>

- Nombres comunes: Sorbitol (BP, JP, PhEur y USP).
- Fórmula empírica: C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>, PM = 182.17
- Descripción: El sorbitol es un alcohol relacionado con la manosa y su isómero con el manitol. Se comercializa como un polvo blanco inodoro, generalmente en forma cristalina.
- Categoría funcional: Humectante, plastificante, agente endulzante, diluyente en cápsulas y tabletas.
- Propiedades típicas: En la Tabla 6 se resumen las propiedades típicas del sorbitol.

Tabla 6. Propiedades típicas del sorbitol<sup>30</sup>

Propiedad	Descripción
Densidad aparente	0.448 g/cm <sup>3</sup>
Densidad Compactada	0.400 g/cm <sup>3</sup>
Densidad verdadera	1.507 g/cm <sup>3</sup>
Velocidad de flujo	Depende de las características del sorbitol empleado.
Punto de fusión	110–112°C (forma anhidra) 97.7°C (polimorfo Gamma) 93°C (forma metaestable)
Contenido de humedad	El sorbitol es un material sumamente higroscópico con un contenido de humedad del 60% a 25°C, pero este porcentaje disminuye cuando es agregado a formulaciones de tabletas para compresión directa.
Tamaño de partícula	El tamaño de la partícula dependerá del tipo de sorbitol que se utilice. Como polvo fino el 87% <125 µm Como polvo granulado el 22% <125µm, 45% de 125-250 µm y el 33% entre 250 y 590µm

- Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas: El sorbitol se utiliza ampliamente en productos farmacéuticos, principalmente como agente diluyente en formulaciones de tabletas preparadas por granulación húmeda o compresión directa; usualmente se emplea para dar un sabor dulce en tabletas masticables. En cápsulas es empleado como agente plastificante de la gelatina.
- Estabilidad y condiciones de almacenamiento: El sorbitol es relativamente inerte y estable, aunque higroscópico, no es inflamable, no es corrosivo y no es volátil. Las condiciones de almacenamiento son: en un recipiente hermético resguardado de la humedad.
- Incompatibilidades: Es incompatible con agentes oxidantes fuertes.
- Precauciones de manejo: Puede ser irritante para los ojos, por lo que se recomienda el uso de protectores oculares, guantes y mascarilla para polvo durante la manipulación del material.

### 3.4.3 Lactosa Spray-Dried; Lactopress<sup>®</sup> Spray-Dried<sup>30</sup>

- Nombres comunes: Fast-Flo 316; FlowLac 100, Pharmatose DCL 11; Pharmatose DCL 14; NF 315 Spray Process Lactose; Lactopress Spray-Dried; Super-Tab spray-dried.
- Fórmula empírica:  $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$ , PM = 360.31
- Descripción: La lactosa está conformada por partículas de polvo generalmente blanco o cristales blancos, sin olor característico y de forma esférica.
- Categoría funcional: Agente aglutinante, diluyente como polvo seco en inhaladores, agente diluyente y aglutinante en formulaciones de tabletas y cápsulas.
- Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas: Empleado como material de relleno, usado como diluyente-aglutinante en tabletas y cápsulas, como polvo seco se emplea en formulaciones para inhalar, poco empleado en productos liofilizados y en fórmulas infantiles.

- **Compresibilidad:** El comportamiento que presenta la lactosa cuando es sometida a fuerzas de compresión se puede evaluar mediante sus perfiles de compresión. Para ello se pueden emplear diversos modelos matemáticos que permitan caracterizar el material.
- **Estabilidad y condiciones de almacenamiento:** Es un material estable. Se debe mantener almacenado en un contenedor perfectamente cerrado y resguardado de la humedad.
- **Propiedades típicas:** En la Tabla 7 se resumen las propiedades típicas de la lactosa.

Tabla 7. Propiedades típicas de la Lactosa Spray-Dried<sup>30</sup>

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

- **Incompatibilidades:** Es incompatible con agentes oxidantes fuertes.
- **Precauciones de manejo:** Puede ser irritante para los ojos y mucosa nasal, por lo que se recomienda el uso de protectores oculares, guantes, y mascarilla para polvo durante la manipulación del material.

### 3.5 Descripción del Ácido acetilsalicílico <sup>16, 38</sup>

- Nombres comunes: Ácido o-acetilsalicílico, Ácido 2-acetoxibenzoico, Ácido acetilsalicílico, Aspirina. Calidad técnica USP.
- Fórmula empírica:  $\text{CH}_3\text{COOC}_6\text{H}_4\text{COOH}$ , PM = 180.15
- Descripción: Polvo blanco cristalino, inodoro, sabor ligeramente amargo.
- Usos en Medicina: Como analgésico, antiinflamatorio, antipirético.
- Estabilidad, condiciones de almacenamiento y precauciones de uso: Estable al aire seco, se hidroliza lentamente al aire húmedo generando ácido salicílico y ácido acético. Almacenarse en recipiente hermético, resguardado de la humedad. Es alergeno, la dosis de 10 g puede ser fatal. El polvo dispersado en el aire representa un grave peligro de incendio.
- Propiedades típicas: En la Tabla 8 se resumen las propiedades típicas del Ácido acetilsalicílico.

Tabla 8. Propiedades típicas del Ácido acetilsalicílico <sup>16, 37</sup>

Propiedad	Descripción
Ángulo de reposo	50°
Densidad aparente	0.639 g/cm <sup>3</sup>
Densidad Compactada	0.835 g/cm <sup>3</sup>
Densidad verdadera	1.512 – 1.668 g/cm <sup>3</sup>
Compresibilidad	23.5 %
Punto de fusión	132-136°C
Punto de ebullición	140°C (con descomposición)
Solubilidad	Fácilmente soluble en alcohol. Soluble en cloroformo y éter dietílico. Ligeramente soluble en agua.

### 3.6 Estrategias de experimentación <sup>23</sup>

Un experimento se puede definir como una prueba o serie de pruebas en las que se hacen cambios deliberados en las variables de entrada de un proceso o sistema para observar e identificar las razones de los cambios que pudieran observarse en la respuesta de salida.

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

En cualquier experimento, los resultados y las conclusiones que pueden obtenerse dependen de la manera en que se recabaron los datos; así los experimentos se usan para estudiar el desempeño de procesos y sistemas. El proceso o sistema puede representarse con el modelo ilustrado en la Figura 4.

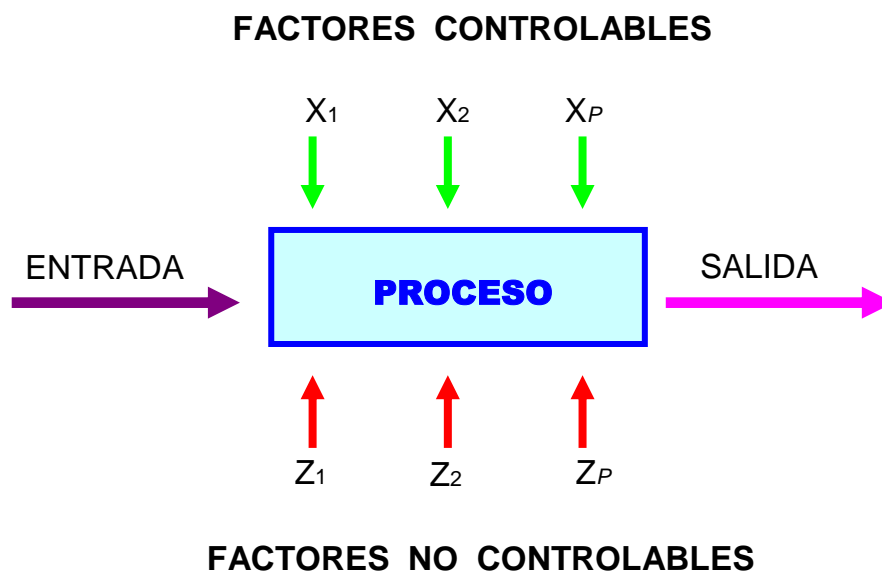


Figura 4. Modelo general de un proceso o sistema

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

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

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

Los tres principios básicos del diseño experimental son:

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

Constituyendo los tres principios básicos de forma conjunta parte esencial de cada uno de los experimentos.

### 3.7 Diseños experimentales<sup>6, 23</sup>

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

Los diseños de experimentales han sido aplicados en el estudio de muchas formulaciones tales como:

- Productos farmacéuticos sólidos, por ejemplo en el desarrollo de tabletas en capas con el empleo de Tartrato de Metroprolol en cristal como principio activo con alta solubilidad en agua<sup>(25)</sup>, en el estudio de la liberación del sistema hidrofóbico de tabletas de potasio de Losartan (como agente anti-hipertensivo) haciendo uso de la herramienta estadística Behnken con un diseño de tres factores y tres niveles<sup>(8)</sup>; en el estudio de las variables que influyen en la liberación de ketofeno, teofilina y sulfadiacina de sodio en tabletas obtenidas por compresión directa con el empleo de hidroxipropilmetil celulosa o gliceril behenato empleados como excipientes<sup>(14)</sup>.
- Productos farmacéuticos semisólidos como: el desarrollo y evaluación *in vitro* de geles de Furosemida con efecto transdérmico empleando un diseño factorial  $3^3$ <sup>(1)</sup>; en el desarrollo y optimización de geles vaginales empleando mucoadhesivos poliherbales, haciendo uso de la herramienta estadística Behnken con un diseño de tres factores y tres niveles<sup>(7)</sup>.
- La transformación de polimorfos, por ejemplo en el estudio de la transformación del polimorfo 2 al polimorfo 1 de clorhidrato de Buspirona por efecto de los co-solventes y soluciones ácidas para modulación del pH<sup>(35)</sup>.

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

- ♣ Establecer el número de corridas que deben realizarse, además de proporcionar por medio de diseños especializados el uso de un número menor de corridas en el caso de no contar con los recursos para realizar el diseño completo, lo que trae consigo mejoras en el rendimiento del proceso.

- ♣ Determinar el mecanismo por el cual las variables independientes afectan las propiedades del producto y el comportamiento del proceso, reduciendo la variabilidad y obteniendo conformidad más cercana con los requerimientos nominales o proyectados.
- ♣ Establecer la combinación de factores que den solución al problema que se presenta.
- ♣ Es la base para establecer la optimización logrando con ello la reducción del tiempo de desarrollo y reducción de los costos globales.

El concepto de optimización se podría definir entonces como la mejor forma de llevar a cabo una operación por lo que en la práctica se deben tomar en cuenta restricciones tales como: el tiempo, los recursos económicos y de personal, permitiendo alcanzar condiciones óptimas establecidas en operaciones logrando cambiar más de un factor a la vez.

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

- I. **Variables independientes:** Son independientes de la formulación y del proceso y están directamente bajo el control del formulador.
- II. **Variables dependientes:** Son las respuestas a las características de un material en proceso, son el resultado directo de cualquier cambio en la formulación o en el proceso.

Como ejemplo de lo anterior se puede citar las variables enlistadas en la Tabla 9:



Tabla 9. Ejemplo de variables implicadas en un proceso farmacéutico <sup>6</sup>

Variables independientes (factores)	Concerniente a la fórmula	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Concentración de excipientes: aglutinante, desintegrante, diluentes, lubricante, tensoactivo.</li> <li>• Tipo de excipiente.</li> <li>• Tipo de cristal del principio activo.</li> </ul>
	Concerniente al proceso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo de equipo utilizado en las operaciones unitarias.</li> <li>• Forma de punzones.</li> <li>• Temperatura.</li> <li>• Velocidad de mezclado, de molienda, compresión, etc.</li> <li>• Fuerza de compresión.</li> <li>• Duración de mezclado.</li> </ul>
Variables dependientes (respuestas)	Generales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rendimiento.</li> <li>• Costos.</li> <li>• Tiempo de producción.</li> </ul>
	Fisicoquímicas y farmacotécnicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Distribución de tamaño de partícula.</li> <li>• Velocidad de flujo.</li> <li>• Friabilidad.</li> <li>• Dureza o resistencia a la ruptura.</li> <li>• Disolución.</li> <li>• Estabilidad.</li> <li>• Velocidad de sedimentación</li> <li>• Uniformidad de contenido del principio activo.</li> </ul>
	Biológicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biodisponibilidad.</li> <li>• Tiempo de vida media.</li> <li>• DL 50.</li> </ul>

### 3.7.1 Superficie de respuesta <sup>23</sup>

La metodología de superficie de respuesta (MSR), es la colección de técnicas matemáticas y estadísticas útiles en el modelado y el análisis de problemas en los que una respuesta de interés recibe la influencia de diversas variables y donde el objetivo principal es optimizar la respuesta.

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

Si la respuesta es modelada para una función lineal de las variables independientes, entonces la función de aproximación es un **modelo de primer orden** (Ecuación.1).

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_k x_k + \varepsilon \quad \text{Ecuación 1}$$

Donde  $\varepsilon$  representa el ruido o el error observado en la respuesta  $y$ .

Si hay una curvatura en el sistema, entonces debe usarse un polinomio de orden superior, **modelo de segundo orden** (Ecuación 2).

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

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

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

Cuando se selecciona un diseño de superficie de respuesta, algunas de las características deseables en el diseño son las siguientes:

- ✓ Proporciona una distribución razonable de los puntos de los datos (y en consecuencia información) en toda la región de interés.
- ✓ Permite que se investigue la adecuación del modelo incluyendo la falta de ajuste.
- ✓ Permite que los diseños de orden superior se construyan secuencialmente.
- ✓ Proporciona la estimación interna del error.
- ✓ Proporciona estimaciones precisas de los coeficientes del modelo y un buen perfil de la varianza de predicción en toda la región experimental.
- ✓ No requiere un gran número de corridas y demasiados niveles independientes.

### 3.8 Diseños experimentales de mezclas <sup>6, 23</sup>

El planeamiento de diseños experimentales de mezclas es una herramienta útil que permite analizar las propiedades de unión de cada mezcla de componentes y estimar un modelo empírico con las respuestas de interés como una función de las propiedades de los excipientes.

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

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

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

---

---

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

### 3.8.1 El método Simplex <sup>23, 37</sup>

Los diseños simplex se usan para estudiar los efectos de los componentes de una mezcla sobre la variable de respuesta. Las aplicaciones de estos diseños que se han encontrado dentro del área farmacéutica son diversas, por citar algunas:

- En tabletas, por ejemplo en retentivos-gástricos: optimización del sistema de liberación de Carbamazepina en tabletas obtenidas por granulación seca <sup>(28)</sup>. En la formulación de Aminoteofilina con el empleo de carbómeros (Carbopol<sup>®</sup> 971P NF) e hidroxipropilmetil celulosa (Methocel<sup>®</sup> K100M) <sup>(29)</sup>. En tabletas de liberación prolongada de Propranolol usando hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), celulosa microcristalina (CMC) y lactosa, con estudios *in vitro* e *in vivo* <sup>(18)</sup>. La influencia de natrosol, ácido esteárico, sorbitol y polivirrilpirolidona en la estabilidad de Glibenclamida <sup>(24)</sup>.
- En emulsiones, como estudios sobre la fase oleosa de emulsiones parenterales, donde se observó que la viscosidad de esta fase funciona como aceite de ricino incrementando el tamaño de las gotas dentro de la emulsión <sup>(21)</sup>.

Una propiedad general del método Simplex es que resuelve la programación lineal en iteraciones. Cada iteración desplaza la solución a un nuevo vértice que tiene potencial de mejorar el valor de la función objetivo. El proceso termina cuando ya no se pueden obtener mejoras.

Más que enumerar todas las soluciones básicas (puntos esquina), el método simplex solo investiga “unas pocas selectas” entre ellas.

Un diseño de red simplex  $\{p, m\}$  para  $p$  componentes consta de dos puntos definidos por las siguientes condiciones de coordenadas: las proporciones asumidas para cada componente tomas los  $m + 1$  valores que están separados por una distancia igual de 0 a 1 (Ecuación 3).

$$x_i = 0, \frac{1}{m}, \frac{2}{m}, \dots, 1 \quad i = 1, 2, \dots, p \quad \text{Ecuación 3}$$

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

$$x_i = 0, \frac{1}{2}, 1 \quad i = 1, 2, 3 \quad \text{Ecuación 4}$$

Y el diseño simplex reticular consta de las seis corridas siguientes:

$$(x_1, x_2, x_3) = (1, 0, 0), (0, 1, 0), (0, 0, 1), (\frac{1}{2}, \frac{1}{2}, 0), (\frac{1}{2}, 0, \frac{1}{2}), (0, \frac{1}{2}, \frac{1}{2})$$

Los tres vértices son  $(1, 0, 0)$ ,  $(0, 1, 0)$ ,  $(0, 0, 1)$ , son las mezclas puras o componentes puros, mientras los puntos  $(\frac{1}{2}, \frac{1}{2}, 0)$ ,  $(\frac{1}{2}, 0, \frac{1}{2})$ ,  $(0, \frac{1}{2}, \frac{1}{2})$  son las mezclas binarias o mezclas de dos componentes localizadas en los puntos medios de los tres lados del triángulo.

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

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

Una alternativa del diseño de red simplex, es el diseño simplex centroide. Es un diseño simplex centroide con  $p$  componentes, hay  $2^p - 1$  puntos, que corresponden a las  $p$  permutaciones de  $(1, 0, 0, \dots, 0)$  las  $\binom{p}{2}$  permutaciones de  $(\frac{1}{2}, \frac{1}{2}, 0, \dots, 0)$  las  $\binom{p}{3}$  permutaciones  $(\frac{1}{3}, \frac{1}{3}, \frac{1}{3}, 0, \dots, 0), \dots$ , y el centroide global  $(\frac{1}{p}, \frac{1}{p}, \dots, \frac{1}{p})$ . Lo anterior se puede observar con claridad en la Figura 5a y 5b, las cuales de manera ilustrativa describe la formación del área de trabajo y predicción del diseño simplex centroide.

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

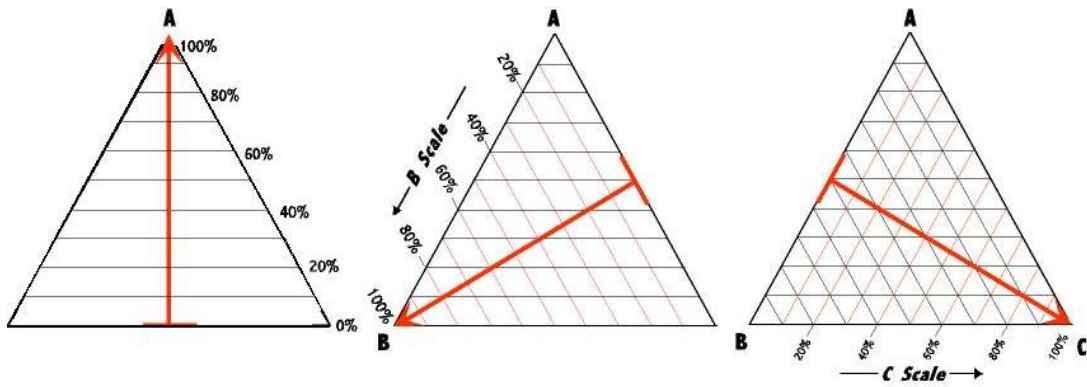


Figura 5a. Formación de las escalas de concentración (cantidad o porcentaje) para los materiales empleados dentro del modelo simplex centroide

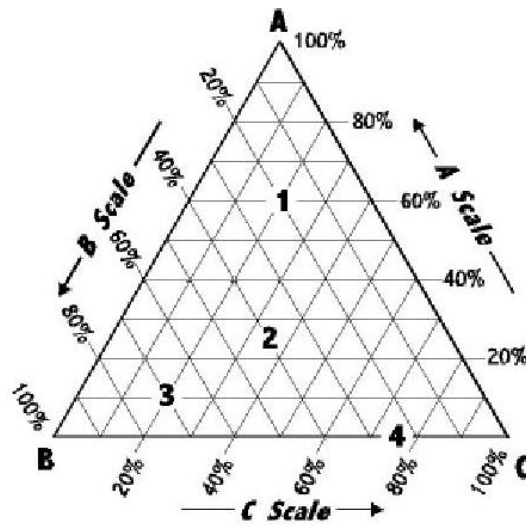


Figura 5b. Ilustración del área total de predicción (deseable zona de optimización) del modelo simplex centroide.

---

---

## **CAPÍTULO IV**

# **DESARROLLO EXPERIMENTAL**

**4.1 ETAPA I**

**Planteamiento de la formulación y generación del primer diseño experimental**

Se estableció la formulación para compresión directa y se generó del primer diseño experimental, el cual incluyó las materias primas enlistadas a continuación en la Tabla 10.

Tabla 10. Formulación empleada en el diseño experimental número uno

COMPONENTE	FUNCIÓN	% EN LA PRIMERA FORMULACIÓN
Ácido acetilsalicílico (AAS)	Principio Activo	48
X <sub>1</sub> , X <sub>2</sub> , X <sub>3</sub>	Diluyente-Aglutinante	50
Estearato de magnesio	Lubricante	1
Aerosil	Deslizante	1

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

- Avicel® PH-200 (Celulosa Microcristalina).....X<sub>1</sub>
- Parteck SI 400® (Sorbitol).....X<sub>2</sub>
- Lactopress Spray-Dried® (Lactosa SD).....X<sub>3</sub>

Como resultado de la generación del diseño experimental de mezclas, se obtuvieron una serie de diez sistemas, las cuales incluían diversas proporciones de cada diluyente-aglutinante. Así la proporción máxima para cada diluyente-aglutinante es del 50% de la formulación, los sistemas elaborados se pueden apreciar en la Tabla 11.



Tabla 11. Composición de las mezclas correspondientes al primer diseño experimental<sup>\*</sup>

Mezcla	X <sub>1</sub> Avicel® PH-200 (%)	X <sub>2</sub> Parteck SI 400® (%)	X <sub>3</sub> Lactopress SD® (%)
1	50.0	0.0	0.0
2	0.0	50.0	0.0
3	0.0	0.0	50.0
4	25.0	25.0	0.0
5	25.0	0.0	25.0
6	0.0	25.0	25.0
7	16.7	16.7	16.7
8	33.3	8.3	8.3
9	8.3	33.3	8.3
10	8.3	8.3	33.3

<sup>\*</sup>La tabla que aquí se presenta está organizada con fines didácticos y para ser fácilmente comprendida por el lector, no correspondiendo al orden en que se llevaron a cabo las mezclas, pues éstas se realizaron de manera aleatoria.

Los sistemas anteriores fueron generados de acuerdo al diseño experimental Simplex Centroides aumentado que se presenta en la siguiente Figura 6. Como se observa, los sistemas que sólo tienen un diluyente-aglutinante están indicados en color rosa, aquellos sistemas binarios, es decir, que en la formulación se tienen dos diluyentes-aglutinantes, están indicados por el color amarillo, los sistemas ternarios son aquellos que se encuentran en color verde y finalmente el color violeta indica el sistema ternario para los tres diluyentes-aglutinantes que se encuentran en iguales proporciones.

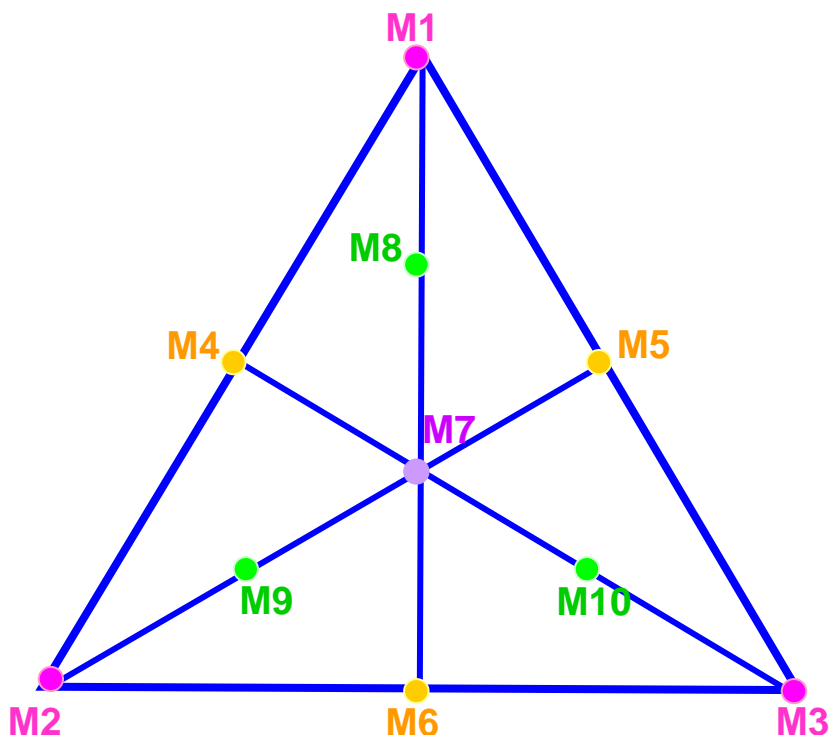


Figura 6. Diseño esquemático simplex centrado aumentado, en donde se indican las posiciones de los sistemas generados

## 4.2 ETAPA II

### Evaluación reológica de los excipientes y del principio activo.

En esta etapa se llevó a cabo la evaluación reológica de los excipientes y del principio activo empleados en la formulación. Haciendo uso de las siguientes materias primas:

Avicel® PH-200

Lote: PN06816468

Fabricante: FMC BioPolymer

Fecha de manufactura: 2006

Parteck® SI 400

Lote: M364940

Fabricante: Merck

Fecha de manufactura: 27 de abril de 2005

Lactopress Spray-Dried®  
Lote. 614228  
Fabricante: FRESL AND FOODS DOMO  
Fecha de manufactura: 21 de abril de 2006

Ácido Acetilsalicílico  
Lote: 04111536

Estearato de Magnesio  
Clave: 279

Aerosil 200  
Clave: 030

Durante esta etapa las evaluaciones realizadas a los excipientes y el principio activo fueron las siguientes:

#### **4.2.1 Microscopía de electrones secundarios** <sup>33</sup>

Entre los diferentes tipos de microscopios electrónicos, el microscopio de electrones secundarios (SEM) tiene la mayor aplicación en el área de la tecnología farmacéutica. El diseño de un SEM se muestra en la Figura 7

Consiste de una pistola electrónica (1), el cilindro de Wehnelt (2); el ánodo (3), los cables (4), de alineamiento del rayo (haz) en la parte superior del instrumento. Los lentes de condensación (5), la apertura, y el lente objetivo (6) enfocan el haz sobre la muestra que se encuentra montado en un porta muestras (7). Este último puede ser movido en tres direcciones (X;Y;Z;) dentro de la cámara. Adicionalmente, la muestra puede ser movida por rotación.

