



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**ANÁLISIS COMPARATIVO DE LUBRICANTES EN  
TABLETAS OBTENIDAS POR COMPRESIÓN DIRECTA**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**PRESENTA**

**ANDREA SANTOS LAGUNAS**



**CDMX**

**2021**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

## **JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE: Profesor: ENRIQUE AMADOR GONZALEZ**

**VOCAL: Profesor: JORGE ESTEBAN MIRANDA CALDERON**

**SECRETARIO: Profesor: MARIA DEL ROSARIO LOPEZ GARCIA**

**1er. SUPLENTE: Profesor: SERGIO ALBERTO BERNAL CHAVEZ**

**2° SUPLENTE: Profesor: GERARDO LEYVA GOMEZ**

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

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA- UNIDAD XOCHIMILCO, DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS, LABORATORIO DE FARMACIA MOLECULAR Y LIBERACIÓN CONTROLADA**

## **ASESOR DEL TEMA:**

**Dr. Jorge Esteban Miranda Calderón**

## **SUPERVISOR TÉCNICO:**

**M en C.F. César Gazga Urioste**

## **SUSTENTANTE (S):**

**Andrea Santos Lagunas**

## CONTENIDO

LISTA DE TABLAS .....	5
LISTA DE IMÁGENES .....	6
LISTA DE GRÁFICAS .....	7
LISTA DE ABREVIATURAS .....	7
1. INTRODUCCIÓN .....	9
2. OBJETIVOS.....	10
2.1. OBJETIVO GENERAL .....	10
2.2. OBJETIVOS PARTICULARES.....	10
3. MARCO TEÓRICO .....	11
3.1. TABLETAS.....	11
3.2. FABRICACIÓN DE TABLETAS.....	12
3.2.1. Etapas del proceso de compresión.....	19
3.3. ETAPA DE LUBRICACIÓN.....	26
3.3.1. Tipos de lubricantes .....	28
3.4. DILUCIÓN GEOMÉTRICA.....	31
3.5. PRUEBAS PARA TABLETAS .....	32
3.5.1. Resistencia a la ruptura - Dureza (MGA 1051).....	33
3.5.2. Friabilidad (MGA 1041).....	33
3.5.3. Desintegración (MGA 0261) .....	34
3.6. FORMULACIÓN .....	34
3.6.1. Principio Activo: Glibenclamida.....	34
3.6.2. Lubricante: Compritol® 888 ATO .....	35
3.6.3. Lubricante: Lubritab® .....	38
3.6.4. Lubricante: Estearato de Magnesio .....	40
3.6.5. Diluyente: Celulosa Microcristalina .....	43
3.6.6. Diluyente: Fosfato dibásico de calcio anhidro (DCPA) .....	43
3.6.7. Diluyente: Lactosa monohidratada y celulosa en polvo .....	44
3.6.8. Deslizante: Dióxido de Silicio Coloidal .....	44
4. MATERIALES Y MÉTODO.....	46
4.1. MATERIALES.....	46
4.2. EQUIPOS.....	46
4.3. INSTRUMENTOS .....	46
4.4. MATERIAS PRIMAS .....	46
4.5. FÓRMULA MAESTRA.....	47

<b>4.6. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL</b> .....	48
<b>5. RESULTADOS Y ANÁLISIS</b> .....	52
<b>6. CONCLUSIONES</b> .....	72
<b>7. BIBLIOHEMEROGRAFÍA</b> .....	73
<b>8. ANEXOS</b> .....	77
<b>8.1. ANEXO 1. FRIABILIDAD DE TABLETAS</b> .....	77
<b>8.2. ANEXO 2. DESINTEGRACIÓN DE TABLETA</b> .....	79
<b>8.3. ANEXO 3. FUERZA DE EYECCIÓN DE TABLETAS</b> .....	80
<b>8.4. ANEXO 4. ANOVA, MISMO LUBRICANTE DIFERENTES CONCENTRACIONES</b> .....	82
<b>8.5. ANEXO 5. ANOVA, DIFERENTES LUBRICANTES MISMA CONCENTRACIÓN</b> .....	98

## LISTA DE TABLAS

Número	Nombre
<b>Tabla 3.1</b>	Operaciones unitarias involucradas en granulación húmeda, granulación seca y compresión directa.
<b>Tabla 3.2</b>	Lubricantes comunes solubles e insolubles en agua.
<b>Tabla 3.3</b>	Propiedades del Compritol® 888 ATO.
<b>Tabla 3.4</b>	Usos del dibehenato de glicerilo.
<b>Tabla 3.5</b>	Propiedades del aceite vegetal hidrogenado.
<b>Tabla 3.6</b>	Propiedades del Estearato de Magnesio.
<b>Tabla 3.7</b>	Usos de la celulosa microcristalina.
<b>Tabla 3.8</b>	Usos del Dióxido de Silicio Coloidal.
<b>Tabla 4.1</b>	Componentes de la formulación de tabletas.
<b>Tabla 5.1</b>	Comparaciones en pareja de Tukey para resistencia a la ruptura usando Compritol® 888 ATO.
<b>Tabla 5.2</b>	Desintegración en segundos (s) de tabletas con Compritol® 888 ATO.
<b>Tabla 5.3</b>	Comparaciones en pareja de Tukey para resistencia a la ruptura usando Lubritab®.
<b>Tabla 5.4</b>	Agrupación de la información de resistencia a la ruptura utilizando Lubritab®.
<b>Tabla 5.5</b>	Desintegración en segundos (s) de tabletas con Lubritab®
<b>Tabla 5.6</b>	Comparaciones en pareja de Tukey para resistencia a la ruptura usando Estearato de Magnesio.
<b>Tabla 5.7</b>	Desintegración en segundos (s) de tabletas con Estearato de Magnesio.
<b>Tabla 5.8</b>	Agrupación de la información de resistencia a la ruptura utilizando lubricante al 2%.
<b>Tabla 5.9</b>	Friabilidad de tabletas con lubricante al 2%
<b>Tabla 5.10</b>	Agrupación de la información de resistencia a la ruptura utilizando lubricante al 3%.

<b>Tabla 5.11</b>	Agrupación de la información de resistencia a la ruptura utilizando lubricante al 4%.
<b>Tabla 5.12</b>	Friabilidad de tabletas con lubricante al 3%.
<b>Tabla 5.13</b>	Friabilidad de tabletas con lubricante al 4%.
<b>Tabla 5.14</b>	Fuerza de eyección de lotes.
<b>Tabla 8.1</b>	Friabilidad de tabletas con Compritol® 888 ATO.
<b>Tabla 8.2</b>	Friabilidad de tabletas con Lubritab®.
<b>Tabla 8.3</b>	Friabilidad de tabletas con Estearato de Magnesio
<b>Tabla 8.4</b>	Desintegración en segundos (s) de tabletas con Compritol® 888 ATO.
<b>Tabla 8.5</b>	Desintegración en segundos (s) de tabletas con Lubritab®.
<b>Tabla 8.6</b>	Desintegración en segundos (s) de tabletas con Estearato de Magnesio.
<b>Tabla 8.7</b>	Fuerza de Eyección de tabletas con Compritol® 888 ATO.
<b>Tabla 8.8</b>	Fuerza de Eyección de tabletas con Lubritab®.
<b>Tabla 8.9</b>	Fuerza de Eyección de tabletas con Estearato de Magnesio

## LISTA DE IMÁGENES

<b>Número</b>	<b>Nombre</b>
<b>Imagen 3.1</b>	Fases de la compresión.
<b>Imagen 3.2</b>	Relación presión-deformación.
<b>Imagen 3.3</b>	Elasticidad, plasticidad y fractura en una masa de partículas.
<b>Imagen 3.4</b>	Componentes de una tableteadora rotativa de múltiples estaciones.
<b>Imagen 3.5</b>	Dilución geométrica.
<b>Imagen 3.6</b>	Molécula de Glibenclamida.
<b>Imagen 3.7</b>	Estructura química del Compritol® 888 ATO 888.
<b>Imagen 3.8</b>	Estructura química del Lubritab®.
<b>Imagen 3.9</b>	Estructura química del Estearato de Magnesio.
<b>Imagen 4.1</b>	Componentes principales de la Prensa Hidráulica CARVER.
<b>Imagen 5.1</b>	Tabletas obtenidas con Lubritab® 0.5 (izquierda) y 1% (derecha).

<b>Imagen 5.2</b>	Tabletas obtenidas con Estearato de Magnesio 0.5% (izquierda) y 1% (derecha).
<b>Imagen 5.3</b>	SEM 600x de Estearato de Magnesio.
<b>Imagen 5.4</b>	SEM 200x de Compritol® 888 ATO.
<b>Imagen 5.5</b>	SEM de Lubritab®
<b>Imagen 5.6</b>	Punzones después del proceso de compresión y tabletas obtenidas a una concentración de 2% de lubricante.
<b>Imagen 5.7</b>	Punzones después del proceso de compresión y tabletas obtenidas a una concentración de 3% de lubricante.
<b>Imagen 5.8</b>	Punzones después del proceso de compresión y tabletas obtenidas a una concentración de 4% de lubricante.

### LISTA DE GRÁFICAS

<b>Número</b>	<b>Nombre</b>
<b>Gráfica 5.1</b>	ICs simultáneos de Tukey al 95% para Compritol® 888 ATO.
<b>Gráfica 5.2</b>	ICs simultáneos de Tukey al 95% para Lubritab®.
<b>Gráfica 5.3</b>	ICs simultáneo de Tukey al 95% para Estearato de Magnesio.
<b>Gráfica 5.4</b>	Intervalos de Estearato de Magnesio, Lubritab® y Compritol® 888 ATO al 2%.
<b>Gráfica 5.5</b>	Intervalos de Estearato de Magnesio, Lubritab® y Compritol® 888 ATO al 3%.
<b>Gráfica 5.6</b>	Intervalos de Estearato de Magnesio, Lubritab® y Compritol® 888 ATO al 4%

### LISTA DE ABREVIATURAS

<b>Abreviatura</b>	<b>Significado</b>
ANOVA	Analysis of Variance o Análisis de Varianza
API	Active Pharmaceutical Ingredient o Principio Activo
Compritol® 888 ATO	dibehenato de glicerilo
DCPA	fosfato dibásico de calcio anhidro
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos



Lubritab®	aceite vegetal hidrogenado
MGA	Método General de Análisis
PEG	polietilenglicol
PhEur	European Pharmacopoeia
SEM	Scanning Electron Microscope o microscopio electrónico de barrido
USP	United States Pharmacopeia
% w/w	porcentaje peso-peso
°C	grados Celsius
µm	micrómetros
kp	kilopondios
mm	milímetros
nm	nanómetros
psi	libras por pulgada cuadrada
s	segundos
EE	error estándar
GL	grados de libertad
IC's	intervalos de confianza
MC	cuadrado medio
N	tamaño de la muestra
R-cuad	porcentaje de variación
S	desviación estándar
SC	suma de los cuadrados

## 1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la tableta es la forma de dosificación más popular, ya que ofrece ventajas para los interesados en la producción y para los pacientes, pues es estable, elegante y efectiva. Los excipientes y el principio activo son incorporados en la formulación de tabletas usando una gran variedad de procesos de fabricación para garantizar la fabricación satisfactoria, su estabilidad y desempeño de la forma de dosificación (Sinko, 2011).

Aunque la inversión inicial para la fabricación de tabletas es considerable, se pueden producir a una velocidad mucho más alta que otras formas de dosificación, ya que las tableteadoras son capaces de producir alrededor de un millón de comprimidos por hora (Armstrong, 2013a). Por ejemplo, la tableteadora de alta capacidad Korsch XL 800, es capaz de producir 1,026,000 tabletas por hora (Korsch, 2015), para la tableteadora MODUL™ D, la prensa más grande de la gama GEA, su máxima capacidad es de 1,069,000 tabletas por hora (GEA, 2015), asimismo para el equipo VANTIX P720D es capaz de producir 846,600 tabletas por hora (Frisch, 2020).

Por otra parte, la lubricación es una etapa importante durante el proceso de fabricación de tabletas, ya que estos forman una película entre las superficies metálicas y la tableta, disminuyendo la fuerza de fricción generada y así facilitan la eyección del comprimido. (Dun *et al.*, 2018).

El Estearato de Magnesio es el lubricante más usado debido a su alta eficiencia de lubricación (Dun *et al.*, 2018); sin embargo, en ocasiones este no resulta práctico debido a incompatibilidades con algunos fármacos, además se ha reportado que el uso de este retrasa la desintegración de la tableta (Paul & Sun, 2018). Por esta razón es indispensable analizar diversas alternativas factibles para asegurar una lubricación sin afectar los atributos de calidad de las tabletas y la integridad del equipo. En el presente trabajo se realizó un análisis comparativo del Dibehenato de Glicerilo (Compritol® 888 ATO), Aceite Vegetal Hidrogenado (Lubritab®) y Estearato de Magnesio, con la finalidad de encontrar alternativas cuando el uso de este último no sea de primera elección.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. OBJETIVO GENERAL**

Realizar un análisis comparativo de diferentes lubricantes como Estearato de Magnesio, Dibehenato de Glicerilo (Compritol® 888 ATO) y Aceite Vegetal Hidrogenado (Lubritab®) en tabletas obtenidas por el método de compresión directa.

### **2.2. OBJETIVOS PARTICULARES**

- Comparar lotes a diferentes concentraciones de diversos lubricantes con el fin de encontrar diferencias estadísticamente significativas empleando la resistencia a la ruptura como parámetro principal.
- Complementar la comparación estadística con algunas pruebas de calidad de la tableta como lo es la desintegración y friabilidad. Del mismo modo, determinar las libras por pulgada cuadrada al eyectar las tabletas con ayuda de una prensa hidráulica.
- Evaluar al Dibehenato de Glicerilo (Compritol® 888 ATO) y Aceite Vegetal Hidrogenado (Lubritab®) como posibles alternativas al uso del Estearato de Magnesio.

### **3. MARCO TEÓRICO**

#### **3.1. TABLETAS**

De acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 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 (FEUM, 2018).

Puede estar recubierta por una película compuesta por mezclas de diversas sustancias tales como: polímeros, colorantes, ceras y plastificantes, entre otros; este recubrimiento no modifica su forma original y no incrementa significativamente el peso de la tableta (generalmente del 2 al 5%) o bien, puede estar recubierta con varias capas de una preparación compuesta principalmente por azúcares y otros aditivos como colorantes, saborizantes, ceras, entre otros, que incrementan significativamente el peso del núcleo. Las vías de administración de una tableta son: vía oral, bucal, sublingual y vaginal. Asimismo, las consideraciones de uso pueden ser de liberación prolongada, liberación retardada, masticables, efervescentes, dispersables, para solución o para suspensión (FEUM, 2018).

Cabe señalar que las formas de dosificación deben diseñarse para cumplir con ciertos criterios de diseño, los criterios generales de diseño para las tabletas se describen a continuación: (Augsburger & Zellhofer, 2013)

- a) Disolución óptima del fármaco y, por lo tanto, disponibilidad de la forma farmacéutica para una absorción consistente con su intención de uso previsto (es decir, liberación inmediata o modificada).
- b) Estabilidad, incluyendo la estabilidad del fármaco y la formulación en general de la tableta. Desde luego, la formulación de la tableta debe proporcionar una vida-media apropiada en la cual su potencia, la liberación del fármaco, la integridad física, y la seguridad deben estar dentro de los límites aceptables.
- c) Aceptable para el paciente, el producto final debe tener una apariencia atractiva, incluyendo el color, tamaño, gusto, etc., con el fin de maximizar la aceptabilidad del paciente y facilitar el cumplimiento con el régimen de dosificación prescrito.
- d) Escalamiento, el diseño de la formulación debe permitir una producción eficiente y rentable de los lotes requeridos que proporcionen exactitud en la

dosificación y un buen rendimiento en la liberación de fármacos dentro de límites aceptables (Augsburger & Zellhofer, 2013).

### **3.2. FABRICACIÓN DE TABLETAS**

Además del principio activo, las formas de dosificación contienen aditivos farmacéuticos llamados excipientes. Según la USP, los excipientes son sustancias, que se han evaluado apropiadamente su seguridad y son incluidos en el sistema de administración del medicamento para: (Sinko, 2011)

- a) Ayudar en el proceso de fabricación del sistema de administración del fármaco,
- b) Para proporcionar protección, soporte, mejorar la estabilidad, biodisponibilidad o aceptación por el paciente,
- c) Para brindar ayuda en la identificación del producto,
- d) Para mejorar cualquier otro atributo de la seguridad en general, efectividad, durante su almacenamiento o uso.

Un excipiente puede ser usado de diferentes formas o para cumplir diversos propósitos en la formulación (USP, 2018). De esta manera la formulación general para tabletas consiste en utilizar un diluyente, aglutinante, desintegrante, lubricante y deslizante, con el objetivo de favorecer la fabricación de estas. A continuación se describen con mayor detalle cada uno de estos excipientes.

#### **Diluyente**

Los diluyentes son ingredientes incorporados en la formulación para incrementar el volumen y peso de la forma farmacéutica. A menudo comprenden una gran proporción de la forma farmacéutica, y la cantidad y el tipo de diluyente depende de sus propiedades físicas y químicas (USP, 2018).

Debido a que el diluyente comprende una gran proporción de la forma farmacéutica, la fabricación robusta y satisfactoria, y el desempeño de la forma de dosificación dependen de sus propiedades. Entre las funciones más importantes que tiene el diluyente es impartir propiedades deseables durante la fabricación como son: buen flujo de la mezcla, fuerza de compactación, y un buen desempeño incluyendo la uniformidad de contenido, desintegración, disolución, integridad de la tableta,

friabilidad, y estabilidad física y química (Sinko, 2011). Algunos diluentes como la celulosa microcristalina se refieren como aglutinantes en seco debido al alto grado de resistencia que imparte al comprimido final (USP, 2018).

Algunos ejemplos de diluentes son los siguientes: manitol, sorbitol, celulosas microcristalinas, carbonato de calcio, fosfato dibásico de calcio, fosfato tribásico de calcio, sulfato de calcio, lactosa monohidratada, carbonato de magnesio, maltosa, cloruro de sodio, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa y azúcar comprimible (Armstrong, 2013a).

### **Aglutinante**

El aglutinante se incorpora en la formulación para facilitar la aglomeración de los polvos dentro de los gránulos durante el mezclado con líquido granulador como es el agua, mezcla hidroalcohólica, u otro solvente. El aglutinante puede disolverse o dispersarse en un líquido de granulación o mezclado en seco, y otros componentes y el líquido de granulación se añade por separado durante el mezclado. Después de la evaporación del líquido de granulación, el aglutinante normalmente produce gránulos secos que logran propiedades de fabricación deseables como el tamaño del gránulo, forma, contenido, masa, contenido del principio activo, y propiedades de compactación. La granulación húmeda facilita procesos posteriores de los gránulos mediante la mejora de una o más propiedades de los gránulos como flujo, manipulación, fuerza, resistencia a la segregación, apariencia, solubilidad, compactación o liberación de fármacos (Sinko, 2011) (USP, 2018).

Algunos ejemplos de aglutinantes son los siguientes: carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, etil celulosa, gelatina, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, silicato aluminio magnesio, povidona, alginato de sodio, (Armstrong, 2013a) polimetacrilato, polivinilpirrolidona y almidón (Chan & Chew 2013).

### **Desintegrante**

Los desintegrantes son componentes que se agregan a las formulaciones con el objetivo de promover la desintegración rápida en unidades más pequeñas, y para

promover una disolución más rápida del fármaco. Cuando los desintegrantes entran en contacto con agua, fluidos intestinales o estomacales, absorben el líquido y comienzan a hincharse, disolverse o a formar un gel (USP, 2018).

Existen tres principales mecanismos que describen la función de los algunos desintegrantes como son: incremento del volumen de la tableta por hinchazón, deformación, y acción capilar (absorción). En la formulación de tabletas, la función de los desintegrantes es como consecuencia de una combinación de 2 o más de estos mecanismos. El inicio y el grado de acciones locales logradas dependen de varios parámetros, como la naturaleza química del desintegrante, la distribución del tamaño de partícula, la forma de la partícula, así como algunos parámetros propios de la tableta como su dureza y porosidad (USP, 2018).

Para la mayoría de las tabletas, es necesario incorporar un desintegrante para vencer la fuerza cohesiva de la tableta que se generó durante la compresión. El desintegrante facilita la absorción de agua dentro de la tableta o se hincha en contacto con agua produciendo una expansión de la tableta y favoreciendo la ruptura de los enlaces que mantienen a la tableta unida. Los llamados superdesintegrantes, desempeñan ambas de estas funciones y causan la desintegración de la tableta rápidamente tras el contacto con el agua (Sinko, 2011).

Algunos ejemplos de desintegrantes son los siguientes: ácido algínico, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, croscarmelosa sódica, crospovidona, goma guar, silicato de aluminio magnesio, metilcelulosa, poloxámero, povidona, alginato de sodio, lauril sulfato de sodio, almidón glicolato de sodio, almidón y almidón pregelatinizada (Armstrong, 2013a).

### **Lubricante**

Usualmente los lubricantes se usan para reducir la fuerza de fricción que hay entre las partículas, es decir, entre las partículas y las superficies de contacto metálicas de las tableteadoras como son los punzones y la matriz; además los lubricantes se pueden usar para reducir la fricción metal-metal en las tableteadoras (USP, 2018).

El lubricante más usado es el estearato de magnesio, el cual es un polvo sólido que puede ser mezclado con otros componentes de la formulación. Los lubricantes se adhieren a las superficies sólidas (tanto a componentes de la formulación como a las partes del equipo) y reducen la fricción que existe entre partícula-partícula o la fricción que hay entre partículas-equipo (Sinko, 2011).

Es importante mencionar que se requiere precaución al agregar lubricantes a las formulaciones, ya que niveles excesivos de lubricantes pueden retrasar la desintegración de la tableta o su disolución mediante la creación de grandes superficies hidrofóbicas que no se mojan ni se disuelven (Sinko, 2011).

Algunos ejemplos de lubricantes se muestran a continuación: estearato de calcio, ácido fumárico, dibehenato de glicerilo, palmitostearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, lauril sulfato de magnesio, estearato de magnesio, polietilenglicol 4000 o 6000, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, almidón, ácido esteárico, talco y estearato de zinc (Armstrong, 2013a).

### **Deslizantes**

Los deslizantes se usan para promover el flujo del polvo y reducir el endurecimiento o aglutinación que puede ocurrir cuando los polvos se almacenan a granel. Los deslizantes probablemente se desempeñan a través de una combinación de adsorción sobre las superficies de partículas más grandes que ayudan a reducir la adhesión de partícula-partícula y las fuerzas cohesivas, permitiendo así que las partículas se muevan más fácilmente entre sí. Asimismo, al ser dispersados entre las partículas grandes, reducen la fricción entre esas partículas (USP, 2018) (Sinko, 2011).

Algunos ejemplos de deslizantes se muestran a continuación: silicato de calcio, celulosa en polvo, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, silicato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, almidón y talco (Armstrong, 2013a).

Por otra parte, las tabletas se han hecho tradicionalmente por granulación, un proceso que imparte dos requisitos principales para la formulación: compactabilidad y fluidez. Actualmente, tanto la granulación húmeda como la granulación seca (*slugging* o compactación por rodillos (*ribbons*)) se usan. Independientemente de si



las tabletas se hacen por compresión directa o por granulación, el primer paso, tamizado y mezclado, son los mismos; mientras que los pasos subsecuentes difieren (Véase tabla 3.1) (Augsburger & Zellhofer, 2013).

