



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**“EFECTO DEL TIPO DE AGLUTINANTE (PVP K-30 O HPC) Y  
DEL ANTIADHERENTE ( $\text{SiO}_2$ ) SOBRE EL PEGADO DE  
IBUPROFENO DURANTE LA COMPRESIÓN DE  
GRANULADOS FABRICADOS MEDIANTE VÍA HÚMEDA”**

**TESIS**

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

**PRESENTA**

**ERNESTO OLGUÍN SOTO**



**MÉXICO, CD. MX.**

**2018**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

## **JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE: Profesor: ENRIQUE AMADOR GONZÁLEZ**

**VOCAL: Profesor: VERÓNICA ZAMORA SALAZAR**

**SECRETARIO: Profesor: JORGE ESTEBAN MIRANDA CALDERÓN**

**1er. SUPLENTE: Profesor: ANDREA SAORI MAJLUF TREJO**

**2° SUPLENTE: Profesor: NORMA ANGÉLICA VILLANUEVA MARTÍNEZ**

## **SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA, EDIFICIO "A", FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM**

**ASESOR DEL TEMA: M. en C. Enrique Amador González**

**SUSTENTANTE: Ernesto Olguín Soto**

## Índice

1. Objetivos .....	6
1.1. Objetivo general .....	6
1.2. Objetivos particulares .....	6
2. Introducción .....	7
3. Antecedentes .....	9
3.1. Fármacos y medicamentos .....	9
3.2. Vía de administración oral .....	10
3.3. Tabletas.....	10
3.3.1. Ventajas y desventajas .....	11
3.3.2. Componentes.....	12
3.3.2.1. Diluentes .....	12
3.3.2.2. Desintegrantes .....	14
3.3.2.3. Aglutinantes.....	16
3.3.2.4. Lubricantes, antiadherentes y deslizantes.....	16
3.3.2.5. Adsorbentes .....	19
3.3.2.6. Saborizantes .....	19
3.3.2.7. Colorantes .....	19
3.3.3. Procesos de manufactura. ....	19
3.3.3.1. Compresión directa (DC).....	20
3.3.3.2. Granulación vía seca (DG).....	21
3.3.3.3. Granulación vía húmeda (WG).....	22
3.3.4. Defectos en la manufactura. ....	25
3.3.4.1. “Capping”.....	26
3.3.4.2. Laminación o “Lamination” .....	27
3.3.4.3. Fracturas, Grietas o “Cracking” .....	27
3.3.4.4. Astillado o “Chipping” .....	28
3.3.4.5. Pegado o “Sticking” .....	29
3.3.4.6. Picado o “Picking” .....	31
3.4. Materias primas.....	32
3.4.1. Ibuprofeno.....	32
3.4.2. Celulosa microcristalina .....	34
3.4.2.1. Avicel® .....	35
3.4.3. Lactosa monohidratada .....	36

3.4.3.1.	GranuLac® y FlowLac® .....	37
3.4.4.	Polivinilpirrolidona, Povidona o PVP .....	38
3.4.4.1.	Kollidon® .....	40
3.4.5.	Hidroxipropilcelulosa o HPC .....	41
3.4.5.1.	Klucel™ .....	42
3.4.6.	Croscarmelosa sódica, Carboximetilcelulosa sódica entrecruzada .....	43
3.4.6.1.	Ac-Di-Sol® .....	44
3.4.7.	Dióxido de silicio coloidal o Sílica coloidal .....	45
3.4.7.1.	HDK® .....	45
3.4.8.	Estearato de magnesio .....	46
3.4.9.	Talco .....	47
3.4.9.1.	Possalc® .....	48
4.	Procedimiento experimental.....	49
4.1.	Materias primas.....	49
4.2.	Material de laboratorio.....	50
4.3.	Equipos de laboratorio.....	50
4.4.	Instrumentos de laboratorio.....	51
4.5.	Diseño experimental.....	51
4.6.	Procedimiento.....	52
4.7.	Formulas maestras.....	55
5.	Resultados y discusión .....	59
5.1.	Peso promedio y resistencia a la ruptura (dureza) promedio de las tabletas de ibuprofeno.....	59
5.2.	Relación de la resistencia a la ruptura en función de la masa de las tabletas.....	65
5.3.	Efecto del método de fabricación .....	66
5.4.	Efecto de la concentración del principio activo.....	70
5.5.	Efecto del tipo de Aglutinante, la cantidad de Antiadherente y la fuerza de compresión.....	72
5.6.	Evaluación cualitativa de las tabletas de ibuprofeno fabricadas.....	79
5.7.	Evaluación cualitativa de los punzones al término del proceso de compresión. ....	81
6.	Conclusiones .....	85
7.	Bibliografía.....	86
8.	Anexo.....	91

8.1. Peso y resistencia a la ruptura (dureza) de las tabletas de ibuprofeno por cada experimento.....	91
8.2. Análisis estadístico de los pesos promedios y las durezas promedio para cada lote. ....	98
8.3. Gráficas del Peso promedio vs. Tiempo y de la Dureza promedio vs. El Tiempo para cada experimento. ....	100
8.4. Defectos cualitativos encontrados en las tabletas de ibuprofeno por cada Experimento. ....	101
8.5. Análisis del Diseño Experimental completo.....	103
8.6. Análisis del Diseño Experimental excluyendo interacciones. ....	104

## **1. Objetivos**

### **1.1. Objetivo general**

Plantear formulaciones de tabletas de ibuprofeno empleando los procesos de compresión directa y granulación vía húmeda para investigar el defecto de pegado (sticking) a los punzones de tabletas de ibuprofeno, analizando el efecto de la cantidad de principio activo, el tipo de aglutinante, la cantidad de agente antiadherente, la fuerza de compresión expresada en dureza de la tableta y el método de fabricación.

### **1.2. Objetivos particulares**

- Diseñar y desarrollar formulaciones con los métodos de compresión directa y de granulación vía húmeda para la fabricación de tabletas de 400 mg de masa total con 200 mg de principio activo, biconvexas y de 10 mm de diámetro.
- Determinar los excipientes apropiados para los diferentes procesos de fabricación.
- Establecer las condiciones del proceso de fabricación para reducir la variabilidad debida al proceso.

## 2. Introducción

La presente tesis de licenciatura se refiere al tema del defecto del pegado (sticking) de tabletas, que se puede definir como a la adherencia del material en polvo sobre la superficie de los punzones y matrices durante el proceso de fabricación de tabletas (Shubhajit, y otros, 2017).

La característica principal de este defecto es generalmente la formación de una película del material a comprimir en la punta del punzón después de sucesivas compactaciones y se puede visualizar inspeccionando las tabletas y punzones. Este problema de la adherencia de una formulación no suele ocurrir en las primeras etapas de la fabricación y a menudo se identifica durante el proceso (Shubhajit, y otros, 2017).

Para analizar esta problemática es necesario mencionar sus causas, una de ellas es debido a las características intrínsecas los ingredientes farmacéuticos activos (API) aunque también pueden influir los excipientes utilizados en la formulación. Actualmente, la literatura se ha centrado principalmente en la correlación de este defecto con diversos factores, tales como la temperatura, la humedad, la lubricación, el punto de fusión del API, la distribución del tamaño de partícula, el tipo y el grado del excipiente; y el acabado de la superficie de los punzones (Shubhajit, y otros, 2017).

La investigación de esta problemática en este proyecto se realizó por el interés de poder producir tabletas de Ibuprofeno de buena calidad ya que se ha visto que este API tiene escasa fluidez y pobre compactibilidad, así como una alta tendencia a pegarse a los punzones. Cabe destacar que el ibuprofeno es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), con propiedades analgésicas y antipiréticas (DrugBank, 2018) ampliamente utilizado, se administra principalmente por vía oral y sus formas farmacéuticas más comunes son tabletas y cápsulas (Al-Karawi, Lukášová, Sakmann, & Leopold, 2017) con dosis unitarias de 200 mg hasta 800 mg por unidad.

En el ámbito profesional, como industria farmacéutica, el interés se centró en poder evitar que haya cambios en las formulaciones ya que esto implica elevación de costos e inversión de tiempo (Shubhajit, y otros, 2017).



En este proyecto se realizaron tabletas con base en un diseño experimental  $2^3$  de granulados de ibuprofeno por granulación vía húmeda, donde los factores estudiados fueron, el tipo de aglutinante, la cantidad de antiadherente y la fuerza de compresión expresada en dureza de la tableta para estudiar el defecto de pegado a los punzones mediante la pérdida de la masa con respecto al tiempo de producción de las tabletas, ya que esto se asocia al pegado del polvo a los punzones.

Los resultados obtenidos muestran que el aumento de la cantidad del agente antiadherente hace que el pegado a los punzones sea menor mientras que el cambio del aglutinante PVP a HPC y el aumento en la fuerza de compresión provocará que el pegado a los punzones sea mayor.

A través de este estudio, con ayuda del análisis del diseño experimental, se logró encontrar que la formulación que presenta menor pegado a los punzones es aquella a que se aplicó una menor fuerza de compresión necesaria para producir tabletas con una resistencia a la ruptura de  $8 \pm 1.0$  kp y en su composición tuvo PVP como aglutinante, con 0.5 % de dióxido de silicio como agente antiadherente.

### **3. Antecedentes**

#### **3.1. Fármacos y medicamentos**

Un fármaco es definido como un agente destinado a usarse en el diagnóstico, mitigación, tratamiento, cura o prevención de enfermedades en humanos o en otros animales (Allen, Popovich, & Ansel, 2011).

De acuerdo con la Ley General de Salud (LGS) en el Artículo 221º se establece que un Fármaco es toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento (Secretaría de Salud, 2018).

Los fármacos son raramente administrados como sustancias químicas puras y casi siempre se administran como preparaciones formuladas llamadas formas farmacéuticas o medicamentos (Aulton & Taylor, 2013).

Para facilitar la administración de los fármacos, se necesita primero elegir la ruta de administración más adecuada (por ejemplo: oral, rectal, parenteral, tópica, etc.) y también dependiendo de las dosis recomendadas para las personas con respecto a su edad, peso y estado de salud o enfermedad. Posteriormente, se formulan y preparan las formas de dosificación, medicamentos o formas farmacéuticas apropiadas, tales como comprimidos/tabletas, cápsulas, soluciones, inyectables, supositorios, ungüentos, aerosoles, entre otros. Cada una de estas unidades de dosificación está diseñada para contener una cantidad específica del fármaco (Aulton & Taylor, 2013).

En México de acuerdo con la LGS, Art. 221º, se define medicamento como toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tengan efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas (Secretaría de Salud, 2018).

Además de los ingredientes farmacéuticos activos (API), una formulación farmacéutica contiene una serie de ingredientes no terapéuticos, aditivos o también llamados excipientes. Estos excipientes incluyen materiales tales como diluentes, lubricantes, aglutinantes, modificadores reológicos, disolventes, agentes de suspensión, antiadherentes, suspensiones de recubrimiento, desintegrantes, agentes estabilizantes, conservadores antimicrobianos, saborizantes, colorantes y/o edulcorantes (Allen, Popovich, & Ansel, 2011).

La vía oral es la vía de administración de fármacos más compatible con los pacientes y la más convencional. Los medicamentos como tabletas, cápsulas y polvos se pueden administrar por vía oral para lograr los efectos terapéuticos deseados (Darji, y otros, 2018).

### **3.2. Vía de administración oral**

La vía oral es la más frecuentemente utilizada para la administración de los medicamentos. Las formas farmacéuticas orales se destinan normalmente a efectos sistémicos resultantes de la absorción del fármaco a través de los diversos epitelios y mucosas del tracto gastrointestinal. Sin embargo, algunos fármacos están destinados a disolverse en la boca para una absorción rápida o para efecto local en el tracto, debido a una mala absorción o baja solubilidad acuosa. En comparación con otras vías, éste es el medio más simple, más conveniente y más seguro de administración. Algunas de las desventajas de la V.O. son: un inicio de acción relativamente lento, posibilidades de absorción irregular o destrucción de ciertos fármacos por las enzimas y/o secreciones del tracto gastrointestinal (Aulton & Taylor, 2013).

### **3.3. Tabletetas**

El término "Tableta" proviene del latín *Tabuletta*, que significa "tabla o plancha", el cual está asociado con la apariencia de la forma farmacéutica, es decir, las tabletetas son pequeñas muestras cilíndricas o discoidales. Mientras tanto, el término "Comprimido" proviene del latín *Compressi*, que significa "apretar hasta reducir el volumen", el cual se refiere al proceso de fabricación de las tabletetas porque es la compresión de un polvo o granulado en un espacio confinado (Aulton & Taylor, 2013).

Otra definición de tableta o comprimido es la compactación de un polvo/granulado que contiene al(los) fármaco(s), en el cual se define su forma y dimensiones mediante las características de los punzones y matrices utilizados en la compresión (Allen, Popovich, & Ansel, 2011).

En México, de acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), que una tableta o comprimido es una forma sólida que contiene el o los fármacos y aditivos, obtenida por compresión, de forma y de tamaño variable (Secretaría de Salud, 2014).

### **3.3.1. Ventajas y desventajas**

Las ventajas de las tabletas como forma farmacéutica son (Aulton & Taylor, 2013) (Jones, 2008):

- Son fáciles de usar y son una forma de dosificación elegante.
- Existen varios tipos de tabletas que ofrecen una amplia variedad de formas de liberación de fármacos y/o duraciones del efecto terapéutico.
- Pueden liberar al fármaco en un sitio particular del tracto gastrointestinal para reducir los efectos secundarios, promover la absorción en ese sitio y/o proporcionar un efecto local dependiendo de la formulación.
- En comparación con formas farmacéuticas líquidas, en las tabletas es más fácil enmascarar el sabor de los medicamentos.
- Son generalmente una forma de dosificación barata, porque pueden ser producidas en escala industrial con un costo relativamente bajo, con procedimientos de producción robustos y controlados, que proporcionan una preparación con calidad consistente.
- Pueden fabricarse fácilmente para mostrar la identificación del producto, ya sea exhibiendo unas marcas en la superficie, la forma o el color.
- La estabilidad química, física y microbiológica de las tabletas es superior a otras formas de dosificación en comparación con formas farmacéuticas líquidas.
- El proceso de fabricación permite una dosificación precisa del fármaco.

Sin embargo, las desventajas de las tabletas son (Aulton & Taylor, 2013) (Jones, 2008):

- Su fabricación requiere una serie de operaciones unitarias y por lo tanto hay un mayor nivel de pérdida de producto en cada etapa del proceso de fabricación.
- La absorción de agentes terapéuticos a partir de tabletas depende de factores fisiológicos.
- Las propiedades de compresión de ciertos agentes terapéuticos son pobres o pueden presentar problemas en su formulación y/o fabricación.
- La administración de tabletas es imposible para personas inconscientes.
- Existe dificultades en la administración a lactantes, niños y ancianos debido a dificultades en la deglución.
- Si el fármaco presenta baja solubilidad, bajo índice de absorción y/o inestabilidad en el tracto gastrointestinal, entonces el fármaco mostrará una baja biodisponibilidad.
- Algunos fármacos pueden causar efectos irritantes locales o dañar a la mucosa gastrointestinal.

### **3.3.2. Componentes**

#### **3.3.2.1. Diluentes**

Los diluentes son excipientes que carecen de actividad farmacológica, pero son necesarios en preparaciones farmacéuticas. Estos son principalmente utilizados para completar la masa requerida en la tableta cuando la dosis de fármaco en sí es inconveniente para producirlo, para facilitar la manipulación de la tableta durante la fabricación y para lograr una uniformidad del contenido. La proporción de diluyente puede variar de 5-80 % en una formulación (Nagpal, y otros, 2016).

Las características de los diluentes son las siguientes, deben existir en diferentes grados de tamaño de partícula, no promover el crecimiento microbiano, no afectar a la disolución del API y no interferir con la biodisponibilidad o actividad farmacológica del fármaco (Nagpal, y otros, 2016).

Los diluentes a menudo se añaden a la formulación de las tabletas para mejorar sus propiedades mecánicas; como permitir la compresión directa de fármacos, mejorar su cohesión, el flujo y para completar el peso de la tableta según la capacidad de la matriz (Nagpal, y otros, 2016), debido a que el diluyente otorga cohesión para formar la tableta, a este tipo de excipientes se les denomina como Diluentes-Aglutinantes.

Los diluentes son clasificados con base en su naturaleza química y solubilidad (Nagpal, y otros, 2016):

#### I. Naturaleza química

##### a. Sustancias orgánicas

Los carbohidratos o carbohidratos modificados son los mayores ejemplos de esta categoría. Por ejemplo: Lactosa, Almidón, Almidón pregelatinizado, Sacarosa, Manitol, Sorbitol, Celulosa en polvo y Celulosa microcristalina.

##### b. Sustancias Inorgánicas

Estos materiales también se utilizan comúnmente en las industrias farmacéuticas hoy en día. Por ejemplo: Fosfato dibásico de calcio anhidro, Fosfato dibásico o tribásico de calcio.

##### c. Materiales coprocesados

Un material coprocesado es una combinación de dos o más excipientes compéndiales o no compéndiales diseñados para modificarse físicamente sus propiedades de una manera que no se puede lograr mediante una mezcla simple y sin un cambio químico significativo (International Pharmaceutical Excipient Council, 2017). Estos son formados físicamente de tal manera que el producto no pierda su estabilidad y naturaleza química. Por ejemplo: Sugartab<sup>®</sup> (JRS Pharma), Cellactose<sup>®</sup> (Meggler Pharma), MicroceLac<sup>®</sup> (Meggler Pharma), StarLac<sup>®</sup> (Meggler Pharma), RetaLac<sup>®</sup> (Meggler Pharma).

#### II. Solubilidad

##### a. Insolubles en agua

Como ejemplo se tiene: Almidón, Celulosa en polvo, Celulosa microcristalina y Fosfato de calcio, etc.

##### b. Solubles en agua

Algunos ejemplos son: Lactosa, Sacarosa, Manitol, Sorbitol, etc.

### 3.3.2.2. Desintegrantes

Los agentes desintegrantes son sustancias habitualmente incluidas en las formulaciones de tabletas para ayudar en la desintegración de la masa compactada en partículas primarias para facilitar la disolución o liberación de los API cuando entran en contacto con un medio acuoso. Estos promueven a la penetración de la humedad y a la dispersión de la matriz de la tableta. Es decir, la principal función de los desintegrantes es oponerse a la eficacia del aglutinante de las tabletas y a las fuerzas físicas que actúan bajo compresión para estructurar el comprimido (Pahwa & Gupta, 2011).

Los materiales denominados "superdesintegrantes" se utilizan para mejorar los procesos de desintegración. Estos materiales son una versión mejorada de los excipientes superabsorbentes con propiedades de hinchamiento. Están físicamente dispersos dentro de la matriz y se expandirán cuando la forma farmacéutica se expone al medio acuoso (Pahwa & Gupta, 2011).

Generalmente, un superdesintegrante absorbe desde el 4 % hasta el 12 % de agua o medio acuoso (Mohanachandran, Sindhumol, & Kiran, 2011). Su mecanismo de acción es que la presión de hinchamiento debida a la entrada de agua y el hinchamiento isotrópico (que no cambia la forma) de las partículas del superdesintegrante crean zonas concentradas de estrés mecánico donde existirá un gradiente de fuerzas que provocarán toda la estructura se rompa (Pahwa & Gupta, 2011), el fenómeno se muestra en la Figura 1.

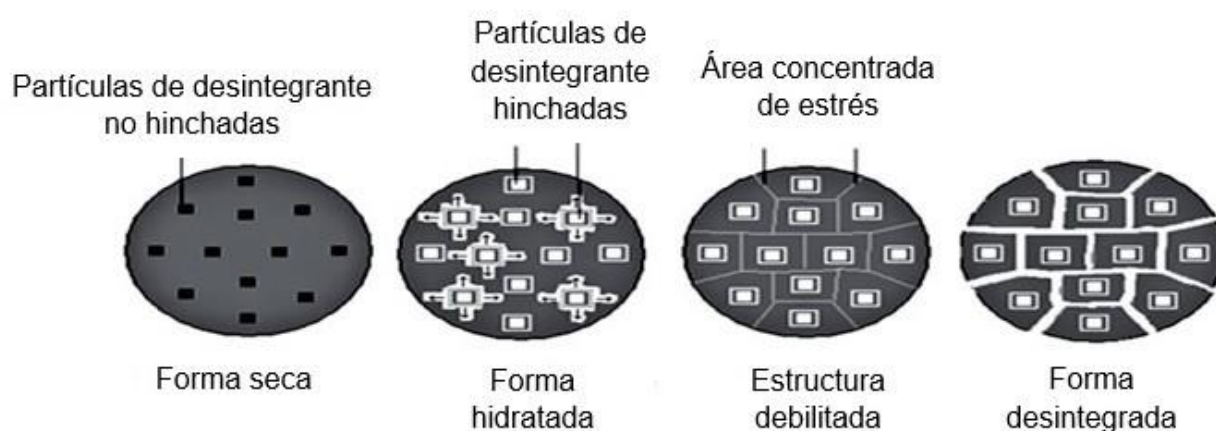


Figura 1: Mecanismo de desintegración de los agentes desintegrantes (Pahwa & Gupta, 2011).

Los desintegrantes y superdesintegrantes se utilizan generalmente a un nivel bajo en las formas farmacéuticas sólidas; entre 0.5-10 % en peso con respecto al peso total de la unidad de dosificación (Pahwa & Gupta, 2011), sin embargo, cada formulación, muestra una proporción óptima para cada desintegrante.

Existen tres métodos para incorporar los agentes desintegrantes dentro de las tabletas, los cuales son explicados a continuación (Pahwa & Gupta, 2011):

- Adición interna (Intragranular). En este método, el desintegrante se incorpora con otros polvos y posteriormente se humedece con la solución aglutinante y es así como se incorpora dentro de los gránulos.
- Adición externa (Extragranular). Consiste en mezclar el desintegrante y el granulado, previamente fabricado, antes de realizar la compresión.
- Adición parcialmente interna y externa. Con este método, parte del desintegrante se puede agregar intragranularmente y extragranularmente; esto da lugar a una desintegración inmediata del comprimido formando gránulos mientras que el desintegrante dentro de los gránulos produce las partículas de polvo iniciales.

A continuación, se enlistan ejemplos de desintegrantes con la proporción comúnmente usada (Pahwa & Gupta, 2011) (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009):

- Superdesintegrantes sintéticos: Polivinilpirrolidona entrecruzada (Crospovidona) (2-5 %), Croscarmelosa sódica (0.5-5 %) y Almidón glicolato de sodio (2-8 %).
- Superdesintegrantes naturales: Mucílagos (2.5-10 %), Gomas (2-10 %).
- Desintegrantes naturales tradicionales: Almidón (3-25 %), Almidón pregelatinizado (5-10 %), Metilcelulosa (2-10 %), Carboximetilcelulosa (1-15 %), Celulosa microcristalina (5-15 %), Alginato de sodio (2-10 %), Ácido algínico (1-5 %) y Quitina/Quitosan (3-6 %).
- Coprocesados que incluyen agentes desintegrantes en su composición: Ludiflash® (BASF) (5-10 %), F-melt® (Fuji Chemical Industry) (Para tableta de desintegración oral), Pharmaburst® (SPI Pharma) (Para tableta de desintegración oral), Quitosan modificado con dióxido de silicio (En desarrollo por: (El-Barghouthi, Eftaiha, Rashid,



Al-Remawi, & Badwan, 2008)), Pearlitol® SD (Roquette) (Para tableta de desintegración oral), Mannogem® EZ (SPI Pharma) (Para tableta de desintegración oral), Tulsion® 339 / poliacrilina de potasio (Thermax) (1-2 %) y Glucidex® IT (Roquette) (Para tableta de desintegración oral).

### **3.3.2.3. Aglutinantes**

Un aglutinante se añade para asegurar que los gránulos y las tabletas se puedan formar con la resistencia mecánica requerida. Los aglutinantes se pueden agregar a un polvo de diferentes maneras (Aulton & Taylor, 2013):

- Como un polvo seco; este se mezcla con los demás componentes antes de la granulación en húmedo.
- Como un polvo disuelto, utilizado como solución aglutinante durante la granulación en húmedo.
- Como Diluyente-Aglutinante que se mezcla con los otros ingredientes antes de la compactación.

Los aglutinantes se incluyen en la formulación a concentraciones relativamente bajas, típicamente del 2-10 % en peso. Los aglutinantes naturales comúnmente utilizados son Almidón, Sacarosa y Gelatina; actualmente los más usados tienen propiedades adhesivas mejoradas, como polímeros tales como Polivinilpirrolidona (PVP) y derivados de celulosa como: Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o Hidroxipropilcelulosa (HPC). Algunos ejemplos de Diluentes-Aglutinantes (20-90 %) son Celulosa microcristalina y Lactosa monohidratada, sin embargo (Aulton & Taylor, 2013) (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009).

### **3.3.2.4. Lubricantes, antiadherentes y deslizantes**

Estos excipientes farmacéuticos son añadidos a las formulaciones de tabletas en una cantidad muy pequeña (usualmente entre 0.25-5.0 %, p/p) para mejorar las propiedades de procesamiento. Aunque es una cantidad bastante pequeña, desempeñan papeles importantes en la fabricación (Li & Wu, 2014):

- Un lubricante, disminuye la fricción en la interfase entre la superficie de una tableta y la pared de la matriz, así como en la interfase metal-metal de la tableteadora durante la expulsión, de manera que se reduce el desgaste de los punzones y matrices.

- Un antiadherente, evita el pegado de las tabletas a los punzones y matrices.
- Un deslizante, mejora el flujo de un polvo, un granulado o una mezcla de polvos.

Existe cierta confusión en la definición de un lubricante, ya que la palabra también se ha utilizado para definir las tres propiedades antes mencionadas, esta confusión se da a causa de que a menudo los materiales poseen más de una de las tres propiedades (Faldy & Zalavadiya, 2012).

En la industria farmacéutica, la lubricación interfacial es el mecanismo más común que se utiliza en las operaciones unitarias de la fabricación de tabletas; el lubricante forma típicamente una o más capas entre las superficies o en la interface metal-metal para reducir la fricción, donde se produce la adsorción del lubricante en las asperezas superficiales. Estructuralmente, los excipientes comúnmente utilizados para la lubricación interfacial son moléculas de cadena larga con grupos terminales tales como ácido esteárico y sus sales metálicas; los grupos terminales típicos incluyen: R-OH (alcohol de cadena larga); R-NH<sub>2</sub> (amina de cadena larga); R-COOH (ácidos grasos de cadena larga); e iones metálicos tales como Mg<sup>2+</sup>. Las moléculas con estos grupos terminales pueden adsorberse fácilmente sobre las superficies de metales u otras partículas para formar una o varias capas. Estas capas formadas impiden el contacto adicional entre las superficies y las partículas del polvo (Li & Wu, 2014).

Algunos lubricantes comúnmente usados para la compresión de tabletas son (Li & Wu, 2014) (Wang, Wen, & Desai, 2010) (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009):

I. Sales metálicas de ácidos grasos.

Estearato de magnesio, Estearato de aluminio, Estearato de calcio, Estearato de sodio y Estearato de zinc son algunos ejemplos en este grupo los cuales son usados comúnmente en un intervalo de 0.25-1.0 % para la compresión de tabletas. El Estearato de magnesio es el más usado.

II. Ácidos grasos, hidrocarburos y alcoholes grasos.

En general, los ácidos grasos son más eficaces que sus correspondientes alcoholes y los alcoholes, a su vez son mejores que sus correspondientes hidrocarburos. Entre los ácidos grasos se encuentran el Ácido láurico (C<sub>12</sub>), Ácido mirístico (C<sub>14</sub>), Ácido palmítico

(C<sub>16</sub>) y el Ácido esteárico (C<sub>18</sub>); entre los alcoholes solamente se utiliza el Octadecanol (C<sub>18</sub>) y; finalmente entre los hidrocarburos encontramos al Hexadecano (C<sub>16</sub>), Octadecano (C<sub>18</sub>) y Octacosano (C<sub>28</sub>). El Ácido esteárico (C<sub>18</sub>) es el más usado en esta categoría, generalmente a un intervalo de 1-3 %.

### III. Esteres de ácidos grasos.

Algunos ejemplos con su proporción comúnmente usado son: Estearil-fumarato de sodio (0.5-2 %), Behenato de glicerilo (1-3 %), Palmito-estearato de glicerilo (1-3 %), Monopalmitato de sacarosa, Monolaurato de sacarosa (0.12 %) y Estearato de samario. El Estearil-fumarato de sodio y el Behenato de glicerilo son los más utilizados entre la lista de ésteres de ácidos grasos antes mencionados.

### IV. Sulfatos de alquilo.

El Lauril-sulfato de magnesio (0.5 %) y el Lauril-sulfato de sodio (1-2 %), utilizados principalmente como tensoactivos, son lubricantes solubles en agua. El Lauril-sulfato de magnesio es mejor que el Lauril-sulfato de sodio.