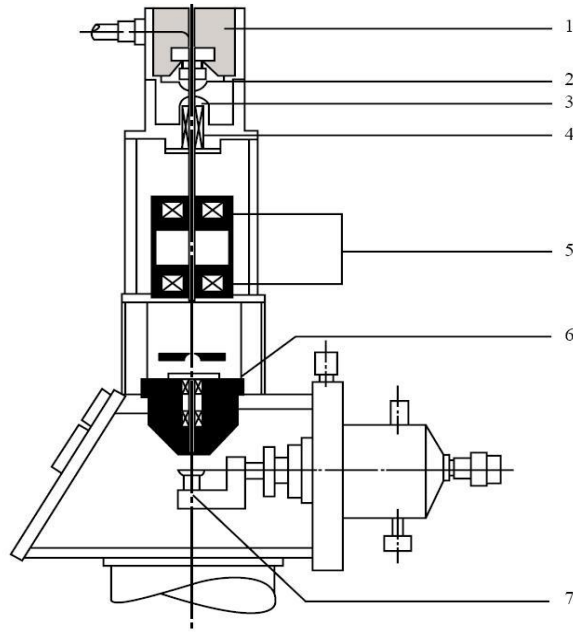
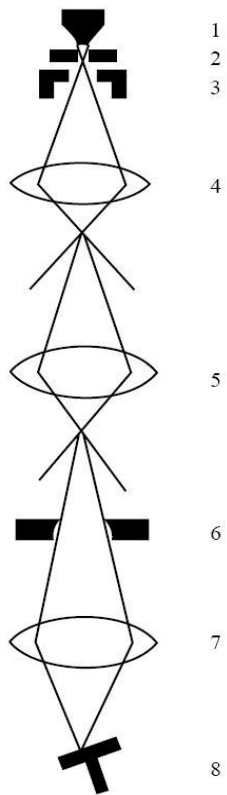


Figura 7. SEM



Los electrones son emitidos por el cátodo (1) desde un filamento, normalmente un alambre de tungsteno calentado. La corriente de electrones emitida es controlada por un cilindro de Wehnelt (2) teniendo una polaridad negativa contra el cátodo. Los electrones son tomados por el ánodo (3) después de que por diferencia de voltaje son aproximadamente de 1 a 25 kV. El ensamble del cátodo y el ánodo es tal que se produce un cruce del haz de electrones entre los componentes. A través del orificio perforado del ánodo el haz de electrones entra a los condensadores (4 y 5) los cuales reducen el cruzamiento. Después de pasar la apertura (6), el haz de electrones es enfocado por el lente objetivo (7) de forma tal que el focal es puesto sobre la superficie de la muestra (8).

Figura 8. Orden de los componentes del microscopio.

El espécimen es escaneado (barrido) punto por punto por el haz de electrones. Los electrones secundarios que son emitidos desde la superficie del espécimen son colectados por el detector y pasan por un procesamiento de vídeo que resulta en la imagen formada en la pantalla de vídeo.

Se llevó a cabo en un Microscopio Electrónico de Barrido JEOL JSM-5900LV Scanning Electron Microscope, de la USAI, Facultad de Química, UNAM.

**Procedimiento:**

En un porta muestra de aluminio, se colocó sobre su superficie una cinta de carbón (que tiene características adhesivas por ambos lados), sobre la cara superior se depositó la muestra y se retiró el exceso por inversión.

Se colocaron los porta muestras en una cámara de alto vacío DENTON VACUUM DESKII y se procedió a ionizar la cámara 7seg/40A para que las muestras tuvieran un recubrimiento de oro y de esta manera ser conductivas.

Posteriormente se colocaron dentro del microscopio Electrónico de Barrido para obtener micrografías a diferentes aumentos, por medio de electrones retrodispersados en las cuales se pudo observar el tamaño, forma y textura de las partículas de cada uno de los diluentes-aglutinantes y principio activo. Las imágenes permiten estimar el tamaño de las partículas objetadas. Para la textura y la forma se realizó la descripción física de cada uno de los materiales (Anexo 7.1).

Así, se observaron las materias primas al microscopio electrónico con los siguientes aumentos:

Avicel <sup>®</sup> PH-200 (Celulosa Microcristalina).....	200x y 500x
Parteck SI 400 <sup>®</sup> (Sorbitol).....	33x, 150x, y 1000x
Lactopress Spray-Dried <sup>®</sup> (Lactosa).....	90x y 500x
Ácido acetilsalicílico.....	60x, 500x y 1000x

#### 4.2.2 Ángulo de reposo <sup>12</sup>

El ángulo de reposo se define como el ángulo tridimensional constante (con respecto a la base horizontal) que adopta un montículo de material en forma de cono.

Esta propiedad se relaciona con la fricción entre las partículas o con la resistencia al movimiento que ofrecen las partículas entre sí. Existen dificultades experimentales debido a la separación del material y a la consolidación o aireación del polvo a medida que se forme el cono.

**Material:**

Goniómetro

Cilindro metálico

Tapón de hule

**Procedimiento:**

Para realizar ésta prueba se empleó el Goniómetro como se describe: Se colocó una cantidad determinada de cada excipiente dentro de un cilindro metálico hueco con un diámetro de 54.65 mm, cerrado por la parte inferior con un tapón de hule; el cilindro se retiró cuidadosamente con posición vertical, formándose así un montículo del material sobre la superficie del tapón. El ángulo de reposo de tipo estático se midió con el transportador del equipo, en tres puntos diferentes del montículo formado, realizando las determinaciones por triplicado. Los datos que se obtuvieron de dicha prueba, fueron correlacionados con la escala general de fluidez que concuerda con la clasificación de Carr (Anexo 7.2).

#### 4.2.3 Velocidad de Flujo Dinámico <sup>12</sup>

Ésta prueba determina la capacidad intrínseca del material para fluir a través de un orificio de diámetro determinado por efecto de la fuerza de gravedad y el movimiento que proporciona el equipo.

**Material:**

Flujómetro

Balanza Analítica

6 vasos de precipitados

Cronómetro

**Procedimiento:**

Antes de llevar a cabo la determinación, los seis vasos de precipitados limpios y secos son pesados en la balanza analítica Mettler Toledo Modelo PB 303-5 (Figura 13) e identificados apropiadamente.

Se realizó ésta prueba haciendo uso del flujómetro Erweka modelo 6DT (Figura 9), se llenó la tolva del equipo con una cantidad determinada de cada uno de los excipientes, se accionó el equipo, para que cada uno de los excipientes fluyeran.

Se cronometró el tiempo que tardó en fluir el material, y se determinó el peso del material que fluyó, por diferencia de peso. La prueba se realizó por triplicado. Con los datos generados se determinó la velocidad de flujo mediante la relación matemática descrita en la ecuación 5 (Anexo 7.3).



Figura 9. Flujómetro Erweka modelo 6DT

#### 4.2.4 Densidad Aparente ( $\rho_a$ ) y Densidad Compactada ( $\rho_c$ )<sup>9</sup>

Esta determinación permite conocer el volumen ocupado por una masa conocida, incluyendo los espacios vacíos entre las partículas y la porosidad entre las mismas.

##### **Material:**

2 probetas de vidrio de 100 mL

Determinador de densidad compactada

Balanza analítica

##### **Procedimiento:**

Antes de llevar a cabo la evaluación se pesó cada una de las probetas limpias y secas y se identificaron adecuadamente.

Se colocó el material en una probeta de vidrio, a fin de ocupar un volumen entre 90 y 100 mL de la probeta. Se midió el volumen inicial que ocupa el material. Posteriormente se accionó el determinador de la densidad modelo Erweka SUM22 (Figura 10) registrándose el volumen ocupado por el material a los 5, 10, 20, 30, 50, 100, 200, 300, 500 y 1000 golpeteos acumulativos y finalmente por diferencia de peso se determina la cantidad de material que se colocó en la probeta, con el dato de masa y volumen (con y sin asentamientos), se calculó la densidad que ocupa el material, mediante las siguientes expresiones matemáticas 6 y 7 respectivamente. (Anexo 7.4).

Posteriormente, con los datos que se obtuvieron, se determinó el índice de compresibilidad e índice de Hausner. (Anexo 7.4.1).



Figura 10. Asentador de polvos modelo Erweka SUM22



### **4.3 ETAPA III**

#### **Elaboración de las primeras mezclas físicas y evaluación reológica de las mismas**

En ésta etapa se elaboraron las mezclas físicas de la formulación planteada; el pesado de los materiales se realizó en la balanza analítica Mettler Toledo Modelo PB 303-5, la cantidad total de lote para cada mezcla fue de 200 g, con proporciones de cada diluyente-aglutinante de acuerdo al diseño experimental anteriormente establecido. Se mezcló de forma manual en un contenedor de plástico, por un periodo de quince minutos.

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

#### **4.3.1 Ángulo de reposo**

Se determinó a cada una de las diez mezclas de acuerdo a la sección 4.2.2.

#### **4.3.2 Velocidad de Flujo Dinámico**

Se realizó para cada una de las diez mezclas siguiendo la metodología de la sección 4.2.3.

#### **4.3.3 Densidad Aparente ( $\delta_{\text{apa}}$ ) y Densidad Compactada ( $\delta_{\text{comp}}$ )**

Se realizó para cada una de los diez de acuerdo con la sección 4.2.4.

### **4.4 Etapa IV**

#### **Compresión de las primeras mezclas físicas y evaluación farmacotécnica de los comprimidos obtenidos**

La compresión de las mezclas se llevó a cabo haciendo uso de una prensa hidráulica Perkin Elmer (15 TON) (Figura 11). El llenado de la matriz se realizó de manera manual, se utilizaron punzones de 13mm de diámetro, un tiempo de compresión de 3 segundos y una fuerza de compresión de 150 MPa.

**Procedimiento:**

Se fabricaron de manera individual 30 tabletas por cada mezcla. Los pasos que se siguieron para la fabricación son los siguientes:

- a) Se pesó de manera precisa de forma individual una cantidad de mezcla aproximada a  $650 \text{ mg} \pm 10 \text{ mg}$ .
- b) Por la parte inferior de la matriz se coloca un disco metálico.
- c) Se introdujo la mezcla en la cavidad de la matriz (Figura 12).
- d) Se coloca el punzón superior.
- e) Se coloca la matriz en la prensa, entre el pistón y la placa (soporte) superior.
- f) Se bombea la prensa hasta que la presión alcanza los  $40 \text{ kg/cm}^2$ .

Se realizó una corrección de la presión considerando el área del punzón; es decir, el punzón inferior tiene un área de  $1.32 \text{ cm}^2$  y el émbolo inferior tiene un área de  $59.45 \text{ cm}^2$ . El cociente de dichas áreas da como resultado un factor adimensional por el cual se multiplica el valor de presión, de esta forma se obtiene el valor corregido de la presión aplicada al momento de fabricar cada tableta (Anexo 7.5).

- g) Se miden tres segundos y se abre la llave de purga liberando la presión alcanzada.
- h) Se retira la matriz de la prensa.
- i) Se expulsa la tableta.

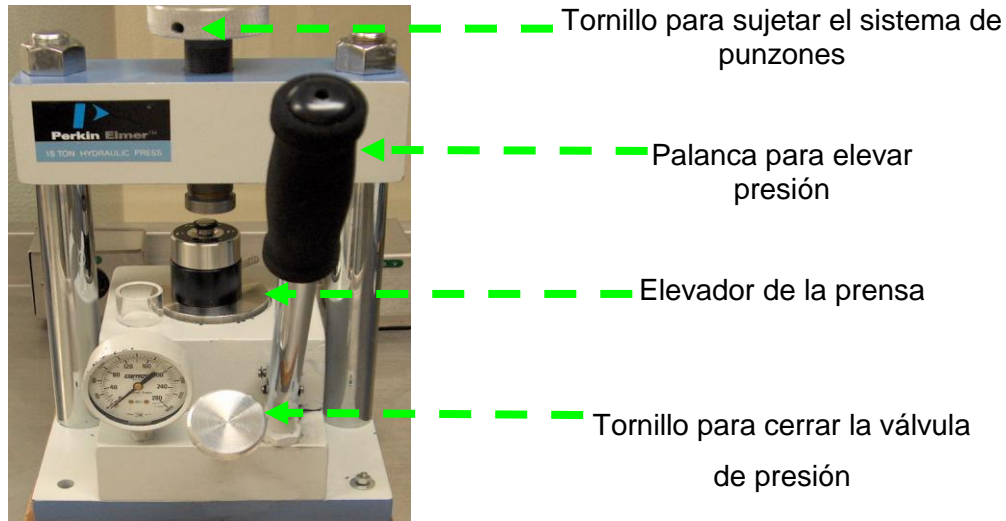


Figura 11. Prensa hidráulica Perkin Elmer (15 TON)

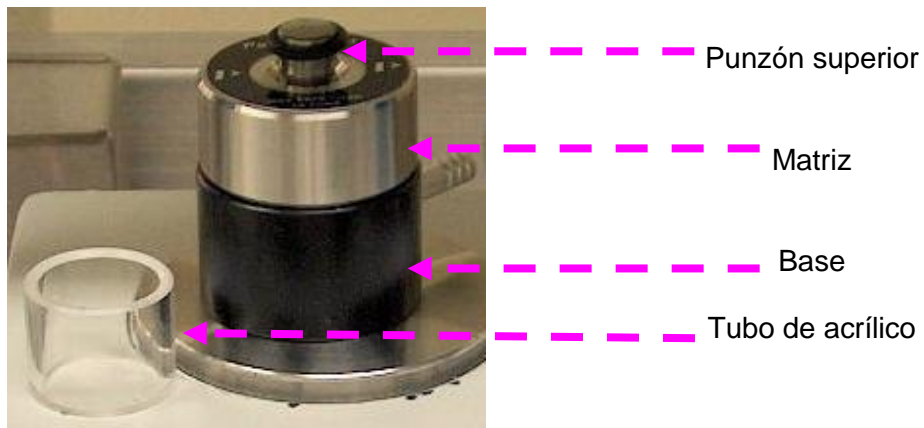


Figura 12. Matriz y punzones empleados

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

#### 4.4.1 Masa

Las determinaciones de la masa se realizaron a 15 comprimidos, en una balanza analítica Mettler Toledo Modelo PB 303-5 (Figura 13), calculándose la masa (mg) promedio.



Figura 13. Balanza analítica Mettler Toledo Modelo PB 303

#### 4.4.2 Espesor

Se midió el espesor de los 15 comprimidos empleando un Vernier calibrador, calculándose el espesor (mm) promedio.



Figura 14. Vernier, modelo general

#### 4.4.3 Resistencia a la ruptura

La resistencia a la ruptura fue determinada a 15 de los comprimidos empleando un Durómetro Schleuniger Pharmatron modelo 6D Tablet tester (Figura 15), calculándose la resistencia a la ruptura (kp) promedio.



Figura 15. Durómetro Schleuniger Pharmatron modelo 6D Tablet tester

#### 4.4.4 Friabilidad

Esta prueba se realizó a 10 comprimidos empleando el Fragilizador Temsa (Figura 16) a condiciones de operación de 25 rpm durante un tiempo de 4 minutos, determinando el peso total de las tabletas antes y después de la prueba previamente desempolvadas, finalmente se determinó su peso final de las tabletas desgastadas, pero completas.



Figura 16. Friabilizador Temsa

#### 4.4.5 Tiempo de desintegración

Se midió el tiempo de desintegración en segundos, de 6 comprimidos empleando el Desintegrador Equipar modelo E.S.M.-S.A (Figura 17), utilizando agua destilada a temperatura de  $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$  como medio de desintegración.



Figura 17. Desintegrador Equipar modelo E.S.M.-S.A

#### 4.5 Etapa V

##### **Planteamiento de la segunda formulación y generación del segundo diseño experimental**

En base a los resultados de las pruebas realizadas a las tabletas obtenidas del diseño anterior, se observó que la carga de principio activo por tableta podría ser aumentada, por lo que se realizó un segundo diseño, siguiendo como base el diseño anterior. Las condiciones del nuevo diseño experimental se muestran en la Tabla 12 y Figura 18, es importante destacar la cantidad de principio activo que en el diseño generado denominado número dos, es aumentado al 68% de peso.

Tabla 12. Formulación planteada para el segundo diseño

COMPONENTE	FUNCIÓN	% EN LA SEGUNDA FORMULACIÓN
Ácido acetilsalicílico (AAS)	Principio Activo	68
$X_1, X_2, X_3$	Diluyente-Aglutinante	30
Estearato de magnesio	Lubricante	1
Aerosil	Deslizante	1

Como se puede observar en la siguiente figura, del primer diseño generado surge un segundo diseño, donde las proporciones de los tres diluentes-aglutinantes han sido modificadas, una de las esquinas del diseño consta de Avicel® PH-200 al 30% de la formulación como único diluyente-aglutinante y los dos vértices restantes están conformados por mezclas binarias de Parteck® SI 400-Avicel® PH-200 y Lactopress Spray-Dried®-Avicel® PH-200 cada uno al 15% de la formulación; tales proporciones se puede apreciar en la Tabla 13 y correlacionar con su número y color correspondiente de la Figura 18.

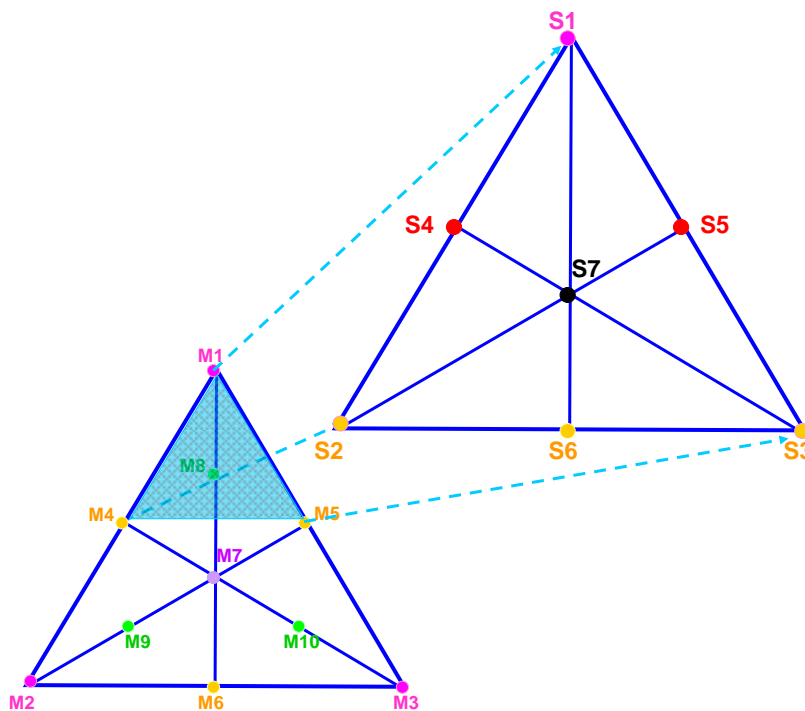


Figura 18. Segundo diseño Simplex Centroide generado a partir del primer diseño

Tabla 13. Sistemas del segundo diseño

Mezcla	Avicel® PH-200 (%)	Parteck SI 400® (%)	Lactopress Spray-Dried® (%)
S1	30.0	0,0	0,0
S2	15.0	15.0	0,0
S3	15.0	0.0	15.0
S4	22.5	7.5	0,0
S5	22.5	0.0	7.5
S6	15.0	7.5	7.5
S7	20.0	5.0	5.0

#### 4.6 Etapa VI

##### Elaboración de las mezclas físicas del Diseño Experimental número dos, compresión de las mismas y evaluación farmacotécnica de los comprimidos obtenidos

En ésta etapa se realizaron las mezclas físicas de la segunda formulación; después del pesado de los materiales en la balanza analítica Mettler Toledo Modelo PB 303-5, la cantidad total de lote para cada mezcla fue de 100 g, con proporciones de cada diluyente-aglutinante de acuerdo al diseño experimental anteriormente establecido.

La compresión de las mezclas se llevó a cabo haciendo uso de una prensa hidráulica Perkin Elmer (15 TON); siguiendo el procedimiento anteriormente planteado (página 44).

Transcurrido un periodo de 24 horas se llevaron a cabo las siguientes determinaciones a los comprimidos: masa, espesor, resistencia a la ruptura, friabilidad y tiempo de desintegración, todas estas evaluaciones se realizaron de manera sistemática como se estableció con anterioridad.



#### **4.7 Etapa VII**

##### **Análisis estadísticos de las mezclas por medio del paquete estadístico Stat Graphics versión 4.0 y el paquete estadístico Design Expert versión 7.0.0**

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

- ✓ Prueba de ajuste de modelos
  
- ✓ Grafica de contornos
  
- ✓ Análisis residuales

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

Para la optimización se hace empleo del paquete estadístico Design Expert versión 7.0.0.

---

---

## **CAPÍTULO V**

# **RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS**

### 5.1 Morfología y tamaño de partícula mediante microscopía electrónica de barrido (Anexo 7.1)

#### a) Avicel® PH-200

La Figura 19a es una micrografía de Avicel® PH-200, donde se observan los aglomerados del material, se visualizan partículas con tendencia irregular, presentan un diámetro de Feret de 200 $\mu$ m. En las partículas se observa la presencia de microporos (↓ verde). La longitud de la barra localizada en la parte inferior corresponde a 100 $\mu$ m.