**Tabla 3.1** Operaciones unitarias involucradas en granulación húmeda, granulación seca y compresión directa.

<b>Granulación húmeda</b>	<b>Granulación seca</b>	<b>Compresión directa</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tamizado y mezclado del fármaco y excipientes.</li> <li>2. Preparación de la solución aglutinante.</li> <li>3. Obtención de la masa húmeda por la adición de la solución aglutinante o solvente de granulación.</li> <li>4. Tamizado de la masa húmeda.</li> <li>5. Secado de los gránulos húmedos.</li> <li>6. Tamizado de los gránulos secos.</li> <li>7. Mezclado con los lubricantes y desintegrantes.</li> <li>8. Compresión de tabletas.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tamizado y mezclado de fármacos y excipientes.</li> <li>2. Compresión entre <i>slugs</i> o <i>ribbons</i>.</li> <li>3. Molienda de <i>slugs</i> o <i>ribbons</i>.</li> <li>4. Mezclado con lubricantes y desintegrantes.</li> <li>5. Compresión de tabletas.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tamizado y mezclado de fármacos y excipientes.</li> <li>2. Compresión de tabletas.</li> </ol>

*Nota:* Tomada y modificada de Augsburger & Zellhofer, 2013.

Es importante señalar que la compresión directa ofrece ventajas como son: economía, eliminación del calor del secado y amasado de la vía húmeda, optimización en la desintegración de la tableta y estabilidad (Augsburger & Zellhofer, 2013).

Iqbal (2014) mencionan nueve principales ventajas en la compresión directa y se describen a continuación:

- a) La principal ventaja de la compresión directa sobre la granulación es el costo debido al menor número de operaciones unitarias.
- b) Requiere un menor número de equipos, menor consumo de energía, espacio, tiempo y mano de obra que reduce el costo de la tableta.
- c) Es adecuada para APIs sensibles a la humedad y el calor debido a la eliminación del secado y humectación.
- d) Es menos probable que ocurra un cambio en los perfiles de disolución en tabletas fabricadas por compresión directa que las obtenidas por granulación.
- e) Las tabletas obtenidas por compresión directa se desintegran en partículas en lugar de gránulos, que entran directamente en contacto con el fluido de disolución exhibiendo una disolución comparativamente más rápida.
- f) Se evita la alta presión de compactación empleado en la producción de tabletas por *slugging* o compactación por rodillos (*ribbons*).
- g) Hay menos posibilidad de desgaste de punzones y matrices.
- h) Los materiales están en proceso por un corto periodo de tiempo, por lo tanto, hay menos posibilidades de contaminación o contaminación cruzada facilitando de esta manera el cumplimiento de los requisitos de las buenas prácticas de fabricación.
- i) La posibilidad de crecimiento microbiano es mínima debido a la ausencia de agua.

La ventaja más evidente de la compresión directa es su bajo costo, ya que se requiere de menor espacio, equipo y energía, se reduce el tiempo de elaboración, y la validación es más sencilla. A diferencia de la granulación húmeda, el proceso no requiere de calor o humedad que podría perjudicar la estabilidad del fármaco. Además, en la compresión directa se evita el empleo de presiones elevadas asociadas con la compactación con rodillos (*ribbons*) o *slugging*. Asimismo, se optimiza la desintegración ya que las tabletas obtenidas por compresión directa producen partículas primarias al desintegrarse, en lugar de los gránulos que deben desintegrarse para liberar partículas primarias. Además, a menudo las tabletas

obtenidas por compresión directa presentan menos problemas en la estabilidad química o por cambios en la disolución a largo plazo (Augsburger & Zellhofer, 2013).

Si bien la compresión directa ofrece grandes ventajas sobre la granulación, existen algunas limitaciones fundamentales que se muestran a continuación: (Augsburger & Zellhofer, 2013)

- a) Para preparaciones con dosis bajas, una de las mayores preocupaciones es obtener una mezcla uniforme.
- b) A menudo, los excipientes son más costosos que los excipientes utilizados en granulación.
- c) Las propiedades físicas y las especificaciones funcionales son más críticas; las propiedades de la materia prima deben definirse y controlarse cuidadosamente.
- d) Limitaciones en la producción de tabletas con color.

Del mismo modo, en ocasiones la lubricación es un inconveniente entre la cantidad y el tipo de lubricante necesario para una adecuada lubricación, y sus efectos adversos en la compactabilidad. Además, la uniformidad de contenido es de gran preocupación en la compresión directa, particularmente con fármacos de dosis baja (Augsburger & Zellhofer, 2013).

En la compresión directa el componente clave es el diluyente ya que este no solo debe poseer las propiedades necesarias para una formulación satisfactoria, sino también debe conservar esas propiedades cuando se mezcle con los demás componentes de la formulación incluyendo el principio activo (Armstrong, 2013b).

Además, en una formulación de compresión directa, los componentes pueden comportarse como partículas individuales, y por lo tanto, existe el riesgo de que estos puedan segregarse después del mezclado y antes de la compresión; en cambio, en la granulación, las partículas están unidas y la segregación es menos probable que suceda (Armstrong, 2013b).

El proceso de compresión directa se aplica casi invariablemente a las formulaciones que contienen principios activos potentes y en las que las propiedades de compresión directa se derivan del diluyente. Pocas sustancias son las que poseen

propiedades adecuadas de flujo y cohesión sin la necesidad de un tratamiento previo, estos usualmente son sales inorgánicas cristalinas como cloruro de sodio o cloruro de potasio (Armstrong, 2013b).

### **3.2.1. Etapas del proceso de compresión**

Todas las tabletas pasan por un proceso de compresión; el sólido, en forma de partículas relativamente pequeñas, se deposita en una matriz y se le aplica una fuerza de compresión de varias toneladas mediante punzones. La forma de la matriz rige la forma de la sección transversal de las tabletas, y la distancia entre la punta del punzón en el punto de máxima compresión gobierna su espesor. La forma de la cara de la tableta, usualmente plana o convexa, es un reflejo de los punzones (Armstrong, 2013a).

El punzón inferior se desplaza hacia arriba y abajo dentro de la matriz, pero nunca la deja, mientras que el punzón superior desciende para entrar en la matriz y, aplicar la fuerza de compresión, se retira para permitir la eyección de la tableta, provocada por un movimiento del punzón inferior (Armstrong, 2013a).

Existen dos tipos de tableteadoras; la excéntrica que tiene una matriz y un par de punzones, y la rotativa que tiene un mayor número de matrices que están montadas en una torreta giratoria con sus correspondientes punzones (Armstrong, 2013a).

Según Armstrong (2013a) menciona que independientemente del tipo de tableteadora que se use, la compresión se puede dividir en tres etapas, como se muestra a continuación:

#### **Etapa 1. Llenado**

Se lleva a cabo por el flujo del material bajo la influencia de la gravedad, desde la tolva hasta la cavidad que existe entre el punzón inferior y la matriz. Aunque generalmente las tabletas se describen en términos de peso, la matriz se llena por un proceso volumétrico. El volumen es determinado por la profundidad a la que desciende el punzón inferior en la matriz. A menos que este volumen se llene reproduciblemente en cada ocasión, entonces la masa de la tableta variará, y con ella el contenido del fármaco en cada tableta, por esta razón, el llenado uniforme es esencial. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la cavidad de la matriz tiene una

sección transversal de solo unos pocos milímetros, y solo se dispone de una fracción de segundos para llenar cada matriz, por lo tanto, las partículas deben fluir de manera fácil y reproducible (Armstrong, 2013a).

## **Etapa 2. Compresión**

La etapa de compresión comienza en el momento en que el punzón superior desciende, y los punzones entran en la matriz confinando las partículas, de esta manera la distancia que separa las caras de los punzones disminuye, ya sea por el movimiento del punzón superior que sucede en las tableteadoras excéntricas, o como consecuencia del movimiento de ambos punzones como ocurre en las tableteadoras rotativas. La porosidad del contenido en la matriz se reduce progresivamente y las partículas son forzadas a aproximarse cada vez más entre sí. Este proceso se facilita por la deformación y/o fragmentación de las partículas. Asimismo, una vez que las partículas estén lo suficientemente cerca, las fuerzas interparticulares hacen que las partículas individuales se unan y formen la tableta. La magnitud de la fuerza se rige por la distancia mínima que separan las caras de los punzones. Además, una propiedad esencial de las partículas es que se unen bajo la influencia de la fuerza de compresión, y que deben mantener la unión cuando las fuerzas de compresión se retiren (Armstrong, 2013a).

La fabricación de tabletas se puede considerar como la aplicación de presión a una población de partículas encerradas en un espacio confinado; por lo tanto, el comportamiento de las partículas en dichas condiciones, es la clave para comprender la formación, así como las propiedades de las tabletas obtenidas (Armstrong, 2013a).

Existen fuerzas atractivas entre dos cuerpos sólidos cualquiera, estas fuerzas pueden ser no específicas; por ejemplo, las fuerzas de van der Waals, o pueden ser de naturaleza más específica como los enlaces de hidrógeno. No obstante, independientemente de la naturaleza de las fuerzas, estas actúan entre una gran cantidad de partículas que permiten la formación de una tableta (Armstrong, 2013a).

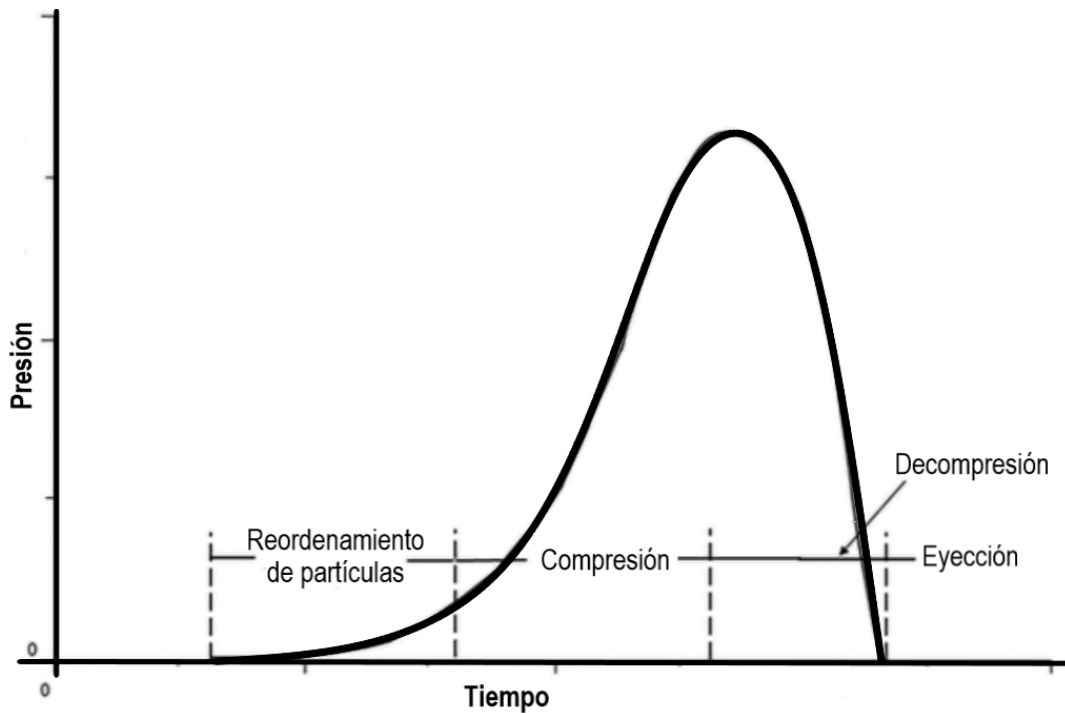
Las propiedades físicas como tamaño de partícula, forma de la partícula y contenido de la humedad, influyen en la formación del comprimido al afectar la fuerza de unión y/o área de unión. Por otra parte, las propiedades mecánicas del material como sus

propiedades elásticas, plásticas y de fractura, también afectan la resistencia de la tableta. Es importante mencionar que el grado de lubricación es otro factor importante que afecta la compresión del polvo ya que la adición de un lubricante puede afectar negativamente la resistencia del comprimido y su disolución (Amidon *et al.*, 2014).

De la misma forma Amidon *et al.* (2014) describen cuatro fases involucradas en la compresión (Ver imagen 3.1). La primera fase denominada “reordenamiento de partículas” es donde las partículas cambian de posición por deslizamiento, rotación o movimiento traslacional reduciendo poros sin deformación irreversible significativa. Al final de esta primera fase, las partículas alcanzan su mayor grado de reordenamiento y el polvo es más denso debido a la reducción de volumen.

La segunda fase es la “compresión” (Ver imagen 3.1) donde las partículas son deformadas por el contacto con otras partículas, con la pared de la matriz y con las superficies del punzón. Bajo presión, las partículas inicialmente sufren deformación elástica, y dependiendo de las propiedades mecánicas, las partículas pueden sufrir diversos grados de fragmentación y/o deformación plástica (Amidon *et al.*, 2014).

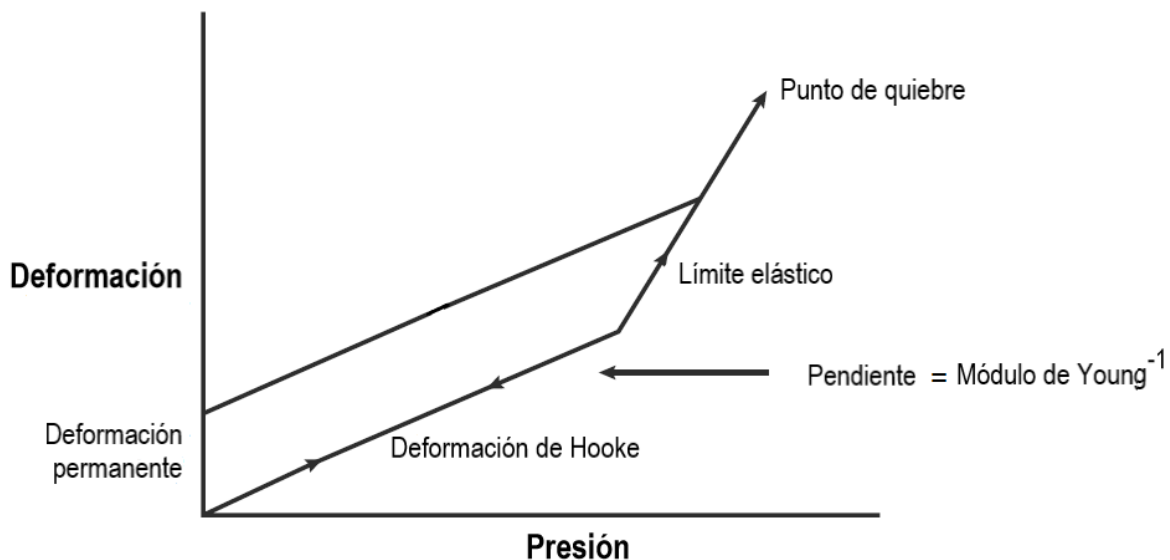
Armstrong (2013a) explica este comportamiento haciendo una analogía entre las partículas individuales cuando se le aplica fuerza y, entre un resorte cuando es sometido a una carga que se aplica y luego se retira (Ver imagen 3.2). Aunque la analogía de un polvo bajo compresión a un resorte que se somete a elongación, no es exacta, esto proporciona una comparación útil en la que a la carga se le denomina presión y el cambio de longitud, deformación.



**Imagen 3.1** Fases de la compresión. *Nota:* Tomada y modificada de Amidon *et al.*, 2014.

Inicialmente existe una relación rectilínea entre la presión y la deformación, y si la presión se elimina, el resorte regresa a su longitud original, dando lugar a lo que se le conoce como comportamiento elástico y es completamente reversible. Se dice que el resorte obedece a la Ley de Hooke y el recíproco de la pendiente de esta parte de la curva, es el Módulo de Young para el resorte (Véase imagen 3.2) (Armstrong, 2013a).

Si la presión se incrementa, eventualmente se llega a un punto en el que se pierde la relación lineal y esto es denominado como el límite elástico. Si se aplican presiones superiores al límite elástico y luego se eliminan, el resorte no regresará a su longitud original. De esta manera, una fracción del cambio de longitud es permanente o irreversible, y a esto se le conoce como comportamiento plástico. Un aumento en la carga resultará en más y más deformación plástica hasta que finalmente la carga sea tan grande que se alcance un punto de quiebre del resorte y se rompa (Véase imagen 3.2) (Armstrong, 2013a).



**Imagen 3.2** Relación presión-deformación. *Nota:* Tomada y modificada de Armstrong, 2013a.

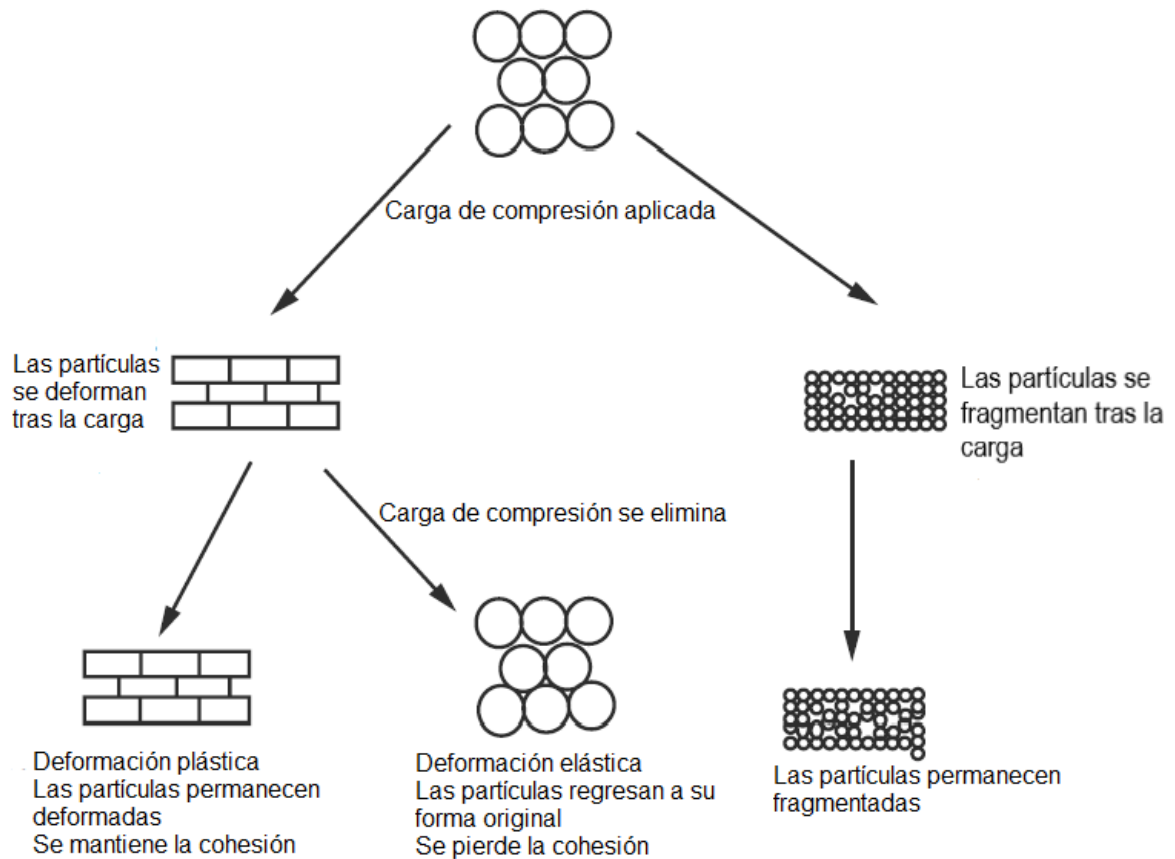
De esta manera, un incremento en la fuerza aplicada puede conducir a una deformación elástica, deformación plástica o fragmentación (Ver imagen 3.3), alguna de estas alternativas predominará, pero esto dependerá de las propiedades del material involucrado, y el resultado neto será una mayor disminución de la porosidad y un aumento del contacto entre las partículas. Si solo ocurre la deformación elástica, cuando la fuerza de compresión se elimine, las partículas regresarán a su forma original; de esta forma, el contacto adicional interparticulado causado por la compresión se perderá y la tableta no se formará (Armstrong, 2013a).

Si se pasa el límite elástico, entonces cuando la fuerza sea removida, no todo el contacto interparticular incrementado se perderá, la cohesión será retenida y se formará la tableta. Por lo tanto, desde el punto de vista de la formación de una tableta, las sustancias con bajos límites elásticos, que sufren deformaciones plásticas a bajas fuerzas de compresión, se prefieren sobre cuerpos más elásticos (Armstrong, 2013a).

Por otra parte, si la consolidación de la masa de polvo se produce por fragmentación, entonces se crea un gran número de puntos de contacto interparticular, de la que deriva la resistencia de la tableta. En este caso, la eliminación de la fuerza de compresión no debería tener ningún efecto en la resistencia de la tableta, ya que no



hay forma de que los fragmentos puedan recombinarse en las partículas originales (Armstrong, 2013a).



**Imagen 3.3** Elasticidad, plasticidad y fractura en una masa de partículas. *Nota:*

Tomada y modificada de Armstrong, 2013a.

Por otra parte, según Amidon *et al.* (2014) en la tercera etapa denominada “decompresión”, las partículas experimentan la recuperación elástica que depende de la presión y de las propiedades mecánicas de las partículas. Es decir, una recuperación elástica excesiva puede reducir los enlaces interparticulares y puede reducir significativamente la resistencia de la tableta.

### **Etapa 3. Eyección**

Amidon *et al.* (2014) mencionan que durante la etapa de “eyección” la tableta se expulsa de la matriz por el punzón inferior. Adicionalmente Armstrong (2013a) menciona que en este punto el punzón superior deja la matriz y el punzón inferior se mueve hacia arriba empujando la tableta adelante de ella.