### V. Materiales inorgánicos.

El Talco es un silicato de magnesio hidratado, que a veces, contiene una pequeña cantidad de silicato de aluminio y hierro. El Talco se puede usar a un intervalo de concentración de 0.5-10 %. El Dióxido de silicio coloidal o Sílica también es comúnmente utilizado por tener propiedades de deslizante/antiadherente y su uso es en un intervalo de 0.1-1 %.

### VI. Polímeros.

Ejemplos de polímeros con su nombre comercial y la empresa que lo produce son: Polietilenglicol (PEG) 4000 y 6000, Copolímero de polioxietileno-polioxipropileno o también llamado Poloxamero (Lutrol<sup>®</sup> F68 de BASF) usado en un intervalo de concentración de 5-10 % y Politetrafluoroetileno (Fluon<sup>®</sup> L169 de AGC Chemicals Company).

### **3.3.2.5. Adsorbentes**

Son sustancias que en un estado aparentemente seco son capaces de adsorber algunas cantidades de humedad. De este modo, se pueden incorporar aceites o soluciones de fármaco-aceite en una mezcla de polvos que se granula y se compacta en tabletas. La Celulosa microcristalina es utilizada entre 20% y 90% y el Dióxido de silicio coloidal son ejemplos de sustancias adsorbentes (Aulton & Taylor, 2013).

### **3.3.2.6. Saborizantes**

Los agentes saborizantes se incorporan en una formulación para proporcionar un sabor en las tabletas más agradable o para enmascarar un sabor desagradable. Los agentes saborizantes son a menudo termolábiles y por lo tanto no se pueden añadir antes de una operación de secado (Aulton & Taylor, 2013).

### **3.3.2.7. Colorantes**

Los colorantes se añaden a las tabletas para ayudar a la identificación y al cumplimiento del tratamiento por parte del paciente. La aplicación de color se realiza a menudo con un proceso adicional de recubrimiento, sin embargo, también se puede incluir un colorante en la formulación antes de la compactación. En este último caso, el colorante puede añadirse como un polvo insoluble o disolverse en la solución aglutinante, esto puede dar lugar a una variación de color en la tableta causada por la migración del colorante soluble durante la etapa de secado (Aulton & Taylor, 2013).

### **3.3.3. Procesos de manufactura.**

La fabricación de una tableta o comprimido impone grandes demandas de los materiales que compondrán; todos los excipientes deben incorporarse fácilmente para lograr mezclas uniformes, tener excelentes propiedades de flujo, no adherirse a las superficies, y ser capaces de compactarse en tabletas con punzones a alta velocidad (Leane, Pitt, Reynolds, & Group, 2014).

Tradicionalmente, las características intrínsecas inconvenientes de los API's pueden evitarse de dos maneras; la primera se logra mediante la adición de excipientes funcionales diseñados específicamente para facilitar la fabricación, sin embargo, la adición de estos excipientes, puede no ser capaz de evitar las propiedades inconvenientes del API, particularmente cuando hay una alta dosis del fármaco en la formulación; la segunda

estrategia consiste en granular el material para formar partículas más densas y grandes y así favorecer su fabricación (Leane, Pitt, Reynolds, & Group, 2014).

Existen tres métodos de fabricación de una tableta convencional, los cuales son (Leane, Pitt, Reynolds, & Group, 2014):

- Compresión directa (DC)
- Granulación vía seca (DG)
- Granulación vía húmeda (WG)

### **3.3.3.1. Compresión directa (DC)**

La compresión directa (DC), es uno de los métodos básicos para la fabricación de tabletas, se ha perfeccionado de manera constante a lo largo de los años. Es el método preferido para comprimir por sus múltiples virtudes como su simplicidad, su costo, su reducción del tiempo y la eliminación de operaciones unitarias que involucren calor y humedad. Sin embargo, su aplicación es todavía limitada y menos del 20 % de los API´s pueden compactarse a través de la DC debido al alto requerimiento de propiedades funcionales de los materiales, por ejemplo: tener excelente fluidez, compactibilidad, entre otros. A menudo los investigadores deciden modificar las estructuras de los excipientes o preparar partículas compuestas a través de un proceso de coprocesamiento para obtener materiales para DC (Li, Zhao, Lin, Shen, & Feng, 2017).

Los materiales, instrumentos y equipos, así como las condiciones del proceso durante la fabricación de DC, a menudo conducen a problemas graves, tales como la falta de uniformidad de contenido, el pegado (“sticking”), etc., lo que restringe profundamente la aplicación y el desarrollo de DC (Li, Zhao, Lin, Shen, & Feng, 2017).

Las operaciones unitarias del método de compresión directa en general son mezclado y compresión (Yousaf, y otros, 2014); en ocasiones, pueden incluir una molienda ligera para deaglomerar los fármacos y los excipientes (Allen, Popovich, & Ansel, 2011).

El proceso de fabricación se observa en la Figura 2.

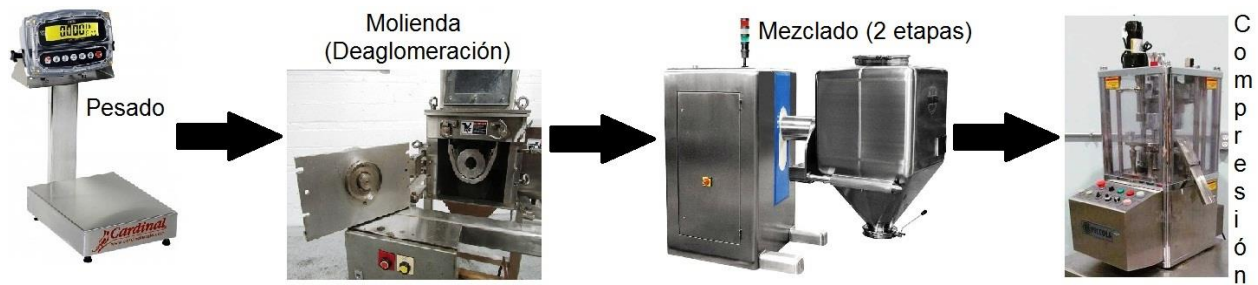


Figura 2: Diagrama del proceso de fabricación de tabletas mediante compresión directa (Creada por: E. Olgúin).

### 3.3.3.2. Granulación vía seca (DG)

La granulación vía seca se puede utilizar si los materiales tienen suficientes propiedades de cohesión para formar gránulos. La granulación seca se refiere al proceso de granulación sin el uso de líquidos. Existen dos métodos de granulación vía húmeda utilizados en la industria farmacéutica: Doble compresión / “Slugging” y la Compactación con rodillos / “Chilsonado” (Rana, Khokra, Chandel, Nanda, & Sahu, 2011).

En el método de doble compresión, el material que se granulará se convierte primero en una gran masa comprimida o “Slug”, que por lo general es fabricada mediante una tableteadora con punzones grandes de cara plana. Los comprimidos formados se trituran a través de una malla de forma manual o automática, por ejemplo, mediante un molino (Rana, Khokra, Chandel, Nanda, & Sahu, 2011).

La compactación por rodillos es un proceso que permite la granulación de un polvo mediante la compactación entre dos rodillos que giran en sentido contrario, donde el material se densifica en un producto intermedio, llamado cinta, que luego se muele formando gránulos (Csordas & Kleinebudde, 2018).

Las operaciones unitarias del método de granulación vía seca se observan en la Figura 3.

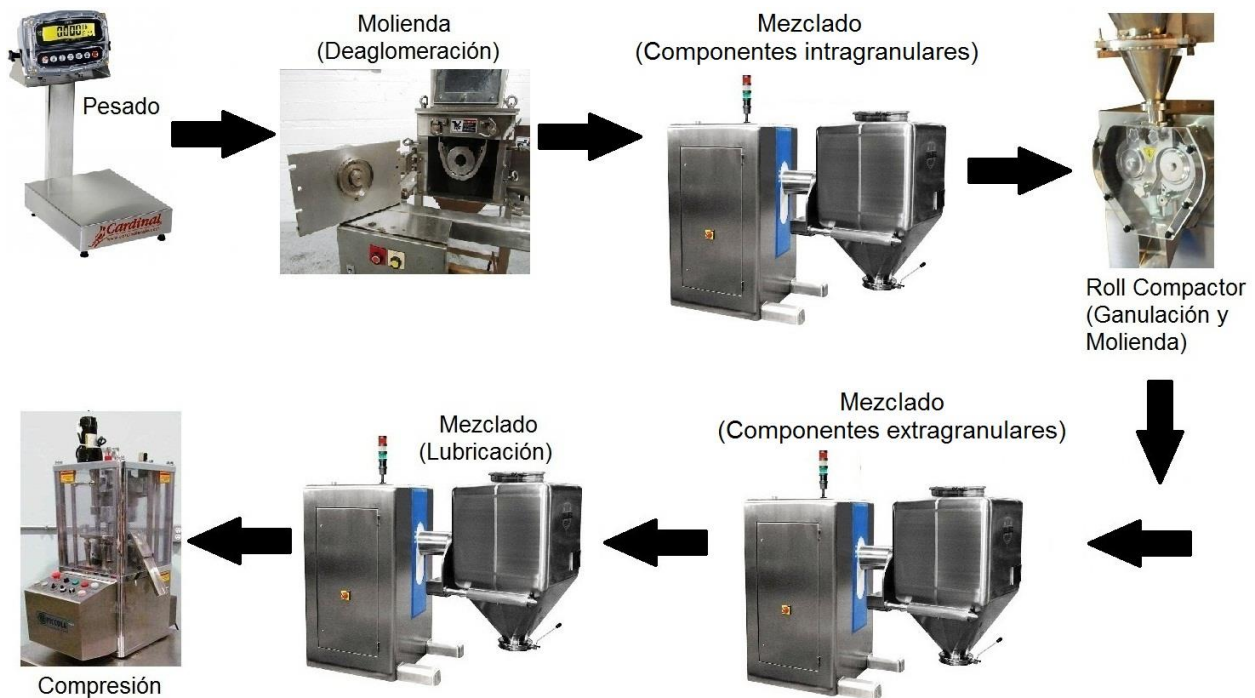


Figura 3: Diagrama del proceso de fabricación de tabletas mediante granulación vía seca (Creada por: E. Olguín).

### 3.3.3.3. Granulación vía húmeda (WG)

En la granulación vía húmeda convencional, se añade una solución aglutinante a una mezcla de polvos para formar una masa húmeda que después se seca y se procesa. Los gránulos se mantienen unidos por fuerzas adhesivas entre el aglutinante y la superficie sólida de los polvos además de la acción capilar y la viscosidad de la solución aglutinante. La granulación vía húmeda se utiliza predominantemente en la industria farmacéutica para fabricar tabletas y gránulos de densidad variable. El uso de una solución aglutinante mejora las características de compactación de polvos; también asegura la homogeneidad y el estrecho contacto entre los excipientes y el API. Las desventajas de la granulación en húmedo es su elevado costo debido al precio elevado de los equipos que se utilizan y se necesita tener un control del proceso eficiente, para evitar los efectos indeseables por un alto contenido de humedad en los gránulos o las tabletas. Aún con todo lo anterior, esta vía de granulación sigue siendo muy utilizada en la industria farmacéutica (Suresh, Sreedhar, Vaidhiswaran, & Venugopal, 2017).

Existen varias teorías sobre el crecimiento del gránulo. Una de ellas es la descrita por (Suresh, Sreedhar, Vaidhiswaran, & Venugopal, 2017) la cual se basa en el siguiente mecanismo:

- a) Humectación y Nucleación, donde el aglutinante líquido se puso en contacto con un lecho de polvo seco y se distribuye a través del él para formar gránulos.
- b) Consolidación y Crecimiento, donde las colisiones entre dos gránulos, gránulos-polvo de alimentación, o un gránulo-equipo conducen a la densificación y crecimiento del gránulo.
- c) Desgaste y Rotura, donde los gránulos húmedos o secos se fraccionan debido al impacto, desgaste o densificación en el granulador o durante la manipulación siguiente del producto.

El proceso de crecimiento del gránulo se muestra en la Figura 4

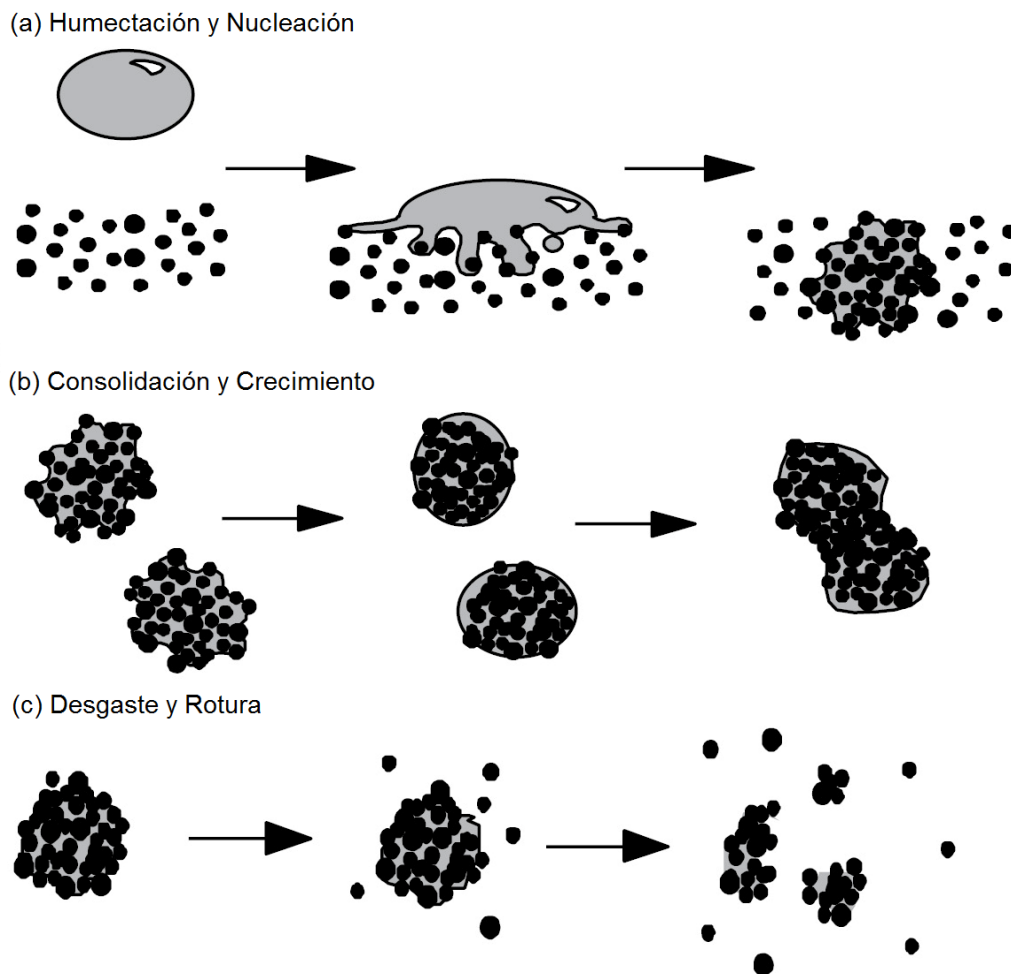


Figura 4: Proceso de crecimiento en granulación vía húmeda (Wang, y otros, 2017).



Las condiciones del proceso del crecimiento, los equipos utilizados y la formulación influirán en los atributos de los gránulos obtenidos (Suresh, Sreedhar, Vaidhiswaran, & Venugopal, 2017).

Las operaciones unitarias del método tradicional de la granulación vía húmeda se observan en la Figura 5.

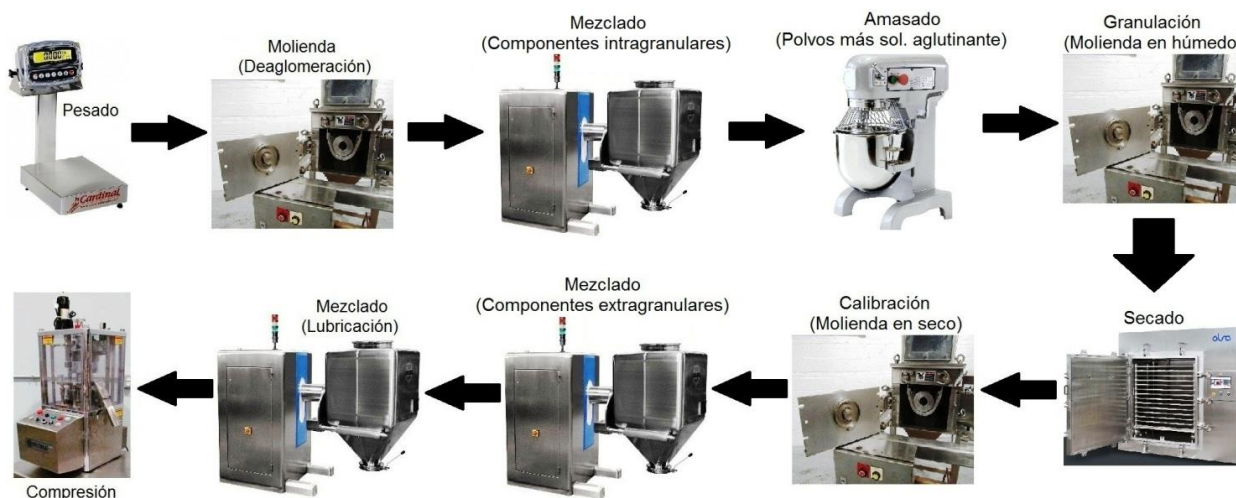


Figura 5: Diagrama del proceso de fabricación de tabletas mediante granulación vía húmeda, método tradicional (Creada por: E. Olguín).

La granulación húmeda se puede llevar a cabo de tres modos: por lote, por proceso discontinuo o continuo (Suresh, Sreedhar, Vaidhiswaran, & Venugopal, 2017).

Los tipos de quipos granuladores más comunes son: el lecho fluido y los granuladores mecánicos (Suresh, Sreedhar, Vaidhiswaran, & Venugopal, 2017).

Algunos tipos de granuladores son (Suresh, Sreedhar, Vaidhiswaran, & Venugopal, 2017):

- Granuladores mecánicos. Funcionan debido a fuerzas mecánicas, como la de cizalla/corte. Con base en la fuerza de corte proporcionada en la mezcla de granulación por las paletas del impulsor, pueden clasificarse como granuladores de bajo corte (Por sus siglas en inglés: “LSWG”) con una fuerza menor de 150 rpm y granuladores de alto corte (Por sus siglas en inglés: “HSWG”) con una fuerza mayor de 200 rpm. Estos equipos se emplean generalmente en modo discontinuo.

- Granulador de lecho fluido. En el equipo, los materiales se cargan inicialmente y se alimenta aire a la columna ubicada en el fondo del granulador, básicamente, el equipo se compone de una boquilla, un sistema de administración de la solución aglutinante y una entrada de aire comprimido para atomizar la solución; además, tiene una placa distribuidora que ayuda a retener el polvo en el equipo, mientras que los filtros en la parte superior de la columna permiten el paso del aire, pero evitan que las partículas sólidas escapen; una vez que el polvo se fluidizó y se atomiza la solución aglutinante sobre el lecho fluido del polvo, se inicia la humectación y la aglomeración para formar gránulos. Los gránulos se someten a un secado final pasando aire a través del sistema.
- Granulador por “Spray-Drying”. En este equipo, la alimentación de la solución aglutinante es atomizada en la parte superior de la columna del equipo y una vez que el aire que entra por debajo evapora al disolvente, las partículas son separadas mediante un ciclón de aire; durante todo el proceso existe un contacto entre la aspersión de la solución y los sólidos, finalmente al alcanzar el peso requerido los gránulos caen al fondo para su posterior procesamiento.
- Granulador de tornillos gemelos, “Twin Screw” (TSG) o Extrusión. El granulador tiene una cámara que aloja dos tornillos co-rotativos paralelos alimentados con el material y el aglutinante que es introducido en ubicaciones específicas para formar gránulos. Este equipo se divide en tres compartimientos, en el primero se realiza el transporte del material y tiene un bajo corte; el siguiente bloque es de amasado y actúa como zona de mezcla primaria que tiene un alto corte formando gránulos densos y grandes; finalmente el último elemento es el mezclador de peine que actúa como zona de mezcla secundaria.

#### **3.3.4. Defectos en la manufactura.**

Cuando se diseñan las formulaciones de tabletas, es necesario comprender las “Propiedades de la compactación” y determinar el tipo óptimo, el grado y la cantidad de las materias primas a utilizar. Las “propiedades de compactación” se describen a continuación (Osamura, y otros, 2018) (Domingue & Gamlen, 2016).

- La “compresibilidad” es la capacidad de un polvo para sufrir una reducción de su volumen bajo una presión.
- La “compactabilidad” es la capacidad de producir un comprimido de resistencia adecuada por la deformación cuando se comprime.
- La “tabletabilidad” es la fuerza tensil de una tableta en función de la fuerza de compactación.

#### **3.3.4.1. “Capping”**

“Capping” es un término usado para describir el desprendimiento parcial o completo de una sección transversal en la cara superior o inferior de una tableta, que se produce inmediatamente después de la eyección, y a veces, durante una prueba, procesamiento o manipulación posterior de las tabletas, ver Figura 6. Este defecto puede ser mitigado con cambios en la formulación o en la modificación de las variables del proceso (Sarkar, Oii, Liew, & Heng, 2015).

Las posibles correcciones, de acuerdo con (Sarkar, Oii, Liew, & Heng, 2015) sobre los problemas de “capping” son:

- Con respecto a la formulación, se podrían utilizar materiales más deformables plásticamente y/o aumentar la cantidad de aglutinante en la formulación. Sin embargo, para un medicamento ya registrado, el cambio de formulación no es la alternativa preferida para resolver el problema. Además, para un producto de dosis alta, existe una flexibilidad limitada de ajuste de la formulación.
- Con respecto al proceso, se le ha asociado a una serie de causas, como el atrapamiento de aire y la recuperación visco-elástica de la tableta; el mecanismo de reducción del volumen, la distribución de la presión y densidad del polvo/granulado durante la compresión; la velocidad de compresión de la tableteadora; y el estrés de corte interno debido a la presión en la pared de la matriz. Algunas estrategias para evitar el “capping” pueden ser reducir la fuerza y la velocidad de compresión y/o disminuir la fuerza de eyección en la matriz mediante el aumento del agente lubricante en la formulación.

### 3.3.4.2. Laminación o “Lamination”

La laminación o “lamination” se asocia con la fractura de la tableta en capas paralelas a las caras, ver Figura 6. Existen varias razones para explicar la laminación, (Mazel, Busignies, Diarra, & Tchoreloff, 2015) mencionan causas como la alta velocidad de compresión/descompresión, la alta presión residual de la pared de la matriz, propiedades mecánicas anisotrópicas y/o atrapamiento del aire.

El fenómeno de laminación es muy similar al “capping” debido a que son fracturas que le suceden a las tabletas, la única diferencia es el lugar donde ocurre esta fractura debida al aire atrapado (Mazel, Busignies, Diarra, & Tchoreloff, 2015).



Figura 6: Ejemplos de “Capping” y Laminación/ “Lamination” de tabletas (European Pharmaceutical Manufacturer, 2018).

### 3.3.4.3. Fracturas, Grietas o “Cracking”

Las fracturas, “cracking” o grietas son observadas en la superficie central superior e inferior de las tabletas, o muy raramente en la pared lateral. Este fenómeno se observa como resultado de la rápida expansión de los comprimidos debida a las propiedades mecánicas, especialmente cuando se utilizan punzones demasiado cóncavos y profundos (Rana & Kumar, 2013).

Las posibles causas y las respectivas correcciones, de acuerdo con (Rana & Kumar, 2013) son:

- Con respecto a la formulación; tener una distribución de tamaño de partícula grande y/o estar demasiado seco, entonces para corregir esto se puede reducir el tamaño de partícula mediante una molienda o establecer un secado óptimo para tener una humedad adecuada.
- Con respecto al proceso, las causas pueden ser debidas al uso de punzones con profundas concavidades o que existe atrapamiento de aire; las opciones para minimizarlo son utilizar punzones poco cóncavos, disminuir la velocidad de compresión o adecuar a la tableteadora que realice una precompresión para hacer que el aire entre las partículas escape fácilmente.

#### **3.3.4.4. Astillado o “Chipping”**

El astillado o “chipping” se define a la fractura de los bordes de la tableta, al momento de que ésta sale de la tableteadora o durante las subsiguientes operaciones de manipulación y recubrimiento, ver Figura 7. Algunas causas específicas de este defecto, de acuerdo con (Rana & Kumar, 2013) son: el pegado en las caras de los punzones, el polvo está demasiado seco o el granulado contenga demasiado aglutinante, por ende, que las formas habituales para corregir el defecto son aumentar la lubricación del polvo, secar correctamente, aumentar o disminuir la cantidad de aglutinante a los gránulos; o añadir algún agente higroscópico (Rana & Kumar, 2013).



Figura 7: Astillado/ “Chipping” de tabletas (Choudhary, Ankur (Pharmaceutical Guidelines);, 2018).

### 3.3.4.5. Pegado o “Sticking”

El pegado o "sticking" se refiere a la adherencia del material en polvo sobre la superficie de los punzones y matrices, durante el proceso de fabricación de tabletas. El pegado ocasiona una película del material adherida generalmente a la punta del punzón después de sucesivas compactaciones y se puede visualizar inspeccionando el punzón. El problema de la adherencia de una formulación no suele visualizarse en las primeras etapas de la fabricación, a menudo se identifica durante el proceso; corregir el problema con un cambio de formulación es complejo ya que aumenta considerablemente el costo y el tiempo de producción. En la mayoría de los casos, los problemas de pegado se deben a los API's y también pueden influir los excipientes farmacéuticos comúnmente utilizados en la formulación (Shubhajit, y otros, 2017).

Además, si bien este problema ha sido ampliamente documentado a lo largo de los años, todavía existe una falta de comprensión de este complejo fenómeno. La literatura actual se ha centrado principalmente en la correlación del fenómeno de adherencia con diversos factores, tales como temperatura, humedad, lubricación, punto de fusión del API, tamaño de partícula, tipo y grado del excipiente y acabado de la superficie de los punzones (Shubhajit, y otros, 2017).

Una solución a este dicho defecto es añadir más cantidad de un lubricante porque su función es impedir que el polvo se pegue a los punzones, matrices y otros componentes metálicos de la tableteadora. Además, un lubricante también facilita la expulsión de las tabletas (Tousey, 2003).

Si durante el proceso de granulación, el aglutinante no se distribuye uniformemente y se seca completamente, algunas porciones de la mezcla contendrán diferentes concentraciones de aglutinante. En el proceso de secado, estos gránulos demasiado húmedos se secarán en el exterior, pero no en su interior; este fenómeno se llama endurecimiento de la caja, y este puede ocurrir incluso cuando el aglutinante se añade correctamente, pero la tasa de secado es demasiado rápida. Eliminar la humedad demasiado rápido hace que algunos aglutinantes se muevan al exterior del gránulo. Esta migración de aglutinante a la superficie del gránulo crea una corteza dura alrededor de otro material que puede no estar completamente o uniformemente seco; este fenómeno conduce

a dos posibles causas de adherencia: por humedad atrapada o aglutinante concentrado sobre las superficies de los gránulos, una forma de eliminar ambos problemas es disminuir la tasa de secado (Tousey, 2003).

Las partículas excesivamente finas, presentan a menudo características de compresión deficientes y pueden provocar adherencia. Los polvos finos son generalmente el resultado de moler polvos friables de forma incorrecta a velocidades de alimentación inconsistentes, los polvos no friables también pueden causar problemas; los polvos que son fácilmente compresibles son problemáticos porque pueden compactarse durante la etapa de molienda, además, algunos productos pueden volver a aglomerarse si se almacenan demasiado tiempo. En ese caso, tendrán que ser deaglomerados en un molino de bajo corte antes de pasar a otro proceso. Los productos que se han reaglomerado fluyen mal y causan fluctuaciones de peso que, a su vez, crean variaciones de dureza que aumentan la probabilidad de pegarse (Tousey, 2003).

Para reducir o incluso evitar la adherencia, se pueden agregar lubricantes a la formulación de la tableta para que actúen como antiadherentes. El estearato de magnesio es el lubricante utilizado con más frecuencia debido a su eficacia de fricción y reducción de adherencias y su rentabilidad. Sin embargo, también es conocido por sus efectos negativos con respecto a la resistencia de la tableta, así como por su efecto de prolongación sobre la desintegración de la tableta y la liberación del fármaco. Además, se sabe que el estearato de magnesio forma eutécticos con ibuprofeno, lo que reduce su punto de fusión y aumenta su tendencia a la adherencia (Al-Karawi, Lukášová, Sakmann, & Leopold, 2017).

Otra causa común de la adherencia de las tabletas es un alto contenido de humedad del material a comprimir. Las razones más evidentes para los altos contenidos de humedad elevados son el secado insuficiente de los gránulos obtenidos a partir de la granulación húmeda y/o la higroscopicidad inherente del material de fabricación de comprimidos. Por lo tanto, para evitar que la tableta se pegue, los gránulos higroscópicos o insuficientemente secos se pueden volver a procesar ya sea mediante una etapa de secado adicional o mediante la adición de un adsorbente de humedad (Saniocki, 2014).