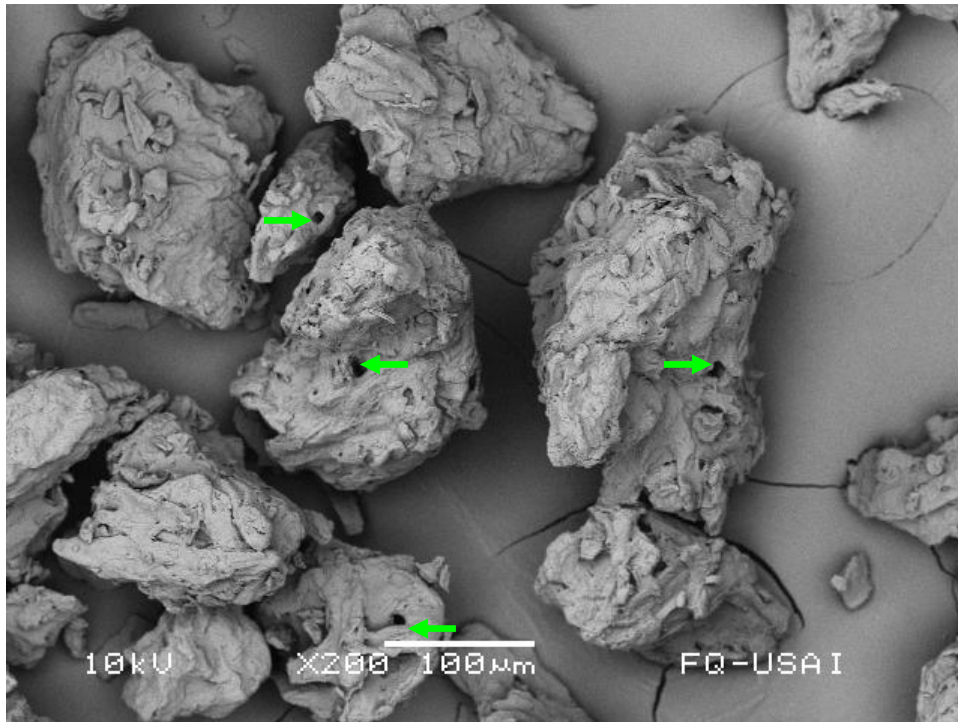


Figura 19a. Micrografía de Avicel® PH 200

En la Figura 19b se observa una partícula de Avicel® PH-200, de superficie drusa, con inclusiones ásperas (azul ↓) y presencia de microporos (↓ verde), es posible observar micro fibras de celulosa (↓ roja). La longitud de la barra localizada en la parte inferior corresponde a 50 $\mu$ m

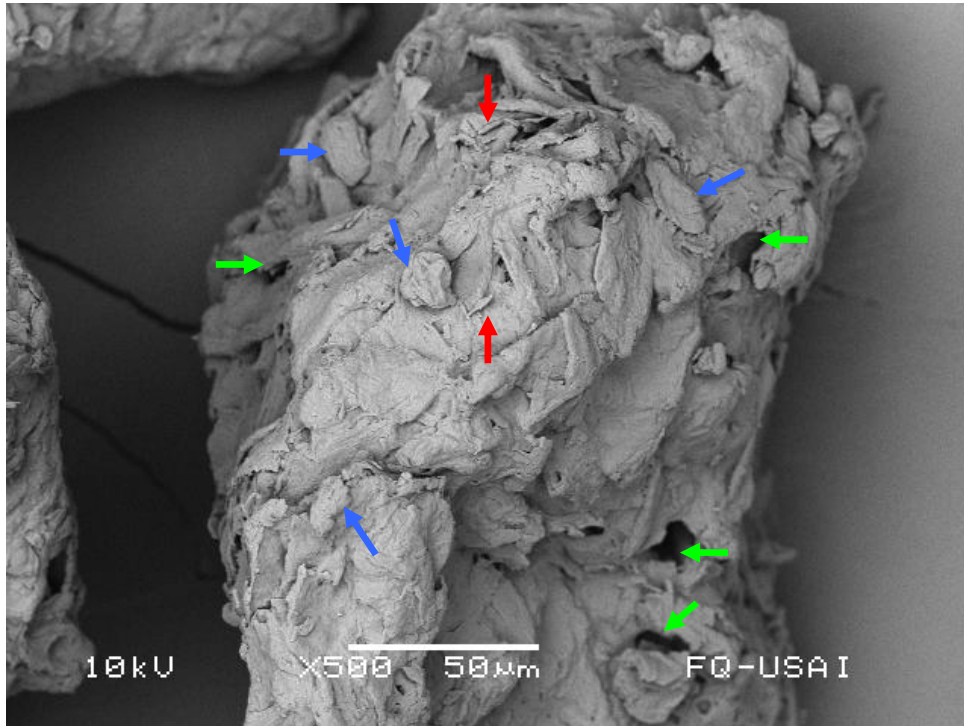


Figura 19b. Micrografía de Avicel® PH 200

**a) Lactopress Spray-Dried®**

En la Figura 20a, se observan los conglomerados expuestos de Lactopress Spray-Dried®. Presentan un diámetro de Feret de  $50\mu\text{m}$  a  $150\mu\text{m}$ . Partículas con tendencia a la esfericidad. Se observan cristales de lactosa monohidratada embebidos en la lactosa amorfa (▼ roja), de igual forma se pueden visualizar cristales sueltos de lactosa monohidratada (círculos verdes). La longitud de la barra localizada en la parte inferior de la micrografía corresponde a  $200\mu\text{m}$ .

En la Figura 20b, se observa una partícula de Lactopress Spray-Dried®. Presenta un diámetro de Feret de  $125\mu\text{m}$ . La partícula es de forma esférica, de superficie drusa con inclusiones de cristales monoclinicos en forma de punta de flecha (azul▼). Se observa la formación de un macroporo (▼ verde) debido al tratamiento de secado al cual fue sometido el material. En la parte superior izquierda de la micrografía se visualiza claramente un cristal monoclinico, este tipo de cristales se encuentran embebidos en las partículas de lactosa amorfa. La longitud de la barra localizada en la parte inferior de la micrografía corresponde a  $50\mu\text{m}$ .

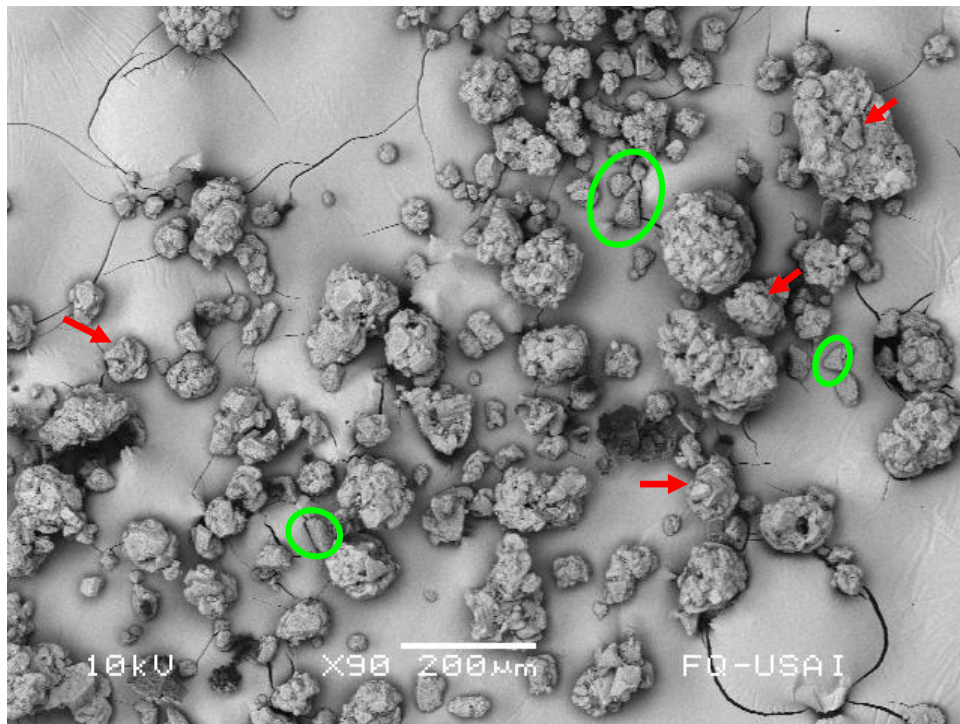


Figura 20a. Micrografía de Lactopress Spray-Dried®

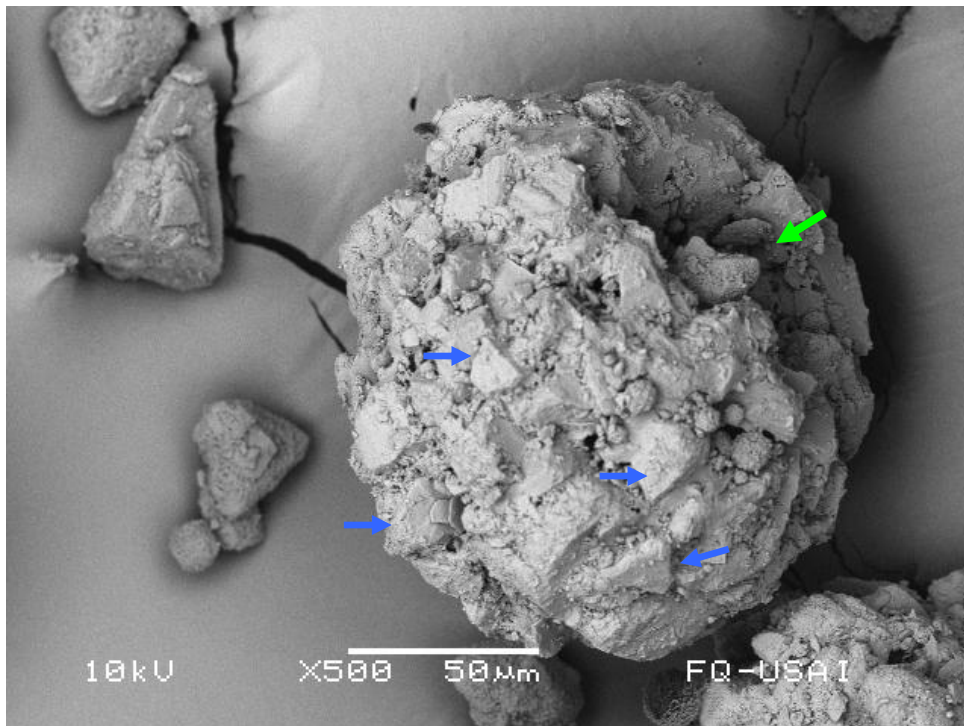


Figura 20b. Micrografía de Lactopress Spray-Dried®



**b) Parateck® SI 400**

En la Figura 21a, se observan partículas de Parateck® SI 400 con diámetros de Feret de 240µm a 375µm, partículas irregulares, aparentemente sin agrupamiento característico. La longitud de la barra localizada en la parte inferior de la micrografía corresponde a 500µm.

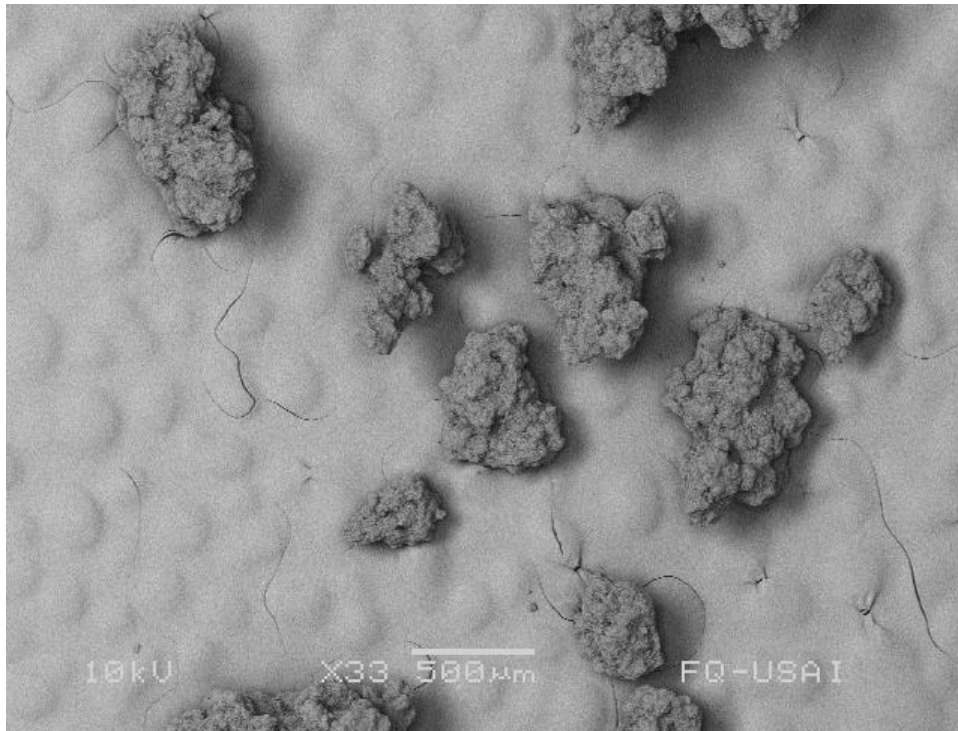


Figura 21a. Micrografía de Parateck SI® 400

La figura 21b es el acercamiento de una partícula de Parateck® SI 400 con diámetro de Feret de 460µm aproximadamente, se observa una superficie de naturaleza fibrosa y punteada, de igual forma se visualizan pequeñas hendiduras (↓ verde), con bordes redondeados (azul↙). La longitud de la barra localizada en la parte inferior de la micrografía corresponde a 100µm.

La figura 21c, es el acercamiento de la superficie una partícula de Parateck SI® 400. Se observa una superficie de naturaleza totalmente fibrosa y acicular, las microfibras son de longitudes menores a 8 µm. La longitud de la barra localizada en la parte inferior de la micrografía corresponde a 10µm.

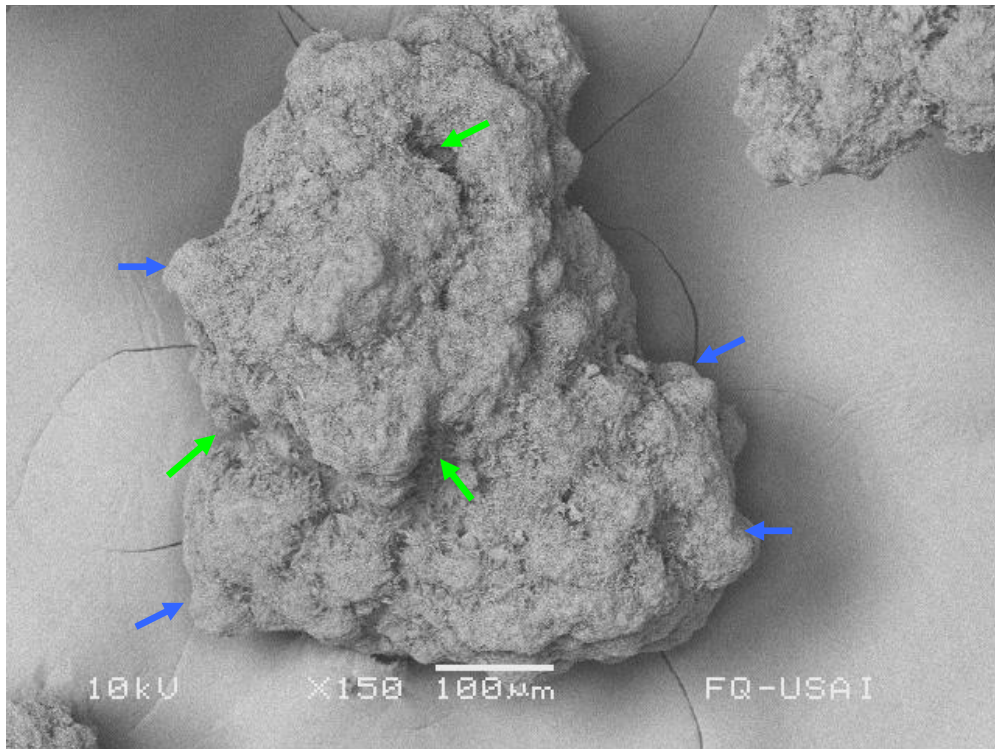


Figura 21b. Micrografía de Parteck SI® 400

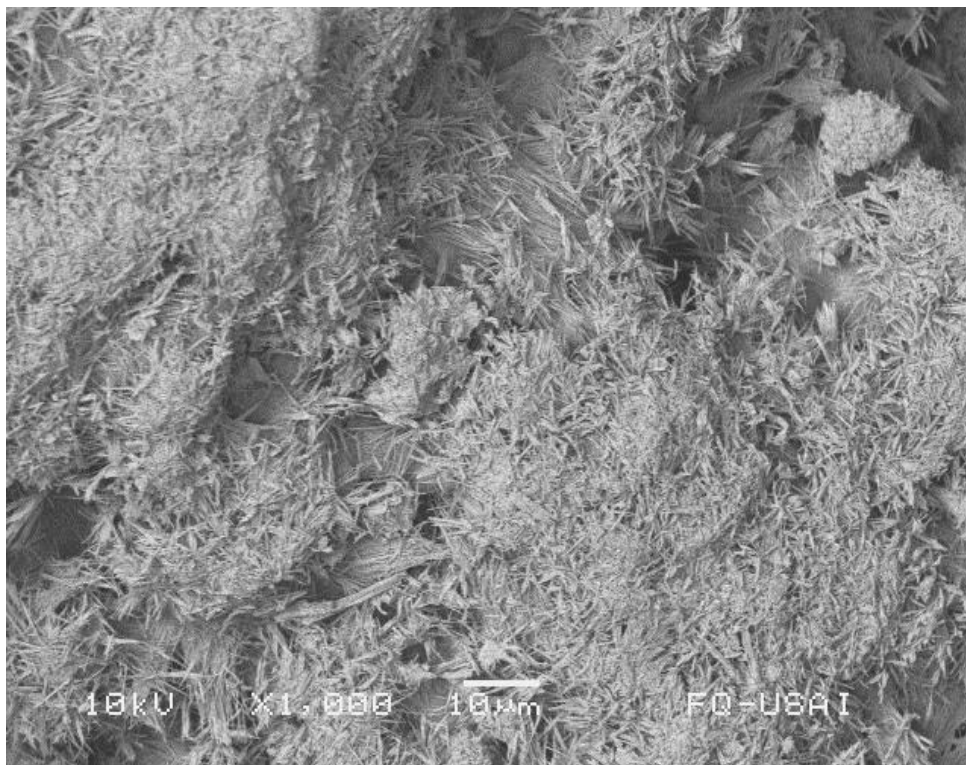


Figura 21c. Micrografía de Parteck SI® 400

c) Ácido acetilsalicílico

En la Figura 22a se observan cristales regulares de Ácido acetilsalicílico de forma columnar, con bordes redondeados y de superficie áspera, con ancho de  $200\mu\text{m}$ , largo de  $843\mu\text{m}$  y con espesor aproximadamente de  $71\mu\text{m}$ . Se visualizan cristales fracturados y fragmentos sueltos (↓ verde). La longitud de la barra localizada en la parte inferior de la micrografía corresponde a  $200\mu\text{m}$ .

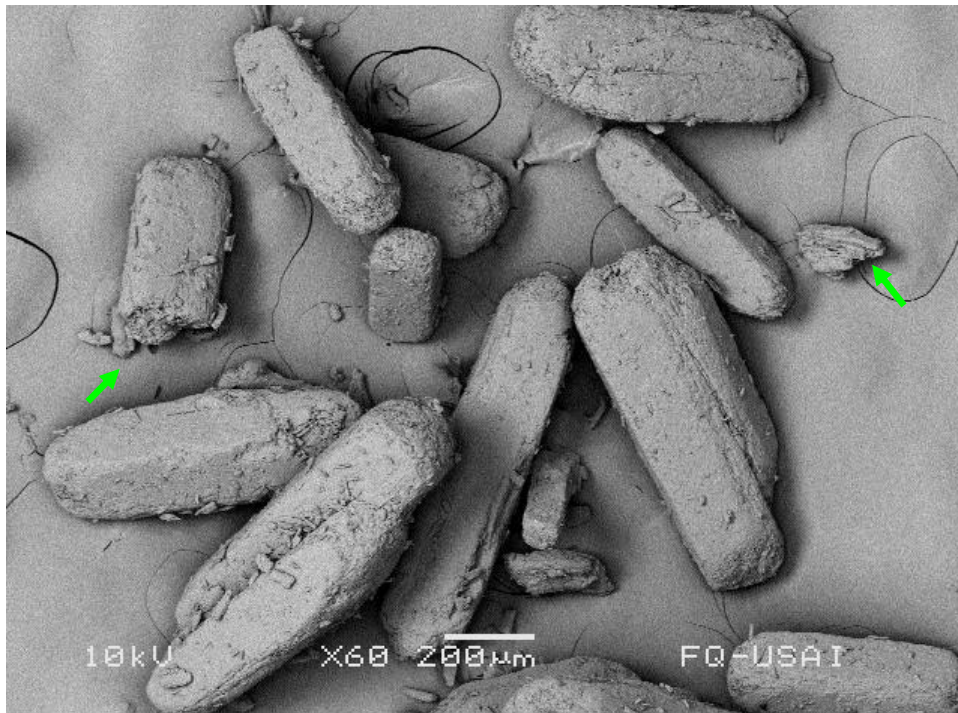


Figura 22a. Micrografía de Ácido acetilsalicílico

En la Figura 22b se observa el apilamiento de cristales orientados de manera preferencial (área verde) de un bloque de Ácido acetilsalicílico, las pequeñas placas se van fundiendo debido a su tratamiento logrando tener una pequeña zona lisa (azul ↓). La longitud de la barra localizada en la parte inferior de la micrografía corresponde a  $10\mu\text{m}$ .

En la Figura 22c se observa el costado angular de un cristal de Ácido acetilsalicílico. De superficie poco áspera, con partículas agregadas, éstas son de forma de aguja con bordes redondeados (↓ roja). La longitud de la barra localizada en la parte inferior de la micrografía corresponde a  $50\mu\text{m}$ .



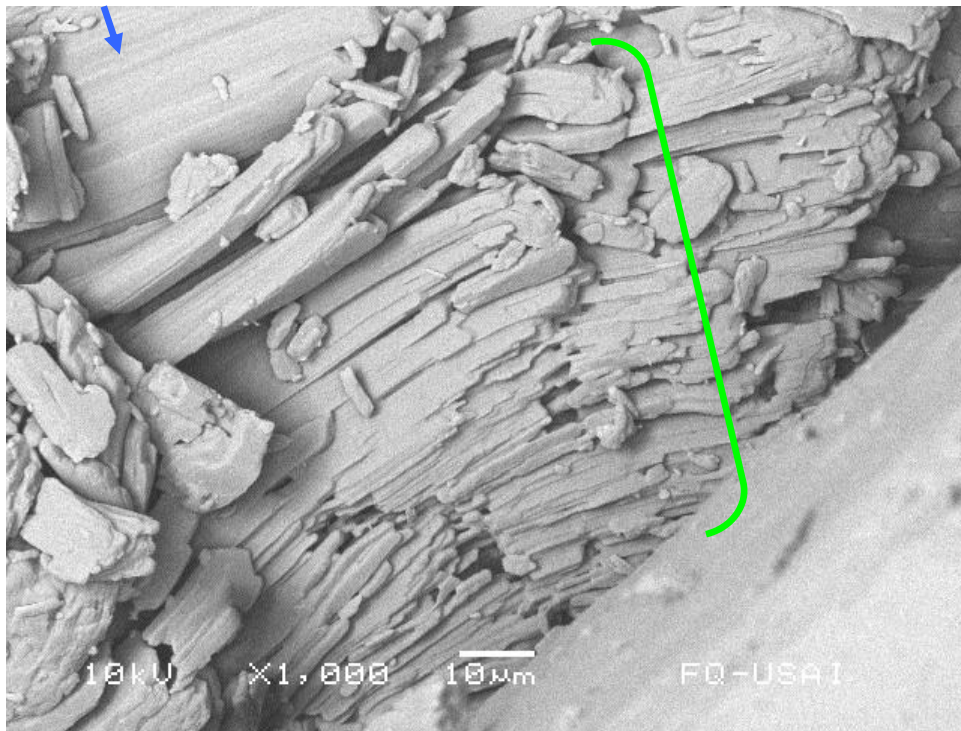


Figura 22b. Micrografía de Ácido acetilsalicílico

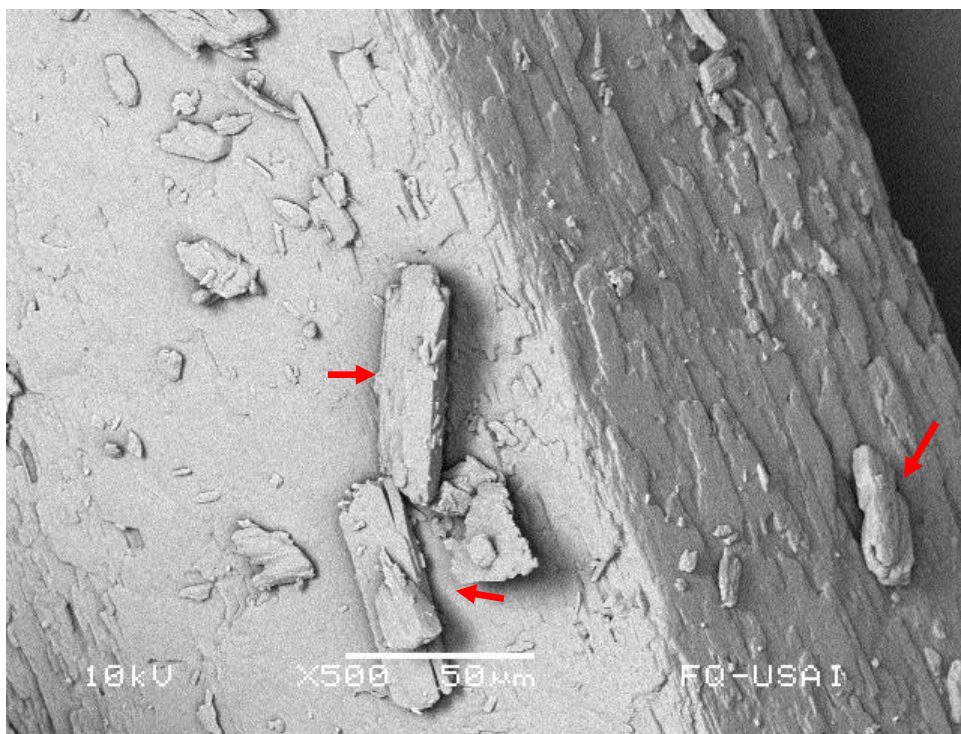


Figura 22c. Micrografía de Ácido acetilsalicílico

## 5.2 Evaluación reológica de los excipientes y del principio activo

### 5.2.1 Ángulo de reposo

De acuerdo con el criterio de interpretación del ángulo de reposo respecto a la fluidez (Anexo 7.2), se observa en la Tabla 14 que tanto Avicel® PH-200 y Lactopress Spray-Dried® tienen un tipo de flujo pobre siendo necesaria la agitación mecánica; en el caso de Avicel® PH-200 es atribuido a la forma irregular y variabilidad de tamaños de las partículas. Con lo que respecta a Lactopress Spray-Dried®, la forma de partícula descrita es esférica y un material denso, se esperaría que estas características ayudaran a mejorar el flujo, pero por ser un material de partícula pequeña y por la presencia de finos la disminución en la fluidez del material.