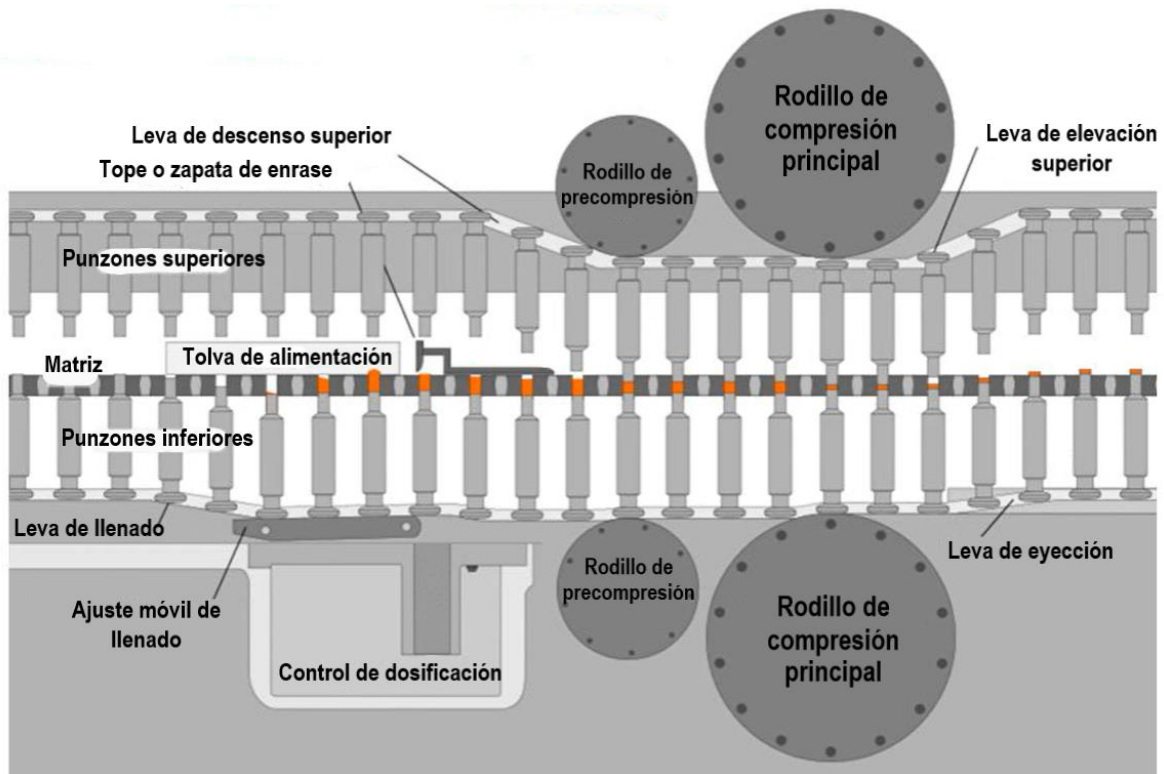
Del mismo modo, es importante que las partículas deformadas no vuelvan a su forma original, ya que el contacto interparticular y la resistencia de la tableta se reduce. Además, durante la etapa de compresión, las partículas son forzadas a entrar en contacto con la pared interior de la matriz, por lo tanto, para intentar retirar la tableta se debe vencer la fuerza de fricción, de esta manera el éxito de la eyección se debe a la falta de adhesión entre la tableta y las paredes de la matriz (Armstrong, 2013a).

En resumen, para que las partículas sólidas se puedan transformar en tabletas, existen tres propiedades clave para que esto suceda: (Armstrong, 2013a)

- a) Buen flujo de las partículas
- b) La capacidad de las partículas para unirse bajo la influencia de la fuerza de compresión. Esta unión se debe retener después de que la fuerza de compresión se elimine.
- c) La capacidad de la tableta de ser eyectada desde la matriz después de que se haya eliminado la fuerza de compresión.

Pocos polvos poseen todas estas características esenciales y algunos no poseen ninguna de ellas; por lo tanto, antes de que se pueda llevar a cabo con éxito la compresión, por lo regular se necesita de un tratamiento preliminar con la adición de uno o más excipientes (Armstrong, 2013a).

Es importante mencionar que cada una de estas etapas involucradas en la fabricación de tabletas se pueden llevar a cabo en tableteadoras rotativas con múltiples estaciones. La imagen 3.4 muestra los componentes funcionales de una tableteadora de este tipo.



**Imagen 3.4** Componentes de una tableteadora rotativa de múltiples estaciones.

*Nota:* Tomada y modificada de SlidePlayer, 2020.

### 3.3. ETAPA DE LUBRICACIÓN

Como se ha mencionado anteriormente, los lubricantes se agregan a las formulaciones con el objetivo de reducir la fricción entre las superficies de los equipos de fabricación y la que existe entre los componentes de la formulación. La lubricación es fundamental en cada una de las etapas; es decir, para la etapa de llenado, es indispensable para permitir el flujo de las partículas de la tolva a la matriz, en la etapa de compresión contribuye para que la formulación no se pegue a los punzones como consecuencia de la fuerza aplicada, del mismo modo en la etapa de eyección la lubricación juega un papel muy importante al permitir una adecuada expulsión de la tableta (Li & Wu, 2014).

Se agregan en cantidades muy pequeñas (generalmente 0.25-5.0 % w/w). En términos de flujo de polvo, los lubricantes pueden mejorar la fluidez de la mezcla, por ejemplo, para formulaciones con API con un tamaño de partícula pequeño con otros excipientes, la fuerza de adhesión entre las partículas puede reducir la fluidez,

umentando la fricción entre las partículas; para vencer esto, se agregan deslizantes para mejorar el flujo al reducir la fricción entre las partículas (Li & Wu, 2014).

Es importante mencionar que uno de los pasos más desafiantes en la fabricación de tabletas es identificar el porcentaje de lubricante adecuado para producir tabletas sin defectos dentro de un intervalo de resistencia a la ruptura específica, en consecuencia se debe buscar el punto medio entre la lubricación insuficiente y excesiva teniendo en cuenta que este intervalo es específico para cada formulación. Análogamente, una lubricación insuficiente puede ocasionar defectos como “picking”, “sticking” o “capping” en el cual se pierde una porción de la tableta. Por otro lado, una lubricación excesiva perjudica la cohesión de las partículas de la formulación obteniendo tabletas blandas con alta friabilidad, dicho de otro modo, la lubricación excesiva y el mezclado excesivo, a menudo dan como resultado un efecto adverso sobre los productos incluyendo la reducción de la resistencia a la ruptura de la tableta, la prolongación del tiempo de desintegración y la disminución de la velocidad de disolución. Cabe mencionar que el grado de lubricación adecuado de una tableta, no solo está determinado por los ingredientes de la formulación, sino que también están involucrados otros factores como la forma, el tamaño de la tableta o la escala de fabricación (JRS, 2017).

En general, existen cuatro mecanismos de lubricación: lubricación hidrodinámica, lubricación elastohidrodinámica, lubricación mixta y lubricación límite. Como su nombre lo indica, los tres primeros mecanismos están relacionados con el uso de lubricantes líquidos, no obstante, para la lubricación límite, un lubricante forma capas o películas entre las superficies o en las interfaces para reducir la fricción, es decir, ocurre la penetración del lubricante en las rugosidades de la superficie. Asimismo, los lubricantes comúnmente utilizados para la lubricación límite son moléculas de cadena larga con grupos terminales activos como el ácido esteárico y sus sales metálicas. Los grupos finales típicos incluyen: -OH (alcohol de cadena larga), -NH<sub>2</sub> (amina de cadena larga), -COOH (ácidos grasos de cadena larga) e iones metálicos como Mg<sup>2+</sup>. Las moléculas con estos grupos terminales pueden adsorberse fácilmente en las superficies de metales y otras partículas para formar una monocapa o multicapas orientadas. De esta manera, las capas formadas evitan un mayor

contacto entre las superficies y las partículas del polvo; del mismo modo la eficiencia de un lubricante límite se mide por el grado en que estas películas pueden enmascarar el campo de fuerza de la superficie subyacente; es decir, la capa debe ser suficientemente gruesa para cubrir la superficie (Li & Wu, 2014).

Del mismo modo, los lubricantes límite lubrican las partículas cubriéndolas y proporcionando una capa no continua que se puede cortar de la superficie de la tableta durante la eyección. Cabe destacar que esta capa puede ser un potencial negativo en las pruebas posteriores porque puede reducir la resistencia a la ruptura de la tableta, aumentar la friabilidad y perjudicar la desintegración y la disolución (JRS, 2017).

Si bien es cierto que las sales metálicas de ácidos grasos como es el estearato de magnesio, y el ácido esteárico son los más comunes, existen otros lubricantes como ésteres de ácidos grasos, materiales inorgánicos y polímeros que se pueden usar cuando el estearato de magnesio no cumple con sus expectativas de rendimiento (Li & Wu, 2014).

### **3.3.1. Tipos de lubricantes**

#### **Sales metálicas de ácidos grasos**

Los ácidos grasos (incluyendo ácido láurico, mirístico, palmítico y esteárico) funden a bajas temperaturas, por ejemplo el ácido esteárico tiene un punto de fusión de 69°C, mientras que las sales metálicas de los ácidos grasos tienen punto de fusión más altas (estearato de zinc de 120°C, estearato de magnesio de 140°C y estearato de calcio de 160°C). Cabe señalar que típicamente la fricción disminuye al aumentar la longitud de las cadenas de hidrocarburos y el coeficiente de fricción puede reducirse de 0.5 a 0.1 si se trata de sales de ácidos grasos. Asimismo, las sales metálicas más utilizadas son las siguientes: estearato de magnesio, estearato de calcio y estearato de zinc (Li & Wu, 2014).

#### **Ácidos grasos**

Los ácidos grasos también son lubricantes comúnmente utilizados, un ejemplo de ellos es el ácido esteárico que se encuentra en grasas animales y en semillas de algodón, maíz y coco. Con el uso de este lubricante, el coeficiente de fricción

disminuye a 0.1, similar a los valores reportados con las sales metálicas de ácidos grasos, por lo tanto se espera que el rendimiento de lubricación del ácido esteárico sea similar al del estearato de magnesio en las superficies metálicas (Li & Wu, 2014).

### **Ésteres de ácidos grasos**

Los ésteres de ácidos grasos, incluidos los ésteres de glicéridos (monoestearato de glicerilo, tribehenato de glicerilo y dibehenato de glicerilo) y los ésteres de azúcar (monoestearato de sorbitano y monopalmitato de sacarosa), a menudo se usan como lubricantes. El dibehenato de glicerilo (Compritol® 888 ATO) es el utilizado comúnmente, ya que es un lubricante eficaz para reemplazar al estearato de magnesio cuando éste causa el retraso de la disolución y otros problemas de compatibilidad. Asimismo, tiene una eficiencia de lubricación similar con una concentración óptima más alta (alrededor del 2 % p/p), además se sabe que el uso de este no afecta la compresibilidad (Li & Wu, 2014).

### **Materiales inorgánicos y polímeros**

En términos de materiales inorgánicos, el talco (un silicato de magnesio hidratado) se usa a menudo como lubricante o como deslizante en las formulaciones debido a su hidrofobia y estructura de lámina. En muchos casos, el uso de talco como lubricante en las formulaciones puede mejorar la resistencia a la ruptura, friabilidad y apariencia de la tableta. De la misma forma, los polímeros como el PEG 4000, se usan ocasionalmente como lubricantes cuando las formulaciones con estearato de magnesio presentan problemas de compresión y de incompatibilidad química (Li & Wu, 2014).

Por otra parte, hay muchos factores a considerar para seleccionar un lubricante apropiado para la fabricación de formas sólidas de dosificación. Algunas de las características de un buen lubricante son las siguientes: (LFA, 2019)

- a) No tóxico
- b) Químicamente inerte
- c) No afectado por las variables en el proceso

De igual forma, los lubricantes se clasifican según su solubilidad en agua, la elección depende en parte de la vía de administración, el tipo de tableta, las propiedades de desintegración, disolución deseada, y las características físicas y químicas de los gránulos o polvos, así como del costo (LFA, 2019).

Los lubricantes insolubles en agua son más efectivos a bajas concentraciones. Dado que estos recubren los gránulos, su efectividad está relacionada con el área superficial de las partículas, el método de adición y tiempo de mezclado (LFA, 2019).

Por otra parte los lubricantes solubles en agua se usan para tabletas que son completamente solubles en agua o cuando se requieren características únicas de desintegración y disolución. Cabe mencionar que las tabletas con lubricantes solubles en agua muestran una tasa de disolución más alta que aquellas con lubricantes insolubles (Ver tabla 3.2) (LFA, 2019).

**Tabla 3.2** Lubricantes comunes solubles e insolubles en agua.

<b>Lubricante soluble en agua</b>	<b>Lubricante insoluble en agua</b>
Ácido bórico	Estearatos de metales (Mg, Ca, Na)
Carbowax (PEG) 4000/6000	Ácido esteárico
Oleato de sodio	Sterotex (Aceite vegetal hidrogenado)
Benzoato de sodio	Talco
Acetato de sodio	Ceras
Lauril Sulfato de Sodio	Stear-O-Wet (mezcla de estearato de magnesio y lauril sulfato de sodio)
Lauril Sulfato de Magnesio	Dibehenato de glicerilo (Compritol® 888 ATO)

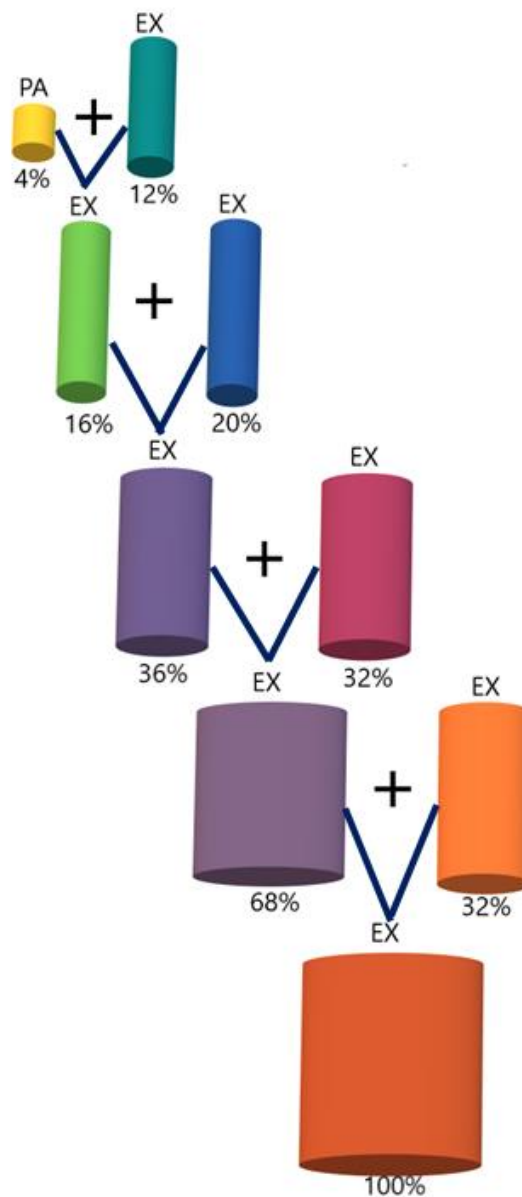
*Nota:* Tomada y modificada de Li & Wu, 2014.

### **3.4. DILUCIÓN GEOMÉTRICA**

Una de las operaciones unitarias más importantes es el mezclado de los componentes, esto con el fin de asegurar la homogeneidad en la mezcla del principio activo con los excipientes. Uno de los métodos utilizados para mezclar fármacos de dosis baja es el método de dilución geométrica.

Del mismo modo, es importante señalar que las tabletas que se ofrecen en presentaciones con dosis bajas requieren la adición de una gran cantidad de excipientes que ofrecen al paciente una forma farmacéutica cómoda y segura. Asimismo, es indispensable garantizar la cantidad de principio activo presente en la mezcla de polvo antes del proceso de compresión y en la forma farmacéutica final. Uno de los métodos usados para garantizar una mezcla uniforme de cantidades bajas del principio activo, es el método de mezclado por dilución geométrica, que consiste en mezclar dos o más sólidos tomando partes iguales de cada uno en pequeñas cantidades, mezclándolos completamente y añadiendo pequeñas partes iguales de cada uno hasta que ambos sean mezclados completamente (Mohr, 2010); es decir, la cantidad más pequeña de principio activo se mezcla con una cantidad igual o casi igual de excipientes (procurando no exceder más de tres veces el peso del principio activo), posteriormente se incorporan excipientes en cantidades iguales o casi iguales que la mezcla anterior hasta que finalmente los excipientes se han incorporado por completo a la mezcla (Ver imagen 3.5).





**Imagen 3.5** Dilución geométrica. *Nota:* PA se refiere a principio activo y EX se refiere a excipiente o mezcla de excipientes.

### 3.5. PRUEBAS PARA TABLETAS

La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos establece la metodología necesaria que permite asegurar la calidad de las materias primas e insumos para la salud que se comercializan en México, lo anterior en beneficio de la seguridad y eficiencia terapéutica. De esta manera, se han adoptado algunas metodologías establecidas en el apartado de Métodos Generales de Análisis para determinar la

calidad de las tabletas (FEUM, 2018), algunas de estos se mencionan a continuación.

- a) Resistencia a la Ruptura - Dureza (MGA 1051)
- b) Friabilidad (MGA 1041)
- c) Desintegración (MGA 0261)

### **3.5.1. Resistencia a la ruptura - Dureza (MGA 1051)**

Las tabletas están sujetas a diversos eventos que implican una tensión considerable y efecto en la integridad de los mismos como los procesos de fabricación, entre los cuales se encuentra el envasado y el recubrimiento. Las tabletas deben estar en condiciones de resistir todos esos efectos y llegar a manos del paciente sin desgastes o rupturas. Por esas razones, la resistencia mecánica de las tabletas es importante y es un factor que se mide en forma rutinaria. Una medida de la integridad mecánica de las tabletas es la resistencia a la ruptura, que es la fuerza que se aplica diametralmente a la tableta hasta fracturarla. De forma general las tabletas se colocan entre dos platinas, una de las cuales se mueve y aplica suficiente fuerza a la tableta hasta provocar su ruptura. En caso de tabletas convencionales redondas (de corte transversal circular), la carga ocurre a través del diámetro (carga diametral) y la fractura ocurre en ese plano. Para obtener una fuerza controlada se debe procurar que el tipo de carga aplicada (compresión, fricción, giro, etc.) y la velocidad de la misma sea aplicada bajo condiciones definidas reproducibles, esto garantiza que la fuerza aplicada sea siempre la misma para poder estandarizar los resultados de la prueba (FEUM, 2018).

### **3.5.2. Friabilidad (MGA 1041)**

Este método proporciona las indicaciones generales para determinar la friabilidad o índice de abrasión. Es una forma de medir la capacidad de los sólidos compactados de resistir a la abrasión o el desgaste por fricción durante la manipulación, el envasado y el transporte. Junto con la resistencia a la ruptura, es una propiedad mecánica de granulados o polvos que resulta de su compactación. Es un parámetro que indica la fuerza de unión intra e inter partículas dentro del compacto o tableta (FEUM, 2018).

### 3.5.3. Desintegración (MGA 0261)

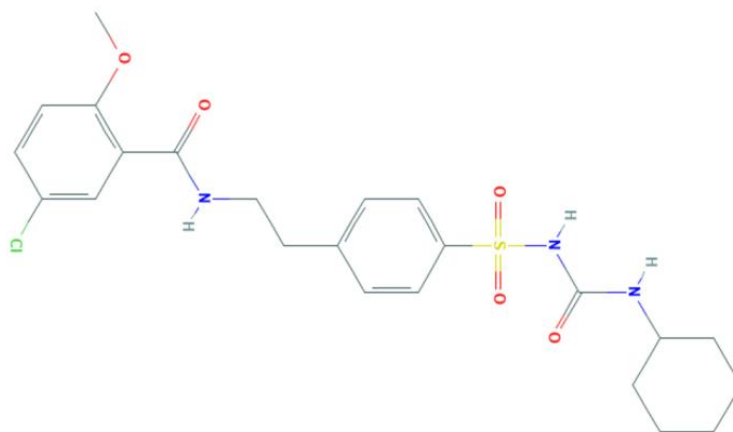
Este método se basa en el tiempo requerido por una forma farmacéutica sólida para desintegrarse en un fluido de prueba, en un tiempo determinado y bajo condiciones de operación preestablecidas. Este ensayo aplica a cápsulas y tabletas con o sin recubrimiento, así como a granulados efervescentes y tabletas efervescentes. No se lleva a cabo en tabletas o granulados que requieren el cumplimiento del MGA 0291 Disolución, ni en tabletas masticables, trociscos y tabletas de liberación controlada. Tampoco es aplicable a tabletas con dimensiones mayores que 20.0 mm (FEUM, 2018).

La desintegración no implica la solubilización total de la gelatina o del contenido de la cápsula, ni de la tableta. La desintegración completa se define como la condición en la que sólo queda sobre la malla del aparato, fragmentos insolubles de la tableta, residuos del recubrimiento de esta o de gelatina de la cápsula o bien una masa suave sin núcleo palpable; pudiendo observarse eventualmente residuos insolubles adheridos a la cara inferior del disco en caso de utilizarlo (FEUM, 2018).

## 3.6. FORMULACIÓN

### 3.6.1. Principio Activo: Glibenclamida

Es un hipoglucemiante oral indicado para diabetes mellitus no insulino dependiente tipo II, cuando los niveles de glucosa sanguínea no puedan ser controlados adecuadamente a través de dieta, ejercicio físico y reducción de peso (Ver imagen 3.6) (PLM, 2019).



**Imagen 3.6** Molécula de Glibenclamida. *Nota:* Tomada de PubChem, 2020.

## **Farmacodinamia**

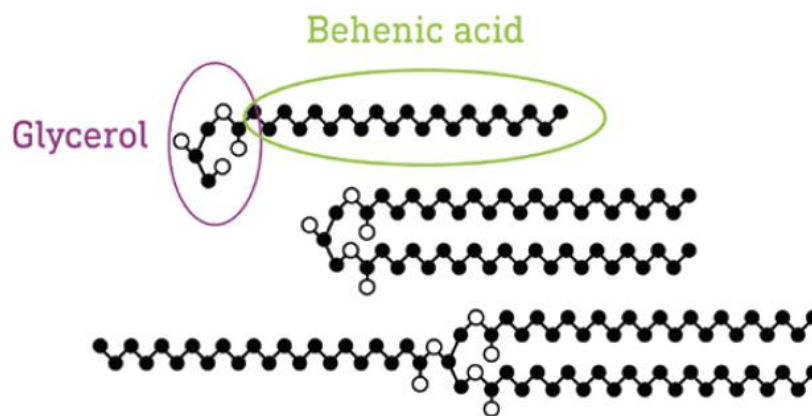
Tanto en personas sanas como en pacientes con diabetes mellitus no-insulinodependiente (tipo II), la glibenclamida disminuye la concentración sanguínea de glucosa al estimular la liberación de insulina desde las células  $\beta$  del páncreas (PLM, 2019).

Como para otras sulfonilureas, el efecto de glibenclamida se inicia por el cierre de canales de potasio dependientes del ATP (KATP) en células  $\beta$ -pancreáticas. La estabilización de la salida de potasio causa despolarización de la membrana de células  $\beta$  y activación de los canales de calcio tipo L. Hay una afluencia de calcio en las células pancreáticas, la cual estimula la secreción de insulina (PLM, 2019).

### **3.6.2. Lubricante: Compritol® 888 ATO**

El dibehenato de glicerilo es una mezcla de ésteres de glicerol, la Farmacopea Europea PhEur 6.0, describe al dibehenato de glicerilo como una mezcla de diacilgliceroles, principalmente dibehenoilglicerol, junto con cantidades variables de mono y triacilgliceroles. Por otra parte, la USP32-NF27 describe el dibehenato de glicerilo como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos, principalmente ácido behénico, además especifica que el contenido de 1-monoglicéridos debe ser de 12.0-18.0% (Singh & Pople, 2009).

Asimismo, Gattefossé (fabricante del Compritol® 888 ATO) describe al Compritol® 888 ATO como un excipiente bien definido compuesto de mono-, di- y triglicéridos de ácido behénico (C22), el diéster siendo la fracción predominante (40-60%) (Gattefossé, 2019c).



**Imagen 3.7** Estructura química del Compritol® 888 ATO 888. *Nota:* Tomada de Gattefossé, 2019.

**Tabla 3.3** Propiedades del Compritol® 888 ATO.

Propiedad/Prueba	Especificaciones
Apariencia	Polvo fino
Forma de la partícula	Esférica
Tamaño medio de la partícula	50 µm
Área de superficie específica	0.19 m <sup>2</sup> /g
Punto de fusión	65.0-77.0 °C
Contenido de monoglicéridos	12.0 a 18.0 %
Contenido de glicerol libre	≤1.0 %
Contenido total de monoglicéridos	15.0 a 23.0 %
Contenido total de diésteres	40.0 a 60.0 %
Contenido total de triésteres	21.0 a 35.0 %
Ácido palmítico	≤3.0 %
Ácido esteárico	≤5.0 %
Ácido araquídico	≤10.0 %
Ácido behénico	≥83.0 %
Ácido erúcido	≤1.0 %
Ácido lignocérico	≤3.0 %

*Nota:* Tomada de Gattefossé, 2019c y Gattefossé, 2019a.