El defecto de pegado o “sticking” en los punzones y tabletas se observan en la Figura 8.



Figura 8: Pegado / “Sticking” de punzones y tabletas (Physics Forums, 2018).

#### 3.3.4.6. Picado o “Picking”

El picado o “picking” es un tipo específico del pegado/ “sticking” y este término es usado cuando una pequeña cantidad del material de una tableta se pega y se retira de la superficie hacia la cara de punzón, ver Figura 9. El problema es más frecuente es en las caras de los punzones superiores que en las de los punzones inferiores. El picado es especialmente preocupante cuando las caras del punzón tienen algún grabado o relieve de letras (Rana & Kumar, 2013).



Figura 9: Picado / “Picking” de tabletas (Reed, Davies, & Kelly, 2015).



### 3.4. Materias primas

#### 3.4.1. Ibuprofeno

El nombre químico del ibuprofeno es Ácido (RS)-2-(4-isobutil-fenil) propanoico y su estructura química se muestra en la Figura 10.

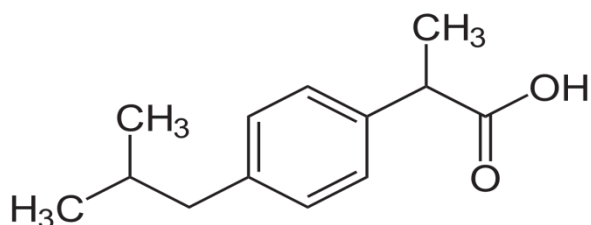


Figura 10: Estructura química de la molécula de Ibuprofeno.

El fármaco es usualmente administrado como mezcla racémica, pero las preparaciones que contienen solamente el enantiómero S (dex-ibuprofeno) están disponibles en algunos países como por ejemplo en Finlandia. El ibuprofeno es comúnmente administrado como un ácido libre, pero varias sales, ésteres y otros complejos como la lisina, la sal sódica, guayacol, ésteres de piridoxina, isobutanol-amonio (Potthast, y otros, 2005) y alginato (Ahmetaj-Shala, y otros, 2017).

El ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) muy conocido y ampliamente usado, el compuesto racémico se considera como inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa (COX) y se ha encontrado que el enantiómero S es un inhibidor selectivo de la COX-1, mientras que el enantiómero R tiene poca eficacia farmacológica. La mezcla racémica y el enantiómero S se utilizan principalmente en el tratamiento del dolor leve a moderado relacionado con dismenorrea, dolor de cabeza, migraña, dolor postoperatorio y dental, y además es utilizado en el tratamiento de la espondilitis, la osteoartritis, la artritis reumatoide y los trastornos de tejidos blandos; el ibuprofeno además tiene propiedades antipiréticas. Este fármaco se considera uno de los AINE's más seguros disponibles (Potthast, y otros, 2005).

Las propiedades fisicoquímicas de ibuprofeno, según la (DrugBank, 2018), se muestran en la Tabla I.

<b>Propiedad</b>	<b>Valor</b>
Punto de fusión	78°C – 77.5°C
Solubilidad en agua	21 mg/L a 25°C
Coefficiente de partición (Log P)	3.97
pKa	4.91

Las propiedades farmacocinéticas, del ibuprofeno administrado por vía oral, es contar con una concentración plasmática máxima alcanzada en un intervalo de 1–2 h con una biodisponibilidad absoluta del 100 %. En un intervalo de dosis de 200–400 mg de ibuprofeno muestra una farmacocinética lineal, pero en dosis mayores que 400 mg es un comportamiento no lineal. La unión a proteínas plasmáticas es mayor que 99 %. Su biotransformación hepática da como resultado dos metabolitos inactivos principales los cuales son el ácido (+)-2-4'-(2-hidroxi-2-metil-propil) fenil-propanoico y el ácido (+)-2-4'-(2-carboxi-propil) fenil-propanoico, los cuales son excretados de forma libre o conjugada en la orina. La recuperación total del ibuprofeno y sus metabolitos en orina es alrededor del 70-90 % de la dosis administrada. Casi no es detectado el ibuprofeno inalterado en las primeras 24 h en la orina. Aproximadamente el 10 % de la dosis administrada se elimina a través de las heces. El ibuprofeno ni los metabolitos se acumulan después de una administración múltiple (Potthast, y otros, 2005).

Muchos estudios han demostrado que se pueden obtener diferentes morfologías de cristales (hábito cristalino, tamaño, área de superficie) del ibuprofeno racémico dependiendo de la preparación y los solventes usados. Pero estas diferentes formas son estructuralmente isomorfas y no existe un verdadero polimorfismo cristalino. Hasta ahora, la única forma cristalográfica conocida para el ibuprofeno racémico tiene un grupo espacial o celda unitaria: Monoclínico (Dudognon, Danède, Descamps, & Correia, 2008).

El ibuprofeno se cristaliza actualmente en la escala comercial a partir de hexano y heptano, este proceso forma cristales que tienen un flujo pobre y propiedades de compactación similares a un cristal en forma de aguja y con propiedades viscoelásticas los cuales provocan grandes dificultades en las formulaciones para compresión directa (Nokhodchi, Amire, & Jelvehgari, 2010).

La empresa BASF ofrece 5 grados puros basados mediante su diferente distribución del tamaño de partícula. Además, también ofrecen un grado para compresión directa denominado como “DC” el cual contiene aproximadamente 85% del activo. Algunas características de los productos de BASF se observan en la Tabla II (BASF, 2018) (BASF, 2018):

Tabla II: Propiedades de los productos comerciales de Ibuprofeno					
Producto	Proceso	Distribución del tamaño de partícula (µm)		Densidad aparente (g/mL)	Densidad compactada (g/mL)
		Intervalo	d <sub>50</sub>		
Ibuprofen 25 US Quality	Granulación vía húmeda o seca	5 - 150	25	0.30	0.48
Ibuprofen 38 US Quality		2 - 150	38	0.33	0.60
Ibuprofen 50 US Quality		2 - 250	50	0.34	0.60
Ibuprofen 70 Grade		2 - ≈250	70	0.38	0.68
Ibuprofen 90 Grade		2 - 500	90	0.48	0.65
Ibuprofen DC 85 (Contenido del ibuprofeno 85±3%)	Compresión directa	180 - 1400	700 - 800	0.55	0.64

### 3.4.2. Celulosa microcristalina

La celulosa microcristalina tiene la fórmula empírica de  $(C_6H_{10}O_5)_n$  donde  $n \approx 220$ , por lo tanto, su peso molecular es aproximadamente de 36,000 g/mol (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009). La estructura química de la celulosa microcristalina se muestra en la figura 11.

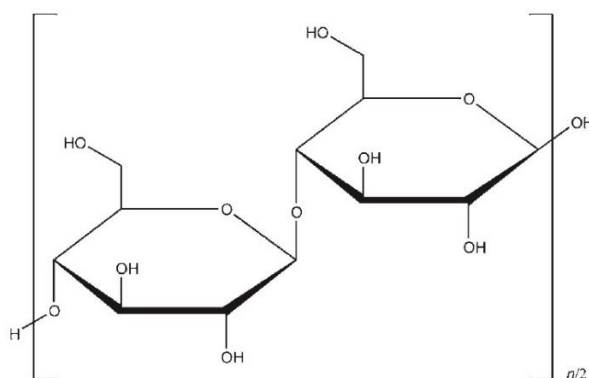


Figura 11: Estructura química de la molécula de la Celulosa microcristalina (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009).

La celulosa microcristalina es extensamente usada en la industria farmacéutica, principalmente como un *Diluyente-Aglutinante* en formulaciones de tabletas y cápsulas orales.

En la fabricación de tabletas, es empleada en los procesos de granulación vía húmeda y de compresión directa. En adición a su uso como *Diluyente-Aglutinante*, la celulosa microcristalina también tiene algunas propiedades lubricantes y desintegrantes lo que hace útil en compresión (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009); ver Tabla III.

<b>Tabla III: Usos de la Celulosa microcristalina.</b>	
<b>Uso</b>	<b>Concentración (%)</b>
Adsorbente	20 – 90
Antiadherente	5 – 20
<i>Diluyente-Aglutinante</i> de cápsulas	20 – 90
Desintegrante de tabletas	5 – 15
<i>Diluyente-Aglutinante</i> de tabletas	20 – 90

La celulosa microcristalina es una celulosa purificada y parcialmente despolimerizada que se presenta como un polvo cristalino blanco, inodoro e insípido compuesto por partículas porosas. Está disponible comercialmente en diferentes tamaños de partículas y grados de humedad que tienen diferentes propiedades y aplicaciones (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009).

#### **3.4.2.1. Avicel®**

Uno de los productos comerciales de la celulosa microcristalina para uso farmacéutico es el Avicel®, el cual es fabricado por la empresa FMC Biopolymer, que fue adquirida por la empresa DuPont | Danisco.

Para la compresión directa, las calidades de Avicel® PH proporcionan un flujo mejorado, mejor compresibilidad y permite un acarreamiento de API's sensibles a la humedad, mientras que para la granulación húmeda, su adición promueve una rápida absorción humectante, reduce la sobre-humectación de la masa húmeda, un secado más rápido, reduce el efecto de endurecimiento de caja, reduce la migración de los excipientes en el secado y mejora la desintegración (DuPont | Danisco, 2018).

Algunas características de los productos de Avicel® para compresión directa (CD) y granulación vía húmeda (WG) se observan en la Tabla IV (DuPont | Danisco, 2018):

Tabla IV: Usos y propiedades de Avicel® PH.				
Producto	Proceso	Tamaño de partícula nominal (µm)	Humedad (%)	Densidad aparente (g/mL)
Avicel® PH-101	WG	50	3.0 a 5.0	0.26 – 0.31
Avicel® PH-102	DC	100	3.0 a 5.0	0.28 – 0.33
Avicel® PH-200 (Flujo superior)	DC	180	2.0 a 5.0	0.29 – 0.36
Avicel® PH-301 (Alta densidad)	WG	50	3.0 a 5.0	0.34 – 0.45
Avicel® PH-302 (Alta densidad)	DC	100	3.0 a 5.0	0.34 – 0.46

### 3.4.3. Lactosa monohidratada

La lactosa monohidratada o α-Lactosa monohidratada tiene la fórmula empírica de  $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$ , por lo tanto, su peso molecular es de 360.31 g/mol. La molécula es un disacárido natural, obtenido de la leche, el cual consiste de una molécula de galactosa y una de glucosa (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009). La estructura química de la lactosa monohidratada se muestra en la figura 12.

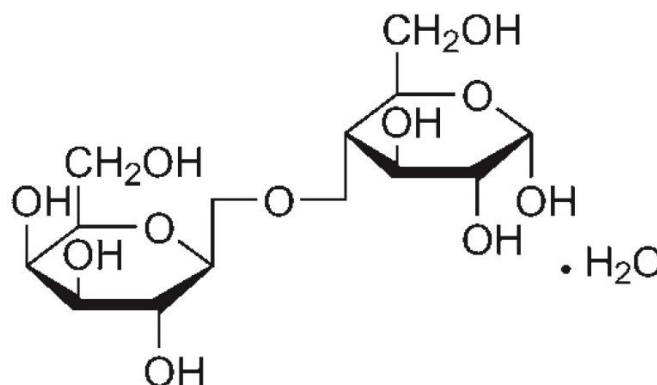


Figura 12: Estructura química de la molécula de la lactosa monohidratada (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009).

La lactosa es ampliamente usada como un diluyente en tabletas y cápsulas, y en grado más limitado en productos liofilizados y en fórmulas infantiles. La lactosa también se utiliza como diluyente en polvos para inhalación. Existen varios grados de lactosa los cuales están disponibles comercialmente y tienen diferentes propiedades físicas tales como la distribución del tamaño de partícula y las características de flujo. Esto permite la selección del material más adecuado para una aplicación en particular (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009).

Usualmente, se usan grados finos de lactosa en la preparación de tabletas mediante el método de granulación vía húmeda o cuando se lleva a cabo la molienda durante el proceso, el tamaño fino permite una mejor mezcla con los otros ingredientes de la formulación y el aglutinante se maneja de manera más eficiente. La lactosa también se usa en combinación con la sacarosa (Aprox. en una proporción 1:3) para preparar soluciones de recubrimientos con azúcar [Grageado] (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009).

La lactosa también se usa en la fabricación de sistemas de recubrimiento por película siendo un agente diluyente para el recubrimiento. Los grados para la compresión directa están disponibles como  $\alpha$ -Lactosa monohidratada granulada/aglomerada, que contienen pequeñas cantidades de lactosa anhidra. Los grados de compresión directa se usan a menudo para acarrear cantidades pequeñas del fármaco y esto permite que las tabletas se preparen sin granulación. Otras lactosas que son directamente compactables son la lactosa secada por aspersión (Spray-Dried) y la lactosa anhidra (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009).

Una reacción de condensación tipo Maillard es probable que ocurra entre la Lactosa y compuestos con un grupo amino primario para formar productos indeseables de color café o café-amarillo. La interacción de Maillard también se ha demostrado que ocurren entre lactosa y aminos secundarios. Sin embargo, la reacción termina con la formación de iminas y no desarrolla la coloración amarilla-café (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009).

#### **3.4.3.1. GranuLac<sup>®</sup> y FlowLac<sup>®</sup>**

Hoy en día, uno de los principales fabricantes de lactosa en el mundo es la empresa MEGGLE Excipients & Technology. Entre sus productos se encuentran:

- Lactosa molida (MEGGLE Excipients & Technology, 2018)

El producto GranuLac<sup>®</sup>, lactosa molida, tiene buenas propiedades de compactación debido a su pequeño tamaño de partícula. Es mejor utilizarla en granulación vía húmeda y seca antes de su uso en producción de tabletas. Es el excipiente frecuentemente utilizado para el proceso de granulación.

Este producto se puede aplicar en granulación vía húmeda y seca, en premezclas, molienda, fermentaciones y mejora del sabor.

Sus características son ser compactables, poderse mezclar con facilidad, distribución estrecha del tamaño de partícula, alta estabilidad de almacenamiento y alta consistencia lote a lote.

- Lactosa para compresión directa (MEGGLE Excipients & Technology, 2018)
- Pocos excipientes brindan las características funcionales necesarias para una robusta fabricación de tabletas por compresión directa. Como resultado, puede ser necesario modificar los excipientes tradicionales mediante el secado por aspersion (Spray-Dried), aglomeración, secado en tambor o por coprocesamiento de Lactosa, para mejorar las características funcionales deseadas. Un producto fabricado para la compresión directa es FlowLac<sup>®</sup>.

Algunas características de los productos GranuLac<sup>®</sup> y FlowLac<sup>®</sup> se observan en la Tabla V (MEGGLE Excipients & Technology, 2018)

Tabla V: Propiedades de GranuLac <sup>®</sup> y FlowLac <sup>®</sup> .								
Producto	Distribución de tamaño de partícula (µm)			Ángulo de reposo (°)	Densidad aparente (g/mL)	Densidad compactada (g/mL)	Índice de Hausner	Índice de Carr (%)
	d <sub>10</sub>	d <sub>50</sub>	d <sub>90</sub>					
GranuLac <sup>®</sup> 70	16	107	213	43	0.71	0.91	1.28	21.98
GranuLac <sup>®</sup> 140	8	46	127	52	0.63	0.89	1.41	29.21
GranuLac <sup>®</sup> 200	3	27	92	55	0.53	0.82	1.55	35.37
GranuLac <sup>®</sup> 230	2	20	53	56	0.46	0.76	1.65	39.47
FlowLac <sup>®</sup> 90	63	133	211	27	0.56	0.67	1.20	16.42
FlowLac <sup>®</sup> 100	48	126	220	28	0.59	0.71	1.20	16.90

#### 3.4.4. Polivinilpirrolidona, Povidona o PVP

La polivinilpirrolidona, povidona o PVP, cuya fórmula empírica es: (C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>NO)<sub>n</sub>, es un polímero sintético constituido esencialmente de grupos lineales de 1-vinil-2-pirrolidona, tiene diferentes grados de polimerización lo que da como resultado polímeros de varios pesos moleculares. Este excipiente es caracterizado mediante su viscosidad en solución acuosa expresada como un valor "K", en un intervalo de 10 – 120, y, por lo tanto, sus pesos

moleculares aproximados son de 2,500 g/mol a 3,000,000 g/mol (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009). La estructura de la Polivinilpirrolidona se muestra en la figura 13.

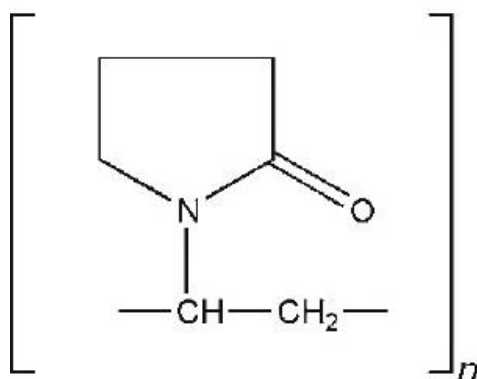


Figura 13: Estructura química de la molécula de la Polivinilpirrolidona (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009).

La povidona es usada en una gran variedad de formulaciones farmacéuticas, y principalmente en formas de dosificación sólidas. En compresión, las soluciones de povidona son empleadas como aglutinante en procesos de granulación húmeda. También es adicionada a la mezcla de polvos en su forma seca y se granula *in situ* mediante la adición de agua, alcohol o una solución hidroalcohólica. La povidona es utilizada como un solubilizante en formulaciones orales o parenterales, y ha demostrado mejorar la disolución de fármacos pobremente solubles. Las soluciones de povidona también se pueden usar como agente de recubrimiento o como aglutinante cuando los API's son adheridos en un soporte como pellets (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009); ver Tabla VI.

<b>Tabla VI: Usos de la Povidona.</b>	
<b>Uso</b>	<b>Concentración (%)</b>
Acarreador de fármacos	10 – 25
Agente solubilizante	Hasta 5
Para gotas oftálmicas	2 – 10
Agente suspensor	Hasta 5
Aglutinante y diluyente de tabletas o agente de recubrimiento	0.5 – 5

La povidona es muy higroscópica, debido a que absorbe cantidades significativas de humedad a bajas humedades relativas, por ejemplo, se tiene (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009):

- Absorbe 5 % de humedad a 25 % de humedad relativa.
- Absorbe ≈18 % de humedad a 50 % de humedad relativa.
- Absorbe 30 % de humedad a ≈68 % de humedad relativa.



### 3.4.4.1. Kollidon®

Uno de los productos comerciales de la Polivinilpirrolidona que existen en el mundo es llamado Kollidon® y este excipiente es fabricado por la empresa BASF. Los grados de Kollidon® son los siguientes productos (BASF, 2018):

- Kollidon® 12
- Kollidon® 12 PF (pyrogen free) para intravenosos
- Kollidon® 17 PF (pyrogen free) para intravenosos
- Kollidon® 25
- Kollidon® 30
- Kollidon® 30 LP producido en EUA
- Kollidon® 90 F producida mediante una técnica diferente al Spray Drying

Sin embargo, los que son más utilizados para compresión son los grados 25, 30 y 90 F. Cuando son aplicados para la granulación, estos producen gránulos duros, fluyen libremente y dan una baja proporción de finos. La fuerza aglutinante es excelente para lograr tabletas duras y estables. Como aglutinante, los grados 25 y 30 son usados a una concentración de 2 % a 5 % mientras que el grado 90 F es de 2 % o menos. Estos grados de Kollidon® también son adecuados para la compresión directa siempre y cuando la mezcla de polvos contenga una adecuada cantidad de humedad (BASF, 2018).

Algunas propiedades de los Kollidon® para compresión se observan en la Tabla VII (BASF, 2018) (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009):

<b>Producto</b>	<b>Peso molecular (g/mol)</b>	<b>Viscosidad al 10 % m/v (cP)</b>	<b>Distribución de tamaño de partícula (µm)</b>	<b>Densidad aparente (g/mL)</b>
<b>Kollidon® 25</b>	28,000 – 34,000	≈3.5	d <sub>10</sub> =50	0.40 – 0.60
<b>Kollidon® 30</b>	44,000 – 54,000	≈4.5	d <sub>50</sub> =100 d <sub>95</sub> =200	
<b>Kollidon® 90 F</b>	1,000,000 – 1,500,000	≈250 (K-81) ≈450 (K-89) ≈600 (K-94)	d <sub>10</sub> =50 d <sub>90</sub> =200	0.40 – 0.55

### 3.4.5. Hidroxipropilcelulosa o HPC

La hidroxipropilcelulosa es un poli(hidroxi-propil)-éter parcialmente sustituido de celulosa. Este puede contener no más de 0.6 % de Sílica u otro agente antiapelmazante. La hidroxipropilcelulosa está comercialmente disponible en diferentes grados que tienen varias viscosidades en solución. Su peso molecular está entre 50,000 y 1,250,000 g/mol (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009). Su estructura química se muestra en la figura 14.

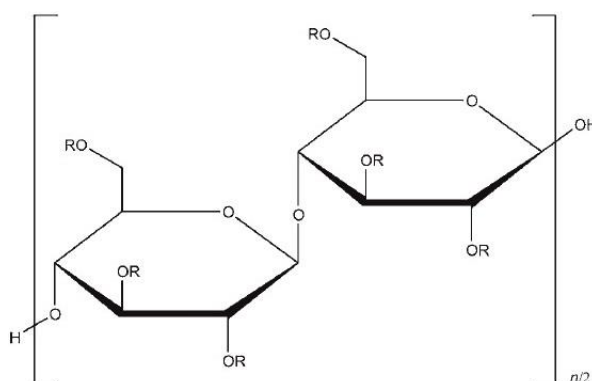


Figura 14: Estructura química de la molécula de la Hidroxipropilcelulosa (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009).

Donde, "R" es [H] o [-OCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>]. El número promedio de grupos hidroxilo en el anillo de glucosa sustituido es referido como el grado de sustitución (por sus siglas en inglés: DS). Una completa sustitución proporcionaría un valor de DS de 3.0. Porque el grupo hidroxipropilo adicionado contiene un grupo hidroxilo, este también puede ser esterificado durante la preparación de la hidroxipropilcelulosa. Cuando esto ocurre, el número de moles de los grupos hidroxipropil por anillo de glucosa, o moles de sustitución (MS), puede ser mayor de 3. La hidroxipropilcelulosa debe tener un valor de MS de aproximadamente 4 para tener una buena solubilidad en agua (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009).

La hidroxipropilcelulosa es extensamente usada en formulaciones orales y tópicas. En productos orales, la HPC es primeramente usada en compresión como un aglutinante, como un recubrimiento de película y como formador de matrices de liberación prolongada. La tasa de liberación de un fármaco es inversamente proporcional a la viscosidad de la HPC. Una HPC de baja sustitución es usada como un desintegrante de tabletas. La hidroxipropilcelulosa es también usada en proceso de microencapsulación y como agente viscosante (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009); ver Tabla VIII.

<b>Tabla VIII: Usos de la Hidroxipropilcelulosa</b>	
<b>Uso</b>	<b>Concentración (%)</b>
Formador de matrices de liberación prolongada	15 – 35
Aglutinante de tabletas	2 – 6
Recubrimiento de película de tabletas	5

La hidroxipropilcelulosa absorbe humedad de la atmósfera; la cantidad de agua absorbida depende del contenido inicial de humedad, la temperatura y la humedad relativa del aire circundante. Para este excipiente algunos valores de humedad contenida a 25°C son (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009):

- Absorbe 4 % de humedad a 50 % de humedad relativa.
- Absorbe 12 % de humedad a 84 % de humedad relativa.

#### **3.4.5.1. Klucel™**

El producto llamado Klucel™ es una de las presentaciones comerciales de la hidroxipropilcelulosa que se venden hoy en día, este producto es fabricado por la empresa Ashland. El Klucel™ es producido en varios grados. Hay siete tipos de viscosidades disponibles, y son designados como EL, E, L, J, G, M y H. La designación del producto es una combinación del tipo de viscosidad, seguido por el tamaño de partícula y la designación del segmento del mercado, por ejemplo: Klucel™ HF Pharm HPC; en donde la “H” designa el grado y la “F Pharm” designa el mercado como farmacéutico. El tamaño de partícula fino es indicado mediante una “X” [ej., Klucel™ MXF Pharm] (Ashand Inc., 2018).

Algunos usos farmacéuticos y sus propiedades fisicoquímicas para el Klucel® HPC se observan en la Tabla IX (Ashand Inc., 2018):

Tabla IX: Usos y propiedades de Klucel™ HPC.				
Grado de Klucel™ HPC	Aplicación	Viscosidad a 25°C (%; cP)	Peso molecular (g/mol)	Humedad (%)
ELF Pharm	Aglutinante de tabletas y recubrimiento de tabletas	10% = 150-300	40,000	No disponible
EF Pharm		10% = 300-600	80,000	0.59
LF Pharm		5% = 75-150	95,000	2.21
JF Pharm	Formador de matrices de liberación extendida	5% = 150-400	140,000	1.44
GF Pharm		2% = 150-400	370,000	1.67
MF Pharm		2% = 4,000-6,500	850,000	1.52
HF Pharm		1% = 1,500-3,000	1,150,000	4.27

De acuerdo al grado del Klucel™ HPC los tamaños de partícula son (Ashand Inc., 2018):

- Grados Regulares:  $d_{99} = 841 \mu\text{m}$ ;  $d_{85} = 595 \mu\text{m}$
- Grados Finos:  $d_{90} = 177 \mu\text{m}$ ;  $d_{80} = 149 \mu\text{m}$

### 3.4.6. Croscarmelosa sódica, Carboximetilcelulosa sódica entrecruzada

La croscarmelosa sódica es un polímero entrecruzado de carboximetilcelulosa sódica. Esta molécula es la sal sódica de un poli(carboxi-metil)-éter de celulosa (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009). La estructura química se muestra en la Figura 15.

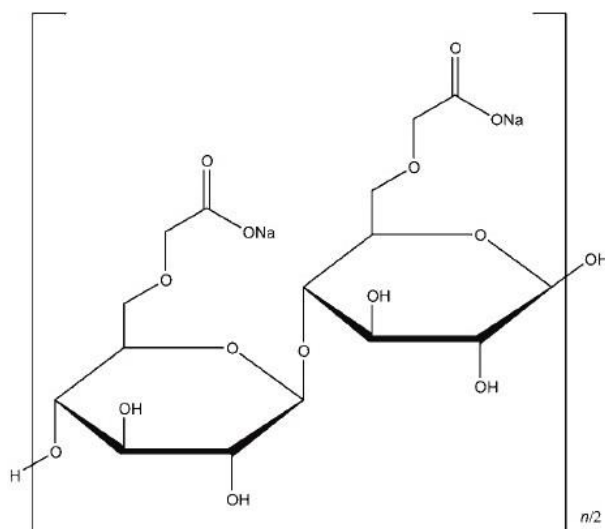


Figura 15: Estructura química de la molécula de la croscarmelosa sódica (Carboximetilcelulosa sódica entrecruzada), con un grado de sustitución (DS) de 1.0 (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009).

La croscarmelosa sódica es usada en formulaciones farmacéuticas orales como un desintegrante para cápsulas, tabletas y gránulos. En formulaciones de tabletas, la croscarmelosa sódica puede ser usada en ambos procesos de compresión directa y granulación húmeda. Cuando es usado en WG, la croscarmelosa sódica debería ser adicionada en las etapas de húmedas y secas del proceso (es decir, intra- y extra-granularmente) de modo que la capacidad de absorción e hinchamiento del desintegrante se aproveche mejor. La croscarmelosa sódica a concentraciones no mayores de 5 % puede ser usada como desintegrante de tabletas, aunque normalmente se usa al 2 % en tabletas fabricadas mediante CD y al 3 % cuando son fabricadas mediante WG (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009); ver Tabla X.

<b>Uso</b>	<b>Concentración (%)</b>
Desintegrante en cápsulas	10 – 25
Desintegrante en tabletas	0.5 – 5.0

#### **3.4.6.1. Ac-Di-Sol®**

Uno de los productos comerciales que existen de la croscarmelosa sódica para uso farmacéutico es el Ac-Di-Sol®, el cual es fabricado por la empresa FMC Biopolymer – DuPont | Danisco. Este producto es un superdesintegrante, por lo que facilita una rápida desintegración y disolución del fármaco a bajos niveles de uso en tabletas, cápsulas gránulos y en otras formas de dosificación de desintegración rápida (FMC | DuPont | Danisco, 2018). El Ac-Di-Sol® se encuentra en dos presentaciones:

- El SD-711 el cual proviene de algodón y es destinado para productos farmacéuticos y suplementos alimenticios.
- El SDW-802 cuya base es de pulpa de madera y su aplicación es para productos farmacéuticos y nutracéuticos.