Con respecto al tipo de flujo observado para Ácido acetilsalicílico y Parteck® SI 400, ambos tienen un tipo de flujo aceptable, pero puede demorarse, suponiendo que se tratara de alimentar una máquina tableteadora únicamente con estos materiales, al ser colocados de forma independiente en la tolva de alimentación, la vibración que ejerce la máquina en el momento de su funcionamiento resultaría ser suficiente para que fluyeran hacia la matriz y, obtener así una dosificación adecuada.

Tabla 14. Resultados de ángulo de reposo promedio para las materias primas empleadas

Excipiente	Ángulo de reposo (°)	CV (%)	Tipo de flujo
Avicel® PH-200	46.6	8.98	Pobre- necesaria agitación
Lactopress Spray-Dried®	48.7	7.01	Pobre- necesaria agitación
Parteck® SI 400	40.3	2.85	Aceptable- puede demorarse
Ácido acetilsalicílico	40.1	6.47	Aceptable- puede demorarse

Se aprecia entre excipientes cifras similares para los valores de ángulo de reposo reportados en la tabla anterior, sin embargo al realizar el análisis de varianza (Anexo 7.6.1) se determinó que existe diferencia estadísticamente significativa con un 95% de confianza entre grupos de los diluentes-aglutinantes empleados, es decir, el primer grupo formado por Avicel® PH-200 y Lactopress Spray-Dried® no presenta diferencia estadísticamente significativa entre los resultados obtenidos del ángulo de reposo; el segundo grupo conformado por Parateck® SI 400, y Ácido acetilsalicílico (AAS) de igual forma, no presenta diferencia entre sus valores. Pero entre ambos grupos si existe diferencia, lo anterior se ilustra en el Gráfico 1.

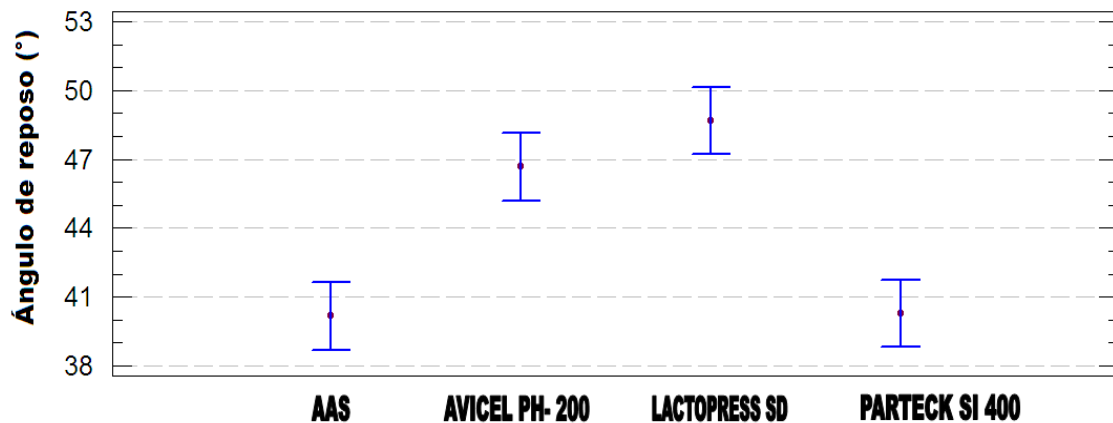


Gráfico 1. Gráfico de medias para el ángulo de reposo para los componentes empleados en la formulación

### 5.2.2 Velocidad de flujo dinámico

Mediante ésta prueba se evaluó la capacidad de flujo de los polvos, la cual se ve influenciada por la fricción entre las partículas. A través de la vibración ejercida sobre el contenido en la tolva del flujómetro empleado, es posible simular la vibración que se produce en una máquina tableteadora para la fabricación de lotes a gran escala.

Como se observa en el Gráfico 2 y de acuerdo con el análisis de varianza (Anexo 7.6.2) existe diferencia estadísticamente significativa entre grupos de los diluentes aglutinantes para la velocidad de flujo dinámica con un 95% de confianza.

Por medio de un proceso de comparación múltiple de medias, se determinó la existencia de 3 grupos homogéneos, que presentan diferencias estadísticas significativas entre ellos quedando de la siguiente manera:

1. AAS y Avicel<sup>®</sup> PH-200
2. Avicel<sup>®</sup> PH-200 y Lactopress Spray-Dried<sup>®</sup>
3. Parateck<sup>®</sup> SI 400

El Ácido acetilsalicílico tiene una velocidad de flujo promedio de 10.48 g/s, indicando que el material no presenta resistencia al flujo, atribuido a su forma columnar y tamaño de partícula; comparativamente con los diluentes-aglutinantes empleados en la formulación tanto el tamaño de partícula y densidad que presenta a activo es mayor, provocando que no exista fricción interparticular, obteniendo un flujo libre.

Avicel<sup>®</sup> PH-200 presenta una velocidad de flujo promedio de 9.58 g/s observándose en el gráfico de cajas (Gráfico 2) amplia variabilidad en los resultados obtenidos debido a la heterogeneidad de la forma y del tamaño de partícula.

Lactopress Spray-Dried<sup>®</sup> presenta una velocidad de flujo promedio de 6.88 g/s, por su valor de densidad reportado y su morfología de partícula se esperaría que fuera uno de los diluentes con mayor velocidad de flujo, pero por su pequeño tamaño de partícula (comparativamente con los demás diluentes) y la presencia de cristales de lactosa monohidratados provoca que exista fricción interparticular, disminuyendo la velocidad de flujo.

Mientras que Parateck<sup>®</sup> SI 400 es el excipiente que presenta una menor velocidad de flujo promedio de 5.27 g/s, a pesar de estar formado por partículas grandes, su velocidad es baja debido a la forma irregular y característica fibrosa de las partículas, provocando fricción entre ellas.

Pero de manera general se observa que los valores de velocidades son adecuadas para trabajar compresión directa en tableteadoras rotativas.

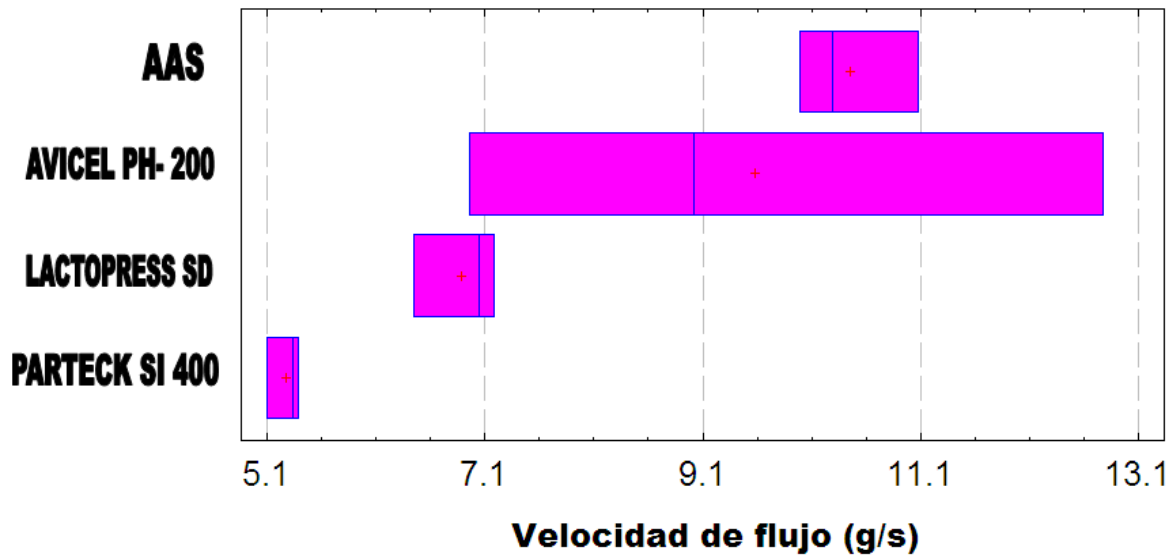


Gráfico 2. Gráfica de caja para velocidad de flujo dinámico para los componentes empleados en la formulación

### 5.2.3 Densidad Aparente ( $\rho_a$ ) y densidad compactada ( $\rho_c$ )

En base a la determinación de densidad los resultados (Tabla 15) indican que el valor calculado varía en cada material analizado. Con los valores de densidad compactada, se puede conocer la densidad que tiene cada material, sin considerar los espacios interparticulares (pues al aire que ocupaba dichos espacios, ha sido desplazado). De ésta forma en la Gráfico 3 se observa que el Ácido acetilsalicílico es el material más denso empleado ya que tiene mayor cantidad de masa por la misma unidad de volumen. Pero observando sólo los valores de los tres diluentes-aglutinantes utilizados, Lactopress Spray-Dried<sup>®</sup> es el material más denso ya que tiene mayor cantidad de masa por la misma unidad de volumen, dado su forma y tamaño de partícula, pues facilita el empaquetamiento y su propia densidad que es superior a los otros excipientes empleados.

Así, los materiales que proporcionan mayor masa por unidad de volumen con el siguiente orden:

Lactopress Spray-Dried<sup>®</sup> > Parateck<sup>®</sup> SI 400 > Avicel<sup>®</sup> PH-200

Si se requiere densificar la formulación, se agregaría en mayor cantidad Lactopress Spray-Dried®; si se requiere dar volumen a las tabletas, se agregaría en mayor proporción Avicel® PH-200.

Tabla 15. Densidad aparente y densidad compactada para los materiales empleados en la formulación

Excipiente	$\rho_a$ (g/cm <sup>3</sup> )	CV (%)	$\rho_c$ (g/cm <sup>3</sup> )	CV (%)
Avicel® PH-200	0.373	0.42	0.461	1.74
Lactopress Spray-Dried®	0.615	0.73	0.713	1.70
Parteck® SI 400	0.483	1.12	0.564	3.06
Ácido acetilsalicílico	0.766	0.61	0.821	0.87

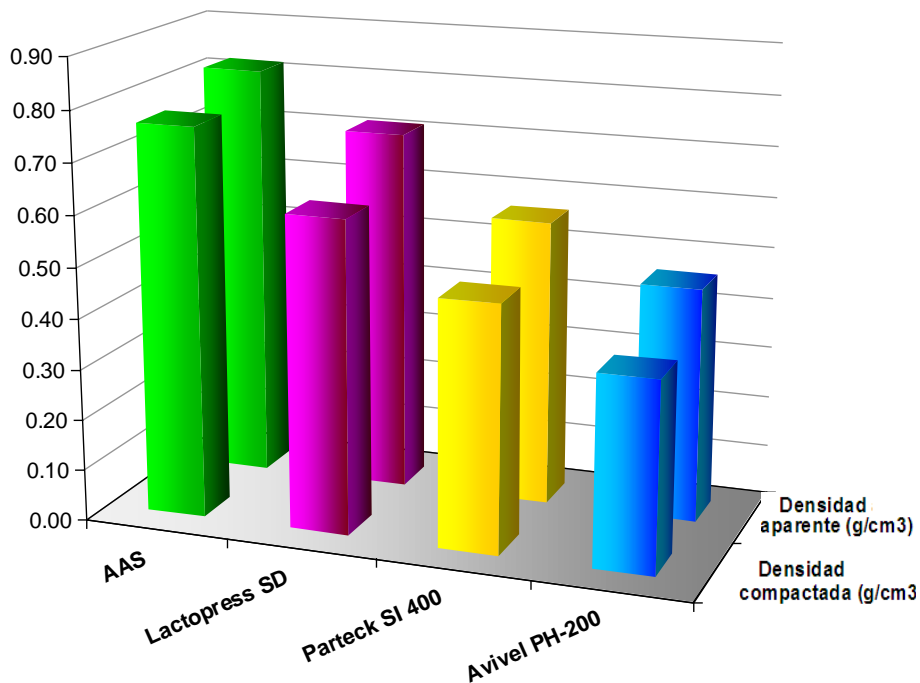


Gráfico 3. Densidad aparente y densidad compactada de los diluentes-aglutinantes

### 5.2.3.1 Compresibilidad e Índice de Hausner

El índice de Hausner se ha convertido en un método rápido, simple y frecuentemente usado para predecir las características de fluidez de los polvos o granulados.

De acuerdo con el criterio de interpretación para el índice de Hausner el cual indica la facilidad con la que las partículas de un polvo o granulado se reacomodan cuando se les hace fluir o cuando son sometidas a alguna vibración; de tal forma que, si un material se reacomoda fácilmente, éste podrá fluir desde la tolva hasta la matriz de una tableteadora.

Como se muestra en la Tabla 16, el Ácido acetilsalicílico es el material que presenta mejor flujo, siendo la fluidez excelente, debido a su estructura, tamaño de partícula y su densidad. Respecto a los diluentes-aglutinantes empleados, tanto Lactosa Spray Dried<sup>®</sup> como Parteck<sup>®</sup> SI 400 presentan libre flujo, en el caso de a Lactosa Spray-Dried<sup>®</sup> es atribuido a su densidad y forma de partícula; por otro lado el tipo de flujo que presenta Parteck<sup>®</sup> SI 400 es atribuido a sus bordes redondeados de las partículas, evitando la fricción intraparticular; mientras que el Avicel<sup>®</sup> PH-200 presenta fluidez adecuada, atribuido a su forma irregular, variabilidad en el tamaño de partícula y su densidad.

Tabla 16. Tipo de flujo de cada material empleado en base al índice de Hausner y al % de compresibilidad

Excipiente	Índice de Hausner	Fluidez	% C
Avicel <sup>®</sup> PH-200	1.23	Adecuado	19
Lactopress Spray-Dried <sup>®</sup>	1.16	Buena	14
Parteck SI <sup>®</sup> 400	1.17	Buena	14
Ácido acetilsalicílico	1.07	Excelente	7

El polvo ideal sería aquel que tuviera ángulo de reposo e índice de Hausner bajos, sin embargo son pocos los materiales que pueden contar con dichas características, pero de acuerdo con los resultados obtenidos (Gráfico 4), los materiales evaluados se pueden clasificar en tres grupos<sup>c</sup>:

1. Parateck<sup>®</sup> SI 400 es un material con fluidez aceptable, al presentar un ángulo de reposo relativamente bajo, lo que nos indica que este material no necesita ayuda para fluir.
2. Lactopress Spray-Dried<sup>®</sup> es un material que aumenta su cohesividad pero de acuerdo con Hausner no presentan problemas de flujo. Al tener un ángulo de reposo alto se determina que podría necesitar algún tipo de agitación para favorecer su fluidez, lo anterior es atribuido a la presencia de cristales monoclinicos de lactosa en el material y a su tamaño de partícula.
3. Avicel<sup>®</sup> PH-200 es el material con menor flujo con respecto a los anteriores, siendo el más cohesivo, propiedad atribuida a su propia naturaleza y a la variabilidad en el tamaño de partícula.

Finalmente, el por ciento de compresibilidad (porosidad de polvo), es una medida del volumen de aire que es desplazado cuando los excipientes son sometidos a diversos asentamientos o vibraciones, es decir, indica el volumen de aire interparticular que es desplazado. En la Tabla 16, se observan los resultados de por ciento de compresibilidad (% C) calculados, el Avicel<sup>®</sup> PH-200 es el excipiente que más aire interparticular presenta dado que sufre un mayor reacomodo por los asentamientos atribuido a la porosidad de sus partículas; a diferencia Parateck<sup>®</sup> SI 400 y Lactopress Spray-Dried<sup>®</sup>, su %C es menor dado su densidad, indicando que existe un reacomodo particular al momento de ser vertidos en las probetas, no existiendo gran cantidad de aire interparticular que pueda ser desplazado al momento de realizar los asentamientos.

---

<sup>c</sup> Los grupos que aquí se describen sólo corresponden a los diluentes-aglutinantes de la formulación.



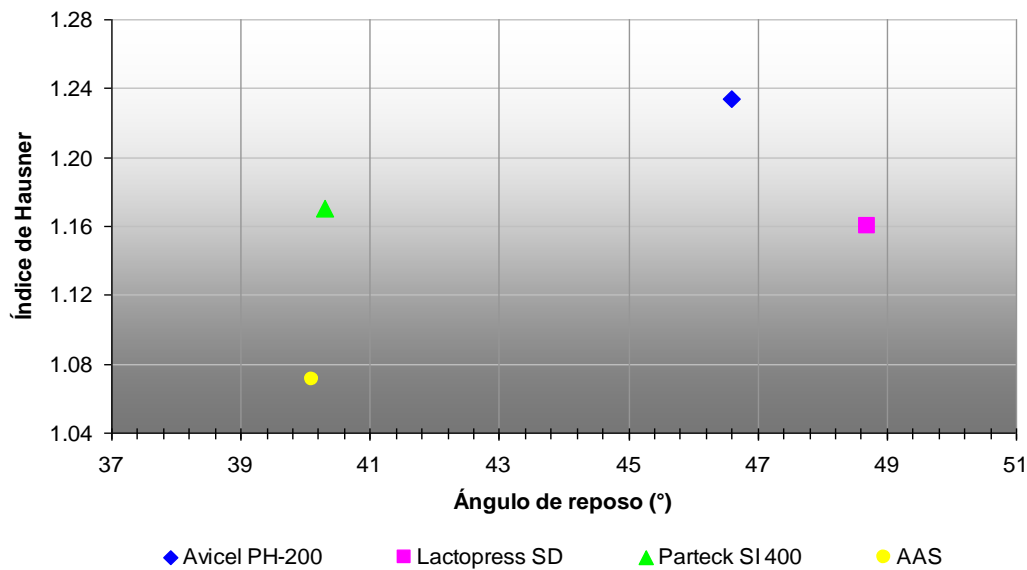


Gráfico 4. Relación entre Índice de Hausner y ángulo de reposo

### 5.3 Evaluación reológica de las mezclas físicas empleadas en la primera formulación

#### 5.3.1 Ángulo de reposo

Como se observa en el Gráfico 5 y de acuerdo con el análisis de varianza (Anexo 7.7.1) existe diferencia estadísticamente significativa entre grupos de los sistemas del primer diseño experimental generado para el ángulo de reposo con un 95% de confianza. Por medio de un proceso de comparación múltiple de medias, se determinó la existencia de 6 grupos homogéneos, que presentan diferencias estadísticas significativas entre ellos quedando de la siguiente manera:

1. **M1** sistema Parateck® SI 400- Lactopress Spray-Dried®
2. **M7-M5-M9**, sistemas en los cuales predomina mayoritariamente Parateck® SI 400
3. **M5-M9**, sistemas con mayores proporciones de Parateck® SI 400
4. **M5-M9-M3-M4-M8**, sistemas en los cuales predomina Parateck® SI 400 y Lactopress Spray-Dried®
5. **M3-M4-M8**, sistemas en los cuales predomina Lactopress Spray-Dried®
6. **M6-M10-M2**, sistemas con proporciones mayores de Avicel® PH-200

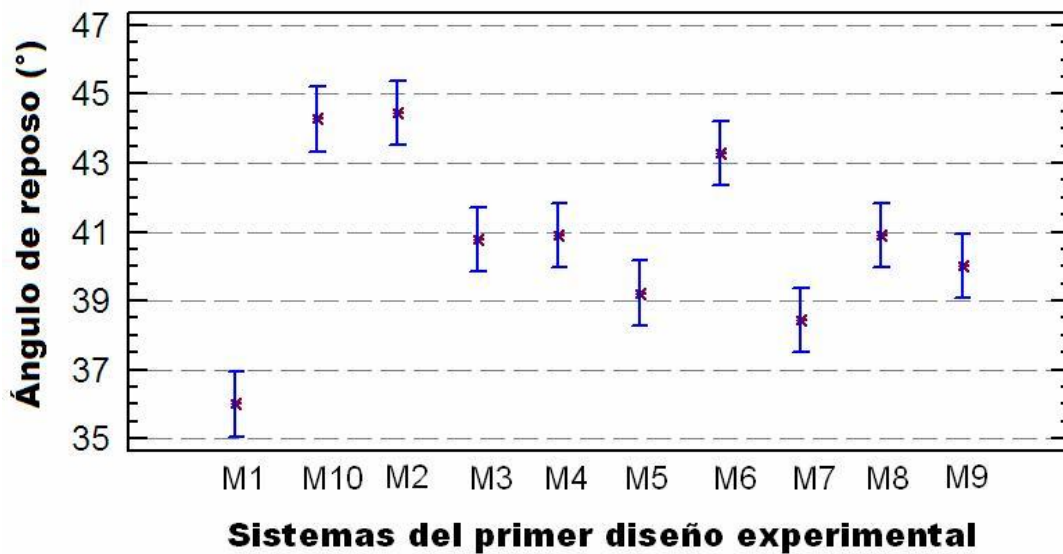


Gráfico 5. Gráfico de medias para el ángulo de reposo de los primeros sistemas

De manera general los valores para ángulos de reposo que mostraron las mezclas se encuentran relacionados con sus componentes individuales, es decir, los grupos que se formaron se conjugan en base al material que predomina en la formulación, manifestando así su propiedad de ángulo de reposo, lo anterior puede ser apreciado en el gráfico de contornos (Gráfico 6), donde la zona azul y azul-verde predomina las propiedades de Avicel® PH-200 teniendo mayores valores para ángulo de reposo, descendiendo gradualmente hacia Parateck® SI 400; en base a los resultados individuales de ángulo de reposo para cada uno de los materiales es el excipiente que presentó un menor valor, al estar presente en las diferentes mezclas atribuye su propiedad a fluir.

Se observa que las mezclas presentan valores de ángulo de reposo aceptables conforme al tipo de flujo, debido a que se encuentran lubricadas y contienen un agente deslizante, siendo suficiente para una dosificación adecuada a la matriz al momento del tableteo, favoreciendo la vibración ejercida por el equipo al momento de su funcionamiento.

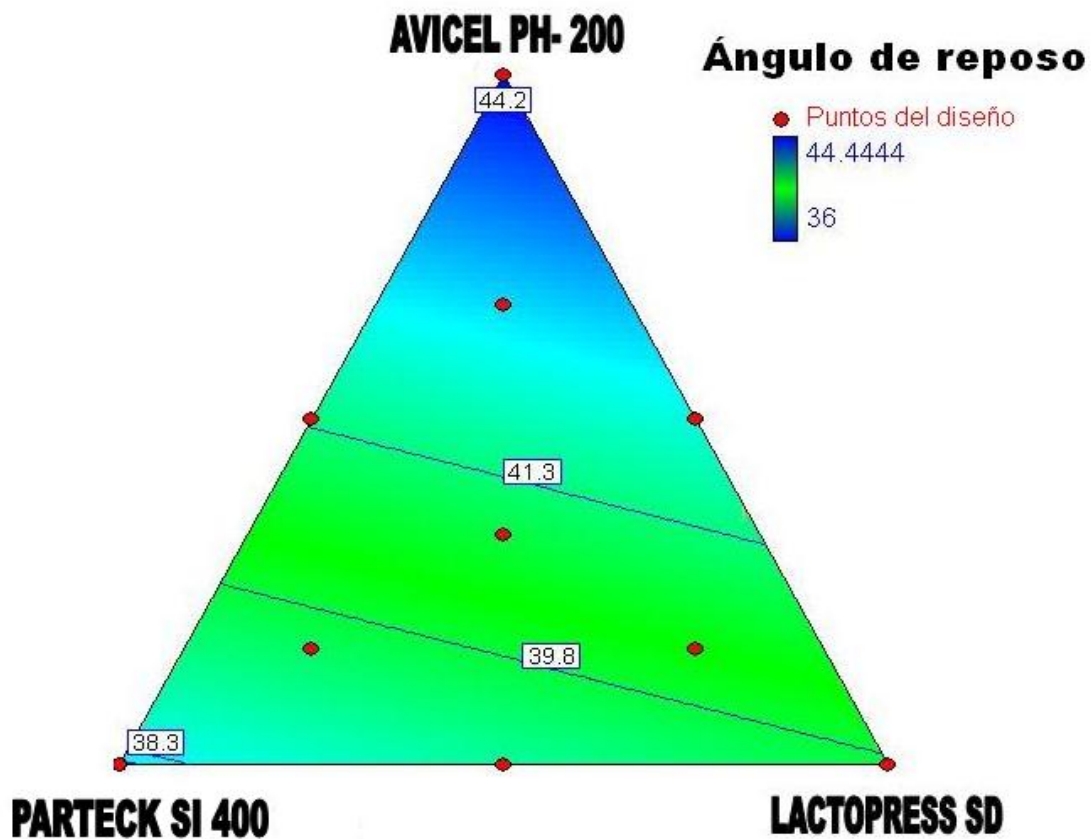


Gráfico 6. Gráfica de contornos de ángulo de reposo de la formulación para tabletas con carga del 48% en peso del principio

### 5.3.2 Velocidad de flujo dinámico

Aquellos sistemas que en la formulación predomina como diluyente-aglutinante Lactopress Spray-Dried®, la velocidad de flujo es mayor, indicando que tardará menos tiempo en fluir una determinada cantidad de mezcla con respecto a los otros sistemas, éste resultado era de esperarse, dado que al realizar la misma prueba como materia prima fue el segundo diluyente-aglutinante en tener la mayor velocidad de flujo (con poca variabilidad en sus valores), aunado a que es el diluyente más denso de los empleados, favoreciendo el tipo de flujo, lo anterior se determina que la combinación de éste con los demás diluentes-aglutinantes, el principio activo, el lubricante y el agente deslizante, favorecerán la velocidad de flujo cuando es sometida a vibraciones, adjudicando lo anterior a los espacios vacíos que pudieran existir entre las partículas de los excipientes es ocupado por las partículas pequeñas de Lactopress Spray-Dried® que se colocarán de manera preferencial facilitando el desplazamiento, aunado a la presencia del lubricante, reduciendo la fricción interparticular. (Anexo 7.7.2)

Por otra parte, los sistemas que en la formulación predomina como diluyente-aglutinante Parateck® SI 400 presentan una velocidad de flujo menor, lo que indica que existe una mayor fricción entre las partículas (debido a su forma y textura del propio material) de éste con el principio activo y demás excipientes empleados en la formulación.