### **Usos del dibehenato de glicerilo (Compritol® 888 ATO)**

El dibehenato de glicerilo se usa en cosméticos, alimentos, y formulaciones farmacéuticas orales. En formulaciones farmacéuticas, el dibehenato de glicerilo es usado principalmente como un lubricante en la preparación de tabletas orales y cápsulas. Tiene buenas propiedades aglutinantes, no afecta la resistencia a la ruptura de las tabletas y no se ve afectado por los parámetros de la mezcla o producción. El dibehenato de glicerilo se ha investigado para la encapsulación de varios fármacos como son los retinoides. También se ha investigado para su uso en la preparación de comprimidos de liberación sostenida, como un agente formador de matriz para la liberación controlada de fármacos solubles en agua, y también su uso como agente de recubrimiento de fusión en caliente rociado sobre polvo, o en gránulos y perlas de azúcar con fármacos. También se puede incorporar mediante extrusión/esferonización en pellets, que se pueden comprimir en tabletas (Singh & Pople, 2009).

El dibehenato de glicerilo se usa en pellets con recubrimiento entérico, polvos y suspensiones. Además, se usa en tabletas de liberación prolongada, de liberación controlada y en desintegración oral. En preparaciones orales, forma una matriz lipídica para formulaciones de liberación sostenida. Se ha usado junto con polímeros solubles en ácido o hinchables para enmascarar el sabor amargo o desagradable de los medicamentos y mejorar su palatabilidad (Singh & Pople, 2009).

En cosméticos, se usa como agente acondicionador de la piel, agente emoliente e incrementa la viscosidad en emulsiones. También mejora la estabilidad al calor de las emulsiones y es un agente gelificante para varios aceites. Para formulaciones tópicas, se utiliza como agente espesante para fases oleosas y como agente surfactante o emulsionante (Singh & Pople, 2009).

**Tabla 3.4** Usos del dibehenato de glicerilo.

Uso	Concentración (%)
Matriz lipofílica o recubrimiento para comprimidos y cápsulas de liberación sostenida	>10
Lubricante para cápsulas y tabletas	1.0-3.0
Agente de aumento de la viscosidad en geles de silicona (cosméticos)	1.0-15.0
Agente de aumento de la viscosidad en emulsiones w/o ó o/w (cosméticos)	1.0-5.0

*Nota:* Tomada de Singh & Pople, 2009.

Compritol® 888 ATO es un excipiente insoluble en agua, no se hincha ni se erosiona en contacto con el medio acuoso. Cuando se usa como agente de liberación sostenida, forma una matriz inerte a través de la cual el fármaco se difunde lentamente; la geometría de la matriz/tamaño de la tableta no cambia durante la disolución, por lo tanto, la liberación del medicamento se rige por la difusión pura y la cinética es principalmente de primer orden (Gattefossé, 2019b).

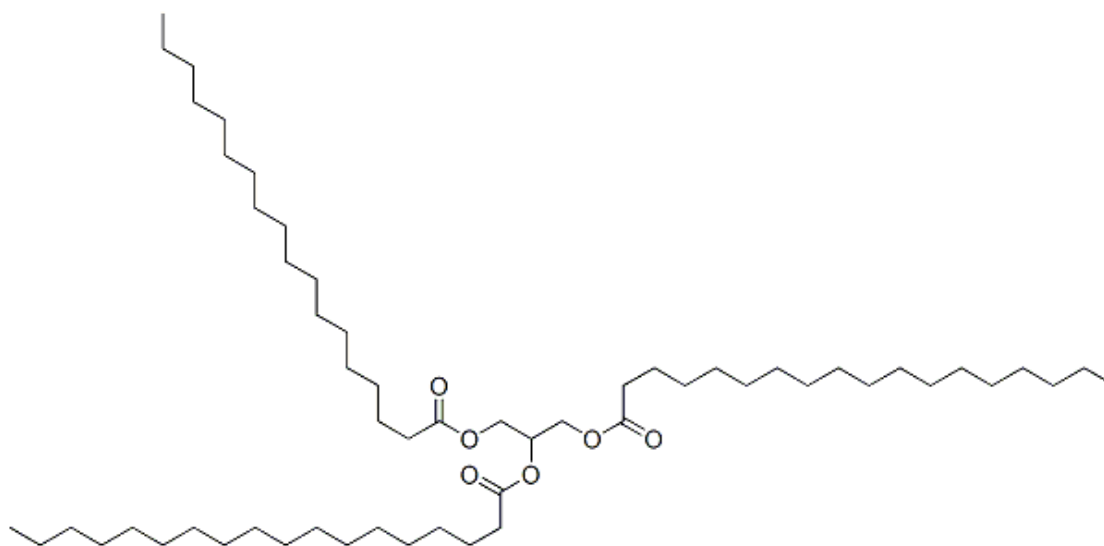
Por otra parte, se ha reportado que el tiempo y la velocidad del mezclado no afectan la eficiencia del lubricante Compritol® 888 ATO, ni la resistencia a la ruptura de la tableta, independientemente de su concentración; es decir, con el uso de Compritol® 888 ATO se mantienen las propiedades del comprimido (dureza, tiempo de desintegración o liberación del fármaco) (Gattefossé, 2019c).

### **3.6.3. Lubricante: Lubritab®**

Lubritab® es un lubricante derivado de plantas hecho de aceite de semilla de algodón hidrogenado. Sirve como lubricante en formulaciones de tabletas y cápsulas y es el lubricante ideal para suplementos de salud y productos nutracéuticos. También se puede usar como aglutinante y en tabletas de matriz de liberación controlada (JRS, 2019).

El aceite vegetal hidrogenado es una mezcla de triglicéridos de ácidos grasos. La USP32-NF27 define dos tipos que se caracterizan por sus propiedades físicas. El

aceite vegetal hidrogenado tipo I se presenta en varias formas, por ejemplo, polvo fino o gránulos. Su color depende del proceso de fabricación y de su forma; sin embargo, en general es blanco a blanco amarillento (Moreton, 2009b).



**Imagen 3.8** Estructura química del Lubritab®. *Nota:* Tomada de ChemNet, 2020.

**Tabla 3.5** Propiedades del aceite vegetal hidrogenado.

Propiedad/Prueba	Especificaciones
Punto de fusión	61-66 °C
Densidad	0.57 g/cm <sup>3</sup>
Distribución del tamaño de partícula	85% <177 µm, 25%<74 µm El tamaño medio de partícula es 104 mm.

*Nota:* Especificaciones reportadas para Lubritab®. Tomada de Moreton, 2009b.

### **Usos del aceite vegetal hidrogenado**

El aceite vegetal hidrogenado tipo I se usa como lubricante en formulación de tabletas y cápsulas, en esta aplicación es usado a concentraciones entre 1-6% w/w, usualmente en combinación con talco, sílice o un silicato se usa para evitar que se pegue a las caras de los punzones. También se puede utilizar como aglutinante auxiliar en formulaciones de comprimidos (Moreton, 2009b).

El aceite vegetal hidrogenado tipo I se utiliza adicionalmente como material de formación de matriz en formulaciones de liberación controlada con base lipofílica,



también se puede utilizar como ayuda de recubrimiento en formulaciones de liberación controlada (Moreton, 2009b).

Otros usos del aceite vegetal hidrogenado tipo I es como un modificador de la viscosidad en preparaciones de formulaciones líquidas y semisólidas a base de aceite. En preparaciones de supositorios, se usa para reducir la sedimentación de componentes suspendidos o mejorar el proceso de solidificación y en formulaciones de rellenos líquidos y semisólidos para cápsulas de gelatina dura (Moreton, 2009b).

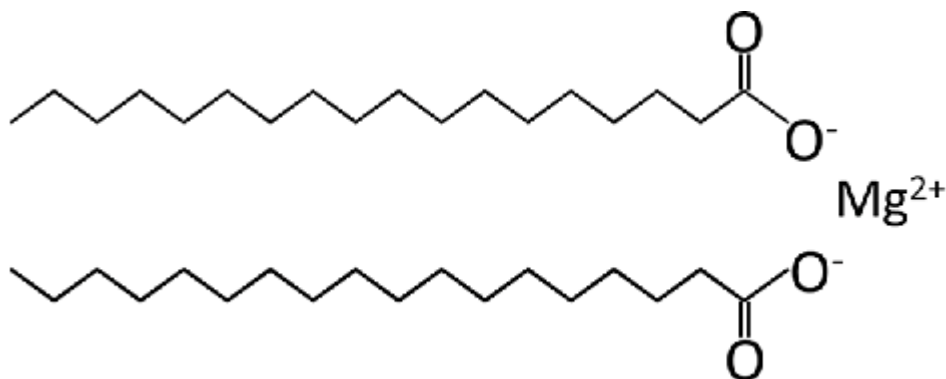
El aceite vegetal hidrogenado tipo II incluye aceites vegetales parcialmente hidrogenados de diferentes fuentes que tienen una amplia gama de aplicaciones. En general, los materiales de tipo II tienen rangos de fusión más bajos y valores de yodo más altos que los materiales de tipo I. Muchos materiales de tipo II están preparados para cumplir con los requisitos específicos del cliente para su uso en cosméticos. Además, los materiales del tipo II también pueden utilizarse en la fabricación de supositorios (Moreton, 2009b).

#### **3.6.4. Lubricante: Estearato de Magnesio**

La USP32-NF27 describe al estearato de magnesio como un compuesto de magnesio con una mezcla de ácidos orgánicos sólidos que consiste principalmente de proporciones variables de estearato de magnesio y palmitato de magnesio (Allen & Luner, 2009).

El estearato de magnesio se usa principalmente en cosméticos, alimentos y formulaciones farmacéuticas. Se usa como un lubricante en la fabricación de cápsulas y tabletas a una concentración entre 0.25% y 5% w/w (Allen & Luner, 2009).

El estearato de magnesio es un polvo fino, de color blanco claro, precipitado o molido, de baja densidad aparente, que tiene un ligero olor a ácido esteárico y un sabor característico (Allen & Luner, 2009).



**Imagen 3.9** Estructura química del Estearato de Magnesio. Nota: Tomada de Semantic Scholar, 2020.

**Tabla 3.6** Propiedades del Estearato de Magnesio.

Propiedades	Especificaciones
Densidad ( <i>bulk</i> )	0.159 g/cm <sup>3</sup>
Densidad ( <i>tapped</i> )	0.286 g/cm <sup>3</sup>
Densidad ( <i>true</i> )	1.092 g/cm <sup>3</sup>
Fluidez	Polvo cohesivo que fluye mal
Punto de fusión	Muestra comercial: 117-150°C Estearato de Magnesio de alta pureza: 126-130°C
Solubilidad	Prácticamente insoluble en etanol. Etanol (95%), éter y agua; ligeramente soluble en benceno caliente y etanol caliente (95%).
Área superficial específica	1.6-14.8 m <sup>2</sup> /g
Tamaño de partícula por difracción láser	d(0.5) 6–14 μm y d(0.9) 35 μm. <sup>1</sup>

Nota: Tomada de Allen & Luner, 2009.<sup>1</sup>Tomada de Eyjolfsson, 2014.

El estearato de magnesio es incompatible con ácidos fuertes, bases y sales de hierro, se debe evitar mezclar con materiales oxidantes fuertes. No debe usarse en productos que contienen ácido acetil salicílico, algunas vitaminas, y la mayoría de las sales alcaloides (Allen & Luner, 2009).

Como se ha mencionado anteriormente, el estearato de magnesio es el lubricante más usado en la fabricación de tabletas; sin embargo, este reacciona con algunos API ácidos además de ser insoluble y muy hidrófobo, incluso cuando se usa al porcentaje recomendado el estearato de magnesio puede afectar la desintegración y disolución de la tableta. También afecta la resistencia a la ruptura de las tabletas; debido a sus cinco diferentes polimorfismos (anhidro, monohidrato, monohidrato desordenado, dihidrato y trihidrato), los grados de tamaño de partícula y las morfologías del estearato pueden variar de un fabricante a otro e incluso dentro de una sola fuente. Estas diferencias del tamaño de partícula entre grados y fuentes, pueden producir una variabilidad en el rendimiento (por ejemplo, resistencia a la ruptura, friabilidad, desintegración y disolución) en tabletas con estearato de magnesio a partir de diversas fuentes (JRS, 2017).

Merece la pena subrayar que se esperaría una mejora en la eficiencia de lubricación del estearato de magnesio al aumentar su área superficial o disminuyendo su tamaño de partícula ya que el aumento del área superficial puede proporcionar mayor cobertura de superficie, sin embargo, la unión partícula-partícula se debilita dando como resultado tabletas débiles (Li & Wu, 2014).

En general, la fluidez de una mezcla se ve afectada por muchos factores entre ellos los relacionados con el lubricante: el tipo de lubricante, la interacción del lubricante con otros materiales, la concentración de lubricante y el tiempo de mezclado, por ejemplo, las partículas de estearato de magnesio interactúan preferentemente con las partículas de lactosa y llenan las cavidades superficiales de estas partículas (Li & Wu, 2014).

### **Incompatibilidades del estearato de magnesio**

Los materiales comerciales del estearato de magnesio contienen varias impurezas como el óxido de magnesio (MgO) y el ácido palmítico; dichas impurezas a menudo reaccionan con API en estado sólido causando problemas de estabilidad. Por ejemplo, se ha reportado que el óxido de magnesio reacciona con el ibuprofeno a ciertas temperaturas y valores de humedad (40°C y 75% de humedad relativa). De igual forma, se encontró que el ketoprofeno forma una mezcla eutéctica con el estearato de magnesio (Li & Wu, 2014).

Del mismo modo, la presencia de estearato de magnesio en una formulación puede aumentar el pH micro ambiental de la formulación, creando una condición alcalina y en consecuencia acelerando la hidrólisis de algunos fármacos como el ácido acetilsalicílico; como consecuencia producen varios productos potencialmente indeseables como el ácido salicílico. Asimismo, se ha reportado que el ibuprofeno en presencia de estearato de magnesio, forma una mezcla eutéctica que se sublima, mientras que el quinapril resultó ser incompatible debido a la basicidad del lubricante (Li & Wu, 2014).

Cabe resaltar que los medicamentos con un grupo de amina a menudo son muy inestables en las formulaciones que contienen estearato de magnesio, un ejemplo de ellos es la norfloxacin, glimepirida y cefalexina (Li & Wu, 2014).

### 3.6.5. Diluyente: Celulosa Microcristalina

La celulosa microcristalina es ampliamente usada en productos farmacéuticos, principalmente como aglutinante/diluyente en formulaciones de tabletas y cápsulas orales y se usa tanto en procesos de granulación húmeda como en compresión directa. Además de su uso como aglutinante/diluyente, la celulosa microcristalina también tiene algunas propiedades lubricantes y desintegrantes que lo hacen útil en tabletas (Guy, 2009).

**Tabla 3.7** Usos de la celulosa microcristalina.

Usos	Concentración (%)
Absorbente	20-90
Antiadherente	5-20
Aglutinante/diluyente de cápsulas	20-90
Desintegrante de tabletas	5-15
Aglutinante/diluyente de tabletas	20-90

*Nota:* Tomada de Guy, 2009.

### 3.6.6. Diluyente: Fosfato dibásico de calcio anhidro (DCPA)

Es un polvo blanco, inodoro e insípido o un sólido cristalino. Se usa en formulaciones de tabletas como un excipiente o diluyente de tabletas y cápsulas, y como una fuente de calcio y fósforo en suplementos nutricionales. Se usa en productos farmacéuticos

por sus propiedades de compactación, y su buen flujo. El mecanismo predominante de deformación del fosfato dibásico de calcio es fractura y esto reduce la sensibilidad de la velocidad de deformación del material facilitando así el escalamiento del laboratorio a la producción. Sin embargo, el fosfato dibásico de calcio es abrasivo y se requiere un lubricante para la formación de tabletas, por ejemplo, se usa comúnmente 1%w/w de estearato de magnesio, o 1% w/w de estearil fumarato de sodio (Moreton, 2009a).

### **3.6.7. Diluyente: Lactosa monohidratada y celulosa en polvo**

La lactosa monohidratada y la celulosa en polvo (Cellactose® 80) es un excipiente coprocesado que se producen como un polvo blanco o casi blanco, inodoro que contiene 73-77% de lactosa monohidratada y 23-27% de celulosa en polvo. Se usa en tabletas por compresión directa para mejorar la compresibilidad y la sensación en la boca. Esta combinación está diseñada específicamente para compresión directa, se ha demostrado que es superior a una simple mezcla de sus componentes en términos de potencial de dilución, compresibilidad, resistencia a la tracción, susceptibilidad al lubricante, y las propiedades posteriores de las tabletas para una gama de medicamentos (Quinn & Rowe, 2009).

Cabe señalar que presenta buenas propiedades de flujo, así como buena compresibilidad, esta última es atribuida al efecto sinérgico de consolidación por fragmentación de la lactosa y la deformación plástica de la celulosa (Armstrong, 1996).

### **3.6.8. Deslizante: Dióxido de Silicio Coloidal**

El dióxido de silicio coloidal es una sílice submicroscópica con un tamaño de partícula de aproximadamente 15 nm, es un polvo ligero, suelto, de color blanco azulado, inodoro, insípido y amorfo. Es usado en productos farmacéuticos, cosméticos, y productos alimenticios. Su pequeño tamaño de partícula y su gran área específica de superficie le dan características de flujo deseable que se aprovechan para mejorar las propiedades de flujo de polvos secos en una serie de proceso de comprimidos y llenado de cápsulas. También se usa para estabilizar emulsiones y como espesante tixotrópico y agente de suspensión en geles y preparaciones semisólidas. Algunas

aplicaciones se muestran a continuación (Hapgood, 2009). De la misma forma, Eyjolfsson (2014) menciona que el tamaño medio de particular es de 12 nm.

**Tabla 3.8** Usos del Dióxido de Silicio Coloidal.

<b>Usos</b>	<b>Concentración (%)</b>
Aerosoles	0.5-2.0
Estabilizador de emulsiones	1.0-5.0
Deslizante	0.1-1.0
Agente de suspensión y espesor	2.0-10.0

*Nota:* Tomada de Hapgood, 2009.

Finalmente, en el presente trabajo se pretende realizar un análisis con el objetivo de encontrar alternativas al uso del Estearato de Magnesio ya que este presenta incompatibilidades con algunos fármacos como son las formulaciones con ácido acetil salicílico, ketoprofeno, norfloxacin y cefalexina. Del mismo modo, se sabe que el uso de Estearil Fumarato de Sodio aspira ser una buena alternativa al Estearato de Magnesio; sin embargo, este es más costoso siendo una limitante al momento de formular por consiguiente se evalúan Compritol® 888 ATO y Lubritab® como lubricantes opcionales.

## **4. MATERIALES Y MÉTODO**

### **4.1. MATERIALES**

- Parrilla de calentamiento
- Cronómetro
- Tamiz de acero inoxidable #20
- Tamiz de acero inoxidable #40
- Bolsas de plástico
- Espátula de metal
- Cucharones de plástico

### **4.2. EQUIPOS**

- Tableteadora PICCOLA B-10, Riva S.A.
- Juego de punzones ARMEPSA y matrices de 7mm de diámetro
- Desintegrador MAYASA
- Durómetro ERWEKA
- Friabilizador ERWEKA
- Prensa Hidráulica CARVER

### **4.3. INSTRUMENTOS**

- Balanza Analítica Explorer Ohaus
- Termómetro

### **4.4. MATERIAS PRIMAS**

- Dibehenato de Glicerilo, Compritol® 888 ATO, Gattefossé SAS, Lote: 162002
- Estearato de Magnesio, materia prima donada para fines de investigación.
- Aceite vegetal hidrogenado, Lubritab®, JRS Pharma LP, Lote: 1835200115
- Fosfato dibásico de calcio (DCPA), Emcompress®, JRS Pharma LP, Lote: 562585
- Dióxido de silicio coloidal, Aerosil® 200, Evonik Industries AG, Lote: N-12107
- Lactosa monohidratada y celulosa en polvo, Cellactose® 80, Meggle Pharma. Lote: 97478
- Celulosa microcristalina, Pharmacel® 102, DFE pharma. Lote: 100549
- Glibenclamida, materia prima donada para fines de investigación.

Nota: Se utilizó el programa estadístico Minitab 18.1, 2017 para realizar todos los ANOVA presentados en este trabajo.

#### 4.5. FÓRMULA MAESTRA

**Tabla 4.1** Componentes de la formulación de tabletas

<b>Componente</b>	<b>% (w/w)</b>	<b>% (w/w)</b>	<b>% (w/w)</b>	<b>% (w/w)</b>	<b>% (w/w)</b>
Glibenclamida	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
Lubricante (Compritol® 888 ATO, Lubritab® o Estearato de Magnesio)	<b>0.5</b>	<b>1.0</b>	<b>2.0</b>	<b>3.0</b>	<b>4.0</b>
Celulosa microcristalina (Parte A)	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Celulosa microcristalina (Parte B)	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Celulosa microcristalina (Parte C)	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
Dióxido de silicio coloidal	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
DCPA (Parte A1)	14.2	14.2	14.2	14.2	14.2
DCPA (Parte A2)	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8
DCPA (Parte B)	19.0	19.0	19.0	19.0	19.0
DCPA (Parte C)	18.7	18.3	17.7	17.0	16.3
Cellactose® 80 (Parte A1)	4.75	4.75	4.75	4.75	4.75
Cellactose® 80 (Parte A2)	4.75	4.75	4.75	4.75	4.75
Cellactose® 80 (Parte B)	9.5	9.5	9.5	9.5	9.5
Cellactose® 80 (Parte C)	9.3	9.2	8.8	8.5	8.2
	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>



#### **4.6. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL**

1. Surtido y pesado de materias primas
  - 1.1. Se verificó el orden y limpieza de la central de pesadas y del material empleado.
  - 1.2. Se verificó la identificación de las materias primas.
  - 1.3. Se pesaron las materias primas para un tamaño de lote de 260 g, y se registraron los datos en la orden de producción.
2. Mezclado
  - 2.1. Se verificó el orden y limpieza del cubículo de mezclado.
  - 2.2. Se tamizaron las Partes A en el siguiente orden por un tamiz malla # 20: 4% de Glibenclamida, 0.5% de Dióxido de silicio coloidal, 3% de Celulosa microcristalina (Parte A) y se mezcló por 30 s manualmente en la bolsa de polietileno previamente pesada, se agregó a la mezcla 4.75% (Parte A1) de Cellactose® 80 y 4.8% (Parte A2) de DCPA tamizado y se mezcló 5 minutos manualmente.
  - 2.3. Posteriormente se tamizó por un tamiz malla # 20, 4.75% (Parte A2) de Cellactose® 80 y 14.2% (Parte A1) de DCPA y se recibieron en papel encerado. Se agregó a la mezcla del paso anterior y mezcló por 5 min manualmente.
  - 2.4. Se tamizó en malla #20 las Partes B: 9.5% de Cellactose® 80, 3% de Celulosa microcristalina y 19% de DCPA y se recibió en papel encerado. Se agregó a la mezcla del paso anterior y mezcló por 5 min manualmente.
  - 2.5. Se tamizó en malla #20 las Partes C: 9.3, 9.2, 8.8, 8.5 o 8.2% de Cellactose® 80 (según corresponda el porcentaje de lubricante que se utilizó), 4% de Celulosa microcristalina. Así mismo, se tamizó 18.7, 18.3, 17.7, 17.0 o 16.3% de DCPA y se recibió en papel encerado. Se agregó a la mezcla del paso anterior y mezcló por 5 min manualmente.
  - 2.6. Finalmente, se tamizó por malla #40, 0.5, 1, 2, 3 o 4% de Lubricante, se agregó a la mezcla obtenida y se incorporó por 5 minutos manualmente.