Sin embargo, el más usado es el Ac-Di-Sol® SD-711 en la industria farmacéutica. Sus propiedades fisicoquímicas son (FMC | DuPont | Danisco, 2018):

- Grado de sustitución = 0.63 – 0.85
- Humedad = No más de 6.0 %

- Distribución del tamaño de partícula:
  - $d_{10} = 25 \mu\text{m}$
  - $d_{50} = 25 - 55 \mu\text{m}$
  - $d_{90} = 60 \mu\text{m}$
- Densidad aparente = 0.529 g/mL
- Densidad compactada = 0.819 g/mL
- Solubilidad: Es insoluble en agua, aunque puede aumentar su volumen 2 veces al contacto con agua y en 1.5 veces en una solución 0.1 H de HCl (Zhao & Augsburger, 2005).

### 3.4.7. Dióxido de silicio coloidal o Sílica coloidal

Este excipiente es de naturaleza inorgánica, su fórmula química es  $\text{SiO}_2$  cuyo peso molecular es de 60.08 g/mol. El dióxido de silicio es ampliamente usado en productos farmacéuticos; ver Tabla XI. Su tamaño de partícula pequeño y su gran área superficial específica le proveen a otras partículas flujo deseables que se utiliza para mejorar las propiedades de flujo de los polvos en los procesos de compresión o dosificado de cápsulas (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009).

<b>Uso</b>	<b>Concentración (%)</b>
En aerosoles	0.5 – 2.0
Estabilizante de emulsiones	1.0 – 0.5
Deslizante	0.1 – 1.0
Agente suspensor y viscosante	2.0 – 10.0

#### 3.4.7.1. HDK®

Uno de los productos comerciales que existen del Dióxido de silicio coloidal para uso farmacéutico es el HDK® el cual es fabricado por la empresa Wacker. Este producto es una Sílice amorfa hidrofílica, sintética y producida por hidrólisis de flama (Wacker, 2018). La empresa produce 12 grados diferentes del producto, los cuales son producidos mediante la modificación de su proceso de manufactura. Las modificaciones no afectan el contenido de Sílica, la gravedad específica, el índice de refracción, color o la forma amorfa. Sin embargo, el tamaño de partícula, áreas superficiales y densidades se ven afectadas (Rowe, R. C. y et al.; 2009).

Las características fisicoquímicas de todos los grados del dióxido de silicio son (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009) (Wacker, 2018):

- Densidad aparente = 0.29 – 0.42 g/mL
- Punto de fusión = 1,600°C
- Distribución de tamaño de partícula de las partículas primarias está en un intervalo de 5 a 50 nanómetros, pero en los productos comerciales se encuentra como largos aglomerados que tienen más de 1 micrómetro de tamaño.
- Área superficial específica = 100 – 400 m<sup>2</sup>/g dependiendo del grado.

Las demás propiedades para los productos HDK<sup>®</sup> se muestran en la siguiente Tabla XII (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009) (Wacker, 2018):

<b>Tabla XII: Propiedades físicas de HDK<sup>®</sup>.</b>		
<b>Grado</b>	<b>Área superficial específica (m<sup>2</sup>/g)</b>	<b>Densidad compactada (g/mL)</b>
<b>S13</b>	125 ± 15	0.05
<b>V15</b>	150 ± 20	0.05
<b>N20</b>	200 ± 30	0.04
<b>T30</b>	300 ± 30	0.04
<b>T40</b>	400 ± 40	0.04
<b>H15</b>	120 ± 12	0.04
<b>H20</b>	170 ± 30	0.04
<b>H30</b>	250 ± 30	0.04
<b>H2000</b>	140 ± 30	0.22
<b>H3004</b>	210 ± 30	0.08
<b>H2015</b>	110 ± 30	0.20
<b>H2050</b>	110 ± 30	0.20

### 3.4.8. Estearato de magnesio

El estearato de magnesio, también llamado octadecanoato de magnesio, sal magnésica del ácido esteárico o sal magnésica del ácido octadecanoico es un excipiente formado de magnesio con una mezcla de cadenas de hidrocarburos que consiste principalmente en proporciones variables de cadenas de estearato y de palmitato de magnesio obtenidos de fuentes vegetales o animales; su fórmula química es C<sub>36</sub>H<sub>70</sub>MgO<sub>4</sub> o [CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COO]<sub>2</sub>Mg cuyo peso molecular es de 591.24 g/mol (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009). Su estructura química se muestra en la Figura 16:

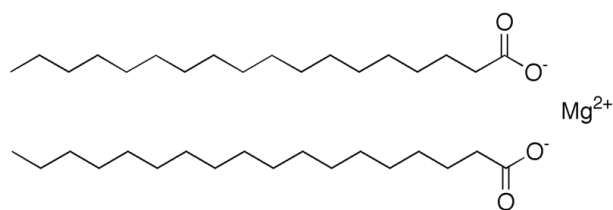


Figura 16 Estructura química de la molécula del Estearato de magnesio (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009).

El estearato de magnesio es usado en productos farmacéuticos, cosméticos y alimenticios. Es principalmente utilizado como un lubricante en la producción de capsulas y tabletas a concentraciones entre 0.25 % y 5.0 %. El estearato de magnesio es hidrofóbico y puede retardar la disolución de un fármaco desde la forma sólida de dosificación; la concentración más baja posible se usa por lo tanto en tales formulaciones. No se ha establecido de manera concluyente de qué forma cristalina del estearato de magnesio puro posee las mejores propiedades lubricantes. Los lotes comerciales de estearato de magnesio generalmente consisten en mezclas de formas cristalinas. Debido a la posibilidad de conversión de las formas cristalinas por el calentamiento (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009).

Las propiedades fisicoquímicas del Estearato de magnesio son (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009):

- Formas cristalinas: se han aislado formas trihidratada, dihidratada y anhidra del Estearato de magnesio de alta pureza.
- Densidad aparente = 0.159 g/mL
- Densidad compactada = 0.286 g/mL
- Fluidez: polvo cohesivo que fluye mal.
- Intervalo de punto de fusión:
  - 117 – 150°C para muestras comerciales.
  - 126 – 130°C para estearato de magnesio de alta pureza.

### 3.4.9. Talco

El talco es un silicato de magnesio hidratado y purificado, cuya fórmula química se aproxima a ser  $Mg_6(Si_2O_5)_4(OH)_4$  o  $Mg_3(Si_2O_5)_4(OH)_4$ . Puede contener pequeñas cantidades de silicato de aluminio y Hierro. El talco es usado en formulaciones de sólidos orales como un lubricante y un diluyente; ver Tabla XIII, aunque hoy en día se utiliza con menos frecuencia. Sin embargo, es ampliamente utilizado como un retardante de la disolución en el desarrollo de



productos de liberación controlada. El talco también es usado como un lubricante en tabletas; como un nuevo material de recubrimiento en polvo para gránulos de liberación prolongada y como adsorbente (Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009).

<b>Uso</b>	<b>Concentración (%)</b>
Deslizante y lubricante de tabletas	1.0 – 10.0
Diluyente de tabletas y cápsulas	5.0 – 30.0

### **3.4.9.1. Possalc®**

La empresa llamada Possehl México es una industria mexicana dedicada a la comercialización de materias primas, minerales, metales y sustancias químicas. Entre ellos se encuentra el producto llamado Possalc® el cual consiste básicamente en talco, sin embargo, este producto tiene distintos grados, los cuales son (Possehl Mexico, S.A. de C.V., 2018):

- Possalc® 6 o 6 S: Talco micronizado, con estructura laminar, libre de asbestos, alta pureza química y excelente blancura.
- Possalc® 200 NA-S: Talco inerte malla 200 (74 µm), con estructura laminar, sin asbestos detectables, de muy alta pureza química y excelente blancura.
- Possalc® AL S: Talco y clorita  $[Mg_5Al(Si_3Al)O_{10}(OH)_8]$ , baja absorción de aceites y sanitizado.
- Possalc® 325 Sanitizado: Talco inerte, con estructura laminar, asbestos no detectados, alta pureza química y excelente blancura.
- Possalc® 12 S: Talco micronizado, sanitizado, con estructura laminar, libre de asbestos, alta pureza química y excelente blancura.

El Talco Possalc® 325 Sanitizado es el más adecuado para la industria farmacéutica debido a sus propiedades (Possehl México, S. A. de C. V., 2018); ver Tabla XIV

<b>Parámetro</b>	<b>Especificación</b>
% de humedad	Máximo 1.0 %
Blancura	Mínimo 90 %
Absorción de aceites	32 – 38 g por cada 100 g de talco
Densidad aparente	0.32 – 0.40 g/mL
Distribución del tamaño de partícula	$d_{50} = 10 - 12 \mu m$ $d_{98.5} = 44 \mu m$
Área superficial específica	2.41 – 2.42 m <sup>2</sup> /g

## 4. Procedimiento experimental

### 4.1. Materias primas

- Ibuprofeno USP.  
Función en la formulación: Principio activo.  
Nombre comercial: Ibuprofen USP/EP 70 Grade.  
Proveedor o fabricante: Ashland.
- Celulosa microcristalina para compresión directa.  
Función en la formulación: Diluyente-Aglutinante.  
Nombre comercial: Avicel® PH-102.  
Proveedor o fabricante: FMC Biopolymer.
- Celulosa microcristalina para granulación vía húmeda.  
Función en la formulación: Diluyente.  
Nombre comercial: Avicel® PH-101.  
Proveedor o fabricante: FMC Biopolymer.
- Lactosa monohidratada Spray-Dried.  
Función en la formulación: Diluyente-Aglutinante.  
Nombre comercial: FlowLac® 100.  
Proveedor o fabricante: MEGGLE.
- Lactosa monohidratada molida.  
Función en la formulación: Diluyente.  
Nombre comercial: GranuLac® 200.  
Proveedor o fabricante: MEGGLE.
- Polivinilpirrolidona (PVP) K-30.  
Función en la formulación: Aglutinante.  
Nombre comercial: Kollidon® 30.  
Proveedor o fabricante: BASF.
- Hidroxipropilcelulosa (HPC).  
Función en la formulación: Aglutinante.  
Nombre comercial: Klucel™ EXF Pharm.  
Proveedor o fabricante: Ashland.
- Croscarmelosa sódica.  
Función en la formulación: Desintegrante.  
Nombre comercial: Ac-Di-Sol® SD-711.  
Proveedor o fabricante: FMC Biopolymer.

- Dióxido de silicio coloidal.  
Función en la formulación: Antiadherente.  
Nombre comercial: HDK® N20 Pharma.  
Proveedor o fabricante: Wacker.
- Talco.  
Función en la formulación: Deslizante.  
Nombre comercial: Possalc® 325 Sanitizado.  
Proveedor o fabricante: Possehl México.
- Estearato de magnesio.  
Función en la formulación: Lubricante.  
Nombre comercial: Estearato de magnesio USP/NF.  
Proveedor o fabricante: ADYFARM.
- Agua destilada.  
Función en la formulación: Vehículo para la solución aglutinante.  
Nombre comercial: Agua destilada.  
Proveedor o fabricante: Facultad de química, UNAM.

#### **4.2. Material de laboratorio**

- Vasos de precipitados de 1,000 mL.
- Vasos de precipitados de 600 mL.
- Vaso de precipitados de 100 mL.
- Vaso de precipitados de 50 mL.
- Vasos dosificadores.
- Probeta de 50 mL.
- Probeta de 250 mL.
- Botella de lavado unitaria para agua destilada, alcohol etílico y acetona.
- Pinzas de disección recta punta roma.
- Brocha.
- Espátula de acrílico.
- Cucharones y cucharas de plástico.
- Espátulas de doble punta.
- Espátula miserable o de plástico.
- Charolas de aluminio de 25X35cm.
- Algodón.
- Alcohol etílico.
- Acetona.

#### **4.3. Equipos de laboratorio**

- Tamices malla #12, #14 y #20.
- Motor "Erweka AR200".
- Mezclador doble cono con adaptador para motor "Erweka".
- Agitador "IKA W20 Digital" con propela de 4 brazos de 50 mm  $\varnothing$  y llave.

- Mezclador planetario con paleta mezcladora, rasador de plástico y adaptador para motor “Erweka”.
- Horno de lecho estático “J. M. Ortiz” (0-120°C).
- Tamices analíticos #20 (840 μm) y #200 (74μm) con tapa y base.
- Tableteadora rotativa “Riva – Piccola” de 10 estaciones, con matrices y punzones cóncavos de 10 mm Ø.
- Microscopio digital Dino-Lite con aditamentos, disco de software y soporte.

#### **4.4. Instrumentos de laboratorio**

- Termómetro (-20°C a 110°C).
- Cronómetro.
- Termobalanza “Kern” con charolas de aluminio.
- Balanza analítica “Ohaus”, “Kern” y “Mettler PK-36”.
- Durómetro “Schleuniger”.

#### **4.5. Diseño experimental**

Se fabricaron tabletas de ibuprofeno conteniendo 200 mg del activo y con una masa total de 400 mg; y un lote conteniendo 250 mg del activo con 400 mg de masa total.

De las tabletas fabricadas, un lote con dosis de 200 mg de activo por tableta, fue fabricado mediante compresión directa y los demás lotes fueron fabricados mediante granulación vía húmeda. Estas fueron comprimidas en una tableteadora rotativa “Riva – Piccola” de 10 estaciones totales, con 5 estaciones ciegas y usando 5 estaciones funcionales con matrices y punzones cóncavos de 10 mm Ø , operando a una velocidad de compresión de 60 tab/min.

La mezcla de compresión directa contenía como materias primas: Ibuprofeno, FlowLac® 100, Avicel® PH-102, Ac-Di-Sol® SD-711, Estearato de magnesio y Possalc® 325 Sanitizado, y fue comprimida para obtener tabletas con una resistencia a la ruptura de 10±1.0 kp; ver Tabla XIV.

El granulado con dosis de 250 mg de activo por tableta fue fabricado con Ibuprofeno, GranuLac® 200, Avicel® PH-101, Kollidon® 30, Ac-Di-Sol® SD-711, Estearato de magnesio USP/NF y Possalc® 325 Sanitizado, el cual fue comprimido para obtener tabletas con una resistencia a la ruptura de 10±1.0 kp; ver Tabla XIV.

Los granulados, con dosis de 200 mg de activo por tableta, fueron fabricados con base en un diseño factorial 2<sup>3</sup> donde los factores fueron: Tipo de aglutinante (Kollidon® 30 o Klucel™ EXF Pharm), % de Dióxido de silicio (0.0 % o 0.5 %) y resistencia a la ruptura (8±1.0 kp o 10±1.0 kp); ver Tabla XV. Éstos contenían: Ibuprofeno, GranuLac® 200, Avicel® PH-101, agente aglutinante, Ac-Di-Sol® SD-711, Estearato de magnesio, Possalc® 325 Sanitizado y con/sin HDK® N20 Pharma.

El tamaño de los lotes en cada caso fue de 1 kg.

**Tabla XV: Diseño experimental tabletas de ibuprofeno.**

Lote	Formulación	Proceso	Dosis (mg/tab)	Solución Aglutinante	Dióxido de silicio (%)	Resistencia a la ruptura (kp)		
0	1	CD	200	N/A	0.0	10±1.0		
1	2	WG	200	PVP K-30	0.5	8±1.0		
	3					10±1.0		
2	4				0.0	8±1.0		
	5					10±1.0		
3	6			0.5	8±1.0			
	7				10±1.0			
4	8			0.0	HPC	8±1.0		
	9					10±1.0		
5	10			WG	250	PVP K-30	0.0	10±1.0

#### 4.6. Procedimiento

Surtido y pesado de materias primas.

- Se surtieron las materias primas a emplear y se verificó su identificación.
- Se pesaron las materias primas y se identificaron.
  - Para las formulaciones de granulados, la cantidad total de la Croscarmelosa sódica se pesó en dos fracciones para incorporarlo de forma intra- y extra-granular.
  - Se pesó el Talco y el Estearato de magnesio después de obtener al granulado seco y calibrado.

## Fabricación del producto intermedio.

- Para lotes de compresión directa.
  - Se trasladaron al cubículo del proceso las materias primas pesadas anteriormente.
  - Se ajustó el motor “Erweka” a 20 rpm y se colocó el mezclador de doble cono en el motor “Erweka”.
  - Se tamizó a través de una malla #14, el Ibuprofeno, la Celulosa microcristalina, la Lactosa monohidratada y la Croscarmelosa sódica.
  - Se tamizaron a través de una malla #20, los polvos anteriores.
  - Se colocaron los polvos tamizados en el mezclador doble cono y se mezclaron durante 10 minutos a 20 rpm.
  - Se lubricó con el Estearato de magnesio y el Talco la mezcla anterior durante 10 minutos a 20 rpm.
  - Se recibió la mezcla en una bolsa de plástico identificada para su posterior compresión.
- Para lotes de granulación vía húmeda.
  - Se trasladaron al cubículo del proceso las materias primas pesadas anteriormente.
  - Se adicionaron 300 mL de agua destilada a un vaso de precipitados de 600 mL.
  - Se dispersó, con ayuda del agitador “IKA W20 Digital” con propela, el Dióxido de silicio y/o el Aglutinante a utilizar de acuerdo con el lote a fabricar; ver Tabla XV.
  - Se ajustó el motor “Erweka” a 20 rpm y a 25 rpm; y se colocó el mezclador de doble cono en el motor “Erweka”.
  - Se tamizó a través de una malla #14 al Ibuprofeno, la Celulosa microcristalina, la Lactosa monohidratada y la primera porción de Croscarmelosa sódica.
  - Se colocaron los polvos tamizados en el mezclador doble cono y se mezclaron durante 10 minutos a 20 rpm.
  - Se colocó la mezcla de polvos en el contenedor de mezclador planetario colocado en el motor “Erweka”.
  - Se realizaron adiciones de 30 mL de la solución aglutinante, preparada anteriormente, a la mezcla de polvos seguido de un mezclado de 3 minutos a 25 rpm hasta agotar la solución.
  - Se revisó si la masa húmeda estaba en su punto óptimo para poderse granular.
    - En los casos donde fue necesario tener mayor humedad, se realizaron adiciones de 30 mL de agua destilada con un mezclado de 3 minutos a 25 rpm.
  - Se mezcló durante 10 minutos la masa húmeda para favorecer un buen amasado.

- Se granuló la masa húmeda mediante un tamizado a través de una malla #12 y se recibió en una charola recubierta de papel aluminio del horno de lecho estático.
- Se colocó la charola con el granulado húmedo en el horno a una temperatura de 50°C.
- Se secó el granulado hasta lograr una humedad menor al 1.0 %
  - Se realizó la determinación de la humedad, con ayuda de la termobalanza “Kern”, con aproximadamente 3 g del granulado a una temperatura máxima de 60°C.
- Se calibró el granulado seco mediante una molienda, pasándolo a través de una malla #14 y después a través de una malla #20.
- Se separó el granulado calibrado por medio de tamices analíticos malla #20 (Apertura = 840 μm) y malla #200 (Apertura = 74μm), eliminando las partículas mayores de 840 μm y las menores de 74 μm.
- Se incorporó la segunda porción de la Croscarmelosa sódica al granulado mezclándolos en un doble cono durante 10 minutos a 20 rpm.
- Se lubricó con el Estearato de magnesio y el Talco la mezcla anterior durante 10 minutos a 20 rpm.
- Se recibió al granulado en una bolsa de plástico identificada para su posterior compresión.

#### Fabricación de las tabletas de ibuprofeno.

- Se limpiaron las matrices y los punzones cóncavos de 10 mm Ø de la tableteadora “Piccola”, usando primeramente alcohol etílico y después acetona con ayuda de torundas de algodón.
- Se equipó la tableteadora “Piccola” con 5 matrices ciegas y con 5 estaciones con las matrices y los punzones cóncavos de 10 mm Ø.
- Se ajustó la tableteadora a una velocidad de producción de 60 tab/min.
- Se realizó el ajuste de peso de las tabletas a 400 mg ± 5 % (380 – 420 mg).
- Se realizó el ajuste de la fuerza de compresión para obtener tabletas con una resistencia a la ruptura (Dureza) requerida (deseada), conforme a lo establecido en la Tabla XV.
- Se inició el proceso de compresión tomando una muestra de 15 tabletas, cada 5 minutos, sin detener el proceso y sin realizar ningún otro ajuste a la tableteadora, hasta acabar el polvo/granulado a comprimir (1 kg).

- Se recibió el resto de las tabletas en una bolsa de plástico identificada.

#### Evaluación de las tabletas fabricadas e inspección de los punzones

- Se realizó un registro fotográfico de los punzones superiores e inferiores, sin limpiar, al terminar el proceso de compresión.
- Se realizó, para cada muestra de tabletas que fue tomada cada 5 minutos, la determinación del peso promedio a 10 tabletas y la resistencia a la ruptura a 5 tabletas, con ayuda de una balanza analítica y un durómetro.
- Se realizó un registro fotográfico de las tabletas formadas con el microscopio digital Dino-Lite en su soporte correspondiente.

#### 4.7. Formulas maestras

Lote 0:

<b>Tabla XVI: Fórmula maestra para el Lote 0.</b>			
<b>Componente</b>	<b>Porcentaje (% p/p)</b>	<b>Cantidad en mg para 1 tableta</b>	<b>Cantidad en g para 1,000 g</b>
Ibuprofeno	50.0	200.0	500.0
FlowLac <sup>®</sup> 100	32.9	131.6	329.0
Avicel <sup>®</sup> PH-102	14.1	56.4	141.0
Ac-Di-Sol <sup>®</sup> SD-711	2.0	8.0	20.0
Estearato de magnesio USP/NF	0.5	2.0	5.0
Possalc <sup>®</sup> 325 Sanitizado	0.5	2.0	5.0



## Lote 1

<b>Tabla XVII: Fórmula maestra para el Lote 1.</b>			
<b>Componente</b>	<b>Porcentaje (% p/p)</b>	<b>Cantidad en mg para 1 tableta</b>	<b>Cantidad en g para 1,000 g</b>
Ibuprofeno	50.0	200.0	500.0
GranuLac® 200	30.45	121.8	304.5
Avicel® PH-101	13.05	52.2	130.5
Kollidon® 30	3.0	12.0	30.0
Ac-Di-Sol® SD-711	2.0	8.0	20.0* A) 10.0 B) 10.0
Estearato de magnesio USP/NF	0.5	2.0	5.0
Possalc® 325 Sanitizado	0.5	2.0	5.0
HDK® N20 Pharma	0.5	2.0	5.0

\*A) Porción intragranular y B) Porción extragranular

## Lote 2

<b>Tabla XVIII: Fórmula maestra para el Lote 2.</b>			
<b>Componente</b>	<b>Porcentaje (% p/p)</b>	<b>Cantidad en mg para 1 tableta</b>	<b>Cantidad en g para 1,000 g</b>
Ibuprofeno	50.0	200.0	500.0
GranuLac® 200	30.8	123.2	308.0
Avicel® PH-101	13.2	52.8	132.0
Kollidon® 30	3.0	12.0	30.0
Ac-Di-Sol® SD-711	2.0	8.0	20.0* A) 10.0 B) 10.0
Estearato de magnesio USP/NF	0.5	2.0	5.0
Possalc® 325 Sanitizado	0.5	2.0	5.0

\*A) Porción intragranular y B) Porción extragranular

## Lote 3

<b>Tabla XIX: Fórmula maestra para el Lote 3.</b>			
<b>Componente</b>	<b>Porcentaje (% p/p)</b>	<b>Cantidad en mg para 1 tableta</b>	<b>Cantidad en g para 1,000 g</b>
Ibuprofeno	50.0	200.0	500.0
GranuLac® 200	30.45	121.8	304.5
Avicel® PH-101	13.05	52.2	130.5
Klucel™ EXF Pharm	3.0	12.0	30.0
Ac-Di-Sol® SD-711	2.0	8.0	20.0* A) 10.0 B) 10.0
Estearato de magnesio USP/NF	0.5	2.0	5.0
Possalc® 325 Sanitizado	0.5	2.0	5.0
HDK® N20 Pharma	0.5	2.0	5.0

\*A) Porción intragranular y B) Porción extragranular

## Lote 4

<b>Tabla XX: Fórmula maestra para el Lote 4.</b>			
<b>Componente</b>	<b>Porcentaje (% p/p)</b>	<b>Cantidad en mg para 1 tableta</b>	<b>Cantidad en g para 1,000 g</b>
Ibuprofeno	50.0	200.0	500.0
GranuLac® 200	30.8	123.2	308.0
Avicel® PH-101	13.2	52.8	132.0
Klucel™ EXF Pharm	3.0	12.0	30.0
Ac-Di-Sol® SD-711	2.0	8.0	20.0* A) 10.0 B) 10.0
Estearato de magnesio USP/NF	0.5	2.0	5.0
Possalc® 325 Sanitizado	0.5	2.0	5.0

\*A) Porción intragranular y B) Porción extragranular

Lote 5

<b>Tabla XXI: Fórmula maestra para el Lote 5.</b>			
<b>Componente</b>	<b>Porcentaje (% p/p)</b>	<b>Cantidad en mg para 1 tableta</b>	<b>Cantidad en g para 1,000 g</b>
Ibuprofeno	62.5	250.0	625.0
GranuLac <sup>®</sup> 200	22.05	88.2	220.5
Avicel <sup>®</sup> PH-101	9.45	37.8	94.5
Kollidon <sup>®</sup> 30	3.0	12.0	30.0
Ac-Di-Sol <sup>®</sup> SD-711	2.0	8.0	20.0* A) 10.0 B) 10.0
Estearato de magnesio USP/NF	0.5	2.0	5.0
Possalc <sup>®</sup> 325 Sanitizado	0.5	2.0	5.0
Total	100	400	1,000

\*A) Porción intragranular y B) Porción extragranular

## **5. Resultados y discusión**

### **5.1. Peso promedio y resistencia a la ruptura (dureza) promedio de las tabletas de ibuprofeno.**

En la Tabla XXII se muestra el peso promedio de 10 tabletas y la resistencia a la ruptura (Dureza) promedio de 5 tabletas para cada uno de los tiempos en el que se muestreó durante el proceso de fabricación de cada lote/formulación fabricado con base en el diseño experimental propuesto en la Tabla XVII.

Tabla XXII: Peso promedio y dureza promedio para cada lote										
Tiempo (min)	Lote 0		Lote 1				Lote 2			
	Formulación 1		Formulación 2		Formulación 3		Formulación 4		Formulación 5	
	Peso (mg)	Dureza (kp)	Peso (mg)	Dureza (kp)	Peso (mg)	Dureza (kp)	Peso (mg)	Dureza (kp)	Peso (mg)	Dureza (kp)
0	396.2	11.8	400.7	9.0	389.4	12.5	399.1	9.6	395.0	10.3
5	397.1	10.7	409.6	10.4	405.2	13.9	395.8	8.7	409.6	13.8
10	399.1	11.1	417.7	12.2	413.3	15.2	392.6	9.2	416.0	11.1
15	395.9	11.2	417.4	11.1	414.4	15.9	389.4	9.2	413.9	11.2
20	395.3	11.6	419.6	13.1	415.6	16.3	384.8	7.8	406.9	10.8
25	397.2	11.4	416.2	12.3	417.4	16.2	384.0	7.5	405.5	10.4
30	396.3	11.9	410.7	11.0	413.1	15.6	385.2	8.4	397.9	9.4
35	395.8	11.4	411.9	12.1	405.4	14.6	379.5	6.8	372.5	5.3

Tabla XXII (continuación): Peso promedio y dureza promedio para cada lote										
Tiempo (min)	Lote 3				Lote 4				Lote 5	
	Formulación 6		Formulación 7		Formulación 8		Formulación 9		Formulación 10	
	Peso (mg)	Dureza (kp)	Peso (mg)	Dureza (kp)	Peso (mg)	Dureza (kp)	Peso (mg)	Dureza (kp)	Peso (mg)	Dureza (kp)
0	391.6	7.7	396.7	10.6	404.5	8.1	386.3	8.5	397.6	10.6
5	385.0	7.4	426.4	15.4	424.1	11.2	393.1	9.8	432.7	14.2
10	385.2	7.7	428.2	15.5	413.7	10.0	377.4	7.4	426.7	14.2
15	382.0	6.8	420.5	13.2	407.2	9.2	388.4	9.6	424.7	12.7
20	373.1	6.0	417.1	12.8	404.0	8.3	391.5	10.2	418.3	14.6
25	371.4	5.9	407.2	11.2	405.0	8.3	378.4	8.1	413.0	12.3
30	372.2	6.4	404.7	11.1	389.0	6.4	381.2	8.6	420.2	11.6
35	364.2	5.7	391.8	8.7	372.9	5.6	395.3	11.1	407.7	12.8

Como se puede observar en la Tabla XXII, las formulaciones o experimentos 5, 6, 8, 9 y 10 tuvieron una variación más alta que el valor de la especificación, el cual es:  $400 \pm 5\%$  mg, es decir, de 380 mg a 420 mg; así que, en primera instancia, en estas formulaciones es necesario hacer un control en proceso de fabricación de forma rigurosa.

Posteriormente, se hizo un Análisis de varianza (ANOVA) simple de la masa por formulación y de la dureza por formulación, mediante el programa estadístico Statgraphics Centurion XVI-II.

- Para el primer caso estudiado, se espera que habrá un grupo entre formulaciones debido a que, al momento de hacer el ajuste de la masa en la tableteadora, se fijó la perilla de regulación.