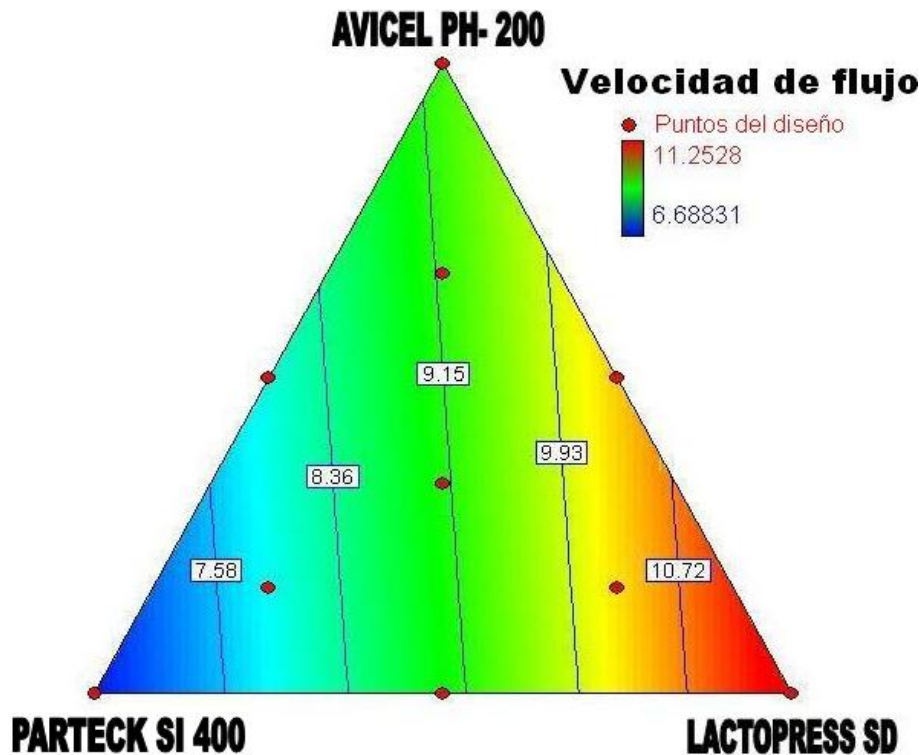


Gráfico 7. Gráfica de contornos para velocidad de flujo del primer diseño experimental

Los valores de velocidad de flujo determinados aumentan gradualmente hacia los sistemas en los cuales predomina Lactopress Spray-Dried® como diluyente-aglutinante, a pesar de que las mezclas en las cuales predomina Parateck® SI 400 presentan los valores de velocidad de flujo más bajos, éstos son aceptables, determinando que es posible trabajar con dichos materiales en compresión directa con el empleo de tableteadoras rotativas (Gráfico 7).

### 5.3.3 Densidad Aparente ( $\rho_a$ ) y Densidad Compactada ( $\rho_c$ )

Las mezclas conformadas mayoritariamente por Lactopress Spray-Dried® presentan valores de densidad aparente más altos, indicando que dicho excipiente densifica la formulación (Gráfica 8) debido a su propia naturaleza y a la presencia de finos los cuales pueden acomodarse con facilidad en los espacios vacíos dejados por las partículas grandes de los demás materiales empleados.

En la Gráfica 9 se observan los valores de densidad compactada, aumentando de manera gradual hacia las mezclas en las cuales predomina Lactopress Spray-Dried® este comportamiento expresa que éstas mezclas desplazan más rápidamente el aire interparticular (existe un mejor acomodado de las partículas de los materiales, es decir, las partículas pequeñas o finos en especial de Lactopress Spray-Dried® se introducen en los espacios que existen entre las partículas grandes) regulando así el flujo y densificando la formulación.

Para ambas densidades de acuerdo a los Gráficos 8 y 9, se observa que en las regiones donde en las mezclas predominan las proporciones de Avicel® PH-200 y Parateck® SI 400, existen bajas densidades, debido a la propia naturaleza de los materiales (Anexo 7.7.3).

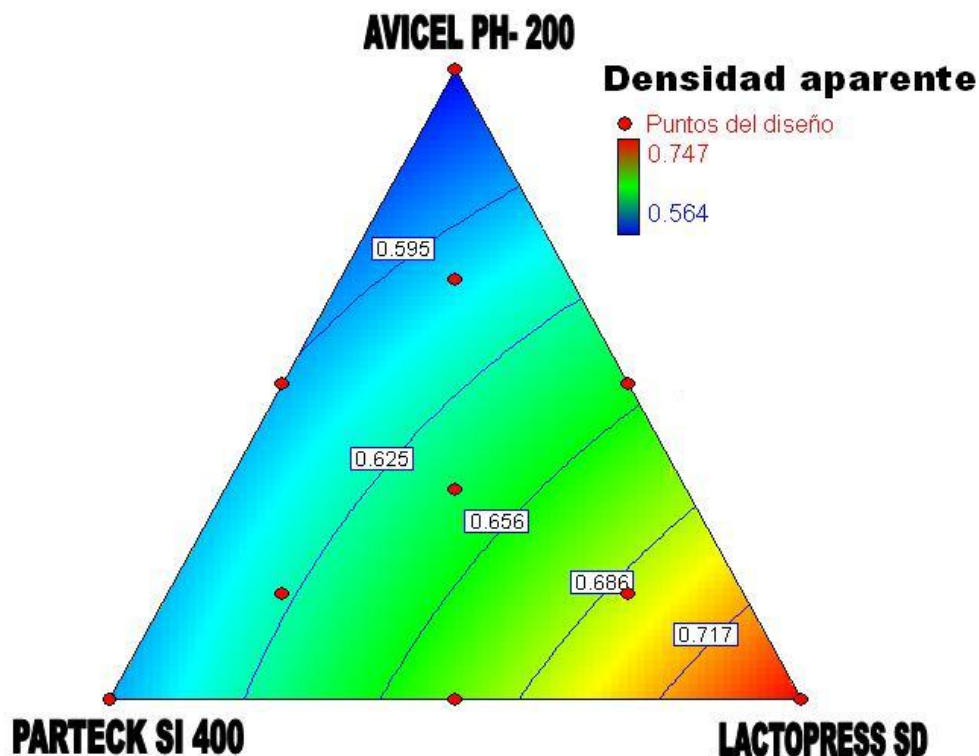


Gráfico 8. Gráfica de contornos de densidad aparente de la primera formulación

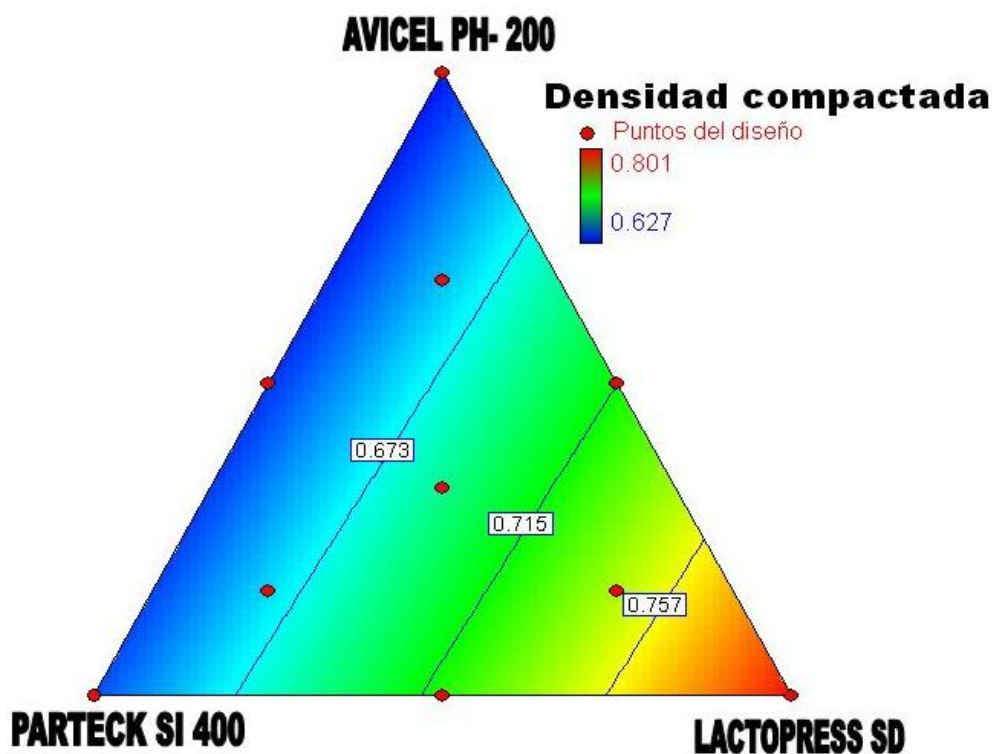


Gráfico 9. Gráfica de contornos de densidad compactada de la primera formulación

### 5.3.3.1 Compresibilidad e Índice de Hausner

En base a la clasificación del tipo de fluidez con el criterio del índice de Hausner y el % de compresibilidad; los diez sistemas presentan una fluidez excelente (anexo 7.7.4), indicando que cualquier combinación de diluyente-aglutinante es adecuada para la fabricación de tabletas en tableteadoras rotativas, pues si bien los tres excipientes de forma individual, reportaron un tipo de fluidez adecuada a buena, ésta se incrementa en cada uno de los sistemas elaborados, por la presencia del agente deslizando y el lubricante dentro de la formulación.

En el Gráfico 10 se observan cuatro diferentes zonas de distribución de las mezclas realizadas con respecto al valor de ángulo de reposo *versus* índice de Hausner; para las mezclas que se localizan en la parte superior derecha del gráfico corresponden a las conformadas con mayores porcentajes por Avicel® PH-200, como ya había quedado descrito es el material de menor fluidez por poseer un mayor ángulo de reposo e índice de Hausner altos (siendo el más cohesivo) y el menos denso, lo cual confirma que las propiedades de éste excipiente predominan en estas formulaciones.

La segunda zona es la que se encuentra en el centro de la gráfica (39-41° de ángulo de reposo y 1.07-1.10 de índice de Hausner) corresponde a mezclas en las cuales predomina con mayores porcentajes la Lactopress Spray-Dried® seguido por Parteck SI® 400 confirmando el reacomodo por parte de las partículas de lactosa entre los espacios vacíos existentes en las partículas grandes de los demás excipientes y manifestando su valor de densidad de ambos materiales.

La tercera descripción esta dada por el punto de la mezcla nueva y el cuarto descriptor es por la mezcla seis, en ambas mezclas el ángulo de reposo ha disminuido considerablemente con respecto a los otros sistemas, lo que da como resultado un incremento en el tipo de flujo. El índice de Hausner es similar, debido a que ambas mezclas se conforman en su mayoría por Parteck SI® 400, atribuyendo su reología como excipiente individual a de las mezclas y siendo favorecida por la presencia de los agentes deslizantes y lubricantes en la formulación.

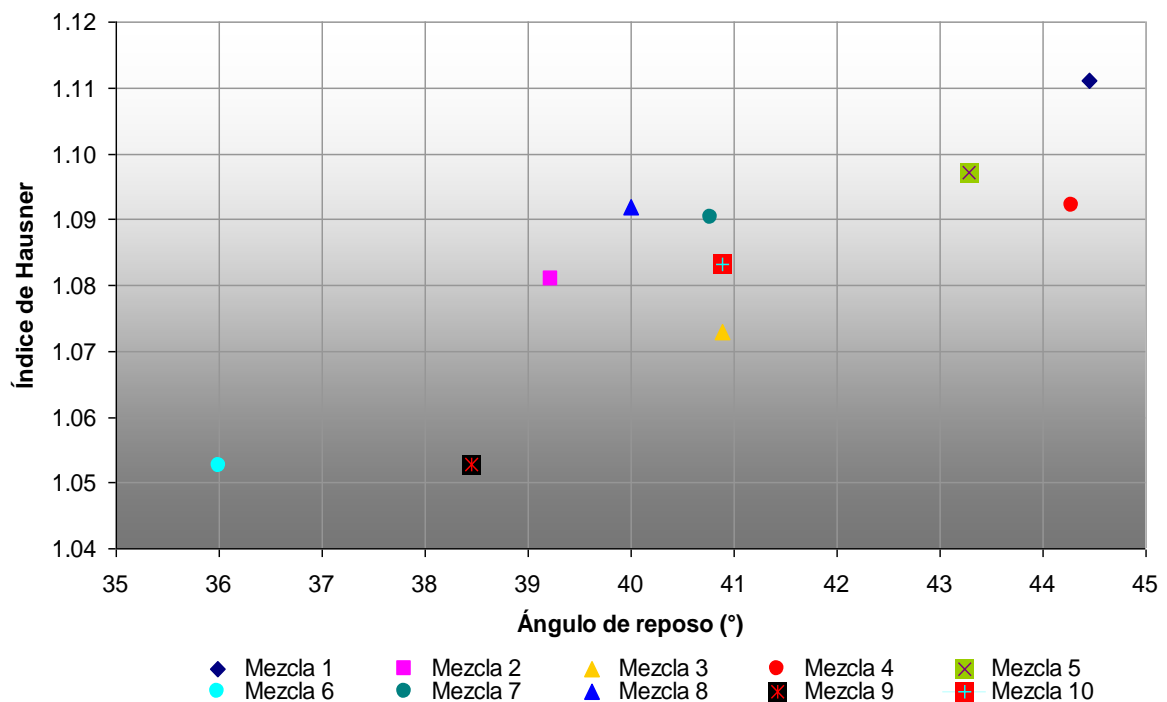


Gráfico 10. Gráfica de relación entre índice de Hausner y ángulo de reposo para las primeras 10 mezclas

### 5.3.3.2 Cinética de consolidación

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

En el Gráfico 11a se representan la consolidación de los 10 sistemas por medio de los valores de volumen aparente en función del número de asentamientos\*\*.

En el Gráfico 11b, se observa que las mezclas que presentan un descenso considerable en el volumen en proporción al número de asentamientos son 4, 7 y 8 debido a que en la formulación de éstas se encuentra presente mayoritariamente Avicel® PH-200 confiriendo a la formulación mayor cantidad de aire interparticular atrapado, debido a la baja densidad y a la porosidad del material, reacomodándose la columna del material conforme el número de asentamientos realizados.

En las mezclas 2, 5 y 9, se observa un menor descenso en la columna del material conforme al número de asentamientos, debido a que las mezclas están compuestas en mayores proporciones de Parteck® SI 400 y Lactopress Spray-Dried®, con respecto al primer diluyente su característica de tamaño de partícula más grande y menos denso respecto al otro, hace que la mezcla total se torne mas porosa, generando una mayor cantidad de aire interparticular atrapado; conforme se llevaron a cabo los asentamientos, las partículas y finos de la Lactopress Spray-Dried®, del deslizante y del lubricante se fueron reacomodando entre los espacios de las partículas de mayor tamaño. Por lo que se puede decir que estas últimas mezclas adquieren un reacomodo dependiendo de los asentamientos a los cuales fueron sometidas.

Finalmente las mezclas que presentan mayor volumen (a masa constante) son 3, 6 y 10, conformadas con mayor porcentaje de Lactopress Spray-Dried®, característica atribuida a la densidad, tamaño y forma del material, favoreciendo el reacomodo de las partículas en la columna en el momento de ser vertido en la probeta, generando una mínima cantidad de gas interparticular atrapado y un menor descenso en la columna en el momento de realizar los asentamientos.

---

\*\* Se realizó la corrección a los volúmenes reportados al multiplicar el inverso del valor de densidad aparente por cincuenta gramos (obtención de unidades de volumen), a fin de poder comparar los valores de volumen de cada una de las mezclas y poder realizar el análisis correspondiente.



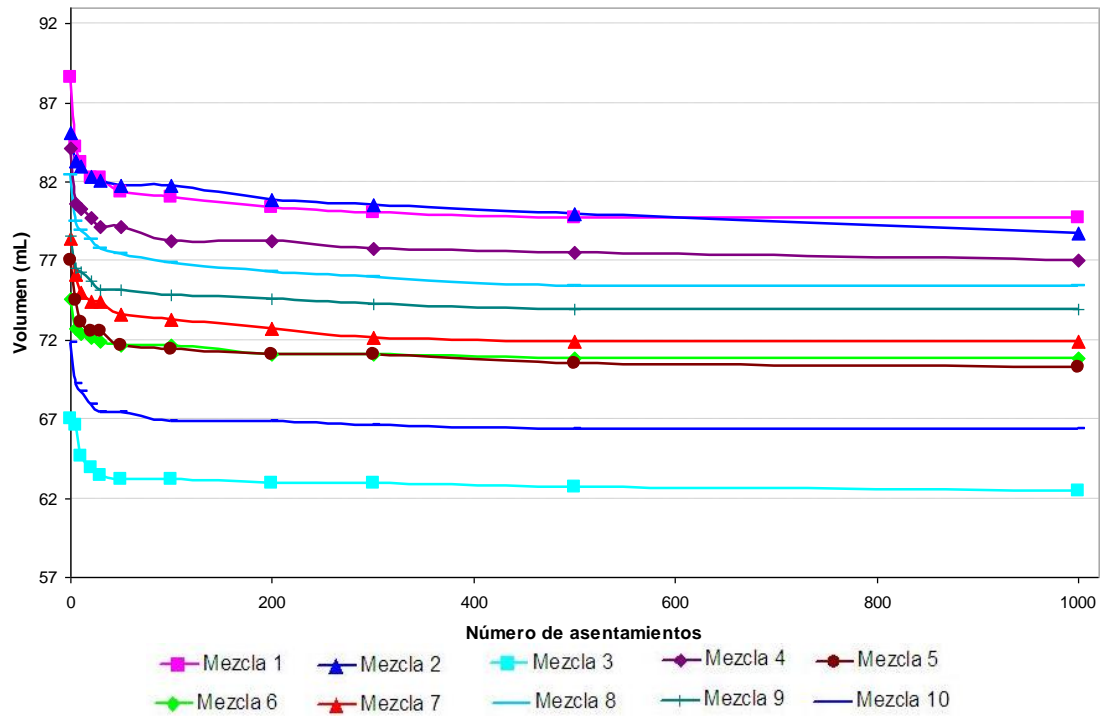


Gráfico 11a. Gráfica de volumen v/s número de asentamientos de la formulación para tabletas con carga del 48% de principio activo

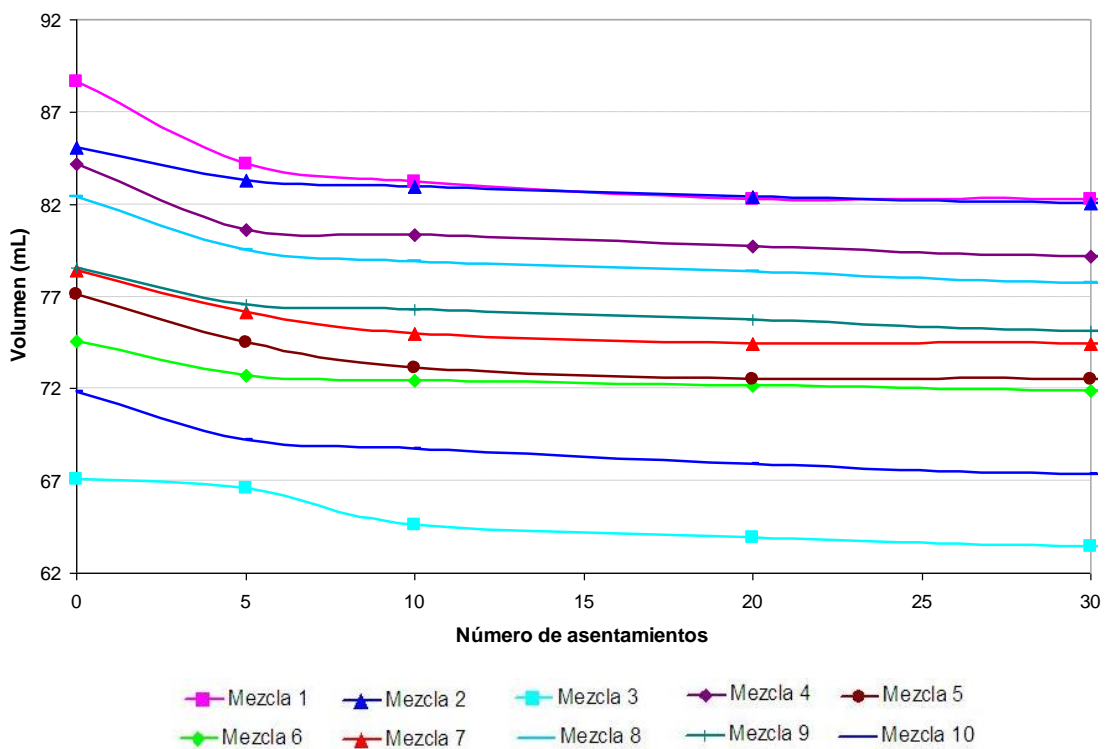


Gráfico 11b. Gráfica de volumen v/s los primeros 30 asentamientos de la formulación para tabletas con carga del 48% de principio activo

### 5.3.3.3 Modelo de Kawakita

Para conocer la densificación de las mezclas Kawakita introdujo una ecuación que describe la relación que existe entre la reducción de volumen de los sólidos y el número de asentamientos (Anexo 7.8.4.). La ecuación de Kawakita ha sido aplicada ampliamente desde 1960; en ésta ecuación, la constante  $a$  indica la máxima reducción de volumen que es posible tener para el material que se evalúa. Hasta ahora<sup>11</sup>, no se ha establecido si la constante  $b$  correlacione para alguna propiedad física del polvo.

Debido a que para dicho modelo matemático el material no fue sometido a presión sino únicamente a diversos números de asentamiento, se puede hacer una comparación con los valores de por ciento de compresibilidad, en donde sólo se eliminó el aire contenido en el polvo o granulado mediante vibraciones. De esta manera al correlacionar los resultados de la Tabla 17 con el Gráfico 12, se observa que la mezcla número dos, donde el único diluyente-aglutinante es el Avicel® PH-200 presenta la máxima reducción de volumen, debido a que es el diluyente-aglutinante menos denso y más poroso de los empleados en la formulación.

Por otro lado, en las mezclas uno y siete, en las cuales los porcentajes de Lactopress Spray-Dried® y Parateck® SI 400 son mayores, se observa que pierden menor cantidad de aire, debido a la densidad de estos materiales y en el caso especial de Lactopress Spray-Dried® el tamaño de partícula, al ser menor con respecto a los demás diluentes y a la presencia de finos en su composición, favorecen el reacomodo interparticular entre los espacios vacíos entre los demás excipientes de partículas mayores.

De manera sucesiva la reducción de volumen va aumentando con mezclas en las cuales el porcentaje de Lactosa Spray-Dried® y de Parateck® SI 400 va en descenso a diferentes proporciones, hasta las mezclas en las cuales el único diluyente-aglutinante es Avicel® PH-200.