### 3. Compresión directa

- 3.1. Se verificó el orden y limpieza del cubículo de compresión
- 3.2. Del mismo modo, se verificó la limpieza de la tableteadora así como de los punzones cóncavos de 7 mm.
- 3.3. Se armó la tableteadora con punzones superiores e inferiores de 7 mm y matrices para 10 estaciones.
- 3.4. Se alimentó la tolva de la tableteadora con el producto a granel.
- 3.5. Se ajustó manualmente la tableteadora para peso promedio:  $140 \text{ mg} \pm 7.0 \text{ mg}$  ( $147.0\text{-}133.0 \text{ mg}$ ); resistencia a la ruptura de  $5.5 \pm 1 \text{ kp}$  ( $4.5\text{-}6.5 \text{ kp}$ )
- 3.6. Se comprimieron los lotes tomando una muestra de 10 tabletas cada minuto durante el tiempo del proceso de compresión.
- 3.7. Del mismo modo, se registró el peso y la resistencia a la ruptura de las muestras recolectadas en el proceso.
- 3.8. Al finalizar la fabricación del lote obtenido, se verificó la limpieza y orden de las áreas y equipos empleados.

### 4. Pruebas para tabletas

- 4.1. Friabilidad: Se realizó la prueba de friabilidad por triplicado siguiendo el MGA 1041. Friabilidad de la FEUM, 12 va edición; de esta manera, se pesaron 6.5 g de tabletas y se introdujeron en el tambor haciéndolo girar a 25 rpm por 4 minutos. Finalmente, se pesaron las tabletas después de la prueba y se calculó el porcentaje de friabilidad.
- 4.2. Desintegración: Se realizó la prueba de desintegración por triplicado conforme al MGA 0261. Desintegración de la FEUM, 12 va edición; se depositaron 6 tabletas en cada uno de los tubos y se colocó un disco en cada tubo, posteriormente se puso en operación el aparato utilizando como líquido de inmersión agua a  $37 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ . Por último, se anotó el tiempo en que la primera y última tableta se desintegró.
- 4.3. Peso: Se pesaron las tabletas de cada muestreo tomadas durante el proceso de compresión usando una balanza analítica.
- 4.4. Resistencia a la ruptura-dureza: Se realizó la prueba de dureza a las muestras tomadas durante el proceso de fabricación empleando un durómetro, esto conforme al MGA 1051.

- 4.5. Fuerza de eyección: La prueba consistió en determinar las libras por pulgada cuadrada (psi) generadas al eyectar el comprimido manteniendo constante la fuerza de compresión y el peso neto de la tableta empleando la Prensa hidráulica CARVER. Dicha prueba se realizó de la siguiente manera:
- 4.5.1. Inicialmente se pesó en balanza analítica 1 g de la mezcla a evaluar.
  - 4.5.2. Se armó la matriz y punzón inferior para llenar la matriz con el polvo previamente pesado.
  - 4.5.3. A continuación, se colocó el punzón superior en la cavidad de la matriz y la placa de metal encima del punzón superior. Dicha estructura se colocó en la platina de la prensa (Ver imagen 4.1).
  - 4.5.4. Asimismo, se aplicó una fuerza de compresión de 2.5 tons con ayuda de la palanca ubicada en la prensa. Una vez aplicada la fuerza, se esperó 10 segundos y se liberó la presión bajando la platina
  - 4.5.5. Posteriormente, se retiró la estructura armada y se volteó para colocarla nuevamente en la platina; de tal manera que el punzón superior funcione ahora como punzón inferior para eyectar la tableta.
  - 4.5.6. Finalmente se aplicó fuerza para expulsar la tableta, y al mismo tiempo se anotaron las libras por pulgada cuadrada (psi) generadas en el manómetro digital cuando la tableta empieza a eyectarse.



**Imagen 4.1** Componentes principales de la Prensa Hidráulica CARVER.

## 5. RESULTADOS Y ANÁLISIS

Inicialmente se realizó el pesado y mezclado del principio activo con los componentes de la formulación por el método de dilución geométrica, esto con el objetivo de contrarrestar una de las limitaciones para obtener una mezcla uniforme, o bien mejorando la uniformidad de contenido al ser un fármaco de dosis baja. (Augsburger & Zellhofer, 2013)

Cabe mencionar que la elección de la mezcla del diluyente (mezcla 2:1 de DCPA: Cellactose® 80) fue clave para la formación de la tableta, Armstrong (2013a) señala que si la consolidación de la masa de polvo ocurre por fragmentación se crea un gran número de puntos de contacto interparticular de la que deriva la resistencia de la tableta, por lo tanto la eliminación de la fuerza de compresión no debería alterar la resistencia de la tableta ya que no hay forma de que los fragmentos se recombinen en las partículas originales; sin embargo el DCPA al ser abrasivo requiere de una buena lubricación para la formación de tabletas (Moreton, 2009a). Dicho de esta forma, se sabe que el mecanismo de deformación del fosfato dibásico de calcio anhidro (diluyente en mayor proporción en la formulación) es mediante la fractura (Moreton, 2009a), por lo tanto, dado que todos los lotes se realizaron bajo las mismas condiciones y a la misma concentración de cada excipiente, la dureza (o resistencia a la ruptura) de las tabletas será una variable confiable para evaluar el desempeño de los lubricantes utilizados.

De la misma forma, se sabe que la combinación lactosa monohidratada y celulosa en polvo (Cellactose® 80) confiere buena compresibilidad, ya que posee un efecto sinérgico de consolidación de las partículas por fragmentación de la lactosa y la deformación plástica de la celulosa (Armstrong, 1996), de esta manera favorece la resistencia de la tableta con lo anteriormente mencionado.

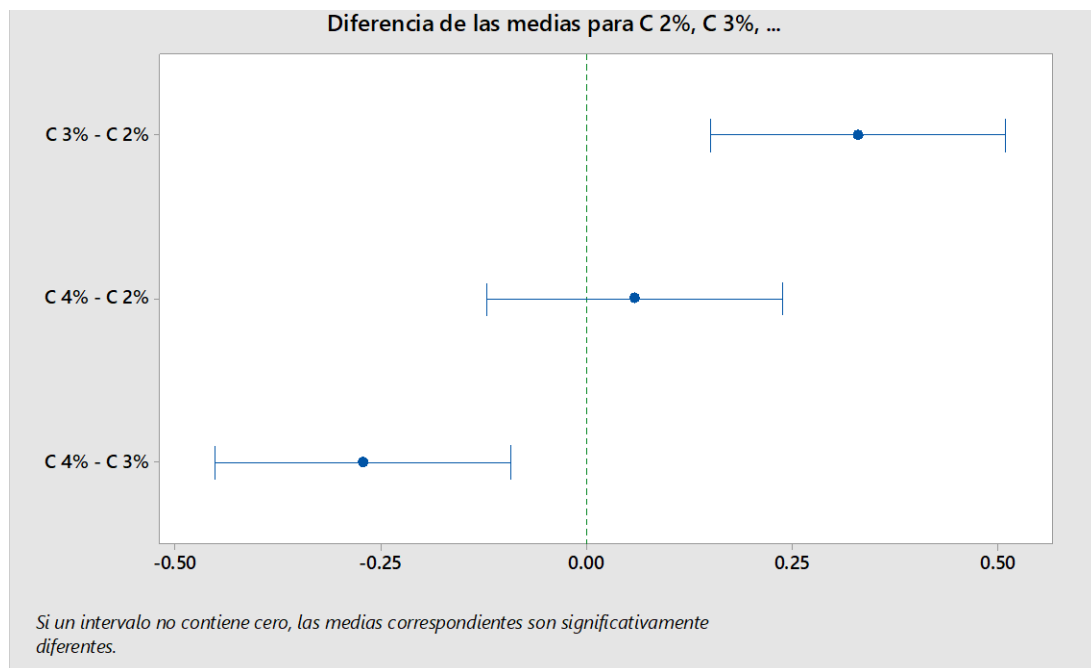
Durante el proceso de compresión de los lotes, se tomaron muestras de 10 tabletas cada minuto para evaluar la uniformidad de peso y la resistencia a la ruptura de las tabletas. En consecuencia, se utilizaron los datos de resistencia a la ruptura para realizar Análisis de Varianza o ANOVA de un solo factor, en primer lugar se

analizaron lotes con mismo lubricante a diferente concentración y posteriormente lotes con diferente lubricante a la misma concentración.

De esta manera, se realizó un ANOVA con un nivel de significancia de 0.05 para lotes de Compritol® 888 ATO al 2, 3 y 4%, dicho análisis muestra un Valor p de 0.000 indicando que por lo menos un tratamiento es diferente; del mismo modo, se realizó una comparación en parejas de Tukey para identificar los lotes que son diferentes estadísticamente (Ver tabla 5.1).

**Tabla 5.1** Comparaciones en pareja de Tukey para resistencia a la ruptura usando Compritol® 888 ATO.

Diferencia de niveles	Diferencia de las medias	EE de diferencia	IC de 95%	Valor T	Valor p ajustado
C 3% - C 2%	0.3300	0.0758	(0.1505, 0.5095)	4.36	<b>0.000</b>
C 4% - C 2%	0.0582	0.0758	(-0.1213, 0.2377)	0.77	0.723
C 4% - C 3%	-0.2718	0.0758	(-0.4513, -0.0923)	-3.59	<b>0.001</b>



**Gráfica 5.1** ICs simultáneos de Tukey al 95% para Compritol® 888 ATO. *Nota:* C se refiere a Compritol® 888 ATO.

En la gráfica 5.1 se muestra que los pares de Compritol® 888 ATO al 3% y 2%, y Compritol® 888 ATO 4% y 3% son significativamente diferentes; sin embargo, es importante mencionar que no hay una diferencia práctica, debido a que la media del Compritol® 888 ATO 3% (4.85 kp) y la media para Compritol® 888 ATO 2% y 4% (4.52 kp y 4.58 kp, respectivamente) no difieren y es complicado experimentalmente mantener una menor variación bajo las condiciones de trabajo, o bien se requiere de un control más estricto de todas las variables involucradas, como fuerza de compresión y velocidad de producción. Lo anterior concuerda con lo establecido por el fabricante de Compritol® 888 ATO, que no afecta la eficiencia del lubricante ni la resistencia a la ruptura de la tableta independientemente de su concentración (Gattefossé, 2019c).

Es importante resaltar que a medida que se aumentó la concentración de Compritol® 888 ATO, no afectó de manera importante la desintegración (véase tabla 5.2). Es decir, confiere una ventaja pues a pesar de ser un lubricante insoluble en agua, que al contacto con agua no se hincha ni se erosiona, (Gattefossé, 2019c) no prolonga su desintegración. Esto sucede por el área superficial limitada del Compritol® 888 ATO (0.19 m<sup>2</sup>/g) que favorece la humectación, y a diferencia de lubricantes con mayor área superficial como es el Estearato de Magnesio (1.6-14.8 m<sup>2</sup>/g) este se adhieren a las superficies de otras partículas inhibiendo la humectación y, en consecuencia aumentando el tiempo de desintegración (Hernández & Melgoza, 2014).

**Tabla 5.2** Desintegración en segundos (s) de tabletas con Compritol® 888 ATO.

<b>Compritol® 888 ATO 2%</b>		<b>Compritol® 888 ATO 3%</b>		<b>Compritol® 888 ATO 4%</b>	
<b>Primera tableta (s)</b>	<b>Última tableta (s)</b>	<b>Primera tableta (s)</b>	<b>Última tableta (s)</b>	<b>Primera tableta (s)</b>	<b>Última tableta (s)</b>
22	36	13	29	32	44
23	29	24	32	26	40
22	31	23	31	10	40

Análogamente, se realizó el ANOVA de un factor para lotes de Lubritab® a diferentes concentraciones con un nivel de significancia de 0.05 (ver Anexo 4. ANOVA, mismo lubricante diferentes concentraciones) encontrando una diferencia estadísticamente significativa, asimismo se complementó con la prueba Tukey (Ver tabla 5.3)

**Tabla 5.3** Comparaciones en pareja de Tukey para resistencia a la ruptura usando Lubritab®.

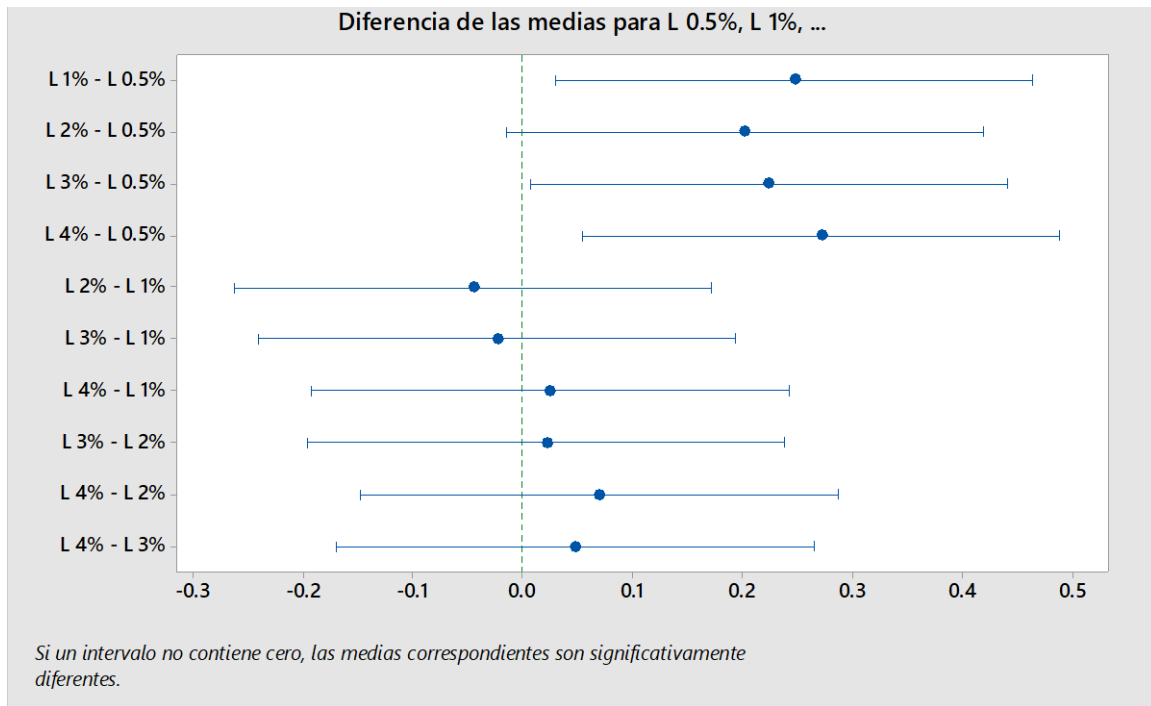
Diferencia de niveles	Diferencia		IC de 95%	Valor T	Valor p ajustado
	de las medias	EE de diferencia			
L 1% - L 0.5%	0.2470	0.0795	(0.0301, 0.4639)	3.11	<b>0.016</b>
L 2% - L 0.5%	0.2018	0.0795	(-0.0151, 0.4187)	2.54	0.082
L 3% - L 0.5%	0.2236	0.0795	(0.0067, 0.4405)	2.81	<b>0.039</b>
L 4% - L 0.5%	0.2716	0.0795	(0.0547, 0.4885)	3.42	<b>0.006</b>
L 2% - L 1%	-0.0452	0.0795	(-0.2621, 0.1717)	-0.57	0.980
L 3% - L 1%	-0.0234	0.0795	(-0.2403, 0.1935)	-0.29	0.998
L 4% - L 1%	0.0246	0.0795	(-0.1923, 0.2415)	0.31	0.998
L 3% - L 2%	0.0218	0.0795	(-0.1951, 0.2387)	0.27	0.999
L 4% - L 2%	0.0698	0.0795	(-0.1471, 0.2867)	0.88	0.905
L 4% - L 3%	0.0480	0.0795	(-0.1689, 0.2649)	0.60	0.975

*Nota:* L se refiere a Lubritab®

En el resumen anterior se puede observar que 3 de 4 pares con Lubritab® al 0.5%, presentan un valor p menor a 0.05, dicho de otras forma, sí hay una diferencia estadística, mismo que se justifica con el gráfico 5.2 al encontrar que los intervalos no contienen al cero; sin embargo, es importante mencionar que el lote de 0.5% presentó tabletas rotas debido a la escasa lubricación, ya que se requiere de una mayor fuerza de eyección con menos cantidad de lubricante y el comprimido se pegará de manera parcial o total a la cara de los punzones provocando su ruptura



(Ver imagen 5.1). De esta manera, no es adecuado comparar el lote de 0.5% con los demás lotes fabricados.



**Gráfica 5.2** ICs simultáneos de Tukey al 95% para Lubritab®. Nota: L se refiere a Lubritab®.

De la misma forma, se realizó el ANOVA descartando el lote de 0.5% de Lubritab®, y muestra que no hay diferencia estadísticamente significativa (ver tabla 5.4). Es decir, se puede asegurar que no hay una diferencia estadísticamente significativa entre las concentraciones del mismo lubricante utilizando Lubritab® en la formulación.

**Tabla 5.4** Agrupación de la información de resistencia a la ruptura utilizando Lubritab®.

<b>Factor</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Agrupación</b>
L 4%	50	5.4470	A
L 1%	50	5.4224	A
L 3%	50	5.3990	A
L 2%	50	5.3772	A

*Las medias que no comparten una letra son significativamente diferentes.*

*Nota:* L se refiere a Lubritab®. Las medias de resistencia a la ruptura están dadas en kp

Es importante resaltar que el Lubritab®, al igual que el Compritol® 888 ATO, no altera drásticamente la desintegración (ver tabla 5.5) sumando una gran ventaja a estos dos lubricantes frente al Estearato de Magnesio.

**Tabla 5.5** Desintegración en segundos (s) de tabletas con Lubritab®

<b>Lubritab® 0.5%</b>		<b>Lubritab® 1%</b>		<b>Lubritab® 2%</b>	
<b>Primera tableta (s)</b>	<b>Última tableta (s)</b>	<b>Primera tableta (s)</b>	<b>Última tableta (s)</b>	<b>Primera tableta (s)</b>	<b>Última tableta (s)</b>
17	28	16	17	15	23
20	25	17	22	17	28
17	26	16	23	16	30

<b>Lubritab® 3%</b>		<b>Lubritab® 4%</b>	
<b>Primera tableta (s)</b>	<b>Última tableta (s)</b>	<b>Primera tableta (s)</b>	<b>Última tableta (s)</b>
19	74	31	47
26	51	22	44
23	37	39	71

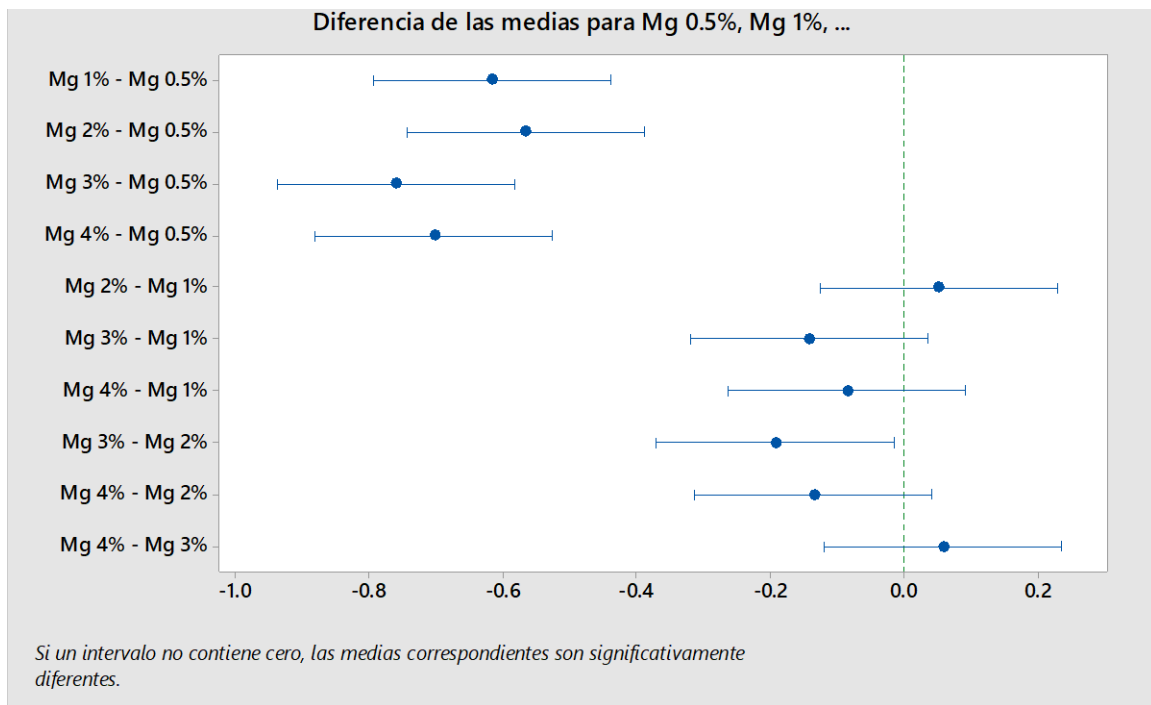
Asimismo, se realizó el ANOVA de un factor (véase Anexo 4. ANOVA, mismo lubricante diferentes concentraciones) para lotes de Estearato de Magnesio a diferentes concentraciones, además de la prueba de Tukey (ver tabla 5.6).

**Tabla 5.6.** Comparaciones en pareja de Tukey para resistencia a la ruptura usando Estearato de Magnesio.

Diferencia de niveles	Diferencia de las medias	EE de diferencia	IC de 95%	Valor T	Valor p ajustado
Mg 1% - Mg 0.5%	-0.6156	0.0648	(-0.7925, -0.4387)	-9.50	<b>0.000</b>
Mg 2% - Mg 0.5%	-0.5658	0.0648	(-0.7427, -0.3889)	-8.73	<b>0.000</b>
Mg 3% - Mg 0.5%	-0.7586	0.0648	(-0.9355, -0.5817)	-11.70	<b>0.000</b>
Mg 4% - Mg 0.5%	-0.7018	0.0648	(-0.8787, -0.5249)	-10.83	<b>0.000</b>
Mg 2% - Mg 1%	0.0498	0.0648	(-0.1271, 0.2267)	0.77	0.940
Mg 3% - Mg 1%	-0.1430	0.0648	(-0.3199, 0.0339)	-2.21	0.177
Mg 4% - Mg 1%	-0.0862	0.0648	(-0.2631, 0.0907)	-1.33	0.673
Mg 3% - Mg 2%	-0.1928	0.0648	(-0.3697, -0.0159)	-2.97	<b>0.025</b>
Mg 4% - Mg 2%	-0.1360	0.0648	(-0.3129, 0.0409)	-2.10	0.221
Mg 4% - Mg 3%	0.0568	0.0648	(-0.1201, 0.2337)	0.88	0.906

*Nota:* Mg se refiere a Estearato de Magnesio

Es importante mencionar que no es factible comparar el lote de Estearato de Magnesio al 0.5% ya que estas presentan una ruptura importante durante la etapa de eyección, por lo tanto hay una diferencia estadísticamente significativa para los pares comparados con el porcentaje de 0.5% (ver gráfica 5.3), que bien, esta no es atribuible a la ausencia de una diferencia experimental sino a la falta de lubricación.