El valor P obtenido para este análisis es de 0.00 y como es menor que 0.05, existe una diferencia estadísticamente significativa entre la media de masa entre un nivel de formulación y otro, con un nivel del 95.0% de confianza. Dado que la tabla de ANOVA solamente dice si existe diferencia entre grupos mas no dice qué grupos son diferentes, se realizó la Prueba de Múltiples Rangos. Al hacerla se obtuvo:

<b>Tabla XXIII: Prueba de Múltiple Rangos para Masa por Formulación</b>			
<b>Experimento/Formulación</b>	<b>Casos</b>	<b>Media</b>	<b>Grupos Homogéneos</b>
6	8	378.087	X
9	8	386.450	X X
4	8	388.800	X
1	8	396.613	X X
5	8	402.163	X X
8	8	402.550	X X
3	8	409.225	X X
7	8	411.575	X X
2	8	412.975	X
10	8	417.612	X

Nota: La prueba estadística empleada es el de Diferencia Mínima Significativa (LSD) de Fisher, con 95.0 % de confianza.

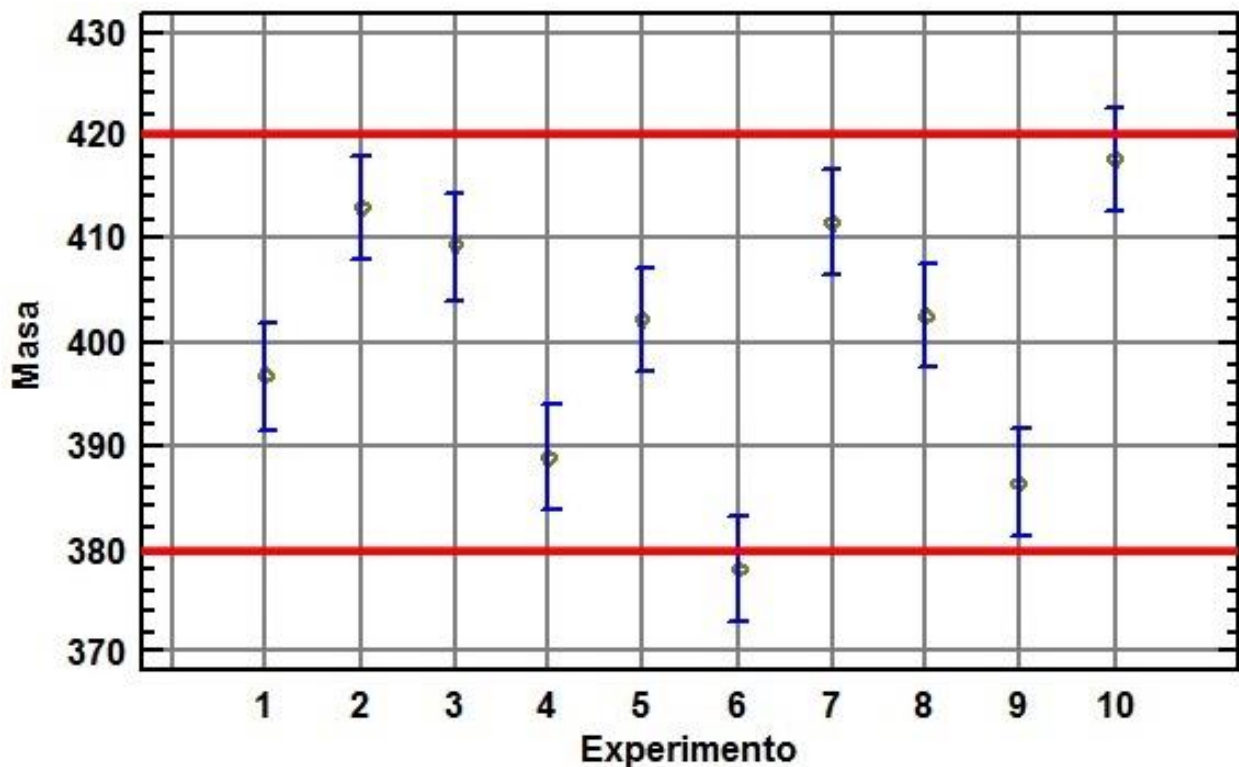


Figura 17: Gráfico de medias e intervalos de confianza de la prueba de múltiple rangos para Masa por Experimento/Formulación con el método de Fisher LDS con 95% de confianza. Las líneas rojas representan los límites de la especificación establecida para la masa (380 mg – 420 mg).

Con base en la Prueba de Múltiple Rangos, la Tabla XXIII indica que se han identificado 5 grupos homogéneos según la alineación de las X's en las columnas. No existen diferencias estadísticamente significativas entre aquellos niveles que comparten una misma columna de X's, con una confianza del 95.0 %.

Con el análisis estadístico efectuado se puede observar que, a pesar de haber fijado la perilla de regulación para la masa de las tabletas, existen 5 grupos homogéneos entre las formulaciones, sin embargo, 8 de las 10 formulaciones están dentro de la especificación por lo que se afirma que están dentro de la variación normal de masa considerada. En el caso de la formulación 6, su promedio fue de 378.087 mg el cual está por debajo del límite inferior de la especificación; para la formulación 10 su media está dentro de la especificación de masa con un valor de 417.612 mg, pero su intervalo de confianza sobrepasa el límite superior por lo tanto formulaciones antes mencionadas tienen una masa diferente a las otras. Además, se puede observar que los Formulaciones 1, 5 y 8 son los más cercanos a la especificación dada, por lo que

estas formulaciones pueden tener un flujo bueno y una distribución de tamaño de partícula más homogéneo.

- Para el segundo caso estudiado, se espera que haya dos grupos por las durezas que se establecieron del diseño experimental porque al momento de hacer el ajuste de la fuerza de compresión en la Tableteadora, se fijó el Volante de la Rueda de compresión superior.

El valor P obtenido para este análisis es de 0.00. Como el valor P de la prueba F es menor que 0.05, existe una diferencia estadísticamente significativa entre la media de Dureza entre un nivel de Formulación y otro, con un nivel del 95.0% de confianza. Dado que la tabla de ANOVA solamente dice si existe diferencia entre grupos mas no dice qué grupos son diferentes, se realizó la Prueba de Múltiples Rangos. Al hacerla se obtuvo:

<b>Tabla XXIV: Prueba de Múltiple Rangos para Dureza por Formulación</b>			
<b>Experimento/Formulación</b>	<b>Casos</b>	<b>Media</b>	<b>Grupos Homogéneos</b>
6	8	6.7000	X X X X X X X X X X
8	8	8.3875	
4	8	8.4000	
9	8	9.1625	
5	8	10.2875	
1	8	11.3875	
2	8	11.4000	
7	8	12.3125	
10	8	12.8750	
3	8	15.0250	

Nota: La prueba estadística empleada es el de Diferencia Mínima Significativa (LSD) de Fisher, con 95.0 % de confianza.



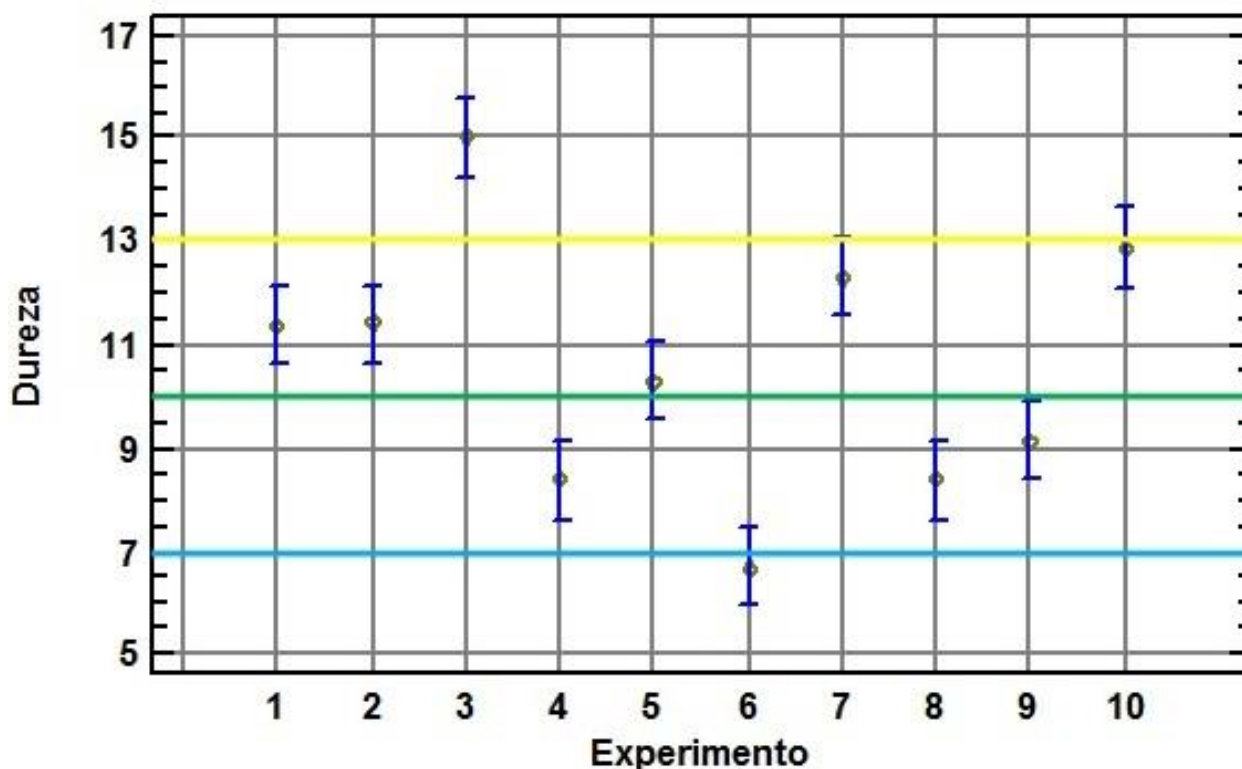


Figura 18: Gráfico de medias e intervalos de confianza de la prueba de múltiple rangos para Dureza por Experimento/Formulación con el método de Fisher LDS con 95% de confianza. El intervalo de las líneas amarillo-verde corresponde a una dureza alta (10.0 kp a 13.0 kp) y el intervalo de las líneas verde-azul corresponde a una dureza baja (7.0 kp a 10.0 kp).

Con base en la Prueba de Múltiple Rangos, la Tabla XXIV indica que se han identificado 6 grupos homogéneos según la alineación de las X's en las columnas. No existen diferencias estadísticamente significativas entre aquellos niveles que comparten una misma columna de X's.

Con el análisis estadístico efectuado se puede observar que, a pesar de haber fijado el Volante de la Rueda de compresión superior para las tabletas, existen 6 grupos homogéneos para la dureza de las tabletas entre formulaciones, sin embargo, en estos resultados se pueden distinguir dos grupos, dureza alta y baja con unos valores de 10.0-13.0 kp y de 7.0-10.0 kp, respectivamente, cumpliéndose así lo planteado anteriormente. Existen tres formulaciones en los que no se pueden agrupar en alguno de los dos grupos de dureza, para la Formulación 3 no puede pertenecer al grupo de dureza alta debido a que la media está por arriba del límite superior de la dureza alta, el Formulación 6 tampoco está dentro de algún grupo porque su promedio se encuentra por debajo del límite inferior de la dureza baja y por último al Formulación 5 no se puede saber a qué grupo de dureza pertenece dado que su promedio y su

intervalo de confianza están muy cercanos al límite donde divide a los dos grupos el cual es de 10.0 kp. Por lo tanto, para los Formulaciones antes mencionados, es necesario considerar otras variables que pueden influir en los resultados.

## 5.2. Relación de la resistencia a la ruptura en función de la masa de las tabletas.

Los 10 Formulaciones fueron evaluados para determinar si la dureza de las tabletas es dependiente de la masa.

(May, y otros, 2013) midieron el volumen y el peso de tabletas biconvexas, usando estos valores calcularon la densidad de cada una de las tabletas que fabricaron, midieron su resistencia a la ruptura para cada una, finalmente graficaron la resistencia a la ruptura en función de la densidad de la tableta, encontrando que el conjunto de los datos sigue un ajuste exponencial, evidenciando que es proporcional. En el diseño experimental, la densidad relativa es equivalente a la masa de la tableta debido a que la matriz de la tableteadora siempre tendrá el mismo volumen durante el proceso de compresión porque la perilla de regulación del punzón inferior es fijada al inicio.

Con base en la premisa anterior, se determinó si existe la relación de dureza con masa para cada formulación con ayuda del programa estadístico Statgraphics y con los valores de la Tabla XXII, se obtuvieron los siguientes resultados:

<b>Tabla XXV: Análisis de regresión lineal simple.</b>					
<b>Formulación</b>	<b>Valor P</b>	<b>Modelo</b>	<b>R</b>	<b>R<sup>2</sup> (%)</b>	<b>Conclusión</b>
<b>1</b>	0.247	N/A	N/A	N/A	No existe relación
<b>2</b>	0.0034	$y = -66.0304 + 0.187494(x)$	0.88635	78.561	Existe relación
<b>3</b>	0.0001	$y = -14.47 + 0.138054(x)$	0.96962	94.016	Existe relación
<b>4</b>	0.0038	$y = -41.5018 + 0.128348(x)$	0.88134	77.676	Existe relación
<b>5</b>	0.0051	$y = -49.2706 + 0.148095(x)$	0.86842	75.415	Existe relación
<b>6</b>	0.0003	$y = -25.3813 + 0.084851(x)$	0.95139	90.514	Existe relación
<b>7</b>	0.00	$y = -57.9851 + 0.170801(x)$	0.97535	95.130	Existe relación
<b>8</b>	0.0001	$y = -37.2541 + 0.113381(x)$	0.97069	94.224	Existe relación
<b>9</b>	0.0004	$y = -56.0496 + 0.168747(x)$	0.94412	89.137	Existe relación
<b>10</b>	0.0509	N/A	N/A	N/A	No existe relación

Nota: En el modelo, los valores "y" = Dureza de las tabletas en (kp) y "x" = Masa de las tabletas en (mg)

Como se puede observar en el análisis de regresión, la mayoría de las formulaciones se ajustan al modelo lineal por lo que la resistencia a la ruptura de las tabletas es dependiente a la masa, con excepción de las formulaciones 1 y 10. Para la formulación 1, alguna causa puede deberse que este fue fabricado mediante CD lo cual difiere con las restantes formulaciones porque son de WG, además, en el proceso de CD se caracteriza porque la mezcla de polvos está hecha con materiales coprocesados los cuales tienen una distribución de tamaño de partícula muy homogéneo y propiedades del polvo buenas, provocando que no haya una relación lineal. Con la formulación 10, se puede observar que tampoco existe relación lineal, esto puede deberse a la carga del fármaco que posee porque al ser mayor la cantidad del API con respecto a los excipientes la compactabilidad va a ser menor.

### 5.3. Efecto del método de fabricación

Para estudiar el efecto del método de fabricación sobre tabletas de ibuprofeno se ocupan los datos de formulación 1 y de formulación 5 debido a que ambas formulaciones fueron fabricadas con una dosis de 200 mg/tab, con 0.0 % de dióxido de silicio y comprimidos para obtener una dureza de  $10 \pm 1.0$  kp con la única variable de ser fabricados mediante procesos distintos, con base en el diseño experimental propuesto en la Tabla XV y con los valores de la Tabla XXII.

Para ello se presenta la siguiente gráfica:

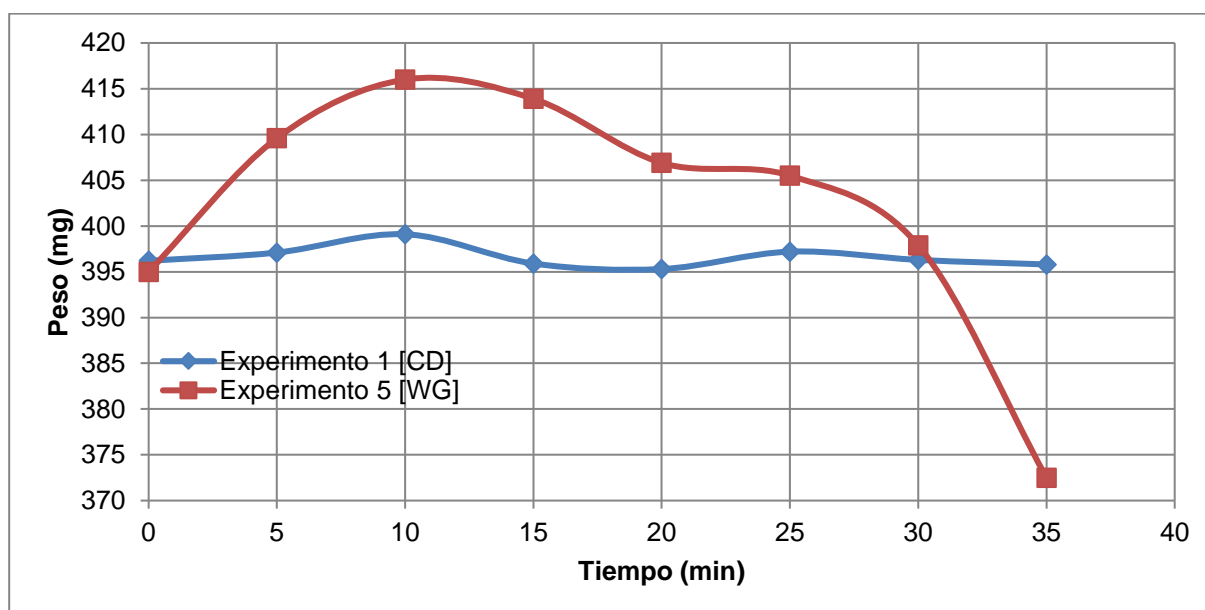


Figura 19: Efecto del método de fabricación sobre el peso de las tabletas.

Como se puede observar en la Figura 19, las tabletas que fueron producidas mediante CD, presentan un comportamiento más lineal mientras que las tabletas que fueron producidas mediante WG presenta un comportamiento no lineal, aparentemente de tipo parabólico, sin embargo debido al procedimiento experimental, la distribución de tamaño de los granulados está en el intervalo de 840  $\mu\text{m}$  a 74  $\mu\text{m}$  mas no se sabe el valor de  $d_{50}$  por lo que este granulado consiste de una mezcla de partículas finas y gruesas, a lo que se le conoce como una mezcla binaria o bimodal.

El empaquetamiento de las partículas tiene una influencia fundamental en las propiedades finales de los materiales sólidos, tales como la reología, la porosidad, la permeabilidad o la resistencia a la ruptura. Por lo tanto, es necesario comprender los mecanismos involucrados en el empaquetamiento de partículas. Fundamentalmente, la teoría del empaquetamiento de partículas se puede dividir en dos ramas principales (Koutný, Kratochvíl, Švec, & Bednárek, 2016).

La primera de ellas es la Teoría del Empaque Continuo. La teoría continua considera que las partículas se empaquetan continuamente según el tamaño de partícula creciente. Existen limitaciones de esta teoría, las cuales se pueden resolver mediante el uso de la teoría del empaquetado discreto. En esta segunda teoría, el sistema particular se divide en las clases de tamaño de partícula discretas donde al menos una clase es dominante y se empaqueta preferiblemente. Las otras clases de tamaño de partícula se empaquetan en el esqueleto de la dominante (Koutný, Kratochvíl, Švec, & Bednárek, 2016).

Dentro de la teoría del empaquetado discreto, existe el Modelo de Densidad de Empaquetamiento Lineal que establece que cuando los tamaños de partícula no son iguales, tienen lugar a producir irregularidades que disminuyen la densidad del empaquetamiento. Estas irregularidades, también llamadas restricciones de empaquetado, alteran el empaquetado regular y, por lo tanto, disminuyen la densidad del empaquetamiento. La primera irregularidad es el efecto de aflojamiento por la clase de las partículas finas que interrumpe el empaquetado de la clase dominante y la segunda irregularidad el efecto de pared por la clase de partículas gruesas mediante la interrupción del empaquetado de clase dominante formando estructuras de tipo pared en los límites entre las clases de las partículas (Koutný, Kratochvíl, Švec, & Bednárek, 2016).

La teoría del empaquetamiento de partículas se ejemplifica en la figura 20:

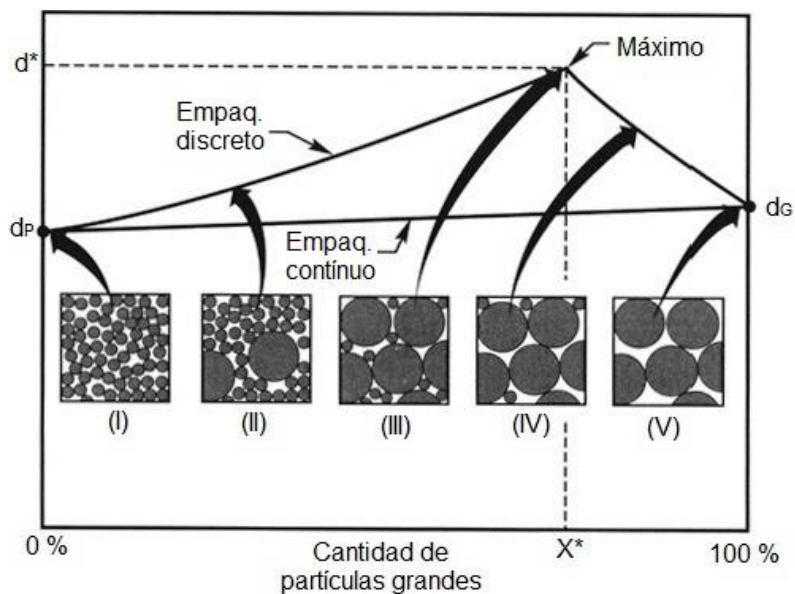


Figura 20: Teoría del empaquetamiento de partículas, donde se muestra los comportamientos de tipo continuo y discreto;  $X^*$  es la concentración en la cual se encuentra la clase dominante y otorga la densidad del empaquetamiento ( $d^*$ );  $d_p$  corresponde a la densidad correspondiente al 100% de partículas pequeñas;  $d_g$  es la densidad correspondiente al 100% de partículas grandes (German, 1992).

En la Figura 20 se ejemplifican cinco posibles condiciones: (I) 100% de partículas pequeñas, (II) mayoría de partículas pequeñas con algunas partículas grandes añadidas, (III) mezcla con la densidad de empaquetamiento máxima o clase dominante, (IV) mayoría de partículas grandes con algunas partículas pequeñas, y (V) 100% de partículas grandes (German, 1992).

Con base en el planteamiento anterior, se explica que el comportamiento de la formulación que fue fabricada mediante DC puede seguir el Modelo de Densidad de Empaquetamiento Continuo porque se ve en la Figura 19 que sigue un comportamiento más lineal mientras que la Formulación fabricada mediante WG sigue el Modelo de Densidad de Empaquetamiento Discontinuo debido que se observa un comportamiento creciente y decreciente con un punto máximo.

Con esto se puede hacer una regresión lineal de la masa de la tableta en función del tiempo de cada Formulación, con ayuda del software Statgraphics Centurion XVI.II se obtuvo:

<b>Tabla XXVI: Modelo del empaquetamiento de partículas para cada Formulación</b>			
<b>Form</b>	<b>t<sub>max</sub> (min)</b>	<b>Regresión</b>	
		<b>Creciente</b>	<b>Decreciente</b>
<b>1</b>	N/A	Masa = 397.158 - 0.031195*Tiempo	
<b>2</b>	10	Masa = 400.833 + 1.7*Tiempo	Masa = 422.333 - 0.3*Tiempo
<b>3</b>	10	Masa = 390.683 + 2.39*Tiempo	Masa = 418.549 - 0.237714*Tiempo
<b>4</b>	0	N/A	Masa = 397.992 - 0.525238*Tiempo
<b>5</b>	10	Masa = 396.367 + 2.1*Tiempo	Masa = 436.432 - 1.52514*Tiempo
<b>6</b>	0	N/A	Masa = 390.842 - 0.72881*Tiempo
<b>7</b>	5	Masa = 396.7 + 5.94*Tiempo	Masa = 437.143 - 1.17214*Tiempo
<b>8</b>	5	Masa = 404.5 + 392*Tiempo	Masa = 431.586 - 1.46571*Tiempo
<b>9</b>	5	Masa = 386.3 + 1.36*Tiempo	Masa = 408.8 - 3.14*Tiempo
	20	Masa = 364.617 + 1.14*Tiempo	Masa = 443.9 - 2.62*Tiempo
	35	Masa = 334.267 + 1.69*Tiempo	N/A
<b>10</b>	5	Masa = 397.6 + 7.02*Tiempo	Masa = 434.714 - 0.712143*Tiempo

Nota: La Masa está expresado en [mg] y el Tiempo en [min].

Primeramente, en la Formulación 1 (CD) se observa que, por cada minuto, las tabletas disminuirán en 0.03 mg mientras que en la Formulación 5 (WG) la disminución por cada minuto es de 1.53 mg por lo que se ve que al fabricar tabletas mediante WG estas tabletas tendrán 51 veces más pérdida en la masa conforme transcurre el tiempo.

Adicionalmente se puede observar que existe un comportamiento creciente y decreciente porque conforme transcurre el tiempo existe diferentes empaquetamientos en la matriz por lo que existirá un t<sub>max</sub> donde existe la mayor masa que puede ocupar el volumen que se fijó de la matriz.

En 8 de 9 granulados, existe un tiempo máximo que indica que ahí se encuentra el empaquetamiento dominante, sin embargo, en el caso de las Formulaciones 4 y 6 su t<sub>max</sub> es a los 0 minutos lo que indica que solamente tiene comportamiento decreciente y en el caso de la Formulación 9 existe 3 tiempos máximos (5 min, 20 min y 35 min) por lo que se deduce que existen 3 empaquetamientos dominantes y eso a su vez quiere decir que su distribución de tamaño de partícula podría ser tetramodal.

Los  $t_{max}$  encontrados están alrededor de 0 a 10 min, con excepción de la formulación 9, debido a que en cada formulación existe un diferente grado de segregación porque al ser un granulado poseen distinto tamaño entonces puede que las partículas grandes fluyan mejor que las finas o que las finas fluyan entre las grandes provocando así los diferentes empaquetamientos.

Con los datos de la regresión lineal de la Tabla XXVI se puede saber cuál es la tendencia de pegado a los punzones de los granulados de ibuprofeno observando la pendiente de la parte decreciente del Modelo de Empaquetamiento debido a que, si se presenta más pegado a los punzones, la masa de la tableta va a ser menor conforme transcurre el tiempo y esto se ve en el valor de la pendiente.

#### 5.4. Efecto de la concentración del principio activo.

Para analizar el efecto de la concentración del API sobre tabletas de ibuprofeno se ocupan los datos de la Formulación 5 y de la Formulación 10 debido a que ambas fueron fabricadas mediante WG, con PVP K-30 como aglutinante, sin Dióxido de silicio y comprimidos a una fuerza alta para obtener una dureza de  $10 \pm 1.0$  kp con la variable de ser de dosis de 200 mg/tab y de 250 mg/tab respectivamente, con base en el diseño experimental de la Tabla XV y los resultados del Anexo A. Adicionalmente se presenta la siguiente gráfica:

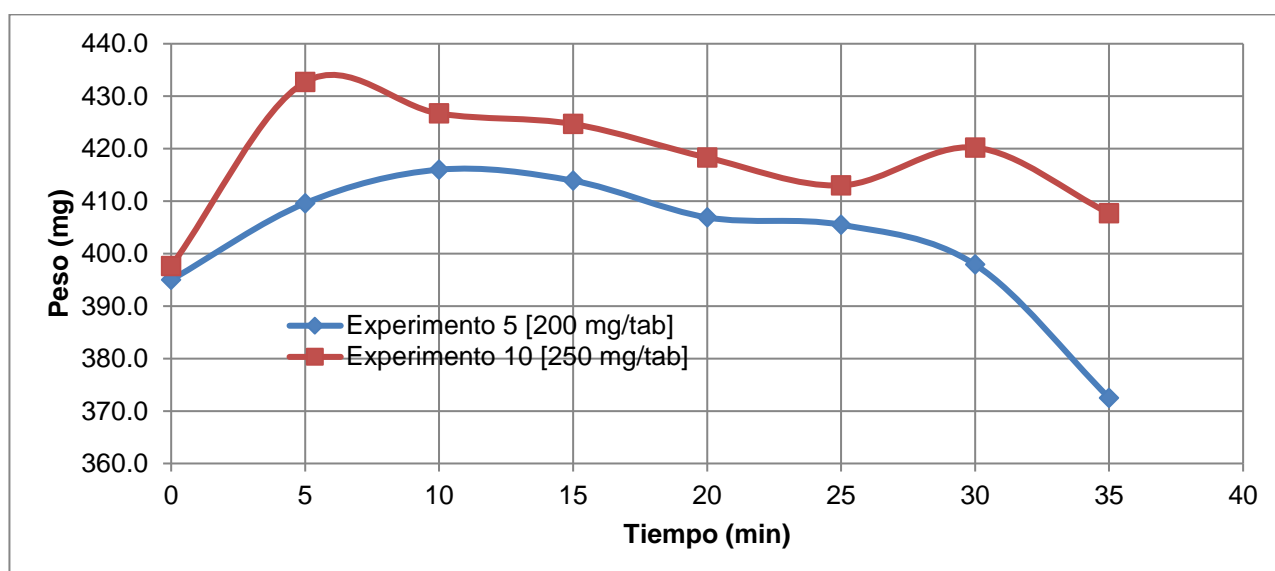


Figura 21: Efecto de la concentración del principio activo sobre el peso de las tabletas.