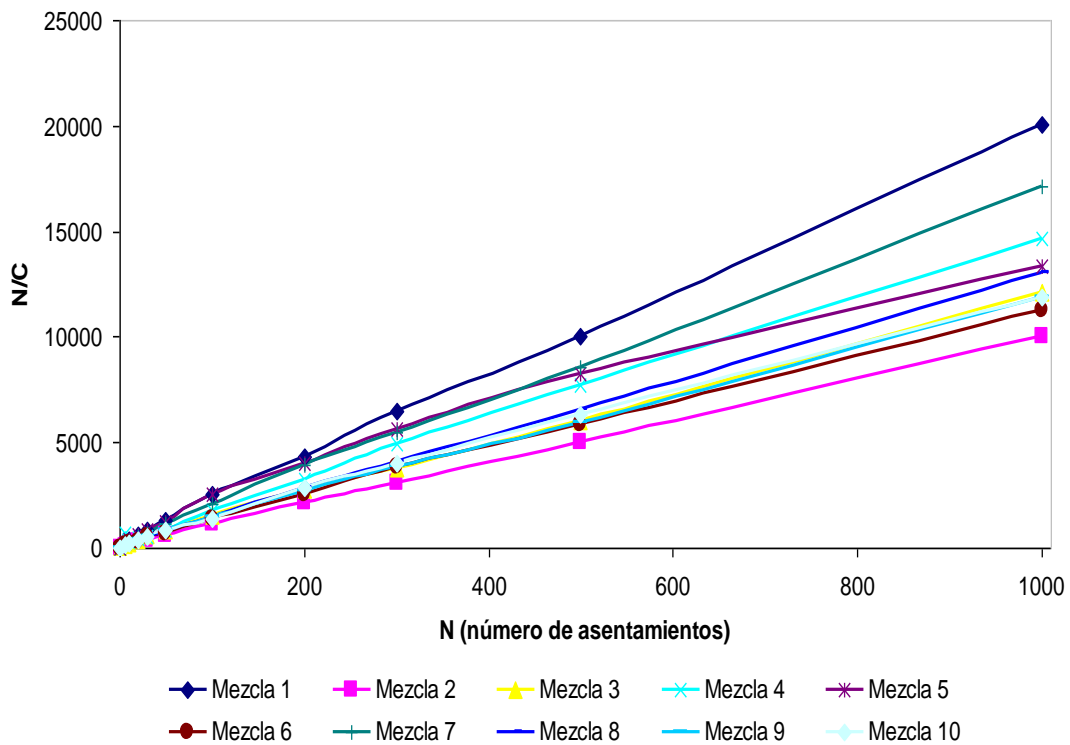


Gráfico 12. Gráfica del modelo de Kawakita - asentamientos para la formulación con el 48% de principio activo

Tabla 17. Ecuación de línea recta para el modelo de Kawakita - Asentamientos

Mezcla	Ecuación	Pendiente $\left(\frac{1}{a}\right)$	Ordenada $\left(\frac{1}{ab}\right)$	R <sup>2</sup>
1	<b>y = 19.88N + 48.44</b>	19.8	48.44	0.9992
2	<b>y = 9.9168N + 94.033</b>	9.9168	94.033	0.9997
3	<b>y = 11.916N + 188</b>	11.916	188	0.999
4	<b>y = 14.559N + 258.59</b>	14.559	258.59	0.9979
5	<b>y = 13.53N + 646.72</b>	13.53	646.72	0.9784
6	<b>y = 11.283N + 172.97</b>	11.283	172.97	0.9983
7	<b>y = 16.944N + 233.67</b>	16.944	233.67	0.9991
8	<b>y = 12.957N + 120.7</b>	12.957	120.7	0.9996
9	<b>y = 11.73N + 190.11</b>	11.73	190.11	0.9988
10	<b>y = 11.891N + 198.18</b>	11.891	198.18	0.9979

## **5.4 Evaluación farmacotécnica de las tabletas obtenidas de la primera formulación**

### **5.4.1 Descripción**

Se obtuvieron de cada uno de los diez sistemas, aproximadamente 30 tabletas (fabricadas a presión de 150 MPa) redondas, de color blanco, sin ninguna marca en la superficie, con bordes perfectamente definidos, no presentan olor característico y no se rompen al tacto.

### **5.4.2 Masa**

Como se puede observar en el anexo 7.8.1 para esta respuesta no hay diferencia entre los datos obtenidos para cada una de las mezclas elaboradas dado que es una variable independiente. Teniendo un valor promedio de 650 mg por tableta.

### **5.4.3 Espesor**

El espesor puede modificarse sin alteración del peso a causa de una diferencia en la densidad de la formulación y, en algunos casos en la presión aplicada sobre el polvo en el momento de formación de las tabletas, así como la velocidad de compresión.

Como se puede observar en el anexo 7.8.2 para esta respuesta no hay diferencia estadísticamente significativa entre los datos obtenidos para cada una de las mezclas elaboradas, es por ello que no se realizó un análisis del ajuste de modelos. Teniendo un valor promedio de 3.68 mm por tableta.

### **5.4.4. Resistencia a la ruptura**

Como se puede observar en el Gráfico 13 de contorno, los valores de resistencia a la ruptura quedan descritos en un 90% por un modelo lineal (Anexo 7.8.2).

Las tabletas formadas por las mezclas con mayores porcentajes por Parteck® SI 400 y Avicel® PH-200 (mayoritariamente éste último), presentan una mayor resistencia a la ruptura, atribuido a la capacidad de cohesión y compactabilidad del Avicel® PH-200 confiriéndole esta característica a la mezcla, mientras las tabletas conformadas por las mezclas donde predomina como diluyente Lactopress Spray-Dried®, resultan ser menos resistentes, en comparación con las anteriores; pero de manera general, todas las tabletas presentan una alta resistencia a la ruptura con respecto a los valores establecidos en los objetivos, no importando cual diluyente-aglutinante predomine en su formulación.

Por lo que hay un claro aumento en la resistencia a la ruptura partiendo de las tabletas elaboradas a partir de los sistemas conformados mayoritariamente por Lactopress Spray-Dried® hacia las tabletas obtenidas por los sistemas conformados mayoritariamente por Avicel® PH-200.

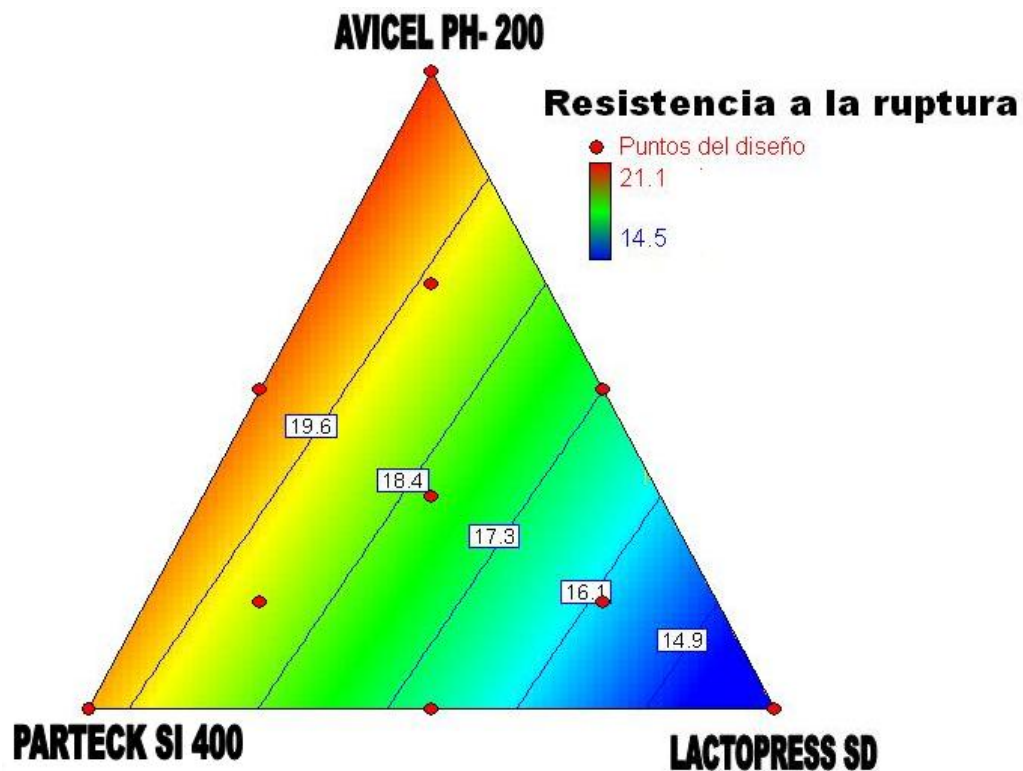


Gráfico 13. Gráfica de contorno para el perfil de resistencia a la ruptura

### 5.4.5 Friabilidad

Una propiedad relacionada con la dureza es la friabilidad de la tableta en la cual se evalúa la capacidad de la tableta para soportar la abrasión durante el acondicionamiento, transporte y manipulación. Generalmente se expresa en porcentaje e indica la resistencia de los comprimidos a la fricción. Una pérdida menor al 0.8% se considera satisfactoria <sup>5</sup>. En el Gráfico 14 de contorno se describe el 79% de la variabilidad de los resultados obtenidos para la friabilidad (Anexo 7.8.4), se observa una zona de coloración azul (considerada hasta el contorno marcado 0.79%) para la friabilidad óptima esperada para las tabletas, gran parte de ésta zona corresponde a los comprimidos en los cuales están presentes las mezclas donde el porcentaje es más alto de Avicel<sup>®</sup> PH-200 y la mezcla de éste con algún otro diluyente-aglutinante, de igual forma se encuentra en ésta zona el denominado punto central, es decir, en donde se encuentran los tres diluentes-aglutinantes a iguales proporciones, determinando que la celulosa microcristalina aporta la cohesividad a la mezcla para la obtención de tabletas menos friables.

Por otro lado se observa que aquellas tabletas en las cuales su formulación predomina Parateck SI<sup>®</sup> 400 y especialmente Lactopress Spray-Dried<sup>®</sup>, la friabilidad es superior al 1%.

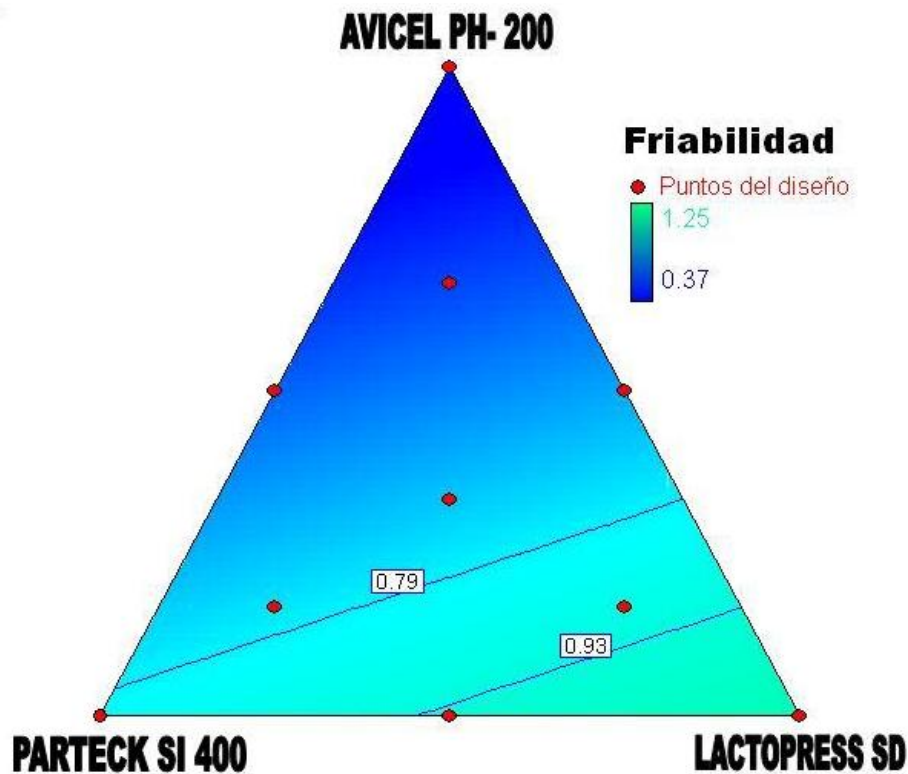


Gráfico 14. Gráfica de contornos de friabilidad de tabletas con 48% de principio activo

### 5.4.6 Tiempo de desintegración

La desintegración de los comprimidos es el proceso por el cual se desintegran en unidades menores, en ocasiones hasta sus partículas primarias, cuando se ponen en contacto con el agua o fluidos orgánicos.

Se observa en el Gráfico 15 de contorno, los resultados para el tiempo de desintegración (Anexo 7.8.5) aquellas tabletas que en su formulación están mayoritariamente conformadas por Avicel® PH-200 como diluyente-aglutinante tienen un tiempo de desintegración bajo, es deseable que éste fuera lo más corto posible, pero no se logra, por lo que se debería de contemplar el uso de algún desintegrante comercial, puesto que a pesar de que la celulosa microcristalina empleada tiene propiedades desintegrantes, en esta ocasión no son suficientes para cumplir con la especificación establecida.

Con respecto a las tabletas conformadas por los sistemas que tienen como diluentes-aglutinantes Parateck® SI 400 y Lactopress Spray-Dried®, su tiempo de desintegración supera los 30 minutos, haciendo obligatorio el uso de un desintegrante o superdesintegrante.

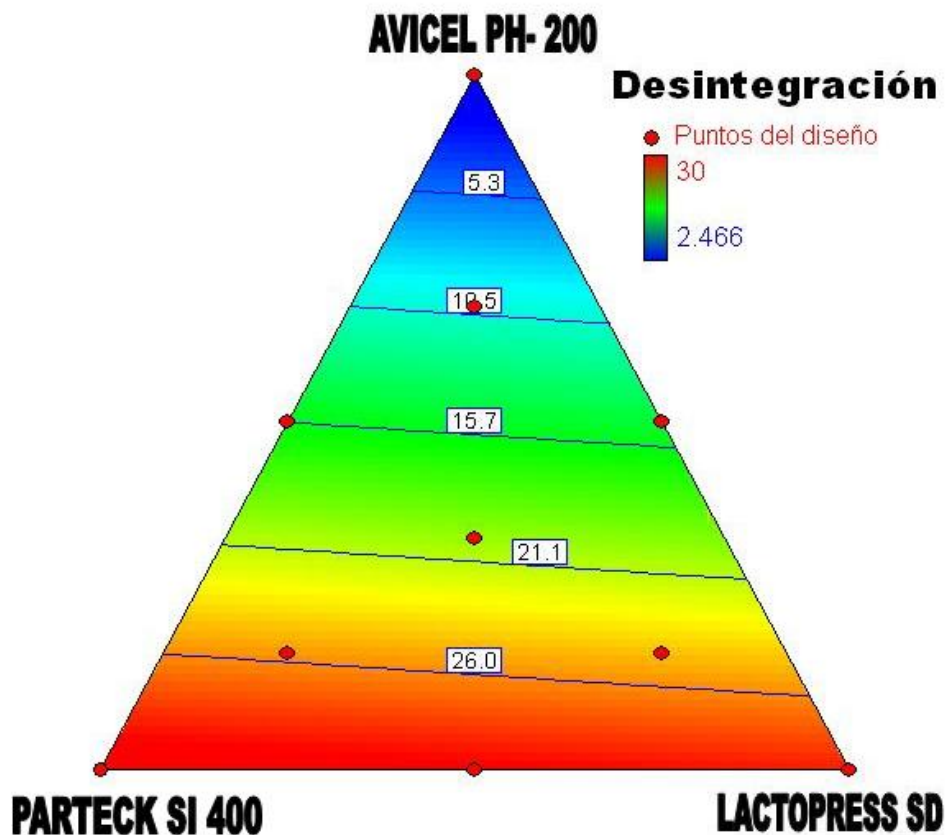


Gráfico 15. Gráfica de contorno para el tiempo de desintegración (min) de tabletas con 48% de principio activo en la formulación

### 5.5 Optimización del diseño experimental número uno

Optimizar una formulación en base a las mezclas es hacer que sea tan efectiva o funcional como sea posible. Para ello se busca un conjunto de mezclas de las cuales se puedan obtener tabletas que cumplan con los siguientes requisitos:

1. Resistencia a la ruptura no menor a 8 kp y no mayor a 10 kp
2. Porcentaje de friabilidad  $\leq 0.8\%$
3. Tiempo de desintegración  $\leq 5$  minutos

Partiendo de mezclas que posean características reológicas adecuadas (flujo libre).

En la optimización de la formulación de tabletas de Ácido acetilsalicílico, no se logró identificar una zona del diagrama ternario en el que una o varias mezclas reúnan todas las características requeridas expuestas anteriormente, para poder considerarlas como óptimas.

Pero es posible encontrar una zona que se ajuste a los resultados de las pruebas realizadas, para ello se hizo uso del paquete estadístico Desing Expert versión 7.0.0, donde se determinaron los siguientes valores de las prueba realizadas.

1. Resistencia a la ruptura 16 - 20 kp
2. Porcentaje de friabilidad 0.4 - 0.79%
3. Tiempo de desintegración 6 - 20 minutos
4. Como características reológicas ángulo de reposo 41 – 43° (Tipo de flujo aceptable)
5. Velocidad de flujo 8 - 10 g/s.

En el Gráfico 16, se observa la zona de optimización que se ajusta a los resultados obtenidos.



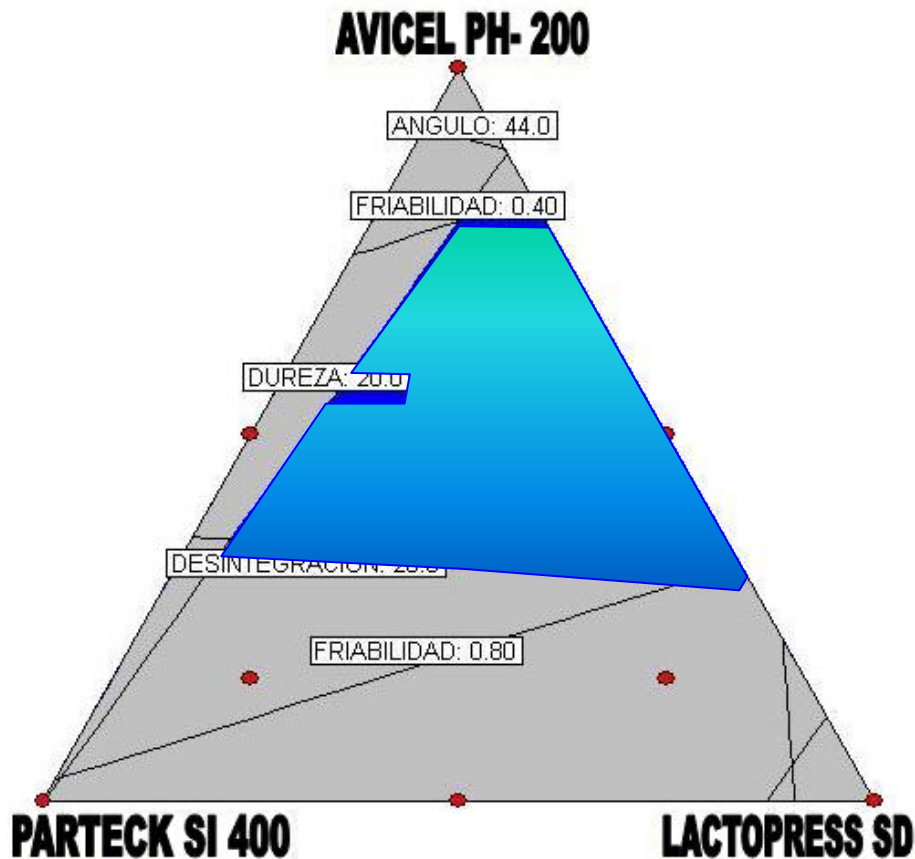


Gráfico 16 Gráfica de de ajuste para optimizar la formulación de tabletas de Ácido acetilsalicílico al 48% de peso

### 5.6 Evaluación Farmacotécnica de las tabletas obtenidas de la segunda formulación

En base a los resultados anteriormente analizados, se tomó la decisión de retar al sistema, de tal forma que el porcentaje del principio activo aumentó, disminuyendo la cantidad de cada diluyente-aglutinante empleado.

Para el sistema simplex centroide número dos, no se consideró necesaria la evaluación reológica de los sistemas, dado que como se trata de los mismos excipientes.

De tal forma que sólo se evaluaron los comprimidos obtenidos, como se describe a continuación.

### **5.6.1 Descripción**

Se obtuvieron de cada uno de los siete sistemas, aproximadamente 30 tabletas (elaboradas a presión de 150 MPa) redondas, de color blanco, sin ninguna marca en la superficie, con bordes perfectamente definidos, no presentan olor característico y no se rompen al tacto.

### **5.6.2 Masa**

Como se puede observar en el anexo 7.9.1 para ésta prueba no hay diferencia entre los datos obtenidos para cada una de las mezclas elaboradas. Teniendo un valor promedio de 650 mg por tableta.

### **5.6.3 Espesor**

Como se puede observar en el anexo 7.9.2 para esta respuesta no hay diferencia entre los datos obtenidos para cada una de las mezclas elaboradas, es por ello que no se realizó un análisis del ajuste de modelos.

### **5.5.4 Resistencia a la ruptura**

Como se puede observar en el anexo 7.9.3 para esta respuesta no hay diferencia entre los datos obtenidos para cada una de las mezclas elaboradas. Teniendo un intervalo de 12.1 - 15.4 kp.

### **5.5.5 Friabilidad**

Para ésta respuesta no existe un modelo que describa la variabilidad de los resultados obtenidos. Teniendo como valor mínimo 0.62% y como valor máximo 0.79%.

### **5.5.6 Tiempo de desintegración**

Para ésta respuesta no existe un modelo que describa la variabilidad de los resultados obtenidos. Con registro de 1 – 5 minutos.

### **5.7 Optimización del segundo diseño experimental**

Como se observa en los resultados obtenidos de las evaluaciones realizadas a las tabletas de la segunda formulación, no existe diferencia significativa entre ellos, por lo que la elección de cualquier mezcla para la obtención de tabletas con las especificaciones establecidas en los objetivos a partir de la segunda formulación dependerá de otros factores como el de las características las tabletas que se desean fabricar y valorar costo-beneficio para la elección de la formulación.

---

---

## **CAPÍTULO VI**

# **CONCLUSIONES**

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

- ✓ Los tres diluentes-aglutinantes son diferentes en cuanto a su morfología, textura y tamaño de partícula, en cuanto a éste último el rubro se presenta el siguiente orden, partiendo del material con partículas de mayor tamaño, hasta el diluyente de partículas menores: Parteck® SI 400 > Avicel® PH-200 > Lactopress Spray-Dried®.
- ✓ Se caracterizó la funcionalidad reológica de los diluentes-aglutinantes empleados en la formulación, determinando que el diluyente-aglutinante con mayor ángulo de reposo, menor variabilidad en velocidad de flujo y mayor densidad fue la Lactopress Spray-Dried®.
- ✓ El diluyente-aglutinante con mayor variabilidad en su velocidad de flujo y menor densidad es el Avicel® PH-200.
- ✓ Las mezclas con porcentajes altos de Parteck® SI 400 y Lactopress Spray-Dried® reportan valores menores de ángulo de reposo.
- ✓ En las mezclas con mayores porcentajes de Lactopress Spray-Dried® se presentó un incremento de los valores de velocidad de flujo, densidad aparente y densidad compactada.
- ✓ El espesor de las tabletas no es una variable sensible a los cambios de formulación.
- ✓ Las tabletas que presentan menor porcentaje de friabilidad, mayor resistencia a la ruptura y menor tiempo de desintegración fueron las fabricadas con mayores proporciones de Avicel® PH-200.
- ✓ Se presentó mayor desgaste en las tabletas fabricadas a partir de la formulación en donde el 50% en peso correspondía a Lactopress Spray-Dried®.

- ✓ Se llevó a cabo la optimización de la primera formulación donde se encontró la zona que cumple con las siguientes características:

Resistencia a la ruptura 16 - 20 kp.

Porcentaje de friabilidad 0.4 - 0.79%.

Tiempo de desintegración 6 - 20 minutos.

Como características reológicas: ángulo de reposo 41 – 43° (Tipo de flujo aceptable) y

Velocidad de flujo 8 - 10 g/s.

- ✓ Las tabletas obtenidas de la segunda formulación cumplen con los parámetros de friabilidad, resistencia a la ruptura y tiempo de desintegración respecto a los parámetros establecidos. Con los siguientes intervalos:

Resistencia a la ruptura 11.5 – 16.9 kp.

Porcentaje de friabilidad 0.62 - 0.79%.

Tiempo de desintegración 1 - 6 minutos.

---

## **CAPÍTULO VII**

# **ANEXOS**

**Anexo 7.1 Caracterización del tamaño y forma de la partícula.<sup>9</sup>**

*Diámetro de Feret*: La distancia entre líneas paralelas imaginarias tangentes a la perpendicular orientada de forma aleatoria y perpendicular a la escala del ocular.