**Gráfica 5.3** ICs simultáneo de Tukey al 95% para Estearato de Magnesio. *Nota:* Mg se refiere a Estearato de Magnesio

Es preciso tener presente que no hay una diferencia experimental para lotes de Estearato de Magnesio al 1, 2, 3 y 4% considerando que sus medias son 5.33, 5.38, 5.19 y 5.25 kp, respectivamente, pues como se mencionó anteriormente, es complejo mantener una menor variabilidad en puntos decimales.

Cabe destacar que para estos lotes el polimorfismo no es una de las variables que afectan la resistencia de las tabletas, pues JRS (2017) asegura que debido sus cinco diferentes polimorfismos debido a la humedad, los grados de tamaño de partícula y las morfologías, pueden variar incluso dentro de una sola fuente.

Si bien, en términos de resistencia a la ruptura no hay una diferencia significativa, si hablamos de la desintegración de tabletas con Estearato de Magnesio, el tiempo de desintegración se prolonga al aumentar la concentración del lubricante (véase tabla 5.7), pues este lubricante al ser muy hidrófobo puede afectar la desintegración de la tableta incluso si se usa a la concentración recomendada de 0.25- 5% w/w (JRS, 2017). Asimismo, Sinko (2011) advierte que esto se debe a que se crean grandes superficies hidrofóbicas que no se mojan ni se disuelve.

**Tabla 5.7** Desintegración en segundos (s) de tabletas con Estearato de Magnesio.

<b>Estearato de Magnesio 0.5%</b>		<b>Estearato de Magnesio 1%</b>		<b>Estearato de Magnesio 2%</b>	
<b>Primera tableta (s)</b>	<b>Última tableta (s)</b>	<b>Primera tableta (s)</b>	<b>Última tableta (s)</b>	<b>Primera tableta (s)</b>	<b>Última tableta (s)</b>
25	37	30	41	34	140
27	37	36	73	68	110
22	36	28	45	72	124

<b>Estearato de Magnesio 3%</b>		<b>Estearato de Magnesio 4%</b>	
<b>Primera tableta (s)</b>	<b>Última tableta (s)</b>	<b>Primera tableta (s)</b>	<b>Última tableta (s)</b>
68	137	103	148
60	115	118	136
68	137	34	145

Posteriormente se realizó el análisis ANOVA de un factor para diferentes lubricantes a una misma concentración. Como se ha mencionado anteriormente, las concentraciones de 0.5% no se consideran dentro de las comparaciones debido a la lubricación insuficiente provocando defectos en las tabletas. (JRS, 2017)

Cabe resaltar que para las pruebas de calidad de los lotes de Lubritab® y Estearato de Magnesio al 0.5 y 1%, a pesar de las dificultades durante la prueba, se tomaron muestras de tabletas completas descartando tabletas rotas; en consecuencia no se realizaron los lotes correspondientes a estas concentraciones para Compritol® 888 ATO, pues en principio no cumplen con las características principales de calidad y hacer una comparación a estas concentraciones provocaría una inconsistencia de los datos (Véase imagen 5.1 y 5.2).



**Imagen 5.1** Tabletas obtenidas con Lubritab® 0.5 (izquierda) y 1% (derecha).



**Imagen 5.2** Tabletas obtenidas con Estearato de Magnesio 0.5% (izquierda) y 1% (derecha).

Para el análisis de ANOVA con lotes a una concentración al 2%, se encontró que hay una diferencia estadísticamente significativa (Anexo 5. ANOVA, diferentes lubricantes misma concentración); asimismo en la tabla 5.8 y gráfica 5.4, se puede observar que hay dos agrupaciones diferentes, siendo el Compritol® 888 ATO el lubricante que proporciona comprimidos de menor dureza o resistencia a la ruptura; sin embargo, es importante mencionar que las pruebas de friabilidad son adecuadas para todos los lotes al 2% y cumplen con lo establecido en la FEUM de menor al 1% de friabilidad (Ver tabla 5.9), por lo tanto el uso de Compritol® 888 ATO dependerá de las necesidades u objetivos de cada formulación. Análogamente Li & Wu (2014) aseguran que el Compritol® 888 ATO es eficaz para reemplazar al Estearato de Magnesio cuando este retrasa su desintegración.

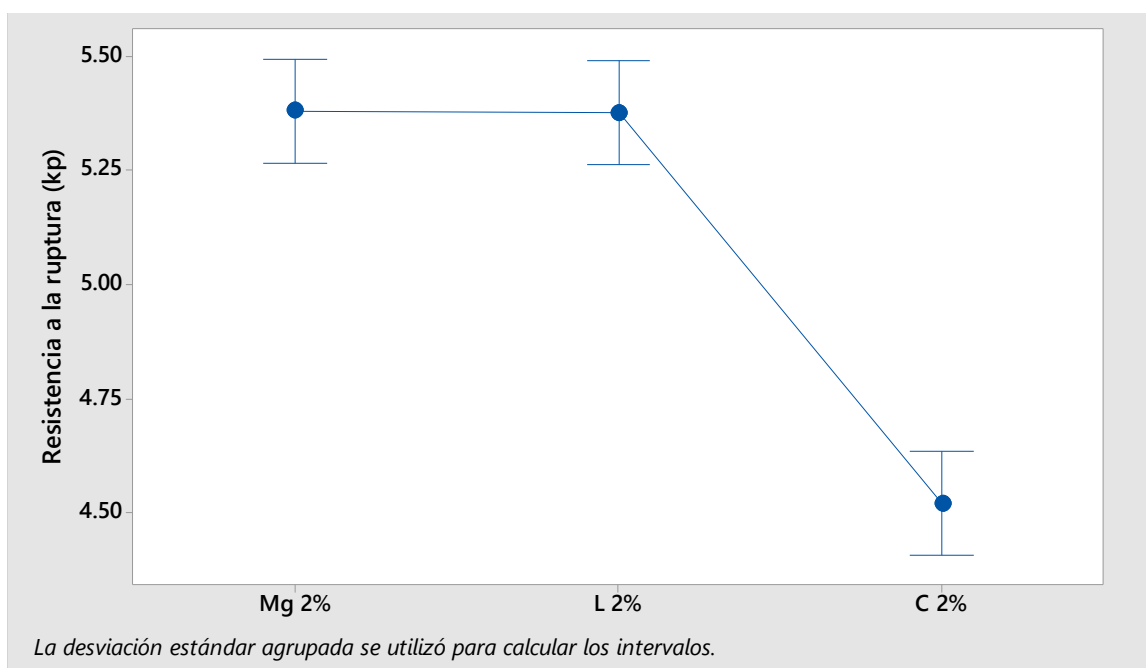
**Tabla 5.8.** Agrupación de la información de resistencia a la ruptura utilizando lubricante al 2%.

<b>Factor</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Agrupación</b>
Mg 2%	50	5.3812	A
L 2%	50	5.3772	A
C 2%	50	4.5210	B

*Las medias que no comparten una letra son significativamente diferentes.*

*Nota:* Mg se refiere a Estearato de Magnesio, L se refiere a Lubritab® y C se refiere a Compritol® 888 ATO.

Las medias de resistencia a la ruptura están dadas en kp



**Gráfica 5.4** Intervalos de Estearato de Magnesio, Lubritab® y Compritol® 888 ATO al 2%.

**Tabla 5.9** Friabilidad de tabletas con lubricante al 2%

<b>Lubricante</b>	<b>% de Friabilidad (promedio)</b>
Compritol® 888 ATO	0.1077
Lubritab®	0.1414
Estearato de Magnesio	0.1105

Es importante mencionar que la baja dureza del Compritol® 888 ATO se debe a la presencia de cadenas largas de átomos de carbono en su estructura (en su mayoría cadenas de 22 carbonos) disminuyendo así las interacciones partícula-partícula de los demás componentes de la formulación. Si estos enlaces partícula-partícula no son lo suficientemente fuertes, la tableta se romperá fácilmente, hecho que no sucede con Lubritab® o Estearato de Magnesio con cadenas más cortas de 18 átomos de carbono.

Además, la baja dureza del Compritol® 888 ATO se debe a su forma esférica de la partícula, ya que este bajo presión es más susceptible a elongación, a diferencia de otras formas no esféricas como lo es el Estearato de Magnesio

Del mismo modo, se realizó el ANOVA de un sólo factor para la concentración de 3% y 4%, (ver gráfica 5.5 y 5.6) encontrando tres agrupaciones diferentes; no obstante, para Lubritab® y Estearato de Magnesio no hay una diferencia práctica y experimentalmente es insignificante (Ver tabla 5.10 y 5.11). Por otra parte, si bien la resistencia a la ruptura del Compritol® 888 ATO es menor a comparación de los demás lubricantes, las friabilidades a todas las concentraciones son menores al 1%, indicando que la resistencia a la ruptura es adecuada para esta formulación en específico (Ver tabla 5.9, 5.12 y 5.13).

**Tabla 5.10** Agrupación de la información de resistencia a la ruptura utilizando lubricante al 3%.

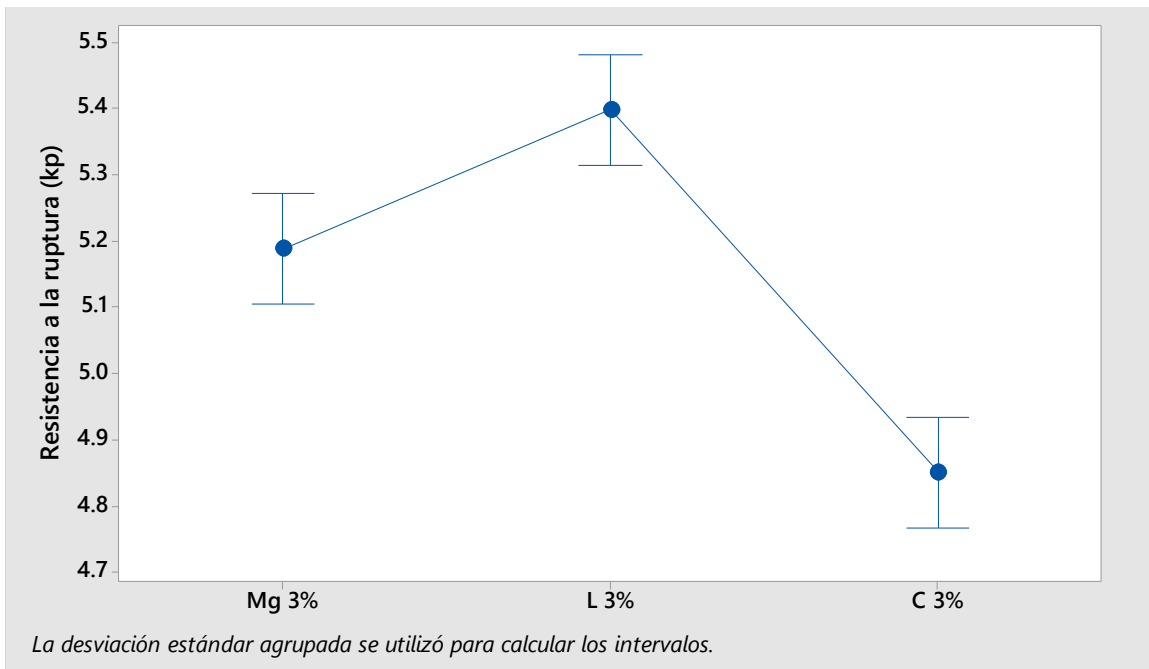
<b>Factor</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Agrupación</b>
L 3%	50	5.3990	A
Mg 3%	50	5.1884	B
C 3%	50	4.8510	C

*Las medias que no comparten una letra son significativamente diferentes.*

*Nota:* Mg se refiere a Estearato de Magnesio, L se refiere a Lubritab® y C se refiere a Compritol® 888 ATO.

Las medias de resistencia a la ruptura están dadas en kp





**Gráfica 5.5** Intervalos de Estearato de Magnesio, Lubritab® y Compritol® 888 ATO al 3%.

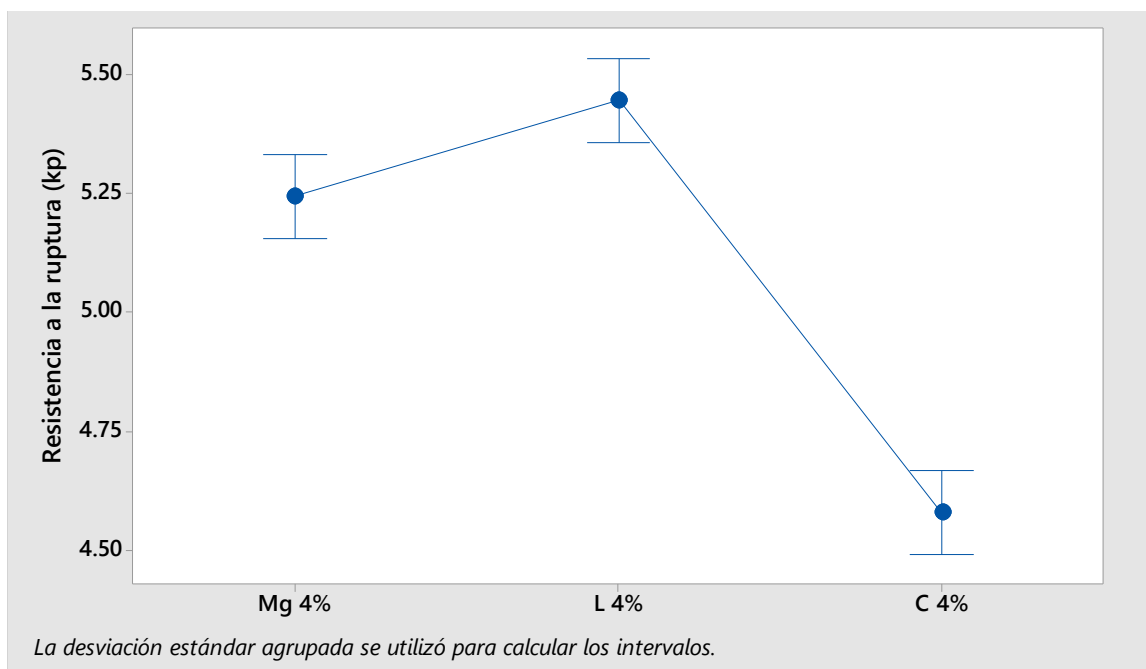
**Tabla 5.11** Agrupación de la información de resistencia a la ruptura utilizando lubricante al 4%.

Factor	N	Media	Agrupación
L 4%	50	5.4470	A
Mg 4%	50	5.2452	B
C 4%	50	4.5792	C

*Las medias que no comparten una letra son significativamente diferentes.*

*Nota:* Mg se refiere a Estearato de Magnesio, L se refiere a Lubritab® y C se refiere a Compritol® 888 ATO.

Las medias de resistencia a la ruptura están dadas en kp



**Gráfica 5.6** Intervalos de Estearato de Magnesio, Lubritab® y Compritol® 888 ATO al 4%

**Tabla 5.12** Friabilidad de tabletas con lubricante al 3%.

Lubricante	% de Friabilidad (promedio)
Compritol® 888 ATO	0.0972
Lubritab®	0.0906
Estearato de Magnesio	0.1906

**Tabla 5.13** Friabilidad de tabletas con lubricante al 4%

Lubricante	% de Friabilidad (promedio)
Compritol® 888 ATO	0.1323
Lubritab®	0.1212
Estearato de Magnesio	0.2111

Adicionalmente, se encontró que en términos de friabilidad no hay una diferencia importante entre los lotes de Estearato de Magnesio, Lubritab® y Compritol® 888 ATO, siendo estos últimos posibles alternativas frente a fármacos incompatibles con

el Estearato de Magnesio como son: ibuprofeno, ketoprofeno, ácido acetilsalicílico, quinapril, norfloxacin y cefalexina (Li & Wu, 2014).

Por otra parte, lo ideal es medir la fuerza de eyección con transductores de fuerza; sin embargo, el alcance de este tipo de tableteadoras es limitado, como alternativa se empleó una prensa hidráulica CARVER para determinar las libras por pulgada cuadrada (psi) al eyectar el comprimido formado (Ver Anexo 3. Fuerza de eyección de tabletas).

De la misma forma, Armstrong (2013a) menciona que el éxito de la eyección se debe a la falta de adhesión entre la tableta y las paredes de la matriz y esto se logra mediante la adición de un lubricante en la formulación. En la tabla 5.14 se observa que con la presencia de Estearato de Magnesio, es más fácil eyectar la tableta por lo tanto, las libras por pulgada cuadrada (psi) generadas son menores.

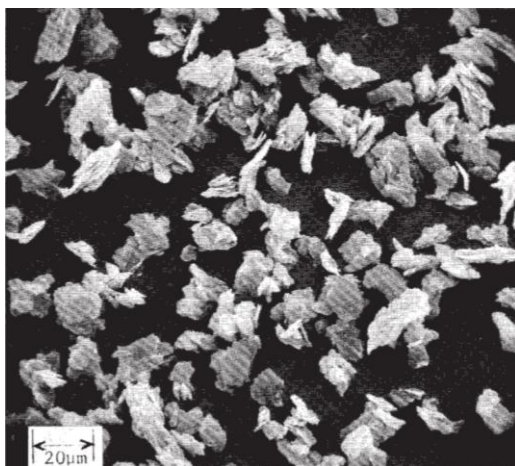
Reiterando lo antes mencionado por Armstrong (2013a), cuanto mayor sea la fuerza de eyección, mayor será la necesidad de un lubricante en la formulación; para el caso de Compritol® 888 ATO y Lubritab® se necesitó una mayor fuerza de eyección que con el Estearato de Magnesio, por ejemplo para una concentración al 2% la fuerza de eyección para Lubritab® es de 20 psi, para Compritol® 888 ATO es de 18 psi y para Estearato de Magnesio tan sólo es de 4 psi. Mismo comportamiento que se repite para las concentraciones de 3 y 4 %. (Véase tabla 5.14)

**Tabla 5.14** Fuerza de eyección de lotes.

% de lubricante/Lubricante	Promedio de la fuerza de eyección (dadas en psi)		
	Compritol® 888 ATO	Lubritab®	Estearato de Magnesio
<b>0.5</b>	-	38	10
<b>1</b>	-	28	12
<b>2</b>	<b>18</b>	<b>20</b>	<b>4</b>
<b>3</b>	18	12	10
<b>4</b>	20	20	4

Es importante mencionar que la eficiencia del Estearato de Magnesio como lubricante, se debe en gran medida por la capacidad de formar y mantener capas o películas que eviten el contacto entre las superficies (Li & Wu, 2014). Uno de los factores que influyen para mantener la integridad de la capa es el punto de fusión de los lubricantes, para Compritol® 888 ATO su punto de fusión es de 65-77 °C, para Lubritab® es de 61-66 °C, mientras que para el Estearato de Magnesio es de esperarse que tenga un alto punto de fusión (117-150 °C); de esta manera, se evita la fusión a bajas temperaturas del Estearato de Magnesio como consecuencia del calor generado en las tableteadoras.

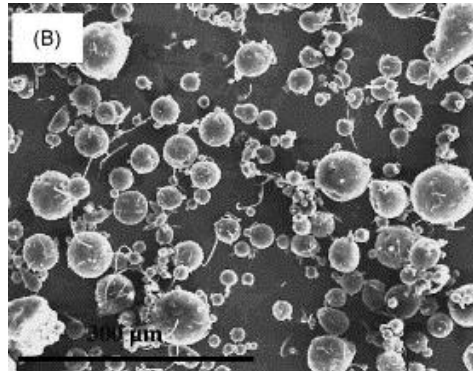
Otro factor importante, es la forma y tamaño de partícula de los lubricantes; por ejemplo para el Estearato de Magnesio con un tamaño de partícula pequeño de 6-14µm y su forma alargada (Ver imagen 5.3) permite un mayor contacto con las superficies metálicas resultando de esta manera un área superficial específica mayor de 1.6-14.8m<sup>2</sup>/g.



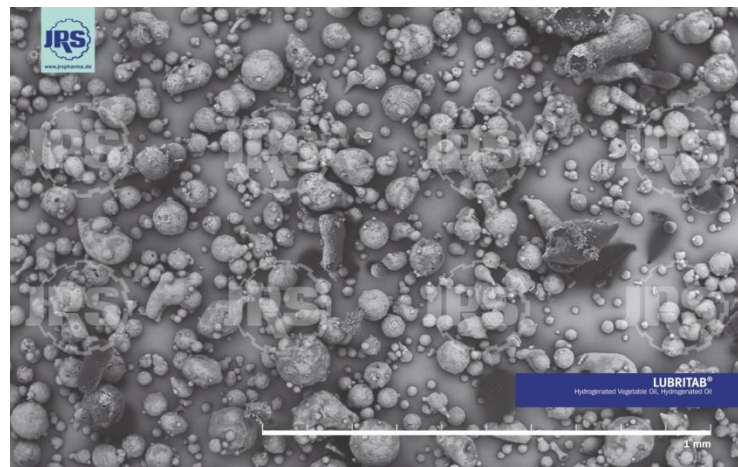
**Imagen 5.3** SEM 600x de Estearato de Magnesio. *Nota:* tomada de Allen, L.V. Jr., & Luner, P.E. (2009). Magnesium Stearate. En Rowe, Raymond C. (Ed.) del libro Handbook of Pharmaceutical excipients (pp. 404-407). London, Great Britain: Pharmaceutical Press.

Para el caso de Lubritab® y Compritol® 888 ATO, se requiere de una mayor fuerza de eyección pues la forma esférica del Compritol® 888 ATO (ver imagen 5.4) y su tamaño más grande (50µm) no permiten un mayor número de contacto con las superficies metálicas como lo hace el Estearato de Magnesio. Mismo

comportamiento sucede con la forma y tamaño de particular del Lubritab®, que si bien, este no tiene una forma esférica como el Compritol® 888 ATO (ver imagen 5.5), su tamaño de 104 µm impacta en el número de contactos que este mantiene con las superficies sólidas.



**Imagen 5.4** SEM 200x de Compritol® 888 ATO. *Nota:* tomada de N'diaye, A., Jannin, V., Bérard, V., Andrès, C., & Pourcelot, Y. (2003). Comparative study of the lubricant performance of Compritol® HD5 ATO and Compritol® 888 ATO: effect of polyethylene glycol behenate on lubricant capacity. International journal of pharmaceutics, 254(2), 263-269.