Como se puede observar en la Figura 21, al inicio del proceso el peso de las tabletas se encontraba muy cercanos al punto medio de la especificación, por lo que el proceso tuvo un

arranque correcto, así también se observa el comportamiento del creciente y decreciente de la masa, así que se tiene que analizar qué tan parecidos son los comportamientos de la parte decreciente para ver si existe diferencia significativa entre ellos. Para llevar a cabo este análisis, se realiza una comparación de líneas de regresión con ayuda del programa Statgraphics, lo que se obtuvo fue:

La ecuación del modelo ajustado cuando se tiene una dosis de 200 mg/tab es:

$$\text{Masa} = 436.432 - 1.52514 \cdot \text{Tiempo}$$

Cuando se tiene una dosis de 250 mg/tab es:

$$\text{Masa} = 434.714 - 0.712143 \cdot \text{Tiempo}$$

Además, el programa estadístico hace el ANOVA para determinar si las pendientes y los interceptos son iguales, lo que determinó fue: el valor-P para las pendientes es 0.0 y el valor-P de los interceptos es 0.0 por lo que indica que existen diferencias estadísticas entre ellas, por lo que la dosis va a influir en la pérdida de la masa de las tabletas, todo esto con un nivel de confianza del 99.0%.

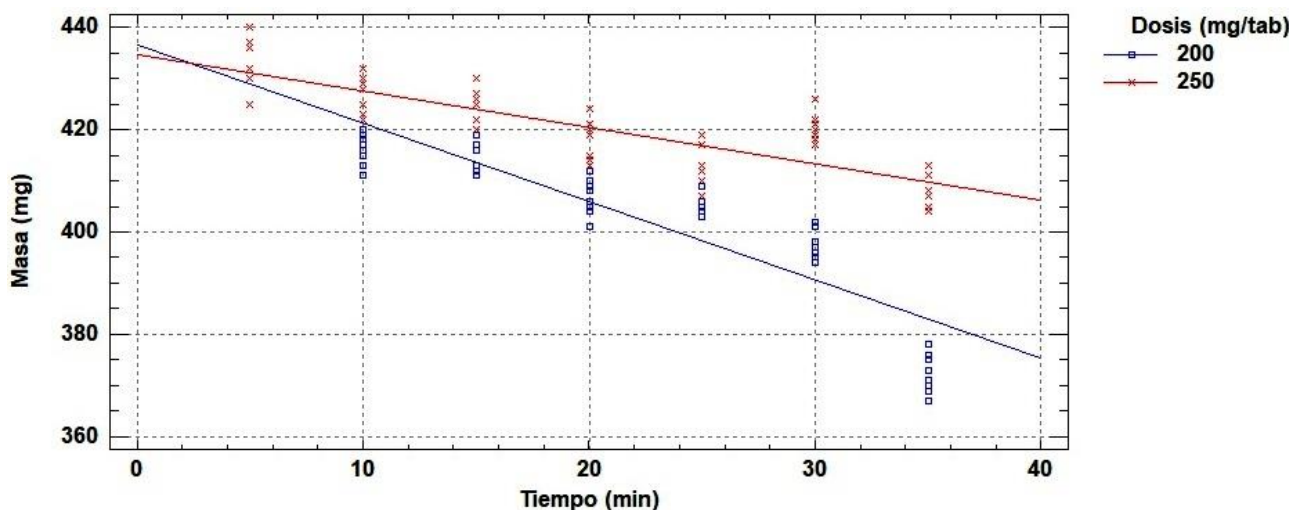


Figura 22: Gráfica de la regresión múltiple del efecto de la concentración del principio activo sobre el peso de las tabletas.

Con los resultados obtenidos del análisis estadístico y la figura 22, se puede inferir que, a mayor dosis del fármaco, la pérdida de la masa de las tabletas es menor por lo que puede ser que los excipientes empleados y/o el proceso de fabricación influyen, sin embargo, pueden existir más factores de los considerados en el estudio.



### 5.5. Efecto del tipo de Aglutinante, la cantidad de Antiadherente y la fuerza de compresión.

Para estudiar el efecto de estas tres variables sobre la compresión de granulados de ibuprofeno se desarrolló un diseño factorial  $2^3$ , en donde:

- Número de factores experimentales: 3
  - Factor A: Aglutinante
    - Nivel Bajo: PVP
    - Nivel Alto: HPC
  - Factor B: % SiO<sub>2</sub>
    - Nivel Bajo: 0.0 %
    - Nivel Alto: 0.5 %
  - Factor C: Fuerza de compresión expresada en resistencia a la ruptura
    - Nivel Bajo: Baja
    - Nivel Alto: Alta

La respuesta obtenida para el diseño experimental es el valor absoluto de la pendiente de la línea de regresión lineal del gráfico de la masa con respecto al tiempo (Ver Tabla XXVI). Debido a que es un valor cuantitativo que puede asociarse a la pérdida de la masa debida al pegado a los punzones:

- Número de respuestas: 1
  - Respuesta: |Pendiente| = (mg/min)

Con esto se obtiene:

<b>Formulación</b>	<b>Factor A: Aglutinante</b>	<b>Factor B: % SiO<sub>2</sub></b>	<b>Factor C: Fuerza de compresión</b>	<b>Respuesta:  Pendiente  (mg/min)</b>
<b>2</b>	PVP	0.5	Baja	0.3
<b>3</b>	PVP	0.5	Alta	0.237714
<b>4</b>	PVP	0.0	Baja	0.525238
<b>5</b>	PVP	0.0	Alta	1.52514
<b>6</b>	HPC	0.5	Baja	0.72881
<b>7</b>	HPC	0.5	Alta	1.17214
<b>8</b>	HPC	0.0	Baja	1.46571
<b>9</b>	HPC	0.0	Alta	3.14
				2.62

El análisis del diseño factorial nos muestra:

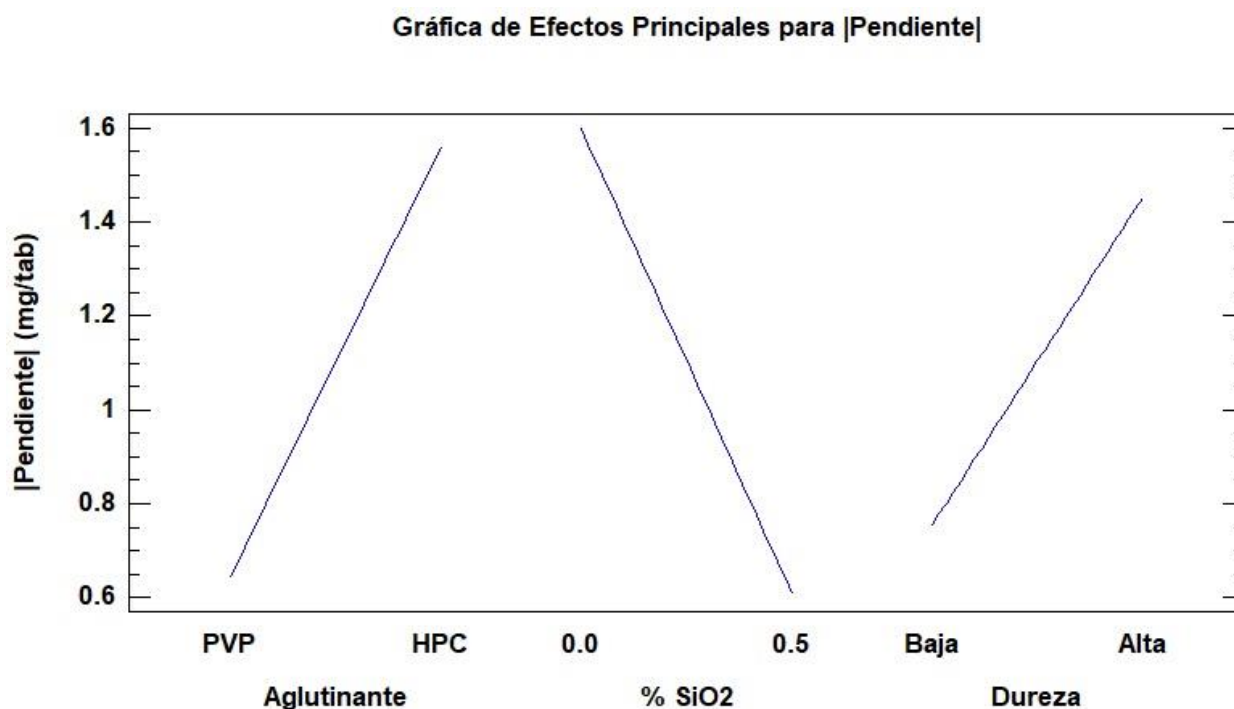


Figura 23: Gráfica de los efectos principales para la pérdida de la masa con respecto al tiempo.

Con base en la gráfica de la Figura 23 se observa que cuando se ocupa PVP como aglutinante, la pérdida de masa es aproximadamente 0.65 mg/min, pero cuando se cambia al aglutinante por HPC, la pérdida aumenta a aproximadamente 1.45 mg/min lo que hace que la PVP sea un mejor aglutinante por disminuir 2.23 veces al pegado a los punzones.

Cabe resaltar, que el efecto que mostró el tipo de aglutinante sobre las tabletas de ibuprofeno es similar al trabajo realizado por (Morkhade, 2017) porque comparó diferentes aglutinantes para una granulación húmeda, realizó evaluaciones de los granulados y de las tabletas fabricadas, los dos de los aglutinantes que ocupó para su estudio fue PVP K-30 y HPMC LV, es decir, un derivado polivinílico y un derivado de celulosa los cuales son similares la PVP y al HPC utilizados en el diseño experimental.

(Morkhade, 2017) encontró que:

- Para los granulados, que contaban PVP K-30 como aglutinante adquirieron mejores propiedades reológicas, mejor forma esférica y propiedades de compresibilidad mejores comparando a los que poseían al HPMC LV.

- Para las tabletas formadas, observó que las que poseían HPMC LV como aglutinante su friabilidad es mayor con respecto a aquellas que poseían PVP.

Con los resultados de (Morkhade, 2017) coincide que la PVP actúa como mejor aglutinante con respecto a los derivados de celulosa.

El siguiente efecto mostrado sobre la pérdida de la masa es la cantidad de antiadherente, porque si no se agrega a la formulación, la pérdida de la masa es aproximadamente de 1.60 mg/min, en cambio cuando se adiciona 0.5 % del antiadherente, se reduce esta pérdida a 0.60 mg/min. Por lo tanto, la presencia de este componente reduce 2.83 veces el pegado a los punzones.

El efecto del Dióxido de silicio se puede explicar porque al adicionarlo intragranularmente en forma de dispersión junto con el aglutinante, este antiadherente recubre a las partículas del API y de los excipientes en la granulación haciendo que disminuya el área de contacto entre el Ibuprofeno y el metal de los punzones y disminuya también las fuerzas de cohesión interparticulares (Ver Figura 24), ocasionando que aumente la resistencia de la tableta y disminuya el nivel de la adherencia del material a los punzones. Este fenómeno lo observaron (Roberts, y otros, 2004) en su investigación donde compararon el efecto del tipo y la concentración de lubricante en presencia y ausencia de Dióxido de silicio sobre un modelo de compresión directa de ibuprofeno encontrando que la presencia de 0.0 % de SiO<sub>2</sub> reduce el efecto del pegado en tabletas comprimidas a 40 kN usando punzones de acero de 12.5 mm Ø.

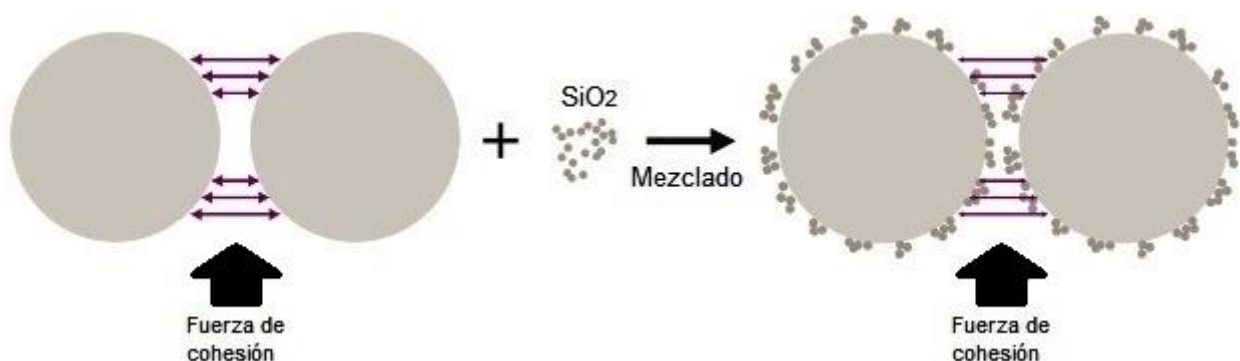


Figura 24: Mecanismo de acción del Dióxido de silicio en la fabricación de tabletas (Evonik Resource Efficiency GmbH, 2008).

Por último, el efecto de la Fuerza de compresión expresada en dureza hace notar que cuando se fabrican tabletas a una fuerza baja, el pegado es menor por que la pérdida sería de aproximadamente 0.75 mg/min, cuando se aumenta la dureza, la pérdida aumenta hasta aproximadamente 1.45 mg/min ocasionando que se pueda pegar un poco más a los punzones. Por lo tanto, al aumentar la dureza de las tabletas, el pegado aumenta 1.93 veces.

El efecto de la fuerza de compresión se explica porque al haber más fuerza en la fabricación, las partículas sufrirán mayores deformaciones predominando las de tipo plástica y de fragmentación. Al existir mayor deformación plástica, existirá una mejor formación del compacto mejorando la compactibilidad, al mismo instante también existe mayor fragmentación de los materiales haciendo que el gránulo recubierto con el Dióxido de silicio se fragmente ocasionando que partes queden desprotegidas del agente antiadherente, provocando que exista más interacciones API-Metal y, por ende, aumentando el pegado a los punzones.

Con base en esto, se puede mejorar el proceso ocupando al PVP como aglutinante, adicionando dióxido de silicio a la formulación y comprimiendo a una fuerza de compresión relativamente baja para tener el menor pegado a los punzones.

Otro resultado del análisis del diseño de experimentos, son las interacciones y la gráfica que se obtuvo es la siguiente:

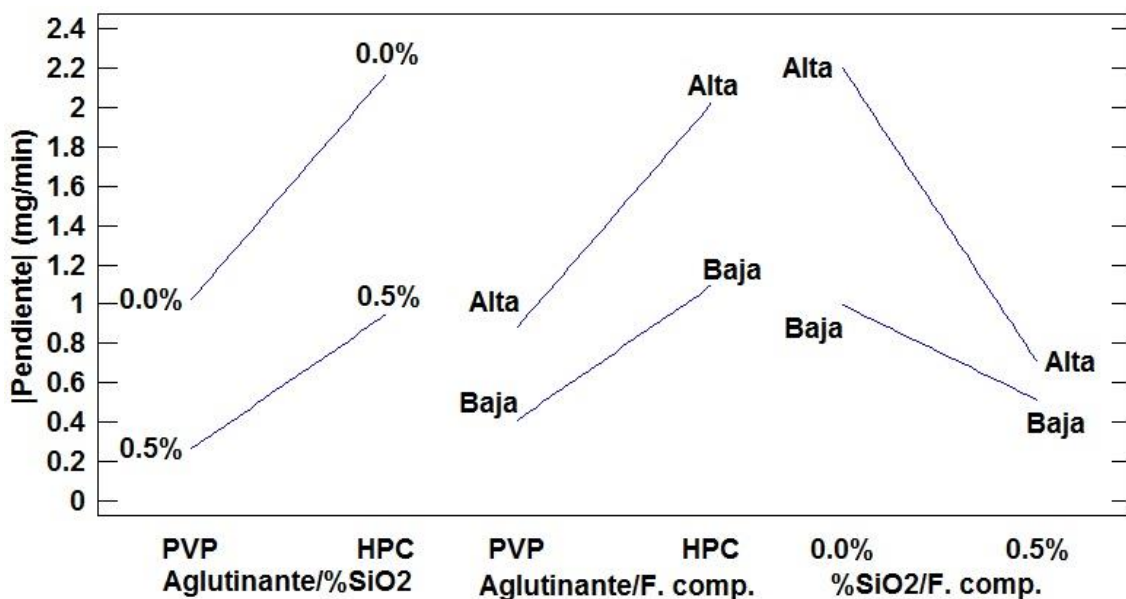


Figura 25: Gráfica de las interacciones para la pérdida de la masa con respecto al tiempo.

Por medio de la gráfica de las interacciones se puede hacer notar que las combinaciones de los factores no afectan significativamente, es decir que afectan individualmente. En la interacción Aglutinante-%SiO<sub>2</sub>, se observa que al cambiar PVP por HPC aumenta el pegado, pero si al mismo tiempo agregamos dióxido de silicio a la formulación, habrá una reducción de este pegado provocado por el cambio de aglutinantes. En las demás interacciones, se observa que si se aumenta la fuerza de compresión cuando al mismo tiempo se cambia al aglutinante o se aumenta la cantidad de dióxido de silicio, el pegado aumentará. Por lo tanto, una opción que se debe de tomar mucho en cuenta es que las formulaciones cuenten con dióxido de silicio para que este excipiente contrarreste el efecto debido al cambio de los aglutinantes y de la fuerza de compresión.

De acuerdo con los planteamientos explicados sobre las interacciones y el ANOVA completo (Ver apartado 8.5) indican que se puede excluir las interacciones porque no son estadísticamente significativos, así que el modelo que podría explicar al diseño experimental es:

$$|Pendiente| = 1.67806 + 0.4996842(Aglutinante) - 2.1368(\% SiO_2) + 0.388926(Fuerza de compresión)$$

Donde, el valor para el aglutinante será de -1 cuando es PVP y es +1 cuando es HPC; y el valor para la fuerza de compresión será de -1 cuando es Baja y de +1 cuando es Alta. Para este modelo, su R<sup>2</sup>=87.71% lo que significa que esta ecuación explicará un poco más del 85% de la variabilidad en la respuesta, de las Formulaciones que se realicen con estos factores.

Con base en la ecuación si se cambia al aglutinante, aumentará el pegado a una razón de 0.499 mg/min, al cambiar la fuerza de compresión también aumentará el pegado a una proporción de 0.388 mg/min, en cambio al aumentar la cantidad de dióxido de silicio disminuye en la pérdida de la masa en 2.13 mg/min haciendo notar que es muy importante porque podemos contrarrestar el efecto de los demás factores. Para ejemplificar estos efectos se tiene el siguiente diagrama de Pareto:

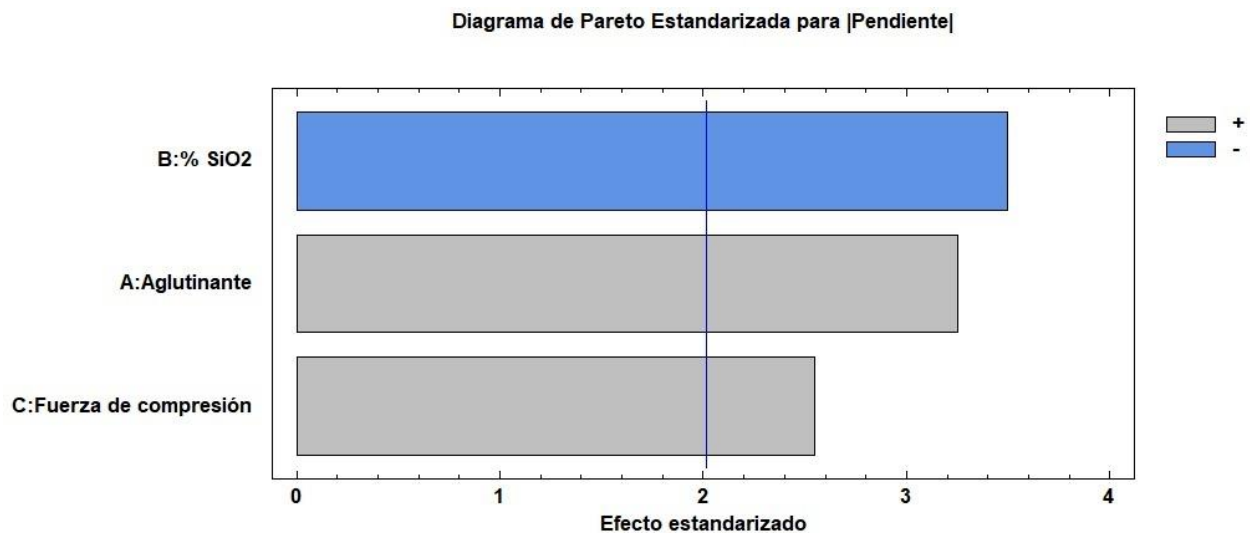


Figura 26: Gráfica de Pareto estandarizado para la pérdida de la masa con respecto al tiempo sin interacciones entre factores con un nivel de confianza del 90.0 %. Donde: (+) es un factor con efecto positivo, (-) es un factor con efecto negativo y la línea azul es el límite de significancia.

Se observa en la gráfica de Pareto que el dióxido de silicio tiene un efecto negativo sobre el pegado, el segundo factor que influye de forma menor corresponde al tipo de aglutinante con efecto positivo sobre el pegado si existe el cambio de PVP a HPC y, por último, la dureza es el factor que menos influye de los que se utilizaron a pesar que si se aumenta, el pegado será mayor. Mientras tanto, la línea azul presentada muestra el límite de significancia con un valor del 90.0 % de confianza, lo que significa que si en la gráfica de Pareto, un factor pasa ese límite influye en el pegado, siendo los tres factores los que influyen en la pérdida de la masa con respecto al tiempo.

Con esta consideración, se puede hacer un gráfico de contornos de superficie para predecir los valores de la respuesta para determinado aglutinante, por tanto, se obtuvo:

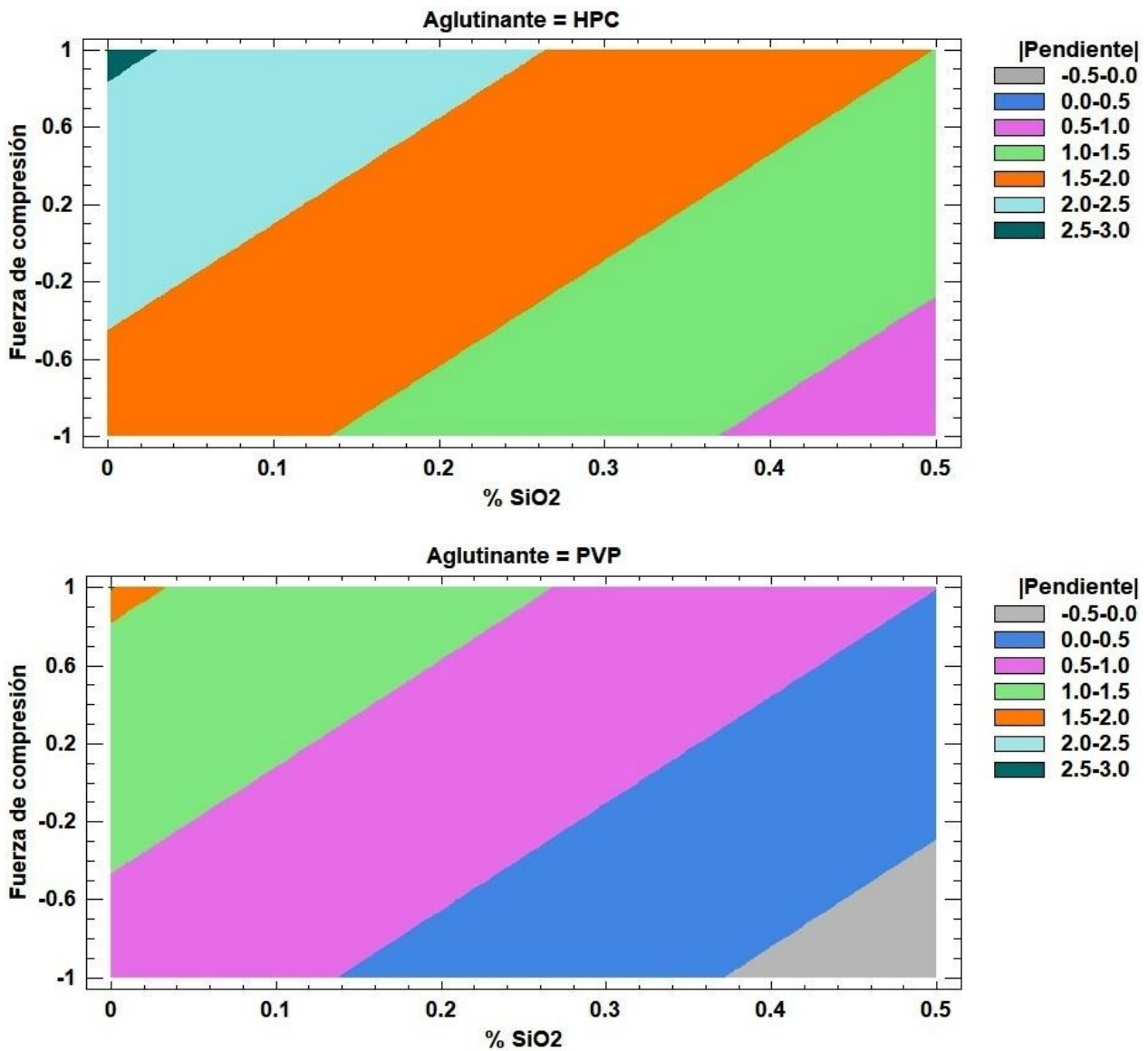

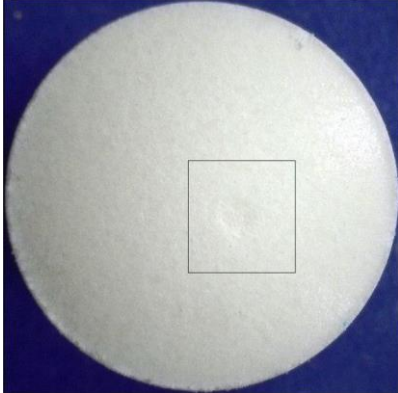



Figura 27: Gráfica de contornos de la superficie de la respuesta estimada para cada aglutinante.

Con las gráficas de contornos de superficie se ejemplifica el cambio que tendrá la pérdida de la masa dependiendo que aglutinante se ocupa, si se desea ocupar HPC se pueden usar cantidades mayores del 0.36% de  $\text{SiO}_2$  y a fuerzas de compresión desde baja a intermedia para minimizar el pegado, en cambio, si se desea ocupar a la PVP se pueden usar cantidades bajas de  $\text{SiO}_2$  a fuerza de compresión baja en las formulaciones a menos que se comprima con una fuerza alta porque es necesario adicionar al menos 0.25% de  $\text{SiO}_2$  para disminuir el posible pegado del ibuprofeno.

### 5.6. Evaluación cualitativa de las tabletas de ibuprofeno fabricadas.

Para llevar a cabo esta evaluación cualitativa, se estableció un criterio para el grado defecto que poseen las tabletas. Para ellos se asignaron los siguientes valores:

<b>Tabla XXVIII: Criterio cualitativo para decidir el grado de defecto en las tabletas</b>		
<b>Grado de defecto</b>	<b>Descripción</b>	<b>Imagen</b>
<b>0</b>	Tableta sin defectos perceptibles a simple vista ni a través del microscopio óptico.	
<b>1</b>	Tableta con defecto imperceptible a simple vista pero perceptible a través del microscopio óptico.	
<b>2</b>	Tableta con defecto perceptible a simple vista y a través del microscopio óptico.	

Con base en el criterio propuesto para la evaluación cualitativa indicado en la Tabla XXVII, se obtuvieron los siguientes resultados para cada Formulación.



<b>Tabla XXIX: Proporción de defectos para cada Formulación/formulación</b>										
<b>Grado de defecto</b>	<b>Porcentaje de defectos (%)</b>									
	<b>Form 1</b>	<b>Form 2</b>	<b>Form 3</b>	<b>Form 4</b>	<b>Form 5</b>	<b>Form 6</b>	<b>Form 7</b>	<b>Form 8</b>	<b>Form 9</b>	<b>Form 10</b>
<b>0</b>	93.75	92.50	82.50	67.50	46.25	32.50	62.50	10.00	6.25	16.25
<b>1</b>	6.25	7.50	17.50	18.75	37.50	58.75	37.50	38.75	45.00	42.50
<b>2</b>	0.00	0.00	0.00	13.75	16.25	8.75	0.00	51.25	48.75	41.25

Nota: El tamaño de la muestra para cada Formulación es de 80 tabletas (n=80).