**a) Características de la forma de la partícula:** Si se trata de partículas de forma irregular, la caracterización del tamaño debe incluir información sobre la forma de la partícula.

- ✓ *Acicular*- partícula fina, de ancho y espesor similares.
- ✓ *Columnar*- partícula larga y fina, de ancho y espesor superiores a los de una partícula acicular.
- ✓ *Escamas*- partículas plana de longitud y ancho similares
- ✓ *Placa*: partículas plana de longitud y ancho similares, pero de mayor espesor que las escamas.
- ✓ *Cubos o esferas*-partícula cúbica o esférica, de largo, ancho y espesor de dimensiones similares.

**b) Características generales:** La partícula se considera en general, la unidad discreta más pequeña. En algunos casos las partículas están asociadas; el grado de asociación se puede describir en los siguientes términos:

- ✓ *Laminar*- placas superpuestas
- ✓ *Agregado*- masa de partículas adheridas
- ✓ *Aglomerado*- partículas amalgamadas o cementadas
- ✓ *Conglomerado*- mezcla de dos o más partículas
- ✓ *Esfirulita*- Grupo con estructura radial.
- ✓ *Drusa*- Partícula recubierta de pequeñas partículas.

Las partículas se pueden describir en los siguientes términos:

- ✓ *Bordes*- Angulares, redondeados, lisos, filosos o fragmentados.
- ✓ *Ópticos*- Color (usando filtros de compensación del color apropiados), transparente, translúcida, opaca.
- ✓ *Defectos*- Oclusiones, inclusiones.

Las características de la superficie se pueden describir en los siguientes términos:

- ✓ *Resquebrajada*- División parcial, rotura o fisura
- ✓ *Lisa*-Sin irregularidades, proyecciones ni áreas rugosas
- ✓ *Porosa*-Con orificios o canales
- ✓ *Áspera*- No lisa, con protuberancias o dispareja
- ✓ *Punteada*- Con pequeñas hendiduras.



### Anexo 7.2 Escala general de fluidez para el ángulo de reposo <sup>9</sup>

Si bien la descripción cualitativa de la fluidez del polvo con el método del ángulo de reposos presenta variaciones, en la mayor parte de la literatura farmacéutica concuerda con la clasificación de Carr (Tabla 18).

Tabla 18. Propiedades de Flujo y sus Correspondientes Ángulos de reposo <sup>9</sup>

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

### Anexo 7.3 Velocidad de flujo dinámico

Para calcular la velocidad de flujo dinámico se hizo empleo de la ecuación 9

$$\text{Velocidad de flujo dinámica} = \frac{\text{masa(g)}}{\text{tiempo(seg)}} \quad \text{Ecuación 5}$$

### Anexo 7.4 Densidad Aparente ( $\rho_a$ ) y Densidad Compactada ( $\rho_c$ ) <sup>9, 12</sup>

- ✓ **Densidad aparente ( $\rho_a$ ):** incluye los espacios inter e intraparticulares, este parámetro depende de la distribución del tamaño de partícula, su forma y su tendencia a adherirse.

Ecuación 10

$$\rho_a = \frac{\text{masa(g)}}{V_{\text{inicial}}(\text{cm}^3)} \quad \text{Ecuación 6}$$

- ✓ **Densidad compactada ( $\rho_c$ ):** Es la masa del material dividida entre el volumen que ocupa dicha masa (volumen final), solo incluye el volumen interparticular se relaciona con la fluidez y el grado de compactación del polvo en un contenedor. Ecuación 11

$$\rho_c = \frac{\text{masa(g)}}{V_{\text{final}}(\text{cm}^3)} \quad \text{Ecuación 7}$$

**Anexo 7.4.1 Índice de compresibilidad e índice de Hausner<sup>9</sup>**

El índice de compresibilidad (ecuación 12) y el índice de Hausner (ecuación 13), que están estrechamente relacionados, se han convertido en métodos rápidos, simples y frecuentemente usados para predecir las características de fluidez de los polvos. El índice de compresibilidad se ha propuesto como una medida directa de la densidad aparente, el tamaño y la forma, la superficie, el contenido de humedad y la cohesión de los materiales, dado que todos ellos pueden afectar el índice de compresibilidad observado.

Los índices de compresibilidad y de Hausner se determinan midiendo el volumen aparente y el volumen por asentamiento del polvo.

$$\%C = 100 \frac{(\rho_c - \rho_a)}{\rho_c} \quad \text{Ecuación 12}$$

$$\text{Índice de Hausner} = \frac{\rho_c}{\rho_a} \quad \text{Ecuación 13}$$

Como ya se mencionó, con los resultados obtenidos, se tendrá una relación al tipo de flujo del material (Tabla 19).

Tabla 19. Escala de fluidez

Índice de compresibilidad (%)	Fluidez	Índice de Hausner
<- 10	Excelente	1,00 – 1,11
11 – 15	Buena	1,12 – 1,18
16 – 20	Adecuada	1,19 - 1,25
21 – 25	Aceptable	1,26 – 1,34
26 – 31	Pobre	1,35 – 1,45
32 – 37	Muy pobre	1,46 – 1,59
> 38	Extremadamente pobre	> 1,60

**Anexo 7.5 Calculo del factor de corrección de la presión**

$$F_p = \frac{\text{área}_{\text{émb}}}{\text{área}_{p \text{ inf}}} \quad \text{Ecuación 14}$$

En donde:  $\text{área}_{\text{émb}}$  corresponde al área del émbolo (59.447 cm<sup>2</sup>) y,  $\text{área}_{p \text{ inf}}$  corresponde al área del punzón inferior (1.32 cm<sup>2</sup>).

**Anexo 7.6 Evaluación Reológica de los excipientes y del principio activo****Anexo 7.6.1 Ángulo de reposo**

Análisis de varianza					
Origen	Suma de Cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-P
Entre grupos	516.833	3	172.278	18.50	0.000
Dentro de grupos	298.056	32	9.31424		
Total	814.889	35			

Prueba múltiple de rango para ángulo de reposo para los componentes de la formulación. Método: 95% LSD

Excipiente	Contenido	Promedio	Grupos homogéneos
Avicel <sup>®</sup> PH-200	9	46.6667	X
Lactopress Spray-Dried <sup>®</sup>	9	48.6667	X
Parteck SI <sup>®</sup> 400	9	40.2778	X
Ácido acetilsalicílico	9	40.1667	X

**Anexo 7.6.2 Velocidad de flujo dinámico**

Análisis de varianza					
Origen	Suma de Cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-P
Entre grupos	51.5462	3	17.182	7.47	0.0105
Dentro de grupos	18.4091	8	2.30113		
Total	69.9553	11			

Prueba múltiple de rango para la velocidad de flujo dinámico para los componentes de la formulación. Método: 95% LSD

Excipiente	Contenido	Promedio	Grupos homogéneos
Avicel <sup>®</sup> PH-200	3	46.6667	XX
Lactopress Spray-Dried <sup>®</sup>	3	48.6667	XX
Parteck SI <sup>®</sup> 400	3	40.2778	X
Ácido acetilsalicílico	3	40.1667	X

**Anexo 7.7 Pruebas reológicas de las mezclas de la primera formulación****Anexo 7.7.1 Ángulo de reposo**

Análisis de varianza					
Origen	Suma de Cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-P
Entre grupos	569.211	9	63.2457	15.86	0.000
Dentro de grupos	318.944	80	3.98681		
Total	88.156	89			

**Prueba múltiple de rango para ángulo de reposo para las primeras mezclas realizadas. Método: 95% LSD**

Mezcla	Contenido	Promedio	Grupos homogéneos	Tipo de flujo
10	9	44.2778	X	Aceptable- puede demorarse
9	9	40.0	XX	Adecuado- no necesita ayuda
8	9	40.8889	X	Pobre- necesaria agitación
7	9	38.4444	X	Adecuado- no necesita ayuda
6	9	43.2778	X	Aceptable- puede demorarse
5	9	39.2222	XX	Adecuado- no necesita ayuda
4	9	40.8889	X	Aceptable- puede demorarse
3	9	40.7778	X	Aceptable- puede demorarse
2	9	44.4444	X	Aceptable- puede demorarse
1	9	36.0	X	Adecuado- no necesita ayuda

• **Resumen de análisis estadístico para gráfico de contornos (Gráfico 6)**

Modelo completo estimado para ángulo de reposo de los diez sistemas

Origen	Suma de Cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-P
Media	16664.5	1	16664.5		
Lineal	33.5949	2	16.7974	3.97	0.0705
Cuadrática	16.7925	3	5.59751	1.74	0.2965
Cúbica especial	0.761778	1	0.761778	0.19	0.6932
Error	12.0955	3	4.03183		
Total	16727.7	10			

Resultado de los modelos completos

Modelo	SE	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> ajustada
Lineal	2.05808	53.12	39.72
Cuadrática	1.79285	79.67	54.26
Cúbica especial	2.00794	80.88	42.63

ANOVA para ángulo de reposo de los diez sistemas

Análisis de varianza					
Origen	Suma de Cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-P
Modelo lineal	33.5951	2	16.7976	3.97	0.0705
Total del error	29.6496	7	4.23566		
Total	63.2447	9			

$R^2 = 53.1192\%$

$R^2$  (ajustada) = 39.7247%

Error estándar = 2.05807

Error de la media = 1.37221

Ecuación del modelo lineal ajustado

$$\text{ANGULO DE REPOSO} = 44.5753 \cdot \text{AVICEL 200} + 38.1494 \cdot \text{PARTECK 400} + 39.7419 \cdot \text{LACTOSA SD}$$

Ajuste de los resultados del modelo lineal

Parámetro	Estimación	Error estándar	Estadístico T	Valor-P
A: Avicel <sup>®</sup> PH-200	44.5753	1.51858		
B: Parteck SI <sup>®</sup> 400	38.1494	1.51858		
C: Lactopress SD <sup>®</sup>	39.7419	1.51858		

### Anexo 7.7.2 Velocidad de flujo dinámico

- Resumen de análisis estadístico

Modelo completo estimado para velocidad de flujo dinámico

Origen	Suma de Cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-P
Media	833.569	1	833.569	145.95	
Lineal	16.4905	2	8.24527	1.17	0.0000
Cuadrática	0.184472	3	0.0614907	0.073	0.4264
Cúbica especial	0.0412006	1	0.0412006		0.4563
Error	0.169794	4	0.056598		
Total	850.455	10			

Resultado de los modelos completos

Modelo	SE	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> ajustada
Lineal	0.237687	97.66	96.99
Cuadrática	0.229671	98.75	97.19
Cúbica especial	0.237903	98.99	96.98

ANOVA para velocidad de flujo dinámico

Análisis de varianza					
Origen	Suma de Cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-P
Modelo lineal	16.4905	2	8.24527	145.95	0.000
Total del error	0.395458	7	0.056494		
Total	16.886	9			

$$R^2 = 97.6581\%$$

$$R^2 \text{ (ajustada)} = 96.9889\%$$

$$\text{Error estándar} = 0.237685$$

$$\text{Error de la media} = 1.6881$$

Ecuación del modelo lineal ajustado

$$\text{Velocidad de flujo} = 9.21667 \cdot \text{AVICEL 200} + 6.74333 \cdot \text{PARTECK 400} + 11.43 \cdot \text{LACTOSA SD}$$

Ajuste de los resultados del modelo lineal

Parámetro	Estimación	Error estándar	Estadístico T	Valor-P
A: Avicel® PH-200	9.21667	0.175379		
B: Parteck SI® 400	9.74333	0.175379		
C: Lactopress SD®	11.43	0.175379		

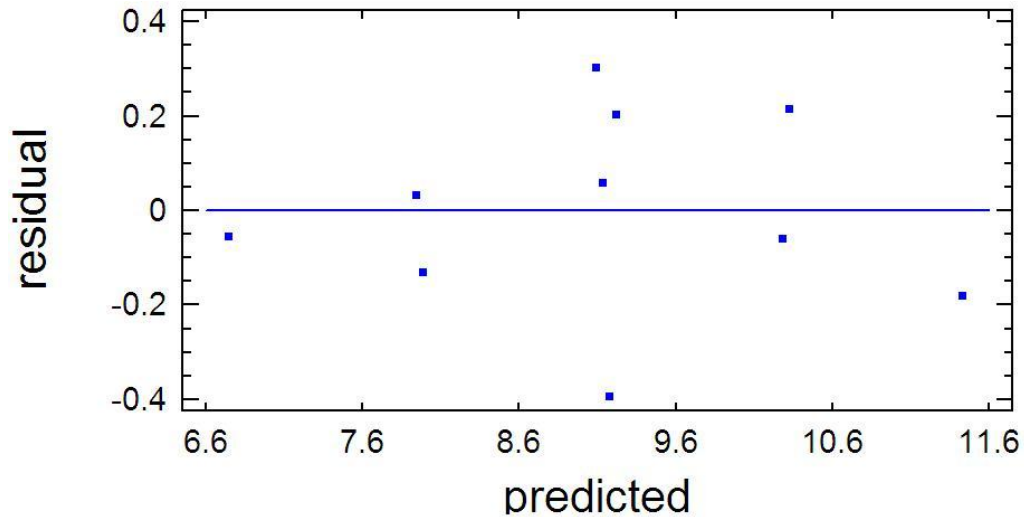


Gráfico 17. Gráfico de residuales para velocidad de flujo dinámico

### Anexo 7.7.3 Densidad aparente y densidad compactada

- **Resumen de análisis estadístico para densidad aparente**

Modelo completo estimado CUADRÁTICA

Origen	Suma de Cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-P
Media	4.07623	1	4.07623	3.1355	
Lineal	0.0265977	2	0.0132538	10.32	0.0000
Cuadrática	0.00026203	3	0.00008734	0.81	0.0236
Cúbica especial	0.000007225	1	0.000007225		0.4335
Error	0.000026638	3	0.00000879		
Total	4.10303	10			

Resultado de los modelos completos

Modelo	SE	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> ajustada
Lineal	0.00650157	98.90	98.58
Cuadrática	0.00290961	99.87	99.72
Cúbica especial	0.00297984	99.90	99.70

ANOVA para densidad aparente

Análisis de varianza					
Origen	Suma de Cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-P
Modelo cuadrático	0.0267696	5	0.00535394	632.29	0.000
Total del error	0.0000338703	4	0.000008467		
Total	0.0268036	9			

$R^2 = 99.8736\%$

$R^2$  (ajustada) = 96.7151%

Error estándar = 0.00290991

Error de la media = 0.00146812

Ecuación del modelo lineal ajustado

$$\text{DENSIDAD APARENTE} = 0.563587 \cdot \text{AVICEL 200} + 0.594706 \cdot \text{PARTECK 400} + 0.747746 \cdot \text{LACTOSA SD} + 0.0679978 \cdot \text{AVICEL 200} \cdot \text{PARTECK 400} - 0.0225434 \cdot \text{AVICEL 200} \cdot \text{LACTOSA SD} + 0.00538686 \cdot \text{PARTECK 400} \cdot \text{LACTOSA SD}$$

Ajuste de los resultados del modelo cuadrático

Parámetro	Estimación	Error estándar	Estadístico T	Valor-P
A: Avicel <sup>®</sup> PH-200	0.563587	0.00280642		
B: Parateck SI <sup>®</sup> 400	0.594706	0.00280642		
C: Lactopress SD <sup>®</sup>	0.744446	0.00280642		
AB	0.0679978	0.0129344	5.25713	0.0063
AC	-0.0225434	0.0129344	-1.74291	0.1563
BC	0.00538686	0.0129344	0.416475	0.6984

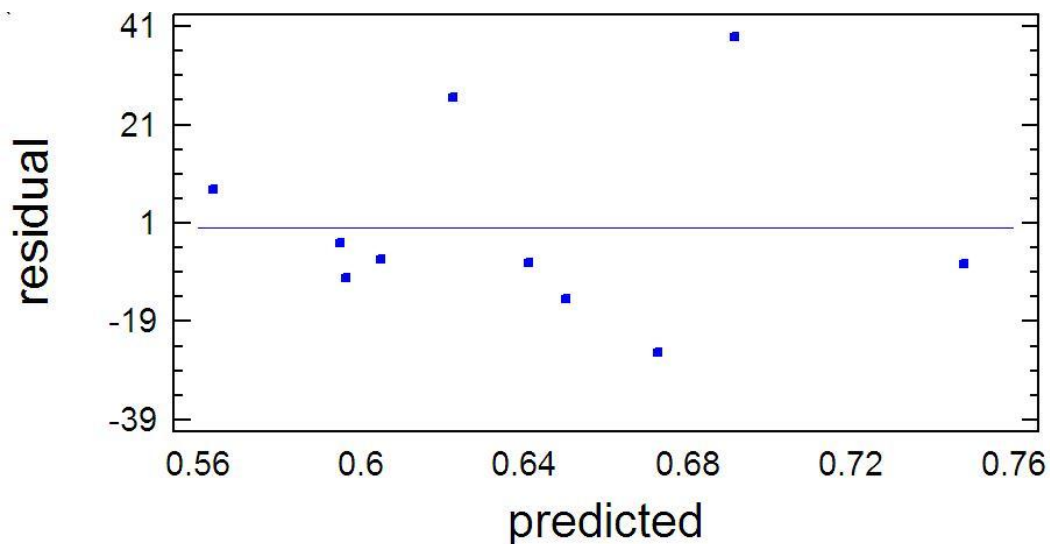


Gráfico 18. Gráfico de residuales para densidad aparente

• **Resumen de análisis estadístico para densidad compactada**

Modelo completo estimado

Origen	Suma de Cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-P
Media	4.77055	1	4.7705	146.07	
Lineal	0.026317	2	0.0131585	1.78	0.0000
Cuadrática	0.000360085	3	0.000120028	0.54	0.2908
Cúbica especial	0.0000414747	1	0.0000414747		0.5145
Error	0.000229011	3	0.000000879		
Total	4.7975	10			

Resultado de los modelos completos

Modelo	SE	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> ajustada
Lineal	0.00949113	97.66	96.99
Cuadrática	0.00822322	99.00	97.74
Cúbica especial	0.0087371	99.15	97.45

ANOVA para densidad compactada

Análisis de varianza					
Origen	Suma de Cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-P
Modelo lineal	0.026317	2	0.0131585	146.08	0.000
Total del error	0.000630551	7	0.000090078		
Total	0.0269476	9			

R<sup>2</sup>= 97.6601%

R<sup>2</sup> (ajustada)= 96.9915%

Error estándar= 0.00949098

Error de la media= 0.00677828

Ecuación del modelo lineal ajustado

COMPACTADA = 0.632837\*AVICEL 200 + 0.640486\*PARTECK 400 + 0.798752\*LACTOSA SD

Ajuste de los resultados del modelo lineal

Parámetro	Estimación	Error estándar	Estadístico T	Valor-P
A: Avicel <sup>®</sup> PH-200	0.632837	0.00700306		
B: Parteck SI <sup>®</sup> 400	0.640486	0.00700306		
C: Lactopress SD <sup>®</sup>	0.798752	0.00700306		



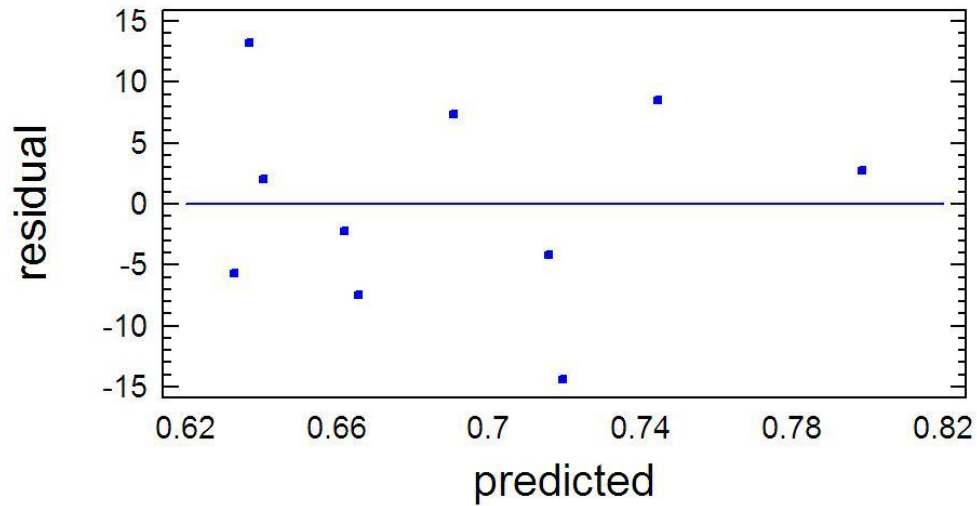


Gráfico 19. Gráfico de residuales para densidad compactada

#### Anexo 7.7.4 Compresibilidad e Índice de Hausner

Tabla 20 Tipo de fluidez de los diez sistemas empleando la clasificación del índice de Hausner y % de compresibilidad

Mezcla	Índice de Hausner	Fluidez	% C
1	1.05	Excelente	4.98
2	1.11	Excelente	10.00
3	1.09	Excelente	8.27
4	1.07	Excelente	6.79
5	1.08	Excelente	7.48
6	1.09	Excelente	8.85
7	1.05	Excelente	5.01
8	1.08	Excelente	7.677
9	1.09	Excelente	8.42
10	1.09	Excelente	8.42

**Anexo 7.8.4. Ecuación de Kawakita** <sup>4, 11</sup>

Un método prometedor que evalúa la mecánica de compresión de los gránulos consiste en calcular la fuerza de cizallamiento durante la compresión a partir de la ecuación de Kawakita.

Esta ecuación parte del supuesto de que el sistema se encuentra en equilibrio durante todas las etapas de la compresión de un polvo en un espacio cerrado, por lo que, el producto de un término de presión por un término de volumen será constante.

La ecuación tiene la siguiente forma lineal:

$$\frac{N}{C} = \frac{1}{ab} + \frac{N}{a} \quad \text{Ecuación 15}$$

Donde  $N$  es el número de asentamientos,  $C$  es el grado de reducción de volumen, finalmente  $a$  y  $b$  son constantes. El grado de reducción del volumen se refiere a la altura inicial de la columna de polvo ( $h_o$ ) en relación con la altura de la columna de polvo (compactada) con el número de asentamientos ( $h_p$ ).

$$C = \frac{h_o - h_p}{h_o} \quad \text{Ecuación 16}$$

La ecuación se ha aplicado a polvos de partículas sólidas pero se ha sugerido que el parámetro de compresión  $1/b$  corresponda a la fuerza de los gránulos referida a la fuerza de compresión. Por lo tanto, el procedimiento representa una forma posible de identificar las propiedades mecánicas de los gránulos a partir de un experimento de compresión.