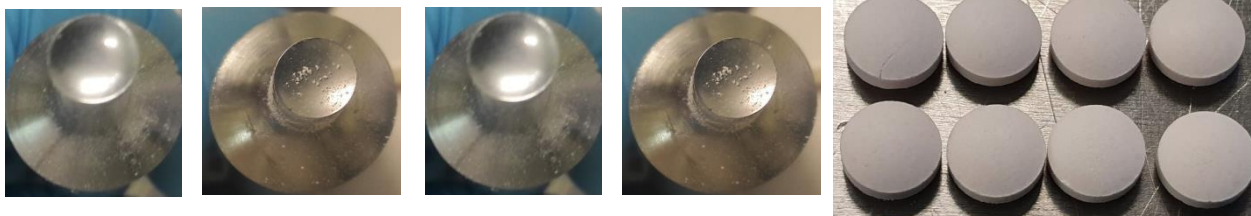


**Imagen 5.5** SEM de Lubritab®. *Nota:* tomada de JRS Pharma (2020). Lubricants, LUBRITAB®, Hydrogenated Vegetable Oil. Recuperado el 17 de marzo de 2020, de [https://www.jrspharma.com/pharma\\_en/resources/sem-images/lubricants.php](https://www.jrspharma.com/pharma_en/resources/sem-images/lubricants.php)

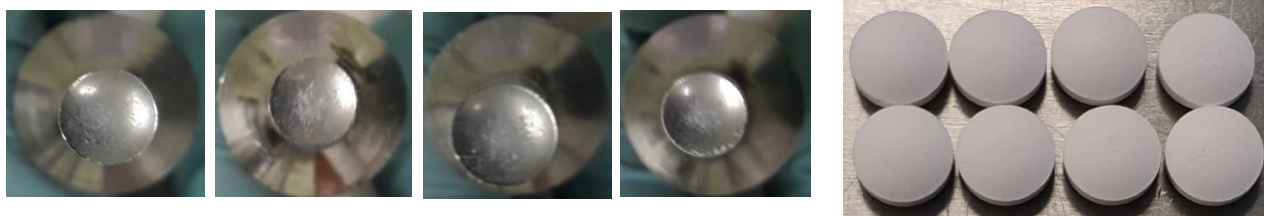
Por último, se tomaron capturas de los punzones después del proceso de compresión, encontrando que con el uso de Estearato de Magnesio los punzones

resultan prácticamente limpios; no obstante el empleo de Lubritab® o Compritol® 888 ATO no es limitativo puesto que no hay un pegado importante en los punzones. (Ver imagen 5.6-5.8)

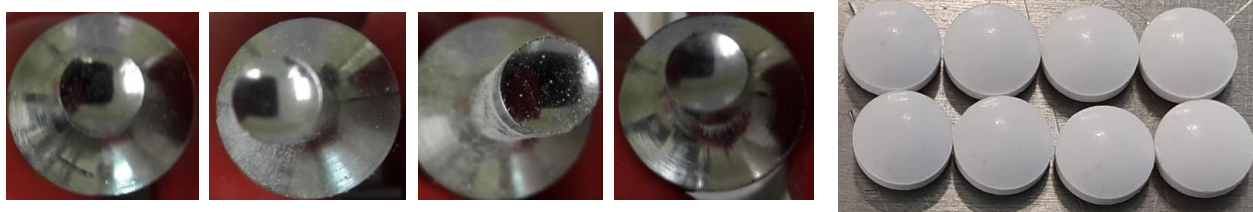
### Compritol® 888 ATO



### Lubritab®



### Estearato de Magnesio



**Imagen 5.6** Punzones después del proceso de compresión y tabletas obtenidas a una concentración de 2% de lubricante.



### Compritol® 888 ATO



### Lubritab®

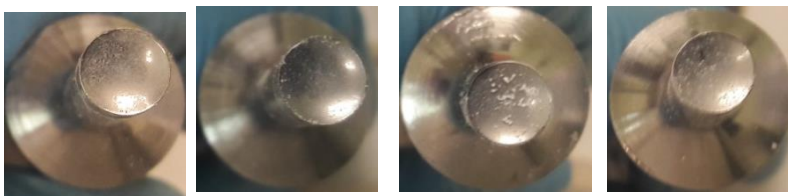


### Estearato de Magnesio



**Imagen 5.7** Punzones después del proceso de compresión y tabletas obtenidas a una concentración de 3% de lubricante.

### Compritol® 888 ATO



### Lubritab®



### Estearato de Magnesio



**Imagen 5.8** Punzones después del proceso de compresión y tabletas obtenidas a una concentración de 4% de lubricante.



## 6. CONCLUSIONES

Finalmente se encontró que con el uso de Compritol® 888 ATO obtenemos comprimidos de baja resistencia a la ruptura o dureza; sin embargo, a pesar de ello las pruebas de friabilidad resultan adecuadas, ya que no representan un desgaste considerable, por lo tanto es una alternativa cuando el Estearato de Magnesio retrasa la desintegración de las tabletas.

Es importante mencionar que la elección del lubricante dependerá de las necesidades de cada formulación; es decir, si se requiere estrictamente tabletas que no retrasen la desintegración se podrá utilizar el Lubritab® y Compritol® 888 ATO como primera opción. Sin embargo, si la prioridad es obtener tabletas con buena apariencia física, el uso de Estearato de Magnesio favorecerá este criterio. Adicionalmente, se encontró que el Lubritab® es una alternativa cuando se requieren de comprimidos de mayor dureza o resistencia a la ruptura y que no retrasen la desintegración. Asimismo, el uso del Estearato de Magnesio es de utilidad cuando el equipo se vea comprometido en gran medida, ya que este el lubricante genera menos libras por pulgada cuadrada (psi) al eyectar la tableta.

Finalmente, si bien la apariencia física o brillo es importante en la obtención de tabletas, en ocasiones el desempeño de las tabletas recae más en otros criterios de calidad como la prueba de friabilidad, desintegración, resistencia a la ruptura y disolución

## 7. BIBLIOHEMEROGRAFÍA

1. Allen, L.V. Jr., & Luner, P.E. (2009). Magnesium Stearate. En Rowe, Raymond C. (Ed.) del libro Handbook of Pharmaceutilcal excipients (pp. 404-407). London, Great Britain: Pharmaceutical Press.
2. Amidon, G. E., Akseli, I., Goldfarb, D., He, X., & Sun, C. C. (2014). Proposed new USP general information chapter" Tablet Compression Characterization< 1062>". In Pharmacopeial Forum (Vol. 40, No. 4). United States Pharmacopeial Convention Inc.
3. Armstrong, Norman A. (1996). Cellactose as a tablet diluent. Manufacturing Chemist, 67(10), 25-6.
4. Armstrong, Norman A. (2013a) Tablet Manufacture. En James Swarbick (Ed.) del libro Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (pp. 3522-3538). New York, USA: Informa Healthcare USA, Ink.
5. Armstrong, Norman A. (2013b). Tablet Manufacture by Direct Compression. En James Swarbick (Ed.) del libro Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (pp. 3539-3548). New York, USA: Informa Healthcare USA, Ink.
6. Augsburger, Larry L., & Zellhofer, Mark J. (2013) Tablet Formulation En James Swarbick (Ed.) del libro Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (pp. 3511-3521). New York, USA: Taylor & Francis Group USA, Ink.
7. Chan, Hak-Kim, & Chew, Nora Y.K. (2013) Excipients: Powders and Solid Dosage Forms. En James Swarbick (Ed.) del libro Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (pp. 1512-1518). New York, USA: Informa Healthcare USA, Ink.
8. Dun, J.; Osei-Yeboah, F.; Boulas, P.; Lin, Y., & Sun, C. C. (2018). A systematic evaluation of dual functionality of sodium lauryl sulfate as a tablet lubricant and wetting enhancer. International journal of pharmaceutics, 552(1-2), 139-147.
9. Eyjolfsson, R. (2014). Design and manufacture of pharmaceutical tablets. Academic Press.
10. FEUM (2018). Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Duodécima edición
11. Frisch (2020). Tableteadora VANTRIX Serie P720D. Recuperado el 10 de marzo de 2020, de <http://www.frisch.mx/vantix-p720d>

12. Gattefossé (2019a). Compritol® 888 ATO TECHNICAL DATA SHEET
13. Gattefossé (2019b). Compritol® 888 ATO, A smart solution to sustain drug release
14. Gattefossé (2019c). Compritol® 888 ATO, The lubricant for challenging pharmaceutical tablets
15. GEA (2015). GEA, Successful Tableting. Recuperado el 10 de marzo de 2020, de [https://www.gea.com/es/binaries/pharma-tablet-compression-brochure-2015-05-EN\\_tcm25-25547.pdf](https://www.gea.com/es/binaries/pharma-tablet-compression-brochure-2015-05-EN_tcm25-25547.pdf)
16. Global Chemical Network (2020). Cottonseed oil, hydrogenated. Recuperado el 26 de enero de 2020, de <http://www.chemnet.com/cas/en/68334-00-9/Hydrogenated-cottonseed-oil.html>
17. Guy, A. (2009). Cellulose, Microcrystalline. En Rowe, Raymond C. (Ed.) del libro Handbook of Pharmaceutilcal excipients (pp. 129-133). London, Great Britain: Pharmaceutical Press.
18. Hapgood, KP (2009). Colloidal Silicon Dioxide. En Rowe, Raymond C. (Ed.) del libro Handbook of Pharmaceutilcal excipients (pp. 185-188). London, Great Britain: Pharmaceutical Press.
19. Hernández-Torres, J. E., & Melgoza-Contreras, L. M. (2014). Principales superdisgregantes sintéticos, mecanismos y factores que influyen en su actividad. Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas, 43(2), 234-247.
20. Iqbal, M. K. (2014). Recent advances in direct compression technique for pharmaceutical tablet formulation. IJPRD, 6, 49-57.
21. JRS Pharma (2017). Best Practices for Effective Tablet Lubrication. Recuperado el 23 de enero de 2020, de [http://files.alfresco.mjh.group/alfresco\\_images/pharma//2017/07/05/ecffc11a-c0f1-477f-a308-21aeed65363d/PT0617%20JRS%206-7%20ES%20pr2f2-Web.pdf](http://files.alfresco.mjh.group/alfresco_images/pharma//2017/07/05/ecffc11a-c0f1-477f-a308-21aeed65363d/PT0617%20JRS%206-7%20ES%20pr2f2-Web.pdf)
22. JRS Pharma (2019). LUBRITAB® Hydrogenated Vegetable Oil. Recuperado el 14 de agosto de 2019, de [https://www.jrspharma.com/pharma\\_en/products-services/excipients/lubricants/lubritab.php](https://www.jrspharma.com/pharma_en/products-services/excipients/lubricants/lubritab.php)

23. JRS Pharma (2020). Lubricants, LUBRITAB®, Hydrogenated Vegetable Oil. Recuperado el 17 de marzo de 2020, de [https://www.jrspharma.com/pharma\\_en/resources/sem-images/lubricants.php](https://www.jrspharma.com/pharma_en/resources/sem-images/lubricants.php)
24. Korsch (2015). XL 800 High Capacity. Recuperado el 10 de marzo de 2020, de [https://www.korsch.com/fileadmin/files/Product-PDFs/PDF\\_brochures\\_en/KORSCH\\_XL800\\_EN\\_May2015.pdf](https://www.korsch.com/fileadmin/files/Product-PDFs/PDF_brochures_en/KORSCH_XL800_EN_May2015.pdf)
25. LFA, Tablet presses (2019). Lubricant Concentration For Pharmaceutical Preparations. Recuperado el 23 de enero de 2020, de <https://www.lfatabletpresses.com/articles/lubricant-concentration-pharmaceutical-preparations>
26. Li, J., & Wu, Y. (2014). Lubricants in pharmaceutical solid dosage forms. *Lubricants*, 2(1), 21-43.
27. Mohr, M. E. (2010). *Standards of practice for the pharmacy technician*. Philadelphia, USA: Wolters Kluwer Health/Lippincott William & Wilkins.
28. Moreton, R.C. (2009a). Calcium Phosphate, Dibasic Dihydrate. En Rowe, Raymond C. (Ed.) del libro *Handbook of Pharmaceutilcal excipients* (pp. 96-99). London, Great Britain: Pharmaceutical Press.
29. Moreton, R.C. (2009b). Vegetable Oil, Hydrogenated. En Rowe, Raymond C. (Ed.) del libro *Handbook of Pharmaceutilcal excipients* (pp. 762-763). London, Great Britain: Pharmaceutical Press.
30. N'diaye, A., Jannin, V., Bérard, V., Andrès, C., & Pourcelot, Y. (2003). Comparative study of the lubricant performance of Compritol® HD5 ATO and Compritol® 888 ATO: effect of polyethylene glycol behenate on lubricant capacity. *International journal of pharmaceutics*, 254(2), 263-269.
31. Paul, S., & Sun, C. C. (2018). Systematic evaluation of common lubricants for optimal use in tablet formulation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 117, 118-127.
32. PLM, (2019). Glibenclamida. Recuperado el 13 de agosto de 2019 de [http://www.medicamentosplm.com.pbidi.unam.mx:8080/Home/productos/euglucon\\_tabletas/154/101/7584/210](http://www.medicamentosplm.com.pbidi.unam.mx:8080/Home/productos/euglucon_tabletas/154/101/7584/210)

33. PubChem (2020). Glyburide (Compound). Recuperado el 13 de marzo de 2020, de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3488#section=Structures>
34. Quinn, M.E., & Rowe, R.C. (2009). Lactose, Monohydrate and Powdered Cellulose. En Rowe, Raymond C. (Ed.) del libro Handbook of Pharmaceutilcal excipients (pp. 374-375). London, Great Britain: Pharmaceutical Press.
35. Semantic Scholar (2020). Magnesium stearate, a widely-used food additive, exhibits a lack of in vitro and in vivo genotoxic potential. Recuperado el 26 de enero de 2020, de <https://www.semanticscholar.org/paper/Magnesium-stearate%2C-a-widely-used-food-additive%2C-a-Hobbs-Saigo/516f3ce818d9614b25429da556e07e73db1ff18e>
36. Singh, KK, & Pople PP. (2009). Glyceryl Behenate. En Rowe, Raymond C. (Ed.) del libro Handbook of Pharmaceutilcal excipients (pp. 286-288). London, Great Britain: Pharmaceutical Press.
37. Sinko, Patrik J. (2011). *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Science: Oral Solid Dosage Forms* (6ta ed.). Baltimore, USA. Lippincott Williams & Wilkins
38. SlidePlayer (2020). Multi station rotary presses. Recuperado el 12 de marzo de 2020, de <https://slideplayer.com/slide/5916170/>
39. United States Pharmacopeial Convention. (2018). United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 41-NF 36).

## 8. ANEXOS

### 8.1. ANEXO 1. FRIABILIDAD DE TABLETAS

Tabla 8.1 Friabilidad de tabletas con Compritol® 888 ATO

Compritol® 888 ATO 2%			Compritol® 888 ATO 3%		
Peso antes (g)	Peso después (g)	Friabilidad (%)	Peso antes (g)	Peso después (g)	Friabilidad (%)
6.5445	6.5382	0.0963	6.4859	6.4790	0.1064
6.5669	6.5592	0.1173	6.5952	6.5885	0.1016
6.4713	6.4642	0.1097	6.5813	6.5758	0.0836
<b>Promedio</b>		<b>0.1077</b>	<b>Promedio</b>		<b>0.0972</b>

Compritol® 888 ATO 4%		
Peso antes (g)	Peso después (g)	Friabilidad (%)
6.5082	6.4995	0.1337
6.5900	6.5817	0.1259
6.5528	6.5438	0.1373
<b>Promedio</b>		<b>0.1323</b>

Tabla 8.2 Friabilidad de tabletas con Lubritab®

Lubritab® 0.5%			Lubritab® 1%		
Peso antes (g)	Peso después (g)	Friabilidad (%)	Peso antes (g)	Peso después (g)	Friabilidad (%)
6.5506	6.5422	0.1282	6.5003	6.4914	0.1369
6.5472	6.5379	0.1420	6.4691	6.4604	0.1345
6.4721	6.4624	0.1499	6.5847	6.5759	0.1336
<b>Promedio</b>		<b>0.1401</b>	<b>Promedio</b>		<b>0.1350</b>

Lubritab® 2%			Lubritab® 3%		
Peso antes (g)	Peso después (g)	Friabilidad (%)	Peso antes (g)	Peso después (g)	Friabilidad (%)
6.4984	6.4885	0.1523	6.5868	6.5799	0.1048
6.6119	6.6035	0.1270	6.4872	6.4819	0.0817
6.4957	6.4863	0.1447	6.5644	6.5588	0.0853
<b>Promedio</b>		<b>0.1414</b>	<b>Promedio</b>		<b>0.0906</b>

<b>Lubritab® 4%</b>		
<b>Peso antes (g)</b>	<b>Peso después (g)</b>	<b>Friabilidad (%)</b>
6.5753	6.5667	0.1308
6.5739	6.5662	0.1171
6.5641	6.5565	0.1158
<b>Promedio</b>		<b>0.1212</b>

**Tabla 8.3.** Friabilidad de tabletas con Estearato de Magnesio

<b>Estearato de Magnesio 0.5%</b>			<b>Estearato de Magnesio 1%</b>		
<b>Peso antes (g)</b>	<b>Peso después (g)</b>	<b>Friabilidad</b>	<b>Peso antes (g)</b>	<b>Peso después (g)</b>	<b>Friabilidad</b>
6.6253	6.6207	0.0694	6.5943	6.5837	0.1607
6.4870	6.4831	0.0601	6.4743	6.465	0.1436
6.5067	6.4967	0.1537	6.6004	6.5917	0.1318
<b>Promedio</b>		<b>0.0944</b>	<b>Promedio</b>		<b>0.1454</b>

<b>Estearato de Magnesio 2%</b>			<b>Estearato de Magnesio 3%</b>		
<b>Peso antes (g)</b>	<b>Peso después (g)</b>	<b>Friabilidad</b>	<b>Peso antes (g)</b>	<b>Peso después (g)</b>	<b>Friabilidad</b>
6.4783	6.4701	0.1266	6.4889	6.4755	0.2065
6.6031	6.5966	0.0984	6.4820	6.4699	0.1867
6.4872	6.4803	0.1064	6.4908	6.4792	0.1787
<b>Promedio</b>		<b>0.1105</b>	<b>Promedio</b>		<b>0.1906</b>

<b>Estearato de Magnesio 4%</b>		
<b>Peso antes (g)</b>	<b>Peso después (g)</b>	<b>Friabilidad</b>
6.5423	6.5275	0.2262
6.5361	6.5225	0.2081
6.5309	6.5179	0.1991
<b>Promedio</b>		<b>0.2111</b>

## 8.2. ANEXO 2. DESINTEGRACIÓN DE TABLETA

**Tabla 8.4** Desintegración en segundos (s) de tabletas con Compritol® 888 ATO

Compritol® 888 ATO 2%		Compritol® 888 ATO 3%		Compritol® 888 ATO 4%	
Primera tableta (s)	Última tableta (s)	Primera tableta (s)	Última tableta (s)	Primera tableta (s)	Última tableta (s)
22	36	13	29	32	44
23	29	24	32	26	40
22	31	23	31	10	40

**Tabla 8.5** Desintegración en segundos (s) de tabletas con Lubritab®

Lubritab® 0.5%		Lubritab® 1%		Lubritab® 2%	
Primera tableta (s)	Última tableta (s)	Primera tableta (s)	Última tableta (s)	Primera tableta (s)	Última tableta (s)
17	28	16	17	15	23
20	25	17	22	17	28
17	26	16	23	16	30

Lubritab® 3%		Lubritab® 4%	
Primera tableta (s)	Última tableta (s)	Primera tableta (s)	Última tableta (s)
19	74	31	47
26	51	22	44
23	37	39	71

**Tabla 8.6** Desintegración en segundos (s) de tabletas con Estearato de Magnesio

Estearato de Magnesio 0.5%		Estearato de Magnesio 1%		Estearato de Magnesio 2%	
Primera tableta (s)	Última tableta (s)	Primera tableta (s)	Última tableta (s)	Primera tableta (s)	Última tableta (s)
25	37	30	41	34	140
27	37	36	73	68	110
22	36	28	45	72	124

Estearato de Magnesio 3%		Estearato de Magnesio 4%	
Primera tableta (s)	Última tableta (s)	Primera tableta (s)	Última tableta (s)
68	137	103	148
60	115	118	136
68	137	34	145



### 8.3. ANEXO 3. FUERZA DE EYECCIÓN DE TABLETAS

Tabla 8.7 Fuerza de Eyección de tabletas con Compritol® 888 ATO

Compritol® 888 ATO 2%		Compritol® 888 ATO 3%		Compritol® 888 ATO 4%	
Peso de la mezcla (g)	Fuerza de eyección (psi)	Peso de la mezcla (g)	Fuerza de eyección (psi)	Peso de la mezcla (g)	Fuerza de eyección (psi)
1.0038	20	1.0024	20	1.0038	20
1.0038	20	1.0021	10	1.0058	20
1.0037	20	1.0030	20	1.0051	20
1.0002	10	1.0018	20	1.0055	20
1.0018	20	1.0028	20	1.0050	20
<b>Promedio</b>	<b>18</b>	<b>Promedio</b>	<b>18</b>	<b>Promedio</b>	<b>20</b>

Tabla 8.8 Fuerza de Eyección de tabletas con Lubritab®

Lubritab® 0.5%		Lubritab® 1%		Lubritab® 2%	
Peso de la mezcla (g)	Fuerza de eyección (psi)	Peso de la mezcla (g)	Fuerza de eyección (psi)	Peso de la mezcla (g)	Fuerza de eyección (psi)
1.0036	30	1.0040	30	1.0083	20
1.0027	40	1.0044	30	1.0026	20
1.0050	40	1.0024	30	1.0007	20
1.0051	40	1.0053	20	1.0077	20
1.0037	40	1.0045	30	1.0048	20
<b>Promedio</b>	<b>38</b>	<b>Promedio</b>	<b>28</b>	<b>Promedio</b>	<b>20</b>

Lubritab® 3%		Lubritab® 4%	
Peso de la mezcla (g)	Fuerza de eyección (psi)	Peso de la mezcla (g)	Fuerza de eyección (psi)
1.0070	10	1.0059	20
1.0065	10	1.0036	20
1.0023	10	1.0094	20
1.0077	10	1.0031	20
1.0033	20	1.0043	20
<b>Promedio</b>	<b>12</b>	<b>Promedio</b>	<b>20</b>

**Tabla 8.9** Fuerza de Eyección de tabletas con Estearato de Magnesio

<b>Estearato de Magnesio 0.5%</b>		<b>Estearato de Magnesio 1%</b>		<b>Estearato de Magnesio 2%</b>	
<b>Peso de la mezcla (g)</b>	<b>Fuerza de eyección (psi)</b>	<b>Peso de la mezcla (g)</b>	<b>Fuerza de eyección (psi)</b>	<b>Peso de la mezcla (g)</b>	<b>Fuerza de eyección (psi)</b>
1.0019	10	1.0022	20	1.0017	0
1.0063	10	1.0026	10	1.0048	0
1.0077	10	1.0059	10	1.0067	10
1.0048	10	1.0077	10	1.0075	10
1.0035	10	1.0053	10	1.0017	0
<b>Promedio</b>	<b>10</b>	<b>Promedio</b>	<b>12</b>	<b>Promedio</b>	<b>4</b>

<b>Estearato de Magnesio 3%</b>		<b>Estearato de Magnesio 4%</b>	
<b>Peso de la mezcla (g)</b>	<b>Fuerza de eyección (psi)</b>	<b>Peso de la mezcla (g)</b>	<b>Fuerza de eyección (psi)</b>
1.0024	10	1.0082	0
1.0061	10	1.0056	10
1.0011	10	1.0015	0
1.0049	10	1.0050	10
1.0048	10	1.0076	0
<b>Promedio</b>	<b>10</b>	<b>Promedio</b>	<b>4</b>

## 8.4. ANEXO 4. ANOVA, MISMO LUBRICANTE DIFERENTES CONCENTRACIONES

### ANOVA de un solo factor: Compritol® 888 ATO

#### Método

Hipótesis nula	Todas las medias son iguales
Hipótesis alterna	No todas las medias son iguales
Nivel de significancia	$\alpha = 0.05$