Con base en la Tabla XXIX las formulaciones en color verde son las que tiene menor grado de defecto, las que se encuentran en color naranja poseen un grado de defecto intermedio y aquellos con color rojo poseen un grado de defecto moderado.

Se observa que en las formulaciones que poseen 0.5% de Dióxido de silicio (2, 3, 6 y 7) cuentan con menor grado de defectos con respecto a las que no contienen Dióxido de silicio (4, 5, 8 y 9) porque el dióxido de silicio tiene su acción antiadherente debido a que este agente recubre a las partículas disminuyendo las interacciones API-Metal relacionándolo con lo encontrado por (Roberts, y otros, 2004) en su trabajo con el Dióxido de silicio en granulados.

En el caso de la formulación 10 que contiene 250 mg/tab mostró más proporción de defectos con respecto a la formulación 5 que contiene 200 mg/tab porque de acuerdo con (Shubhajit, y otros, 2017) la mayoría del problema del pegado se debe principalmente al API. Esto se ve evidente con el aumento en la cantidad del Ibuprofeno y su bajo punto de fusión (75-78 °C).

Estudiando el efecto del tipo de aglutinante, las formulaciones que contienen HPC (6 al 9) tienen mayor grado de pegado con respecto a las que contienen PVP como aglutinante esto se explica porque la PVP forma mejores gránulos y tabletas, en cambio, el HPC por ser un derivado de celulosa, crea tabletas con fuerza tensil baja y alta friabilidad, ocasionando que haya partículas libres del API provocando el aumento en la adhesión en los punzones.

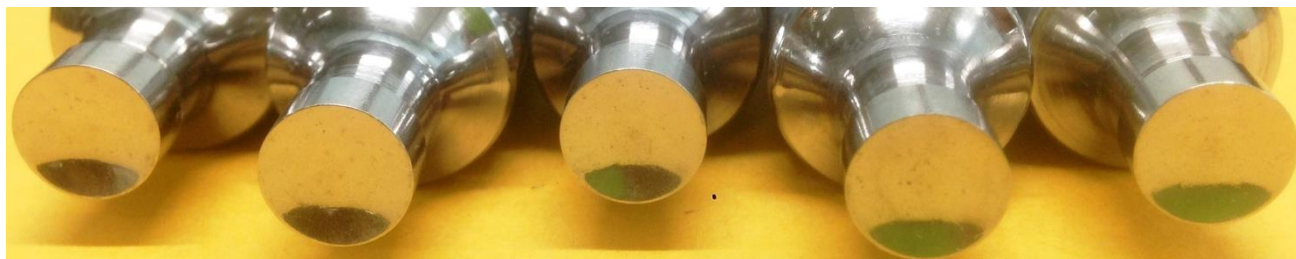
Por último, en cuanto a la fuerza de compresión se observa que la proporción de los defectos entre las fuerzas de compresión es similar entre ellos, sin embargo, si se ocupa una fuerza de compresión alta, aparece más cantidad de defectos todo esto debido a que existirá más deformaciones de fractura provocando que haya zonas libres de antiadherente y, por lo tanto, existe más interacciones API-Metal provocando el aumento de los defectos.

Por lo tanto, la cantidad de antiadherente, la cantidad del principio activo, el tipo de aglutinante y la fuerza de compresión aplicada influyen en la calidad de las tabletas.

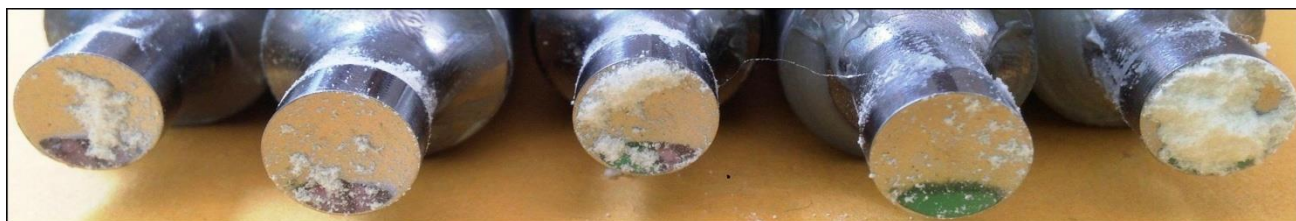
### **5.7. Evaluación cualitativa de los punzones al término del proceso de compresión.**

Después de haber finalizado el proceso de compresión, los punzones se desmontaron de la tableteadora y se realizó el registro fotográfico de los superiores. Para los punzones superiores fue variable la distancia de la penetración porque para cada formulación fue distinta por lo que esos darán la fuerza de compresión principal, las fotos son las siguientes:

Punzones limpios



Formulación 1 – CD; 200 mg/tab; 0.0 % SiO<sub>2</sub> a 10±1.0 kp.



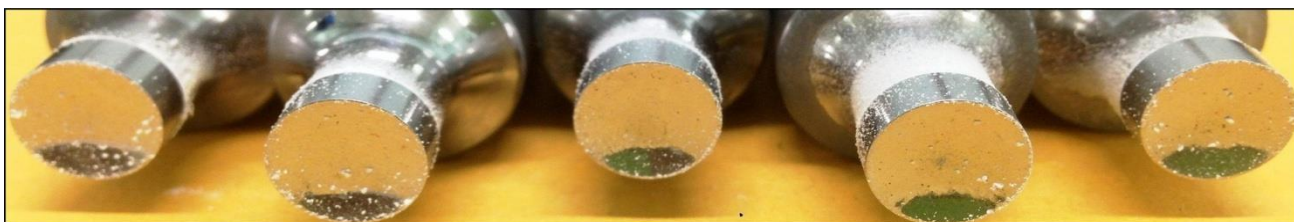
Formulación 2 – WG; 200 mg/tab; con PVP; 0.5 % SiO<sub>2</sub> a 8±1.0 kp.



Formulación 3 – WG; 200 mg/tab; con PVP; 0.5 % SiO<sub>2</sub> a 10±1.0 kp.



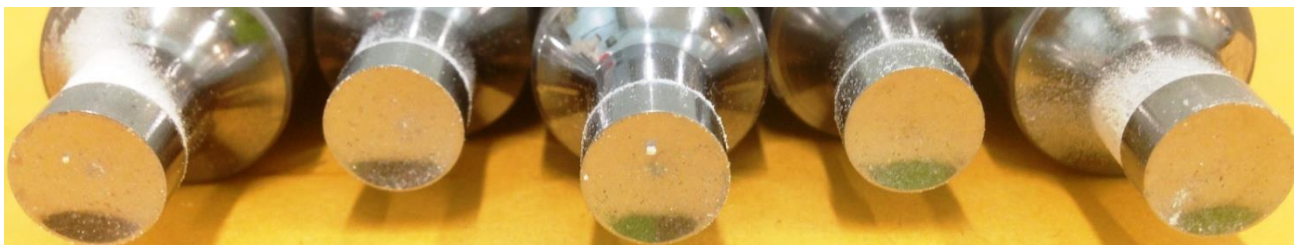
Formulación 4 - WG; 200 mg/tab; con PVP; 0.0 % SiO<sub>2</sub> a 10±1.0 kp.



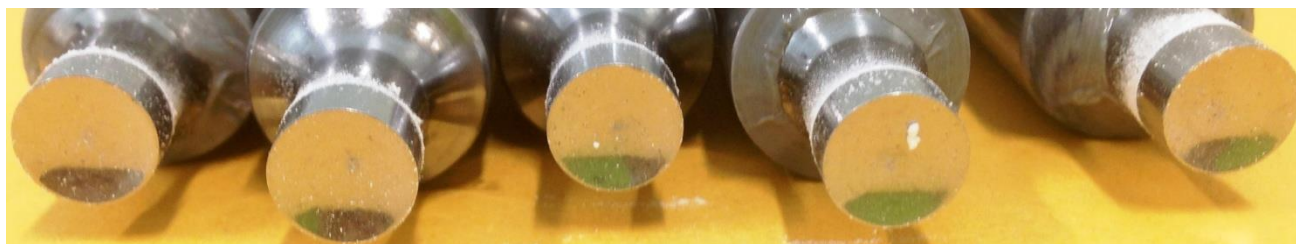
Formulación 5 - WG; 200 mg/tab; con PVP; 0.0 % SiO<sub>2</sub> a 8±1.0 kp.



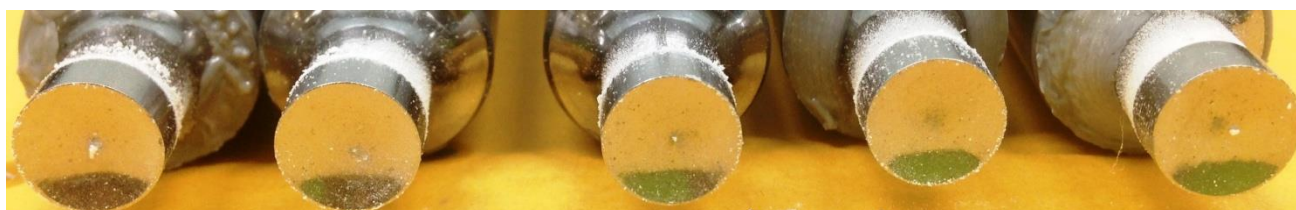
Formulación 6 - WG; 200 mg/tab; con HPC; 0.5 % SiO<sub>2</sub> a 8±1.0 kp.



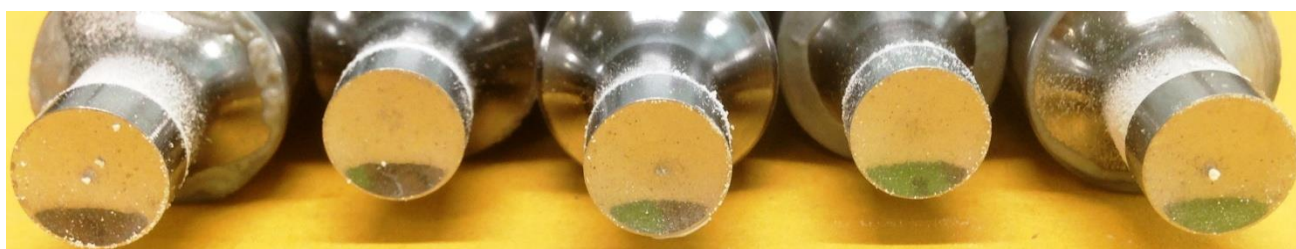
Formulación 7 - WG; 200 mg/tab; con HPC; 0.5 % SiO<sub>2</sub> a 10±1.0 kp.



Formulación 8 - WG; 200 mg/tab; con HPC; 0.0 % SiO<sub>2</sub> a 8±1.0 kp.



Formulación 9 - WG; 200 mg/tab; con HPC; 0.0 % SiO<sub>2</sub> a 10±1.0 kp.



Formulación 10 - WG; 250 mg/tab; con PVP; 0.0 % SiO<sub>2</sub> a 10±1.0 kp.



Con las fotografías tomadas, se observa que en todas las formulaciones tienen algún grado de adhesión del polvo, la formulación 1 es el que presenta más adhesión, puede deberse porque al ser fabricado mediante DC, la mezcla del principio activo y los excipientes mantienen su identidad debido a no haber alguna adhesión previa por lo tanto aumenta el área de contacto del ibuprofeno con el metal de los punzones haciendo que haya más pegado debido al propio API como lo menciona (Shubhajit, y otros, 2017), a pesar de presentar ese fenómeno esto no afecta a la pérdida de la masa ni a la formación del defecto;

también se percibe que en algunas formulaciones los punzones existe la presencia de una zona oscura la cual no se presenta en los punzones limpios, esta zona oscura coincide con el defecto sobre la tableta.

Cabe señalar que la calidad de las superficies del punzón disminuye con el tiempo debido a un desgaste abrasivo y/o corrosivo, por lo tanto, las propiedades de la superficie de la herramienta pueden afectar significativamente la calidad de las tabletas producidas. Una calidad superficial insuficiente de los punzones puede provocar fuerzas de eyección inaceptables en la tableta o incluso aumentar el riesgo de dañar la tableteadora. Además, la condición de las superficies del punzón de la tableta tiene una influencia directa en la apariencia de las tabletas producidas (Al-Karawi, Kaiser, & Leopold, 2017)

## 6. Conclusiones

- Se desarrollaron 10 formulaciones de tabletas biconvexas, de 10 mm de diámetro y de 400 mg de masa total con 200 mg o 250 mg de principio activo mediante compresión directa o granulación vía húmeda, encontrándose que 8 de 10 formulaciones cumplen con la especificación de masa de  $400 \pm 5\%$  mg y 7 de 10 formulaciones pertenecen a uno de los grupos planificados de dureza: alta o baja.
- El comportamiento de la masa de las tabletas que fueron fabricadas mediante compresión directa en función al tiempo no es significativo por su comportamiento lineal debido que presenta un empaquetamiento de partículas continuo, mientras que si son fabricadas mediante granulación vía húmeda tiene un comportamiento parabólico con un máximo debido a que presenta un empaquetamiento de partículas variable.
- Con respecto a formulación de los granulados de ibuprofeno:
  - A mayor cantidad de ibuprofeno por tableta el pegado a los punzones será menor, sin embargo, es necesario considerar niveles en el estudio para corroborar este efecto.
  - El aumento de concentración de dióxido de silicio, adicionado intragranularmente, hace que el pegado a los punzones sea menor.
  - El cambio de PVP a HPC, como aglutinante en granulación vía húmeda, provoca que el pegado a los punzones aumente.
- Con respecto al proceso de fabricación de las tabletas de ibuprofeno, a mayor fuerza de compresión ocupada para fabricar tabletas, el pegado a los punzones será mayor.
- La concentración de antiadherente, la cantidad del principio activo, el tipo de aglutinante y la fuerza de compresión aplicada influyen principalmente en la cantidad de defectos encontrados en las tabletas y en el pegado a los punzones, porque esto fue observado mediante la cantidad del material que queda adherido a las caras de los punzones, además existió la presencia de una región oscura sobre las caras de los punzones la cual está correlacionado con la presencia del defecto sobre la tableta.
- La formulación que presenta menor pegado a los punzones y menor cantidad de defectos es la que contiene PVP como aglutinante, con 0.5 % de dióxido de silicio como antiadherente y con una fuerza de compresión baja necesaria para producir tabletas con una resistencia a la ruptura de  $8 \pm 1.0$  kp.

## 7. Bibliografía

- I. Ahmetaj-Shala, B., Tesfai, A., Constantinou, C., Leszczynski, R., Chan, M. V., Gashaw, H., . . . Mitchell, J. A. (2017). Pharmacological assessment of ibuprofen arginate on platelet aggregation and colon cancer cell killing. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *CDLXXXIV*, 762-766.
- II. Al-Karawi, C., Kaiser, T., & Leopold, C. S. (15 de September de 2017). A novel technique for the visualization of tablet punch surfaces: Characterization of surface modification, wear and sticking. *International Journal of Pharmaceutics*, *DXXX(1 -2)*, 440-454.
- III. Al-Karawi, C., Lukášová, I., Sakmann, A., & Leopold, C. S. (15 de July de 2017). Novel aspects on the direct compaction of ibuprofen with special focus on sticking. *Powder Technology*, *CCCXVII*, 370-380.
- IV. Allen, L. V., Popovich, N. G., & Ansel, H. C. (2011). *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (Ninth ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- V. Ashland Inc. (13 de April de 2018). *Technical Information: Klucel™ hydroxypropylcellulose. Physical and chemical properties*. Obtenido de [https://www.ashland.com/file\\_source/Ashland/Product/Documents/Pharmaceutical/PC\\_11229\\_Klucel\\_HPC.pdf](https://www.ashland.com/file_source/Ashland/Product/Documents/Pharmaceutical/PC_11229_Klucel_HPC.pdf)
- VI. Aulton, M. E., & Taylor, K. M. (2013). *Aulton's Pharmaceutics The Design and Manufacture of Medicines* (Fourth ed.). Edinburgh: Elsevier Ltd.
- VII. BASF. (19 de September de 2018). *Technical Information: Ibuprofen*. Obtenido de <https://pharmaceutical.basf.com/en/APIs-Raw-Materials/Ibuprofen.html>
- VIII. BASF. (19 de September de 2018). *Technical Information: Ibuprofen DC 85*. Obtenido de <https://products.basf.com/documents/pim;view/en/8806187772373.Ibupr>
- IX. BASF. (12 de Abril de 2018). *Technical Information: Soluble Kollidon® grades, Soluble polyvinylpyrrolidone for the pharmaceutical industry*. Obtenido de <https://pharmaceutical.basf.com/en/Drug-Formulation/Kollidon-30.html>
- X. Choudhary, Ankur (Pharmaceutical Guidelines);. (24 de Septiembre de 2018). *Causes and Remedies of Chipping in Tablet Manufacturing: Pharmaceutical Guidelines*. Obtenido de <https://www.pharmaguideline.com/2018/08/causes-and-remedies-of-chipping.html>
- XI. Csordas, K., & Kleinebudde, P. (2018). Evaluation of the performance of different types of roll compactors. *Powder Technology*, *CCCXXXVII*, 84-91.

- XII. Darji, M. A., Lalge, R. M., Marathe, S. P., Mulay, T. D., Fatima, T., Alsahammari, A., . . . Murthy, S. N. (January de 2018). Excipient Stability in Oral Solid Dosage Forms: A Review. *AAPS PharmaSciTech*, XIX(1), 12-26.
- XIII. Domingue, J., & Gamlen, M. (May de 2016). Tablet exam: Using dynamic compaction analysis to ensure successful formulations. *Tablets & Capsules*, 28-33.
- XIV. DrugBank. (9 de April de 2018). *Ibuprofen - DrugBank*. Obtenido de [www.drugbank.ca/drugs/DB01050](http://www.drugbank.ca/drugs/DB01050)
- XV. Dudognon, E., Danède, F., Descamps, M., & Correia, N. T. (December de 2008). Evidence for a New Crystalline Phase of Racemic Ibuprofen. *Pharmaceutical Research*, XXV(12), 2853-2858.
- XVI. DuPont | Danisco. (11 de April de 2018). *Pharmaceuticals – DuPont | Danisco*. Obtenido de <http://www.danisco.com/pharmaceuticals/>
- XVII. El-Barghouthi, M., Eftaiha, A., Rashid, I., Al-Remawi, M., & Badwan, A. (2008). A Novel Superdisintegrating Agent Made from Physically Modified Chitosan with Silicon Dioxide. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, XXXIV(4), 373-383.
- XVIII. European Pharmaceutical Manufacturer. (18 de Abril de 2018). *Tablet production EPM Magazine*. Obtenido de <https://www.epmmagazine.com/topics/tablet-production/>
- XIX. Evonik Resource Efficiency GmbH. (26 de July de 2008). *Technical information 1424: Aerosil® Pharma colloidal silicon dioxide*. Obtenido de <http://www.aerosil.com/product/aerosil/downloads/ti-1424-aerosil-pharma-colloidal.en.pdf>
- XX. Faldu, B., & Zalavadiya, B. (2012). Lubricants: Fundamentals of Tablet Manufacturing. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*, II(4), 921-925.
- XXI. FMC | DuPont | Danisco. (13 de Abril de 2018). *Product Overview: Ac-Di-Sol® SD-711*. Obtenido de <http://www.signetchem.com/Content/Upload/wk9969AcDiSolSD711spec.pdf>
- XXII. German, R. M. (May de 1992). Prediction of Sintered Density for Bimodal Powder Mixtures. *Metallurgical and Materials Transactions: A*, XXIII(5), 1455-1465.
- XXIII. International Pharmaceutical Excipient Council. (2017). *Co-processed Excipient Guide for Pharmaceutical Excipients*. Arlington, Virginia: International Pharmaceutical Excipient Council of the Americas.
- XXIV. Jones, D. (2008). *FASTtrack Pharmaceuticals – Dosage Form and Design* (First ed.). London · Chicago: Pharmaceutical Press.



- XXV. Koutný, O., Kratochvíl, J., Švec, J., & Bednárek, J. (2016). Modelling of packing density for particle composites design. *Procedia Engineering, CLI*, 198-205.
- XXVI. Leane, M., Pitt, K., Reynolds, G., & Group, a. T. (2014). A proposal for a drug product Manufacturing Classification System (MCS) for oral solid dosage forms. *Pharmaceutical Development and Technology*, 1-10.
- XXVII. Li, J., & Wu, Y. (2014). Lubricants in Pharmaceutical Solid Dosage Forms. *Lubricants, II*, 21-43.
- XXVIII. Li, Z., Zhao, L., Lin, X., Shen, L., & Feng, Y. (2017). Direct compaction: An update of materials, trouble-shooting, and application. *International Journal of Pharmaceutics*(529), 543-556.
- XXIX. May, R. K., Su, K., Han, L., Zhong, S., Elliott, J. A., Gladden, L. F., . . . Zaitler, J. A. (July de 2013). Hardness and Density Distributions of Pharmaceutical Tablets Measured by Terahertz Pulsed Imaging. *Journal of Pharmaceutical Sciences, CII*(7), 2179-2186.
- XXX. Mazel, V., Busignies, V., Diarra, H., & Tchoreloff, P. (2015). Lamination of pharmaceutical tablets due to air entrapment: Direct visualization and influence of the compact thickness. *International Journal of Pharmaceutics, CDLXXVIII*, 702-704.
- XXXI. MEGGLE Excipients & Technology. (12 de Abril de 2018). *Competence Brochure: Todo un mundo de lactosa*. Obtenido de <https://www.meggle-pharma.com/en/home.html>
- XXXII. MEGGLE Excipients & Technology. (12 de Abril de 2018). *Folleto técnico: FlowLac®*. Obtenido de <https://www.meggle-pharma.com/en/home.html>
- XXXIII. MEGGLE Excipients & Technology. (12 de Abril de 2018). *Folleto técnico: Lactosa tamizada y molida*. Obtenido de <https://www.meggle-pharma.com/en/home.html>
- XXXIV. Mohanachandran, P. S., Sindhumol, P. G., & Kiran, T. S. (January - February de 2011). Superdisintegrant: An overview. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, VI*(1), 105-109.
- XXXV. Morkhade, D. M. (2017). Comparative impact of different binder addition methods, binders and diluents on resulting granule and tablet attributes via high shear wet granulation. *Powder Technology, CCCXX*, 114-124.
- XXXVI. Nagpal, N., Kaur, P., Kumar, R., Rahar, S., Dhawan, R., & Arora, M. (2016). Pharmaceutical Diluents and Their Unwanted Effects: A Review. *Bulletin of Pharmaceutical Research, VI*(2), 45-49.

- XXXVII. Nokhodchi, A., Amire, O., & Jelvehgari, M. (2010). Physico-mechanical and dissolution behaviours of ibuprofen crystals crystallized in the presence of various additives. *DARU: Journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences*, XVIII(2), 74-83.
- XXXVIII. Osamura, T., Takeuchi, Y., Onodera, R., Kitamura, M., Takahashi, Y., Tahara, K., & Takeuchi, H. (2018). Formulation design of granules prepared by wet granulation method using a multi-functional single-punch tablet press to avoid tableting failures. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, XIII(2), 113-119.
- XXXIX. Pahwa, R., & Gupta, N. (2011). Superdisintegrants in the development of orally disintegrating tablets: A review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, II(11), 2767-2780.
- XL. Physics Forums. (18 de Abril de 2018). *What causes "Sticking" in pharmaceutical tablets?* | *Physics Forums*. Obtenido de <https://www.physicsforums.com/threads/what-causes-sticking-in-pharmaceutical-tablets.927292/>
- XLI. Possehl México, S. A. de C. V. (13 de Abril de 2018). *Hoja de Especificaciones Técnicas: Possalc 325 sanitizado*. Obtenido de <http://possehl.mx/productos/wp-content/uploads/2017/07/HET-COTL-05-B-POS14-POSSALC-325-SANITIZADO.pdf>
- XLII. Possehl Mexico, S.A. de C.V. (13 de Abril de 2018). *Talcos | Productos*. Obtenido de <http://possehl.mx/productos/category/cosmeticos/filler/talcos/>
- XLIII. Potthast, H., Dressman, J. B., Junginger, H. E., Midha, K. K., Oeser, H., Shah, V. P., . . . Barends, D. M. (October de 2005). Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Ibuprofen. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, XCIV(10), 2121-2131.
- XLIV. Rana, A. S., & Kumar, S. H. (2013). Manufacturing Defects of Tablets - A Review. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, III(6), 200-206.
- XLV. Rana, A., Khokra, S. L., Chandel, A., Nanda, G. P., & Sahu, R. K. (November de 2011). Overview on roll compaction / dry granulation process. *Pharmacologyonline*, III, 286-298.
- XLVI. Reed, K., Davies, C., & Kelly, K. (2015). Tablet sticking: Using a 'compression toolbox' to assess multiple tooling coatings options. *Powder Technology*, CCLXXXV, 103-109.
- XLVII. Roberts, M., Ford, J. L., MacLeod, G. S., Fell, J. T., Smith, G. W., Rowe, P. H., & Dyas, A. M. (2004). Effect of lubricant type and concentration on the punch. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, LVI, 299-305.

- XLVIII. Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Quinn, M. E. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. London - Chicago: Pharmaceutical Press.
- XLIX. Saniocci, I. (2014). *Dissertation - New Insights into Tablet Sticking: Characterization and Quantification of Sticking to Punch Surfaces during Tablet Manufacture by Direct Compaction*. Hamburgo: Universidad de Hamburgo.
- L. Sarkar, S., Oii, S. M., Liew, C. V., & Heng, P. W. (April de 2015). Influence of Rate of Force Application During Compression on Tablet Capping. *Pharmaceutics, Drug Delivery and Pharmaceutical Technology, CIV(4)*, 1319-1327.
- LI. Secretaría de Salud. (2018). *Ley General de Salud*. México: Diario Oficial de la Federación.
- LII. Secretaría de Salud. (2014). *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM)* (Undécima ed.). México, D. F.: Biblioteca Nacional de México.
- LIII. Shubhajit, P., Taylor, L. J., Murphy, B., Krzyzaniak, J., Dawson, N., Mullarney, M. P., . . . Sun, C. C. (January de 2017). Mechanism and Kinetics of Punch Sticking of Pharmaceuticals. *Journal of Pharmaceutical Sciences, CIX(1)*, 151-158.
- LIV. Suresh, P., Sreedhar, I., Vaidhiswaran, R., & Venugopal, A. (2017). A comprehensive review on process and engineering aspects of pharmaceutical wet granulation. *Chemical Engineering Journal, CCCXXVIII*, 785-815.
- LV. Tousey, M. D. (October de 2003). Sticking and picking: Some causes and remedies. *Tablets & Capsules*, 1-5.
- LVI. Wacker. (13 de April de 2018). *Technical data sheet: HDK® N20 Pharma, pyrogenic silica*. Obtenido de <https://www.wacker.com/cms/en/products/product/product.jsp?product=10283>
- LVII. Wang, H., Mustaffar, A., Phan, A. N., Zivkovic, V., Reay, D., Law, R., & Boodhoo, K. (2017). A review of process intensification applied to solids handling. *Chemical Engineering & Processing: Process Intensification, CXVIII*, 78-107.
- LVIII. Wang, J., Wen, H., & Desai, D. (2010). Lubrication in tablet formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, LXXV*, 1-15.
- LIX. Yousaf, A. M., Jee, J.-P., Hwang, S. R., Maeng, H.-J., Park, Y.-J., Kim, J. O., . . . Cho, K. H. (2014). Development of direct compression entecavir 0.5 mg-loaded tablet exhibiting enhanced content uniformity. *Powder Technology, CCLXVII*, 302-308.
- LX. Zhao, N., & Augsburger, L. L. (2005). The Influence of Swelling Capacity of Superdisintegrants in Different pH Media on the Dissolution of Hydrochlorothiazide From Directly Compressed Tablets. *AAPS PharmSciTech, VI(1)*, 120-126.