- Para gráficos por ecuación de Kawakita

Mezcla 1			
No. de golpes	volumen (mL)	$C = \frac{h_o - h_p}{h_o}$	$\left(\frac{N}{C}\right)$
0	93.67	0.00	0.00
5	91.33	0.02	200.71
10	91.00	0.03	351.25
20	90.67	0.03	624.44
30	90.33	0.04	843.00
50	90.00	0.04	1277.27
100	90.00	0.04	2554.55
200	89.33	0.05	4323.08
300	89.33	0.05	6484.62
500	89.00	0.05	10035.71
1000	89.00	0.05	20071.43

Mezcla 2			
No. de golpes	volumen (mL)	$C = \frac{h_o - h_p}{h_o}$	$\left(\frac{N}{C}\right)$
0	93.33	0.00	0.00
5	88.67	0.05	95.00
10	87.67	0.06	164.71
20	86.67	0.07	280.00
30	86.67	0.07	420.00
50	85.67	0.08	608.70
100	85.33	0.09	1166.67
200	84.67	0.09	2153.85
300	84.33	0.10	3111.11
500	84.00	0.10	5000.00
1000	84.00	0.10	10000.00

Mezcla 3			
No. de golpes	volumen (mL)	$C = \frac{h_o - h_p}{h_o}$	$\left(\frac{N}{C}\right)$
0	92.67	0.00	0.00
5	90.00	0.03	173.75
10	88.67	0.04	231.67
20	88.00	0.05	397.14
30	88.00	0.05	595.71
50	87.00	0.06	817.65
100	86.67	0.06	1544.44
200	86.00	0.07	2780.00
300	85.33	0.08	3790.91
500	85.00	0.08	6043.48
1000	85.00	0.08	12086.96

Mezcla 4			
No. de golpes	volumen (mL)	$C = \frac{h_o - h_p}{h_o}$	$\left(\frac{N}{C}\right)$
0	92.67	0.00	0.00
5	92.00	0.01	695.00
10	89.33	0.04	278.00
20	88.33	0.05	427.69
30	87.67	0.05	556.00
50	87.33	0.06	868.75
100	87.33	0.06	1737.50
200	87.00	0.06	3270.59
300	87.00	0.06	4905.88
500	86.67	0.06	7722.22
1000	86.33	0.07	14631.58

Mezcla 5			
No. de golpes	volumen (mL)	$C = \frac{h_o - h_p}{h_o}$	$\left(\frac{N}{C}\right)$
0	93.33	0.00	0.00
5	91.33	0.02	233.33
10	91.00	0.02	400.00
20	90.33	0.03	622.22
30	90.00	0.04	840.00
50	89.67	0.04	1272.73
100	89.67	0.04	2545.45
200	88.67	0.05	4000.00
300	88.33	0.05	5600.00
500	87.67	0.06	8235.29
1000	86.33	0.08	13333.33

Mezcla 6			
No. de golpes	volumen (mL)	$C = \frac{h_o - h_p}{h_o}$	$\left(\frac{N}{C}\right)$
0	90.33	0.00	0.00
5	87.33	0.03	4516.67
10	85.67	0.05	2903.57
20	85.00	0.06	2540.63
30	85.00	0.06	2540.63
50	84.00	0.07	2139.47
100	83.67	0.07	2032.50
200	83.33	0.08	1935.71
300	83.33	0.08	1935.71
500	82.67	0.08	1767.39
1000	82.33	0.09	1693.75

Mezcla 7			
No. de golpes	volumen (mL)	$C = \frac{h_o - h_p}{h_o}$	$\left(\frac{N}{C}\right)$
0	91.33	0.00	0.00
5	89.00	0.03	195.71
10	88.67	0.03	342.50
20	88.00	0.04	548.00
30	87.33	0.04	685.00
50	87.33	0.04	1141.67
100	87.00	0.05	2107.69
200	86.67	0.05	3914.29
300	86.33	0.05	5480.00
500	86.00	0.06	8562.50
1000	86.00	0.06	17125.00

Mezcla 8			
No. de golpes	volumen (mL)	$C = \frac{h_o - h_p}{h_o}$	$\left(\frac{N}{C}\right)$
0	91.33	0.00	0.00
5	88.00	0.04	137.00
10	87.33	0.04	228.33
20	86.33	0.05	365.33
30	85.67	0.06	483.53
50	85.67	0.06	805.88
100	85.00	0.07	1442.11
200	85.00	0.07	2884.21
300	84.67	0.07	4110.00
500	84.33	0.08	6523.81
1000	84.33	0.08	13047.62

Mezcla 9			
No. de golpes	volumen (mL)	$C = \frac{h_o - h_p}{h_o}$	$\left(\frac{N}{C}\right)$
0	95.00	0.00	0.00
5	91.67	0.04	142.50
10	91.00	0.04	237.50
20	90.33	0.05	407.14
30	89.67	0.06	534.38
50	89.33	0.06	838.24
100	88.67	0.07	1500.00
200	88.00	0.07	2714.29
300	87.67	0.08	3886.36
500	87.00	0.08	5937.50
1000	87.00	0.08	11875.00

Mezcla 10			
No. de golpes	volumen (mL)	$C = \frac{h_o - h_p}{h_o}$	$\left(\frac{N}{C}\right)$
0	95.00	0.00	0.00
5	91.00	0.04	118.75
10	90.67	0.05	219.23077
20	90.00	0.05	380
30	89.33	0.06	502.94118
50	89.33	0.06	838.23529
100	88.33	0.07	1425
200	88.33	0.07	2850
300	87.83	0.08	3976.7442
500	87.50	0.08	6333.3333
1000	87.00	0.08	11875

**Anexo 7.8 Evaluación farmacotécnica de los comprimidos obtenidos de la primera formulación**

**Anexo 7.8.1 Masa**

Análisis de varianza

<b>Análisis de varianza</b>					
<b>Origen</b>	<b>Suma de Cuadrados</b>	<b>Df</b>	<b>Promedio de los cuadrados</b>	<b>Valor-F</b>	<b>Valor-P</b>
<b>Entre grupos</b>	0.0014669	9	0.000160744	17.13	0.000
<b>Dentro de grupos</b>	0.001314	140	0.000009385		
<b>Total</b>	0.00276069	149			

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

<b>Mezcla</b>	<b>Contenido</b>	<b>Promedio</b>	<b>Grupos homogéneos</b>
4	15	0.65	X
8	15	0.650933	XX
10	15	0.650933	XX
9	15	0.651733	XX
7	15	0.65193	XX
1	15	0.652733	X
5	15	0.653067	XX
6	15	0.655133	X
3	15	0.657553	X
2	15	0.660267	X

**Anexo 7.8.2 Espesor**

Análisis de varianza

<b>Análisis de varianza</b>					
<b>Origen</b>	<b>Suma de Cuadrados</b>	<b>Df</b>	<b>Promedio de los cuadrados</b>	<b>Valor-F</b>	<b>Valor-P</b>
<b>Entre grupos</b>	0.349867	9	0.0388741	82.29	0.000
<b>Dentro de grupos</b>	0.0661333	1400	0.000472381		
<b>Total</b>	0.416	149			

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

Mezcla	Contenido	Promedio	Grupos homogéneos
1	15	3.59467	X
3	15	3.60267	X
8	15	3.60267	X
4	15	3.60267	X
7	15	3.60267	XX
9	15	3.608	XX
5	15	3.62133	X
2	15	3.692	X
10	15	3.69333	X
6	15	3.736	X

**Anexo 7.8.3 Resistencia a la ruptura**

- **Resumen de análisis estadístico para el perfil de resistencia a la ruptura**

Modelo completo estimado

Origen	Suma de Cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-P
<b>Media</b>	3292.52	1	3292.52		
<b>Lineal</b>	44.5362	2	22.2681	31.13	0.0003
<b>Cuadrática</b>	3.09886	3	1.03295	2.17	0.2348
<b>Cúbica especial</b>	0.00057664	1	0.00057664	0.00	0.9779
<b>Error</b>	1.90766	3	0.635888		
<b>Total</b>	3342.06	10			

Resultado de los modelos completos

Modelo	SE	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> ajustada
<b>Lineal</b>	0.845754	89.89	87.01
<b>Cuadrática</b>	0.690606	96.15	91.33
<b>Cúbica especial</b>	0.797426	96.15	88.45

ANOVA para perfil de resistencia a la ruptura

Análisis de varianza					
Origen	Suma de Cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-P
<b>Modelo lineal</b>	44.5362	2	22.2681	31.13	0.0003
<b>Total del error</b>	5.00703	7	0.71529		
<b>Total</b>	49.5433	9			

R<sup>2</sup> = 89.8936%

R<sup>2</sup> (ajustada) = 87.0061%

Error estándar = 0.845748

Error de la media = 0.60426

Ecuación del modelo lineal ajustado

$$\text{DUREZA} = 20.6853 \cdot \text{AVICEL 200} + 20.0387 \cdot \text{PARTECK 400} + 13.712 \cdot \text{LACTOSA SD}$$

Ajuste de los resultados del modelo lineal

Parámetro	Estimación	Error estándar	Estadístico T	Valor-P
A: Avicel <sup>®</sup> PH-200	20.6853	0.624048		
B: Parteck SI <sup>®</sup> 400	20.0387	0.624048		
C: Lactopress SD <sup>®</sup>	13.712	0.624048		

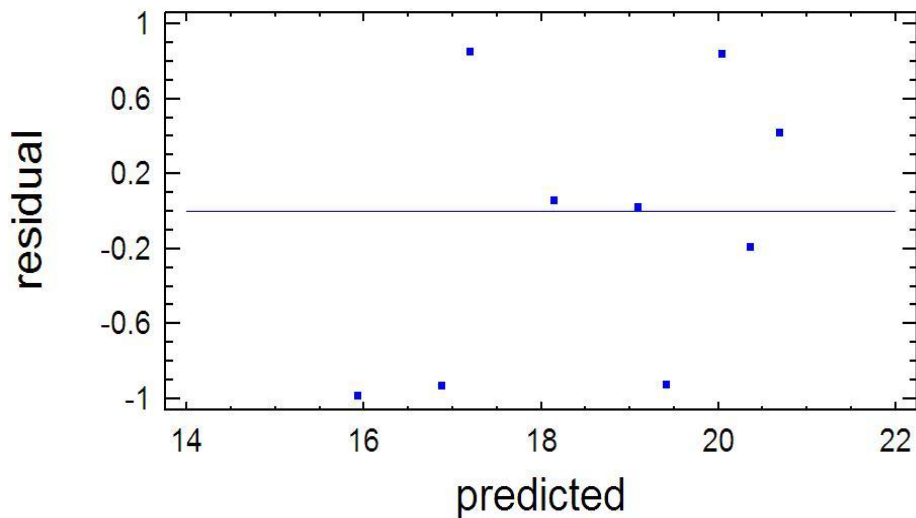


Gráfico 20. Gráfico de residuales para perfil de resistencia a la ruptura

#### Anexo 7.8.4 Friabilidad

- Resumen de análisis estadístico para friabilidad

Modelo completo estimado

Origen	Suma de Cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-P
Media	4.87204	1	4.87204		
Lineal	0.634745	2	0.317372	12.33	0.0051
Cuadrática	0.127461	3	0.042487	3.22	0.1440
Cúbica especial	0.00151684	1	0.0051684	0.09	0.7851
Error	0.0512373	3			
Total	5.687	10			

Resultado de los modelos completos

Modelo	SE	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> ajustada
Lineal	0.160453	77.89	71.57
Cuadrática	0.114841	93.57	85.44
Cúbica especial	0.130687	93.71	81.14



ANOVA para perfil de friabilidad

Análisis de varianza					
Origen	Suma de Cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-P
Modelo lineal	0.634745	3	0.317373	12.33	0.0051
Total del error	0.180215	7	0.025745		
Total	0.81496	9			

$R^2 = 77.8866\%$

$R^2$  (ajustada)= 71.5685%

Error estándar= 0.160452

Error de la media= 0.122777

Ecuación del modelo lineal ajustado

$$\text{FRIABILIDAD} = 0.185778 \cdot \text{AVICEL 200} + 0.832445 \cdot \text{PARTECK 400} + 1.07578 \cdot \text{LACTOSA SD}$$

Ajuste de los resultados del modelo lineal

Parámetro	Estimación	Error estándar	Estadístico T	Valor-P
A: Avicel <sup>®</sup> PH-200	0.185778	0.118392		
B: Parteck SI <sup>®</sup> 400	0.832445	0.118392		
C: Lactopress SD <sup>®</sup>	1.07578	0.118392		

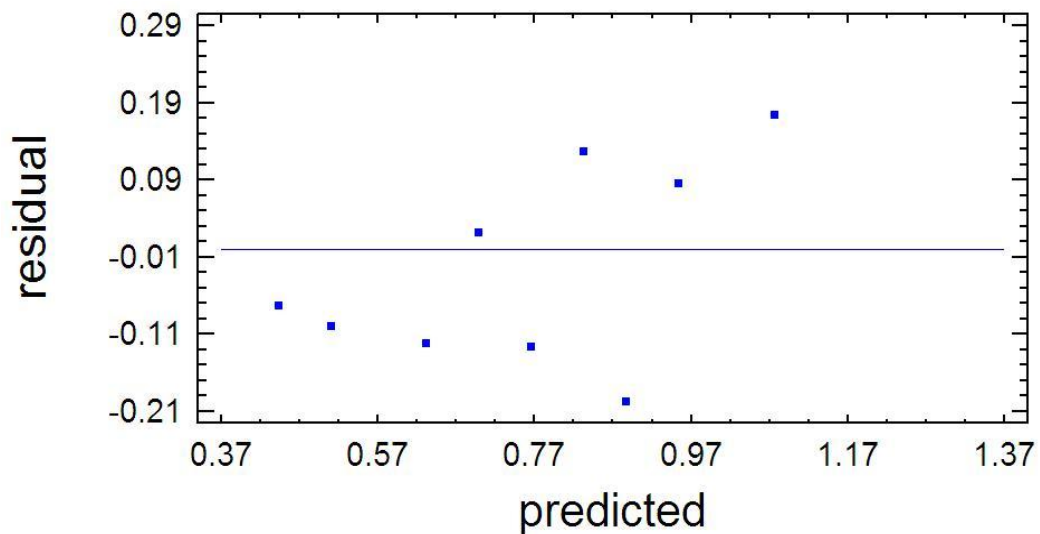


Gráfico 21. Gráfico de residuales para friabilidad

**Anexo 7.8.5 Tiempo de desintegración**

• **Resumen de análisis estadístico para tiempo de desintegración**

Modelo completo estimado

Origen	Suma de Cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-P
<b>Media</b>	3922.3	1	3922.3		
<b>Lineal</b>	1039.33	2	519.66	30.86	0.0003
<b>Cuadrática</b>	28.9998	3	9.6666	0.43	0.7400
<b>Cúbica especial</b>	22.4776	1	22.4776	1.02	0.3879
<b>Error</b>	66.4162	3	22.1387		
<b>Total</b>	5079.53	10			

Resultado de los modelos completos

Modelo	SE	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> ajustada
<b>Lineal</b>	4.10389	89.81	86.90
<b>Cuadrática</b>	4.71417	92.32	82.72
<b>Cúbica especial</b>	4.70518	94.26	82.78

ANOVA para perfil del tiempo de desintegración

Análisis de varianza					
Origen	Suma de Cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-P
<b>Modelo lineal</b>	1039.33	2	519.666	30.86	0.0003
<b>Total del error</b>	117.894	7	16.8419		
<b>Total</b>	1157.23	9			

R<sup>2</sup> = 89.8124%

R<sup>2</sup> (ajustada) = 86.9016%

Error estándar = 4.10389

Error de la media = 2.8367

Ecuación del modelo lineal ajustado

TIEMPO DE DESINTEGRACION = - 1.65287\*AVICEL 200 + 31.5921\*PARTECK 400 + 29.4751\*LACTOSA SD

Ajuste de los resultados del modelo lineal

Parámetro	Estimación	Error estándar	Estadístico T	Valor-P
A: Avicel <sup>®</sup> PH-200	-1.65287	3.02812		
B: Parteck SI <sup>®</sup> 400	31.5921	3.02812		
C: Lactopress SD <sup>®</sup>	29.4751	3.02812		

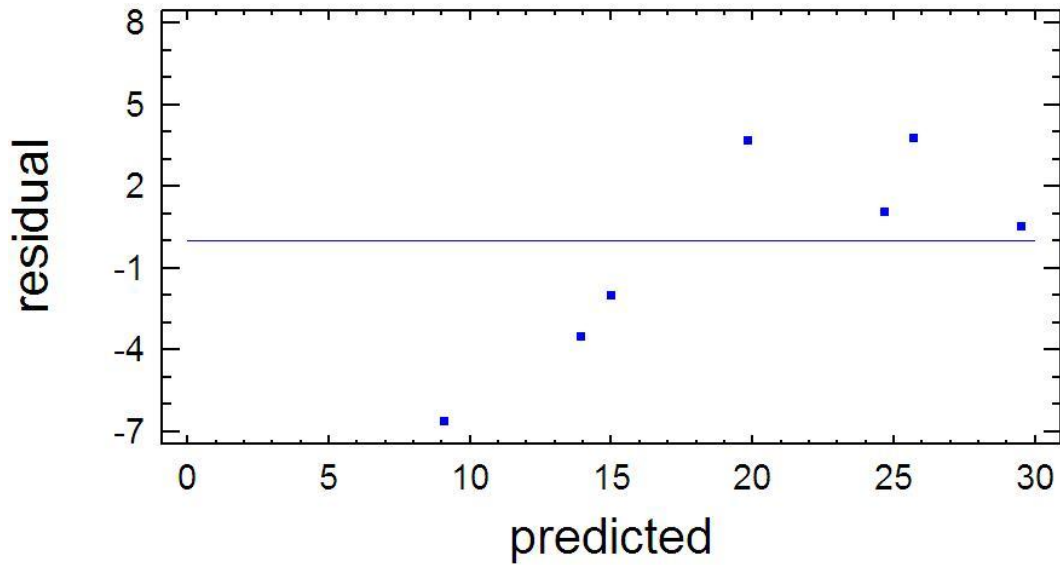


Gráfico 22. Gráfico de residuales para tiempo de desintegración

**Anexo 7.9 Evaluación Farmacotécnica de los comprimidos obtenidos de la segunda formulación**

**Anexo 7.9.1 Masa**

Análisis de varianza

Análisis de varianza					
Origen	Suma de Cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-P
Entre grupos	0.000511124	6	0.00008518	2.20	0.0496
Dentro de grupos	0.0038053	98			
Total	0.00431166	104			

**Prueba múltiple de rango para espesor de los segundos comprimidos. Método: 95% LSD**

Mezcla	Contenido	Promedio	Grupos homogéneos
4	15	0.6464	X
5	15	0.647333	XX
3	15	0.647533	XX
6	15	0.6482	XX
1	15	0.649467	XXX
7	15	0.651667	XX
2	15	0.6528	X

**Anexo 7.9.2 Espesor**

Análisis de varianza

Análisis de varianza					
Origen	Suma de Cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-P
Entre grupos	0.0502324	6	0.00837206	3.03	0.0092
Dentro de grupos	0.270773	98	0.00276299		
Total	0.321006	104			

**Prueba múltiple de rango para espesor de los segundos comprimidos.  
Método: 95% LSD**

Mezcla	Contenido	Promedio	Grupos homogéneos
4	15	3.64667	X
6	15	3.66267	XX
3	15	3.692	XX
2	15	3.69733	XX
1	15	3.7	XX
7	15	3.70133	X
5	15	3.712	X

**Anexo 7.9.3 Resistencia a la ruptura**

Análisis de varianza

Análisis de varianza					
Origen	Suma de Cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-P
Entre grupos	93.0105	6	15.55017	17.39	0.0000
Dentro de grupos	87.372	98	0.891551		
Total	180.382	104			

**Prueba múltiple de rango para dureza de los segundos comprimidos.  
Método: 95% LSD**

Mezcla	Contenido	Promedio	Grupos homogéneos
4	15	12.5333	X
5	15	12.66	X
3	15	13.02	X
1	15	13.06	X
2	15	13.9933	X
6	15	14.1067	X
7	15	15.38	X

---

---

## **CAPÍTULO VIII**

# **BIBLIOGRAFÍA**

1. Agyralides Gregorios, Dallas Paraskevas y Rekkas Dimitiros. Development and in Vitro evaluation of furosemide transdermal formulations using experimental design techniques. *International Journal of Pharmaceutics* 281 (2004). Pp. 35-43
2. Alpízar Ramos, Ma. Del Socorro y Hernández Baltazar, Efrén. *Formas Farmacéuticas Sólidas*. Facultad de Química, UNAM y Facultad de Farmacia, UAEM, México (2004). Pp. 41-47
3. Aulton, Michael. *Farmacia. La ciencia del diseño de formas farmacéuticas*. 2ª Edición, Editorial Elsevier, España (2004). Pp.398, 404-405, 410
4. Bagda, Michael. Tablet Compression: MACHINE theory, Desing, and process Troubleshooting. En Swarbrik James and Boylan C. James. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Marcel Dekker. 2ª Edición. Vol 3 EUA (2002). Pp. 2669-2671
5. Bolhuis, Gerard y Chowhan, Zak. *Materials for Direct Compression, Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, Vol-7, Marcel Dekker, USA (1996). Pp. 419-499
6. Carrasco Candia, Emperatriz Claudia. Optimización de una formulación con tres diluentes-aglutinantes (Prosolv HD900, Emdex, y Emcompress) para compresión directa aplicando un diseño simplex centroide. Tesis de licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM (2005). Pp. 12-13, 16, 19-20, 23-26
7. Chopra Shruti, Motwani Sanjay, Iqbal Zeenat, Talegaonkar Sushma, Ahmad Farhan y Khar Roop. Optimisation of polyherbal gels for vaginal drug delivery by Box-Behnken statistical design. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 67 (2007). Pp. 120–131
8. Chopra Shruti, Patil Gayathri y Motwani Sanjay. Release modulating hydrophilic matrix systems of losartan potassium: Optimization of formulation using statistical experimental design. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 66 (2007). Pp. 73–80
9. Chowhan, Zak. Tablet Ingredients FMC. ([www.fmcbiopolymer.com](http://www.fmcbiopolymer.com))

- 
- 
10. Därr, Alfred. Tecnología Farmacéutica. Editorial Acribia, Espana (1981). Pp. 292-293, 295
  11. Denny, P. J. Compaction equations: a comparison of the Heckel and Kawakita equations, *Power Technology*. Vol 127 (2002). Pp. 168-172
  12. Farmacopea de los Estados Unidos de América. Formulario Nacional, USP 30, NF 27. Vol. 1. Edición Anual (2007). Pp. 264-265, 302-303, 342-343, 389-390, 693-695, 708-710, 742
  13. Führer, Claus. Interparticulate Attraction Mechanisms. *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, Vol-7, Marcel Dekker, USA (1996). Pp. 7-10
  14. Furlanetto, Sandra y colaboradores. Study of formulation variables influencing the drug release rate from matrix tablets by experimental design. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 62 (2006). Pp. 77-84
  15. Gohel, M. C., A review of Co-processed directly compressible excipients, *J. Pharm Pharmaceut Sci* (2005) 8. Pp. 76-93
  16. Hawley Diccionario de Química y productos químicos. Ediciones Omega. 9ª edición (1993) Barcelona
  17. Howard, S., Flow Properties of Solids, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* 2ª edición. Editorial. Marcel Dekker, Inc. Vol. 2 edited by Swarbrick and Boylan (2002). Pp. 1270-1274
  18. Huang, Yaw-Bin y colaboradores. Once-daily propranolol extended-release tablet dosage form: formulation design and in vitro/in vivo investigation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 58 (2004) 607–613
  19. IPEC. Europe News, IPEC, International Pharmaceutical Excipients Council (2004). Pp. 1-8
  20. Jivraj, M., Martini, L. G. And Thomson, C. M., An Overview of the Different Excipients Useful for the Direct Compression of Tablets, *PSTT*. (2000) 3. Pp. 58-63

- 
- 
21. Jumaa, Muhannad y colaboradores. Mixture experiments with the oil phase of parenteral emulsions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 46 (1998) 161–167
  22. Marshal, Keith. Compression/Compaction FMC. ([www.fmcbiopolymer.com](http://www.fmcbiopolymer.com))
  23. Montgomery Douglas C. Diseño y análisis de experimentos. 2ª Edición Editorial Limusa Wiley. (2002). Pp. 1, 472- 483
  24. Mura, P y colaboradores. Optimization of glibenclamide tablet composition through the combined use of differential scanning calorimetry and D-optimal mixture experimental design. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 37 (2005). Pp 65–71
  25. Narendra, Srinath y Prakash Rao. Development of three layered bucal compact containing metoprolol tartrate by statistical optimization technique. *International Journal of Pharmaceutics* 304 (2005). Pp. 102-113
  26. Norman, Anthony. Tablet Formulation”. En Swarbrik James and Boylan C. James. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Marcel Dekker. 2ª Edición. Vol. 3 EUA. (2002). Pp. 2713-2715, 2723
  27. Paromen, Petteri e Ilkka, Jukka. Porosity-Pressure Functions. *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, Vol-7, Marcel Dekker, USA (1996). Pp. 55-57
  28. Patel, Dasharath y colaboradores. Gastroretentive Drug Delivery System of Carbamazepine: Formulation Optimization Using Simplex Lattice Design: A Technical Note. *AAPS PharmSciTech* (2007); 8 (1) Article 11. Pp E1-E4
  29. Petrovic A. y colaboradores. Mixture design evaluation of drug release from matrix tablets containing carbomer and HPMC. doi: 10.1016/j.jconrel.(2006).09.073
  30. Pharmaceutical Excipients. *Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association*, 2004
  31. Reier, George. Avicel PH Microcrystalline Cellulose. ([www.fmcbiopolymer.com](http://www.fmcbiopolymer.com))



32. Rudnic, Edward y Schwartz, Joseph. En Remington Farmacia. Tomo I, 20<sup>a</sup>. Edición, Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires (2003). Pp. 996-1003, 1012-1015
33. Schmidt., Secondary Electron Microscopy in Pharmaceutical Technology, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology 2da ed. Ed. Marcel Dekker, Inc. (2002) Vol. 3: 2401-2405, edited by Swarbrick and Boylan.
34. Shangraw, R. Compressed Tablets by Direct Compression Granulation Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol-1, Marcel Dekker, USA, 2<sup>a</sup> Edición (1989). Pp. 195-246
35. Sheikhzadeh, Murad y Rohani. Response surface analysis of solution-mediated polymorphic transformation of buspirone hydrochloride. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis xxx (2007). Pp 1–4
36. Silverstein, I. Excipient GMP Quality Standards One is Enough, Pharm. Technol., (2002) 25.Pp. 46-52
37. Taha, Hamdy. Investigación de operaciones. 7<sup>a</sup> Edición. Editorial Pearson educación. México (2004). Pp.71-113
38. Wang, Xiaoyan y colaboradores Preparation and Evaluation of High Drug Content Particles en Drug Development and Industrial Pharmacy. (2003) Vol. 29, No. 10, pp. 1109–1118
39. Zelhofer, Mark y Larry, Augsbeurger. Tablet Formulation”. En Swarbrik James and Boylan C. James. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Marcel Dekker. 2<sup>a</sup> Edición. Vol. 3 EUA (2002). Pp. 2701-2702, 2706