## 8. Anexo

### 8.1. Peso y resistencia a la ruptura (dureza) de las tabletas de ibuprofeno por cada experimento.

#### Experimento 1

Tableta	Peso (mg)								
	Tiempo (min)								
	0	5	10	15	20	25	30	35	40
1	397	399	399	394	396	400	398	397	386
2	395	397	399	397	398	397	394	394	372
3	395	396	398	396	394	398	395	397	382
4	399	398	401	398	394	398	398	395	376
5	394	398	398	394	395	399	396	397	371
6	401	399	397	395	395	398	399	398	380
7	395	396	400	398	395	394	396	394	375
8	397	399	400	394	396	397	398	394	376
9	392	397	402	394	394	395	393	397	378
10	397	392	397	399	396	396	396	395	379

Tableta	Dureza (kp)								
	Tiempo (min)								
	0	5	10	15	20	25	30	35	40
1	12.0	10.4	12.6	13.4	13.4	12.6	11.0	12.0	12.8
2	13.2	13.6	10.4	6.6	11.8	12.8	10.6	10.8	8.4
3	13.2	10.4	9.0	11.6	11.2	13.2	12.6	11.8	8.0
4	8.8	7.4	12.4	11.6	11.4	9.8	12.8	12.4	9.8
5	11.6	11.8	11.2	12.8	10.2	8.4	12.6	10.0	10.2

#### Experimento 2

Tabletas	Peso (mg)								
	Tiempo (min)								
	0	5	10	15	20	25	30	35	40
1	406	406	423	417	418	416	408	414	373
2	397	410	419	415	424	422	409	405	370
3	394	407	418	415	422	413	415	411	371
4	399	411	415	422	419	415	411	414	399
5	403	413	421	416	421	414	406	421	374
6	402	414	415	414	417	417	412	407	377
7	398	405	418	418	417	416	410	416	382
8	399	408	414	419	419	415	412	415	375
9	405	409	419	422	418	419	415	415	402
10	404	413	415	416	421	415	409	401	403

Tableta	Dureza (kp)								
	Tiempo (min)								
	0	5	10	15	20	25	30	35	40
1	7.6	11.4	12.2	12.0	13.2	12.4	12.0	13.0	9.8
2	8.6	11.2	12.4	9.0	12.2	11.4	11.4	13.0	10.2
3	9.0	10.6	14.0	13.0	13.8	12.6	11.6	11.0	10.8
4	10.2	10.0	10.6	12.6	13.2	13.2	10.0	11.6	8.8
5	9.6	8.8	11.6	8.8	13.0	12.0	10.0	11.8	10.0

### Experimento 3

Tableta	Peso (mg)								
	Tiempo (min)								
	0	5	10	15	20	25	30	35	40
1	393	405	414	412	416	420	411	407	394
2	383	401	413	417	420	416	412	403	398
3	390	404	411	411	413	419	413	410	404
4	392	402	407	414	420	420	407	408	397
5	384	408	411	412	412	417	417	409	407
6	392	410	415	414	411	417	417	404	397
7	397	405	411	417	419	415	412	402	404
8	390	400	418	417	415	421	410	402	394
9	384	408	419	411	415	417	415	404	389
10	389	409	414	419	415	412	417	405	403

Tableta	Dureza (kp)								
	Tiempo (min)								
	0	5	10	15	20	25	30	35	40
1	13.6	14.2	15.0	16.8	16.8	16.4	16.0	14.4	14.4
2	12.8	14.0	15.2	15.4	15.2	16.6	15.6	15.0	13.4
3	12.6	13.8	15.8	15.8	15.8	15.8	15.2	14.0	10.2
4	12.8	12.6	15.0	15.4	16.6	16.4	15.4	15.0	12.0
5	10.8	14.8	15.0	16.2	17.0	16.0	15.8	14.8	14.0

### Experimento 4

Tableta	Peso (mg)								
	Tiempo (min)								
	0	5	10	15	20	25	30	35	40
1	398	393	394	390	383	384	386	385	327
2	398	400	390	388	385	383	382	378	368
3	406	392	395	387	381	384	385	376	336
4	398	393	392	389	390	381	383	381	356
5	399	402	389	390	388	382	386	381	333
6	399	393	390	396	383	388	388	383	326
7	395	398	391	391	384	381	383	378	371
8	398	393	390	388	381	384	385	378	353
9	398	395	397	388	388	389	387	379	336
10	402	399	398	387	385	384	387	376	359

Tableta	Dureza (kp)								
	Tiempo (min)								
	0	5	10	15	20	25	30	35	40
1	10.8	7.2	10.0	9.0	8.4	8.6	7.8	6.8	4.4
2	6.4	10.4	8.9	10.0	8.6	6.4	8.6	6.6	4.0
3	10.2	9.2	9.4	8.6	6.6	7.4	8.2	6.4	2.4
4	10.2	7.0	9.0	10.6	8.2	7.8	8.4	6.2	4.2
5	10.2	9.8	8.6	7.6	7.2	7.4	9.2	7.8	3.4

### Experimento 5

Tableta	Peso (mg)								
	Tiempo (min)								
	0	5	10	15	20	25	30	35	40
1	391	413	415	411	405	403	394	367	349
2	396	409	413	412	404	403	402	375	357
3	392	409	418	411	401	403	397	373	348
4	397	408	420	419	410	409	401	376	348
5	398	414	417	416	406	405	398	369	359
6	397	406	411	417	412	409	397	371	352
7	390	409	420	411	409	404	397	371	343
8	399	414	416	416	405	404	396	375	353
9	392	408	419	413	409	409	402	370	351
10	398	406	411	413	408	406	395	378	354

Tableta	Dureza (kp)								
	Tiempo (min)								
	0	5	10	15	20	25	30	35	40
1	12.9	14.0	10.6	13.4	10.4	10.8	9.8	5.2	3.6
2	8.2	14.0	10.8	10.0	10.6	8.8	9.0	5.4	3.4
3	7.8	12.8	11.0	12.4	11.4	10.4	9.2	6.0	3.4
4	11.0	13.2	11.8	10.8	10.6	11.0	8.8	4.4	3.6
5	11.6	15.2	11.2	9.6	11.2	10.8	10.2	5.6	4.2

### Experimento 6

Tableta	Peso (mg)							
	Tiempo (min)							
	0	5	10	15	20	25	30	35
1	390	387	390	384	375	370	371	361
2	395	382	386	378	369	371	373	360
3	394	386	385	380	370	367	369	364
4	396	390	382	382	371	369	377	365
5	384	381	382	382	375	372	368	369
6	395	392	383	389	372	372	368	364
7	393	383	381	385	380	372	373	367
8	387	383	385	382	373	371	371	368
9	389	387	389	381	379	372	373	361
10	393	379	389	377	367	378	379	363

Tableta	Dureza (kp)							
	Tiempo (min)							
	0	5	10	15	20	25	30	35
1	7.8	7.2	8.0	6.6	5.6	5.6	6.0	5.6
2	7.2	7.0	7.4	7.0	5.8	6.2	6.6	6.0
3	7.9	8.0	8.0	6.4	6.0	6.4	6.0	5.4
4	8.2	7.4	7.2	7.0	6.8	5.2	6.2	6.0
5	7.2	7.2	7.8	7.0	6.0	6.2	7.2	5.4

## Experimento 7

Tableta	Peso (mg)							
	Tiempo (min)							
	0	5	10	15	20	25	30	35
1	404	432	427	418	416	405	404	399
2	390	423	425	424	418	406	405	388
3	393	431	426	422	420	405	408	382
4	403	419	430	420	416	410	409	395
5	394	431	427	421	420	404	409	398
6	398	426	428	421	419	404	402	389
7	399	417	429	424	413	408	404	392
8	402	429	430	418	419	412	401	382
9	391	430	434	419	415	409	404	398
10	393	426	426	418	415	409	401	395

Tableta	Dureza (kp)							
	Tiempo (min)							
	0	5	10	15	20	25	30	35
1	11.6	14.4	16.2	13.4	12.6	11.2	10.8	9.2
2	11.6	15.8	14.8	13.6	12.4	11.6	11.2	9.0
3	10.2	15.6	15.8	13.2	13.2	10.4	11.6	9.0
4	10.0	15.6	15.4	13.6	13.2	11.2	10.8	8.0
5	9.4	15.6	15.2	12.4	12.6	11.8	11.0	8.2

## Experimento 8

Tableta	Peso (mg)							
	Tiempo (min)							
	0	5	10	15	20	25	30	35
1	398	420	413	412	401	404	394	379
2	400	424	410	406	399	407	387	372
3	402	426	416	404	403	405	388	370
4	406	424	413	404	403	402	389	371
5	397	419	415	405	407	403	395	365
6	403	432	418	406	411	402	387	370
7	404	424	410	411	406	400	388	373
8	409	423	412	409	404	412	385	372
9	415	427	411	410	405	403	391	379
10	411	422	419	405	401	412	386	378



Tableta	Dureza (kp)							
	Tiempo (min)							
	0	5	10	15	20	25	30	35
1	7.4	10.6	11.0	9.2	8.2	8.2	6.2	5.2
2	7.4	10.4	9.8	9.0	8.0	7.8	7.0	5.2
3	8.2	11.2	10.4	8.6	9.8	9.0	6.2	5.2
4	8.4	12.0	9.6	8.8	8.0	9.0	6.4	6.2
5	9.2	12.0	9.2	10.4	7.6	7.6	6.2	6.0

### Experimento 9

Tableta	Peso (mg)							
	Tiempo (min)							
	0	5	10	15	20	25	30	35
1	394	389	375	393	398	379	381	399
2	379	394	379	393	390	376	386	391
3	390	394	381	384	394	382	386	394
4	384	387	376	389	396	383	381	401
5	381	392	375	387	387	376	384	401
6	390	396	376	385	394	378	382	392
7	388	393	379	386	386	377	380	395
8	382	396	376	385	392	374	378	393
9	387	398	382	390	387	379	376	392
10	388	392	375	392	391	380	378	395

Tableta	Dureza (kp)							
	Tiempo (min)							
	0	5	10	15	20	25	30	35
1	9.4	9.0	6.8	10.2	9.2	8.4	8.6	11.6
2	8.2	10.0	7.4	10.0	10.2	7.2	8.8	10.2
3	8.4	10.4	8.4	8.4	10.4	8.8	8.4	10.6
4	6.8	9.0	7.2	10.2	11.8	8.2	8.8	11.2
5	9.8	10.6	7.4	9.2	9.4	8.0	8.2	12.0

## Experimento 10

Tableta	Peso (mg)								
	Tiempo (min)								
	0	5	10	15	20	25	30	35	40
1	403	437	425	420	420	413	417	407	394
2	403	430	430	422	415	410	421	407	378
3	393	432	422	427	413	413	426	411	376
4	402	425	423	425	419	417	422	411	376
5	394	430	430	420	424	417	419	407	400
6	398	430	429	425	421	419	418	413	383
7	398	437	425	430	414	412	420	408	384
8	389	440	428	426	421	407	420	404	381
9	399	436	432	422	415	412	421	405	384
10	397	430	423	430	421	410	418	404	393

Tableta	Dureza (kp)								
	Tiempo (min)								
	0	5	10	15	20	25	30	35	40
1	9.6	13.4	14.4	11.4	14.4	11.0	9.6	12.4	12.4
2	10.4	15.2	14.8	12.0	14.8	12.8	13.6	11.0	9.6
3	10.0	12.4	15.4	15.0	14.2	11.0	9.8	13.0	11.6
4	12.4	15.4	12.8	12.4	14.2	13.4	14.8	13.8	9.6
5	10.8	14.4	13.8	12.6	15.2	13.2	10.0	13.8	9.0

## 8.2. Análisis estadístico de los pesos promedios y las durezas promedio para cada lote.

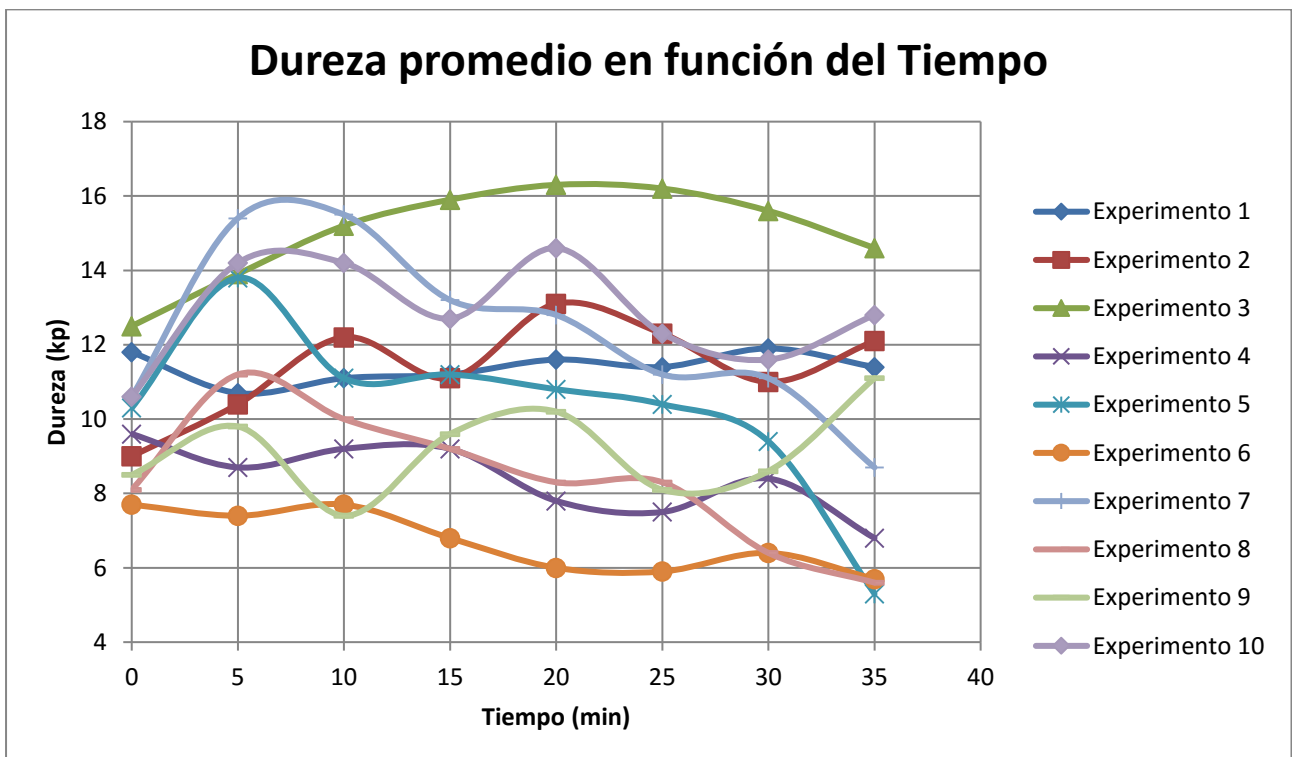
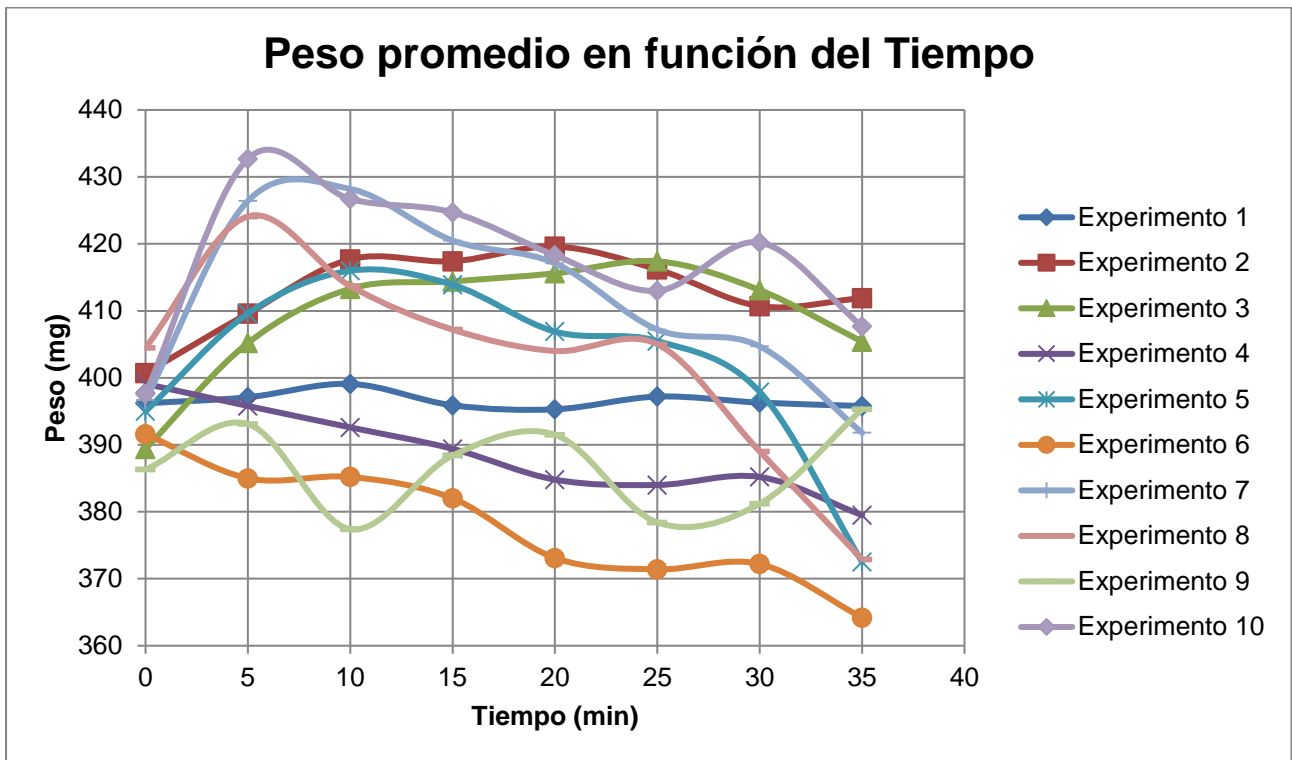
ANOVA para Masa por Experimento					
Fuente	Suma de Cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado Medio	Razón F	Valor P
Entre grupos	12046.60	9	1338.510	12.80	0.0000
Intra grupos	7317.35	70	104.534		
Total (Corr.)	19364.00	79			

Contraste de experimentos mediante la Prueba de Múltiple Rangos para Masa por Experimento							
Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites	Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
1 - 2	*	-16.3625	10.1957	4 - 5	*	-13.3625	10.1957
1 - 3	*	-12.6125	10.1957	4 - 6	*	10.7125	10.1957
1 - 4		7.8125	10.1957	4 - 7	*	-22.775	10.1957
1 - 5		-5.55	10.1957	4 - 8	*	-13.75	10.1957
1 - 6	*	18.525	10.1957	4 - 9		2.35	10.1957
1 - 7	*	-14.9625	10.1957	4 - 10	*	-28.8125	10.1957
1 - 8		-5.9375	10.1957	5 - 6	*	24.075	10.1957
1 - 9		10.1625	10.1957	5 - 7		-9.4125	10.1957
1 - 10	*	-21.0	10.1957	5 - 8		-0.3875	10.1957
2 - 3		3.75	10.1957	5 - 9	*	15.7125	10.1957
2 - 4	*	24.175	10.1957	5 - 10	*	-15.45	10.1957
2 - 5	*	10.8125	10.1957	6 - 7	*	-33.4875	10.1957
2 - 6	*	34.8875	10.1957	6 - 8	*	-24.4625	10.1957
2 - 7		1.4	10.1957	6 - 9		-8.3625	10.1957
2 - 8	*	10.425	10.1957	6 - 10	*	-39.525	10.1957
2 - 9	*	26.525	10.1957	7 - 8		9.025	10.1957
2 - 10		-4.6375	10.1957	7 - 9	*	25.125	10.1957
3 - 4	*	20.425	10.1957	7 - 10		-6.0375	10.1957
3 - 5		7.0625	10.1957	8 - 9	*	16.1	10.1957
3 - 6	*	31.1375	10.1957	8 - 10	*	-15.0625	10.1957
3 - 7		-2.35	10.1957	9 - 10	*	-31.1625	10.1957
3 - 8		6.675	10.1957	Nota: El símbolo * indica una diferencia significativa.			
3 - 9	*	22.775	10.1957				
3 - 10		-8.3875	10.1957				

ANOVA para Dureza por Experimento					
Fuente	Suma de Cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado Medio	Razón F	Valor P
Entre grupos	448.463	9	49.8292	21.48	0.0000
Intra grupos	162.364	70	2.31948		
Total (Corr.)	610.827	79			

Contraste de experimentos mediante la Prueba de Múltiple Rangos para Dureza por Experimento							
Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites	Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
1 - 2		-0.0125	1.51875	4 - 5	*	-1.8875	1.51875
1 - 3	*	-3.6375	1.51875	4 - 6	*	1.7	1.51875
1 - 4	*	2.9875	1.51875	4 - 7	*	-3.9125	1.51875
1 - 5		1.1	1.51875	4 - 8		0.0125	1.51875
1 - 6	*	4.6875	1.51875	4 - 9		-0.7625	1.51875
1 - 7		-0.925	1.51875	4 - 10	*	-4.475	1.51875
1 - 8	*	3.0	1.51875	5 - 6	*	3.5875	1.51875
1 - 9	*	2.225	1.51875	5 - 7	*	-2.025	1.51875
1 - 10		-1.4875	1.51875	5 - 8	*	1.9	1.51875
2 - 3	*	-3.625	1.51875	5 - 9		1.125	1.51875
2 - 4	*	3.0	1.51875	5 - 10	*	-2.5875	1.51875
2 - 5		1.1125	1.51875	6 - 7	*	-5.6125	1.51875
2 - 6	*	4.7	1.51875	6 - 8	*	-1.6875	1.51875
2 - 7		-0.9125	1.51875	6 - 9	*	-2.4625	1.51875
2 - 8	*	3.0125	1.51875	6 - 10	*	-6.175	1.51875
2 - 9	*	2.2375	1.51875	7 - 8	*	3.925	1.51875
2 - 10		-1.475	1.51875	7 - 9	*	3.15	1.51875
3 - 4	*	6.625	1.51875	7 - 10		-0.5625	1.51875
3 - 5	*	4.7375	1.51875	8 - 9		-0.775	1.51875
3 - 6	*	8.325	1.51875	8 - 10	*	-4.4875	1.51875
3 - 7	*	2.7125	1.51875	9 - 10	*	-3.7125	1.51875
3 - 8	*	6.6375	1.51875	Nota: El símbolo * indica una diferencia significativa.			
3 - 9	*	5.8625	1.51875				
3 - 10	*	2.15	1.51875				

**8.3. Gráficas del Peso promedio vs. Tiempo y de la Dureza promedio vs. El Tiempo para cada experimento.**



**8.4. Defectos cualitativos encontrados en las tabletas de ibuprofeno por cada Experimento.**

Experimento 1

Tableta	Tiempo (min)								
	0	5	10	15	20	25	30	35	40
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	1	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	1	0	0	0	0	0
8	0	0	0	1	0	1	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	1	0	0

Experimento 3

Tableta	Tiempo (min)								
	0	5	10	15	20	25	30	35	40
1	0	0	0	0	1	1	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	1	0	1
3	0	0	0	0	1	0	0	1	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	1	1	0	0	1	0
6	0	0	0	1	0	0	0	0	1
7	0	0	1	0	0	0	1	0	0
8	0	0	0	0	0	1	0	1	0
9	0	0	0	1	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Experimento 2

Tableta	Tiempo (min)								
	0	5	10	15	20	25	30	35	40
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	1	0	0	1	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	1	0	0	0	0	0	1
5	0	0	0	0	0	0	1	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0	1
7	0	1	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	0	1
9	0	0	0	0	0	0	0	0	1
10	0	0	0	0	0	0	1	0	0

Experimento 4

Tableta	Tiempo (min)								
	0	5	10	15	20	25	30	35	40
1	0	0	0	0	0	0	2	0	1
2	0	0	1	1	1	2	0	2	0
3	0	1	0	0	1	0	0	2	0
4	0	1	0	0	0	1	0	0	2
5	0	0	1	0	1	1	2	2	1
6	0	0	0	0	1	0	0	2	2
7	0	1	0	0	0	0	0	0	1
8	0	0	0	0	0	2	2	0	2
9	0	0	0	0	0	1	0	2	2
10	0	1	1	0	0	0	2	0	2

Experimento 5

Tableta	Tiempo (min)								
	0	5	10	15	20	25	30	35	40
1	0	0	1	0	2	0	2	2	1
2	0	0	1	0	1	0	2	1	2
3	0	0	1	0	1	0	2	2	2
4	0	0	1	1	1	1	0	2	2
5	0	0	1	1	1	2	1	1	1
6	0	0	1	0	1	1	2	2	1
7	0	0	0	1	1	1	0	1	1
8	0	0	0	0	1	0	1	2	2
9	0	1	0	1	0	0	1	1	2
10	0	0	1	0	0	1	2	2	2

Experimento 8

Tableta	Tiempo (min)								
	0	5	10	15	20	25	30	35	40
1	0	0	2	2	2	2	2	2	
2	0	2	2	2	1	1	2	1	
3	1	1	2	2	1	1	1	2	
4	0	0	1	1	2	2	1	2	
5	1	1	2	2	2	1	1	1	
6	1	1	2	0	2	1	1	1	
7	1	0	2	2	2	2	2	2	
8	1	1	2	0	2	2	2	2	
9	1	2	2	1	1	2	2	1	
10	1	2	1	2	1	2	2	2	

Experimento 6

Tableta	Tiempo (min)								
	0	5	10	15	20	25	30	35	40
1	0	1	0	0	1	1	1	1	
2	0	1	1	0	1	1	1	1	
3	0	1	0	1	1	1	1	2	
4	0	1	0	1	1	1	2	2	
5	0	1	0	1	1	0	1	1	
6	0	1	1	1	1	1	2	1	
7	0	1	0	0	1	1	1	1	
8	0	0	2	0	1	1	1	2	
9	0	1	0	0	0	0	1	1	
10	0	1	1	0	2	1	1	1	

Experimento 9

Tableta	Tiempo (min)								
	0	5	10	15	20	25	30	35	40
1	1	2	2	1	1	2	2	2	
2	1	1	1	0	2	2	1	1	
3	0	2	2	2	2	2	2	1	
4	0	1	2	2	2	2	0	1	
5	1	2	2	2	1	1	2	2	
6	1	2	0	1	2	1	2	1	
7	1	2	1	2	2	1	1	1	
8	1	1	2	2	1	2	1	1	
9	1	2	1	1	1	2	2	2	
10	1	2	1	2	2	2	1	1	

Experimento 7

Tableta	Tiempo (min)								
	0	5	10	15	20	25	30	35	40
1	0	0	1	1	0	0	0	1	
2	0	0	1	0	0	1	0	1	
3	0	0	0	0	0	1	0	1	
4	0	0	0	0	0	1	1	1	
5	0	0	0	0	0	0	1	1	
6	0	1	0	0	0	0	0	1	
7	0	0	0	1	1	1	1	1	
8	0	0	0	0	0	1	1	1	
9	0	0	0	0	1	1	1	1	
10	0	0	0	1	0	0	1	1	

Experimento 10

Tableta	Tiempo (min)								
	0	5	10	15	20	25	30	35	40
1	0	2	0	0	1	2	1	1	1
2	1	2	1	0	2	0	1	2	1
3	1	2	1	2	2	0	1	1	1
4	2	0	1	2	1	2	2	2	2
5	1	0	1	1	2	2	2	2	2
6	1	1	2	2	2	1	2	2	2
7	1	0	2	2	1	2	2	2	2
8	1	0	2	1	0	1	1	2	2
9	1	1	1	2	1	2	0	1	2
10	1	0	1	2	1	2	1	1	2

### 8.5. Análisis del Diseño Experimental completo.

#### Efectos estimados para |Pendiente| (mg/min)

<i>Efecto</i>	<i>Estimado</i>	<i>Error Estándar</i>
Promedio	1.10434	0.125872
A: Aglutinante	0.914642	0.251744
B: % SiO <sub>2</sub>	-0.989356	0.251744
C: Fuerza de compresión	0.698809	0.251744
AB	-0.233024	0.251744
AC	0.230001	0.251744
BC	-0.508287	0.251744
ABC	0.022807	0.251744

Errores estándar basados en el error total con 1 g. l.

#### Análisis de Varianza para |Pendiente| (mg/min)

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>G. L.</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
A: Aglutinante	1.78468	1	1.78468	13.20	0.1710
B: % SiO <sub>2</sub>	2.08816	1	2.08816	15.44	0.1586
C: Fuerza de compresión	1.04178	1	1.04178	7.71	0.2201
AB	0.11584	1	0.11584	0.86	0.5246
AC	0.112854	1	0.112854	0.83	0.5287
BC	0.551159	1	0.551159	4.08	0.2928
ABC	0.00110967	1	0.00110967	0.01	0.9425
Error total	0.1352	1	0.1352		
Total (corr.)	8.27744	8			

R-cuadrada = **98.34** porciento

R-cuadrada (ajustada por g. l.) = **86.93** porciento

Error estándar del est. = **0.367696**

Error absoluto medio = **0.0577778**



## 8.6. Análisis del Diseño Experimental excluyendo interacciones.

### Efectos estimados para |Pendiente| (mg/min)

<i>Efecto</i>	<i>Estimado</i>	<i>Error Estándar</i>
Promedio	1.14387	0.152686
A: Aglutinante	0.993684	0.305372
B: % SiO <sub>2</sub>	-1.0684	0.305372
C: Dureza	0.777851	0.305372

Errores estándar basados en el error total con 5 g. l.

### Análisis de Varianza para |Pendiente| (mg/min)

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>G. L.</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
A: Aglutinante	2.15434	1	2.15434	10.59	0.0226
B: % SiO <sub>2</sub>	2.49049	1	2.49049	12.24	0.0173
C: Dureza	1.32011	1	1.32011	6.49	0.0514
Error total	1.0173	5	0.203459		
Total (corr.)	8.27744	8			

R-cuadrada = 87.71 por ciento

R-cuadrada (ajustada por g. l.) = 80.336 por ciento

Error estándar del est. = 0.451065

Error absoluto medio = 0.271037