#### Información del factor

Factor	Niveles	Valores
Factor	3	C 2%, C 3%, C 4%

#### Análisis de Varianza

Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Factor	2	3.103	1.5514	10.81	0.000
Error	147	21.097	0.1435		
Total	149	24.200			

#### Resumen del modelo

S	R-cuad.	R-cuad. (ajustado)	R-cuad. (pred)
0.378839	12.82%	11.64%	9.23%

#### Medias

Factor	N	Media	Desv.Est.	IC de 95%
C 2%	50	4.5210	0.3979	(4.4151, 4.6269)
C 3%	50	4.8510	0.3925	(4.7451, 4.9569)
C 4%	50	4.5792	0.3438	(4.4733, 4.6851)

*Desv.Est. agrupada = 0.378839*

## Comparaciones en parejas de Tukey

**Agrupar información utilizando el método de Tukey y una confianza de 95%**

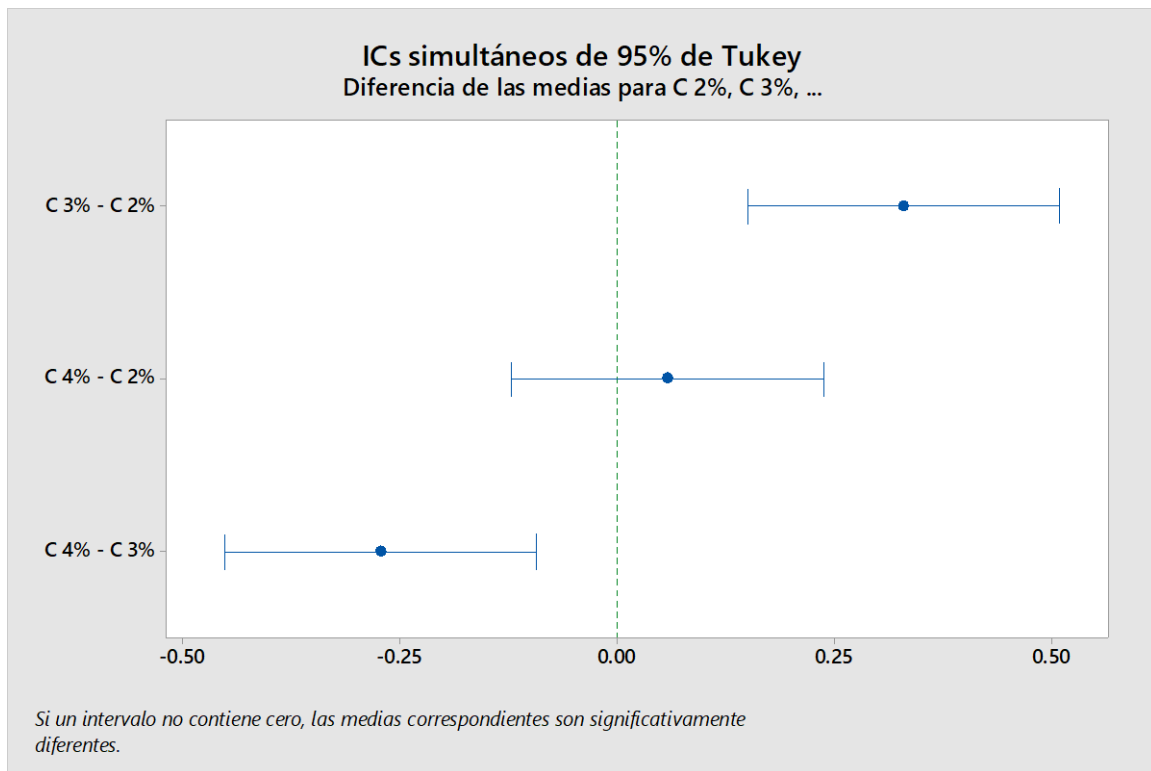
Factor	N	Media	Agrupación
C 3%	50	4.8510	A
C 4%	50	4.5792	B
C 2%	50	4.5210	B

*Las medias que no comparten una letra son significativamente diferentes.*

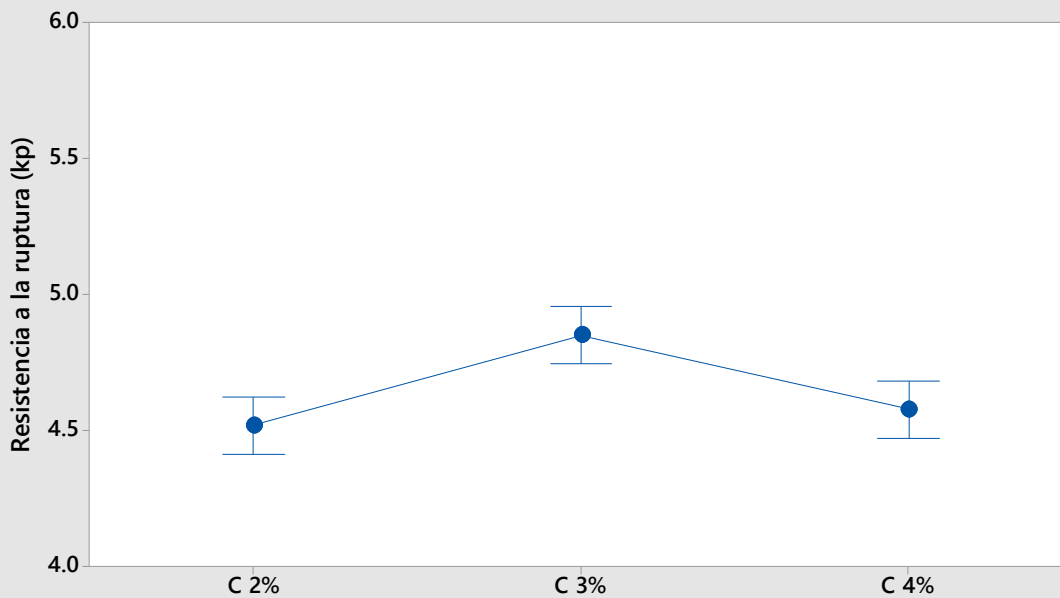
### Pruebas simultáneas de Tukey para diferencias de las medias

Diferencia de niveles	Diferencia de las medias	EE de diferencia	IC de 95%	Valor T	Valor p ajustado
C 3% - C 2%	0.3300	0.0758	(0.1505, 0.5095)	4.36	0.000
C 4% - C 2%	0.0582	0.0758	(-0.1213, 0.2377)	0.77	0.723
C 4% - C 3%	-0.2718	0.0758	(-0.4513, -0.0923)	-3.59	0.001

*Nivel de confianza individual = 98.09%*



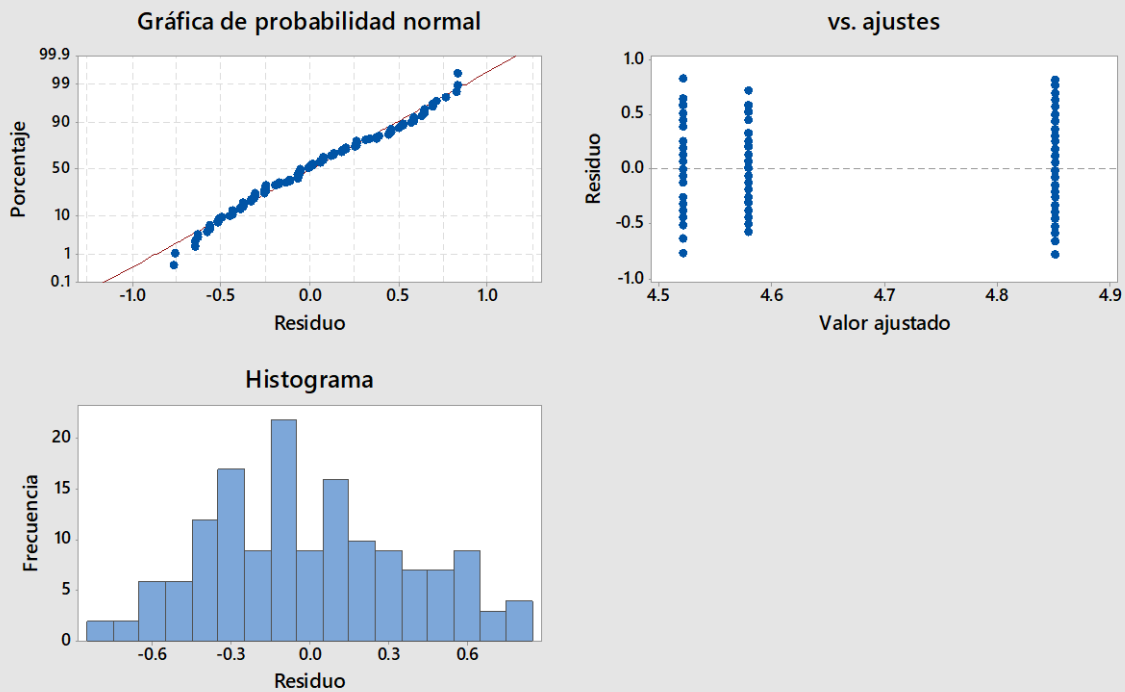
Gráfica de intervalos de C 2%, C 3%, ...  
95% IC para la media



La desviación estándar agrupada se utilizó para calcular los intervalos.

\*Nota: C se refiere a Comproitol® 888 ATO. Las medias de resistencia a la ruptura están dadas en kp

Gráficas de residuos para C 2%, C 3%, ...



## ANOVA de un solo factor: Lubritab®

### Método

Hipótesis nula	Todas las medias son iguales
Hipótesis alterna	No todas las medias son iguales
Nivel de significancia	$\alpha = 0.05$

### Información del factor

Factor	Niveles	Valores
Factor	5	L 0.5%, L 1%, L 2%, L 3%, L 4%

### Análisis de Varianza

Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Factor	4	2.363	0.5909	3.74	0.006
Error	245	38.682	0.1579		
Total	249	41.045			

### Resumen del modelo

S	R-cuad.	R-cuad. (ajustado)	R-cuad. (pred)
0.397348	5.76%	4.22%	1.87%

### Medias

Factor	N	Media	Desv.Est.	IC de 95%
L 0.5%	50	5.1754	0.4590	(5.0647, 5.2861)
L 1%	50	5.4224	0.4663	(5.3117, 5.5331)
L 2%	50	5.3772	0.4641	(5.2665, 5.4879)
L 3%	50	5.3990	0.2167	(5.2883, 5.5097)
L 4%	50	5.4470	0.3147	(5.3363, 5.5577)

*Desv.Est. agrupada = 0.397348*

**Comparaciones en parejas de Tukey**  
**Agrupar información utilizando el método de Tukey y una confianza de 95%**

Factor	N	Media	Agrupación
L 4%	50	5.4470	A
L 1%	50	5.4224	A
L 3%	50	5.3990	A
L 2%	50	5.3772	A B
L 0.5%	50	5.1754	B

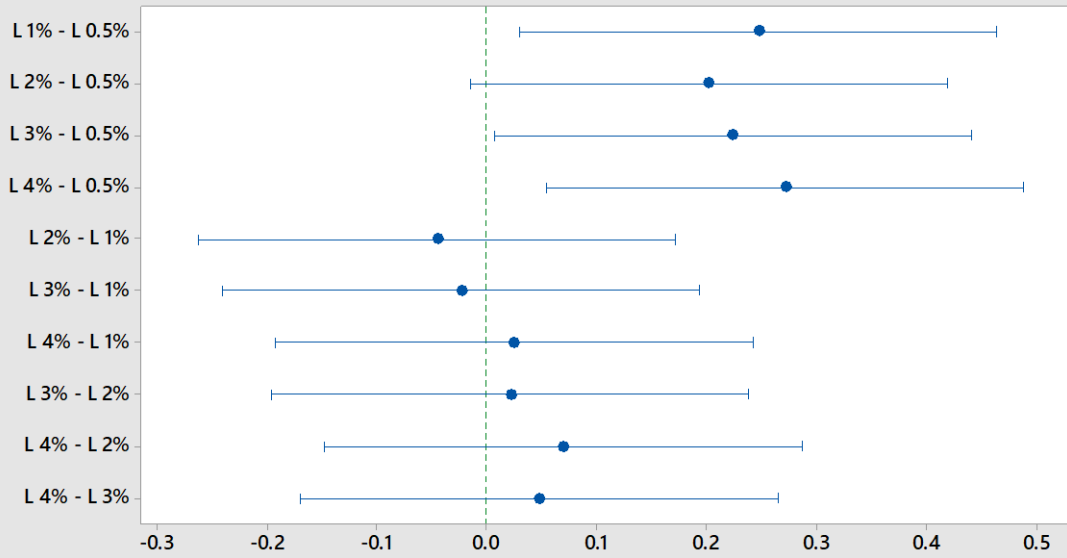
*Las medias que no comparten una letra son significativamente diferentes.*

**Pruebas simultáneas de Tukey para diferencias de las medias**

Diferencia de niveles	Diferencia de las medias	EE de diferencia	IC de 95%	Valor T	Valor p ajustado
L 1% - L 0.5%	0.2470	0.0795	(0.0301, 0.4639)	3.11	0.016
L 2% - L 0.5%	0.2018	0.0795	(-0.0151, 0.4187)	2.54	0.082
L 3% - L 0.5%	0.2236	0.0795	(0.0067, 0.4405)	2.81	0.039
L 4% - L 0.5%	0.2716	0.0795	(0.0547, 0.4885)	3.42	0.006
L 2% - L 1%	-0.0452	0.0795	(-0.2621, 0.1717)	-0.57	0.980
L 3% - L 1%	-0.0234	0.0795	(-0.2403, 0.1935)	-0.29	0.998
L 4% - L 1%	0.0246	0.0795	(-0.1923, 0.2415)	0.31	0.998
L 3% - L 2%	0.0218	0.0795	(-0.1951, 0.2387)	0.27	0.999
L 4% - L 2%	0.0698	0.0795	(-0.1471, 0.2867)	0.88	0.905
L 4% - L 3%	0.0480	0.0795	(-0.1689, 0.2649)	0.60	0.975

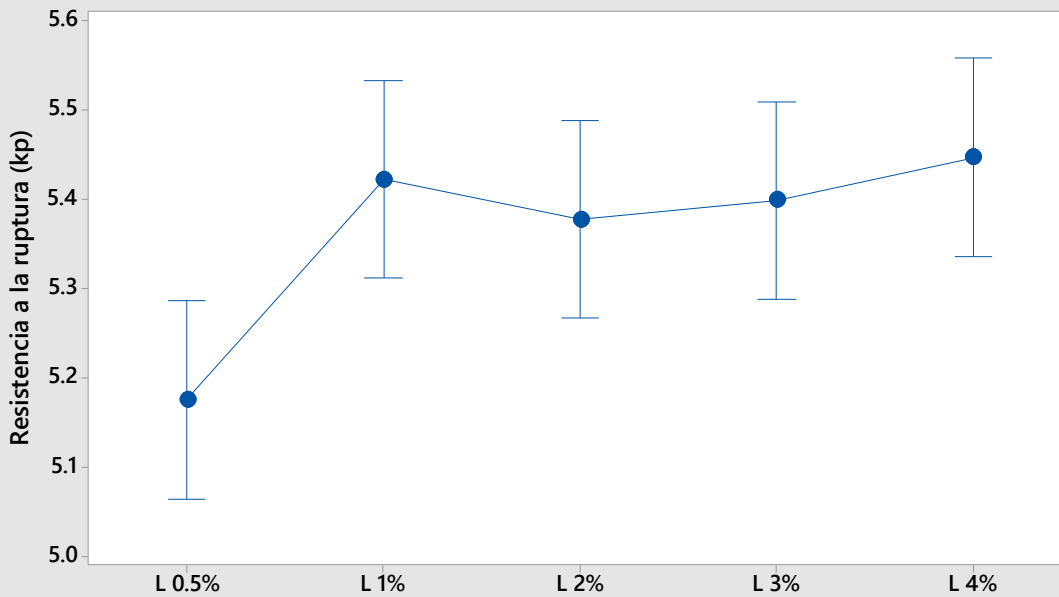
*Nivel de confianza individual = 99.32%*

**ICs simultáneos de 95% de Tukey**  
Diferencia de las medias para L 0.5%, L 1%, ...



*Si un intervalo no contiene cero, las medias correspondientes son significativamente diferentes.*

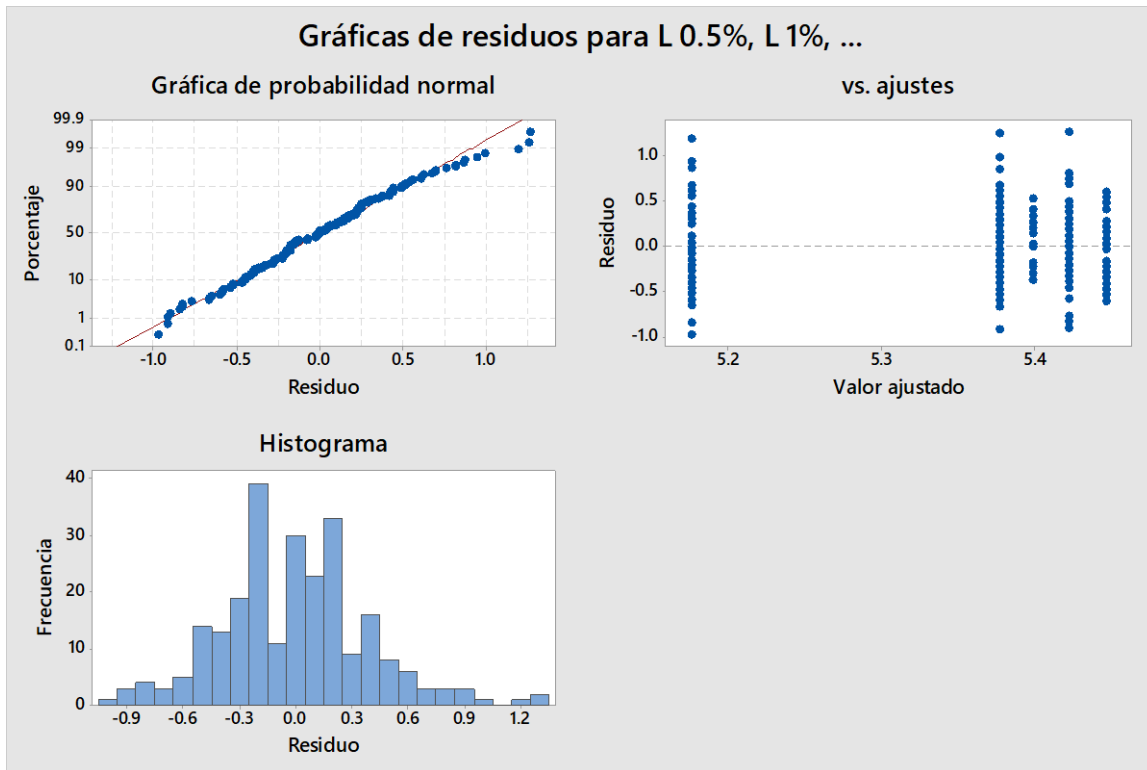
**Gráfica de intervalos de L 0.5%, L 1%, ...**  
95% IC para la media



*La desviación estándar agrupada se utilizó para calcular los intervalos.*

\*Nota: L se refiere a Lubritab®. Las medias de resistencia a la ruptura están dadas en kp





**ANOVA de un solo factor: Lubritab® sin 0.5%**

**Método**

Hipótesis nula            Todas las medias son iguales  
 Hipótesis alterna        No todas las medias son iguales  
 Nivel de significancia    $\alpha = 0.05$

**Información del factor**

Factor	Niveles	Valores
Factor	4	L 1%, L 2%, L 3%, L 4%

**Análisis de Varianza**

Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Factor	3	0.1356	0.04520	0.31	0.816
Error	196	28.3594	0.14469		
Total	199	28.4950			

## Resumen del modelo

S	R-cuad.	R-cuad. (ajustado)	R-cuad. (pred)
0.380383	0.48%	0.00%	0.00%

## Medias

Factor	N	Media	Desv.Est.	IC de 95%
L 1%	50	5.4224	0.4663	(5.3163, 5.5285)
L 2%	50	5.3772	0.4641	(5.2711, 5.4833)
L 3%	50	5.3990	0.2167	(5.2929, 5.5051)
L 4%	50	5.4470	0.3147	(5.3409, 5.5531)

*Desv.Est. agrupada = 0.380383*

## Comparaciones en parejas de Tukey

**Agrupar información utilizando el método de Tukey y una confianza de 95%**

Factor	N	Media	Agrupación
L 4%	50	5.4470	A
L 1%	50	5.4224	A
L 3%	50	5.3990	A
L 2%	50	5.3772	A

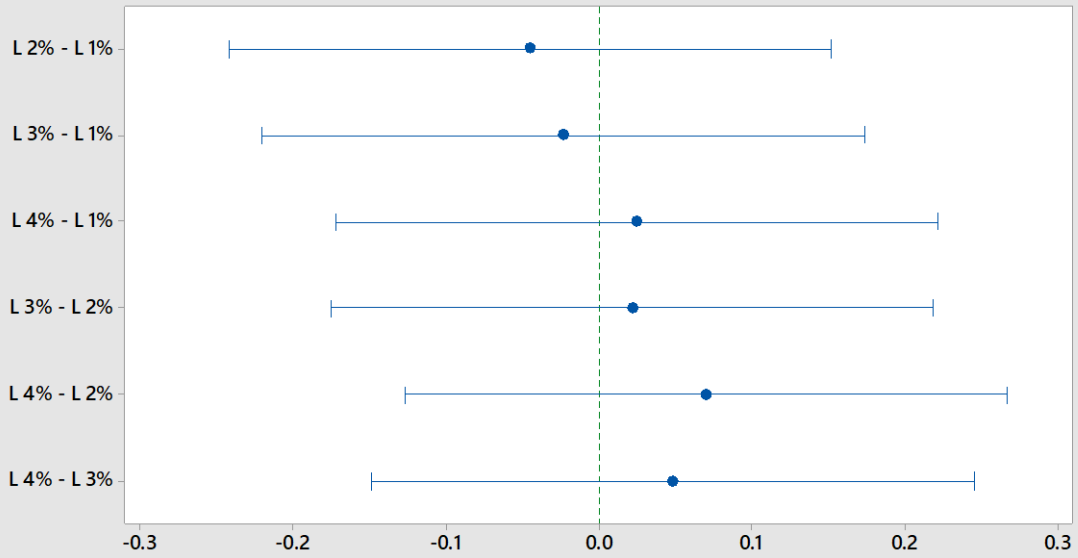
*Las medias que no comparten una letra son significativamente diferentes.*

## Pruebas simultáneas de Tukey para diferencias de las medias

Diferencia de niveles	Diferencia de las medias	EE de diferencia	IC de 95%	Valor T	Valor p ajustado
L 2% - L 1%	-0.0452	0.0761	(-0.2421, 0.1517)	-0.59	0.934
L 3% - L 1%	-0.0234	0.0761	(-0.2203, 0.1735)	-0.31	0.990
L 4% - L 1%	0.0246	0.0761	(-0.1723, 0.2215)	0.32	0.988
L 3% - L 2%	0.0218	0.0761	(-0.1751, 0.2187)	0.29	0.992
L 4% - L 2%	0.0698	0.0761	(-0.1271, 0.2667)	0.92	0.796
L 4% - L 3%	0.0480	0.0761	(-0.1489, 0.2449)	0.63	0.922

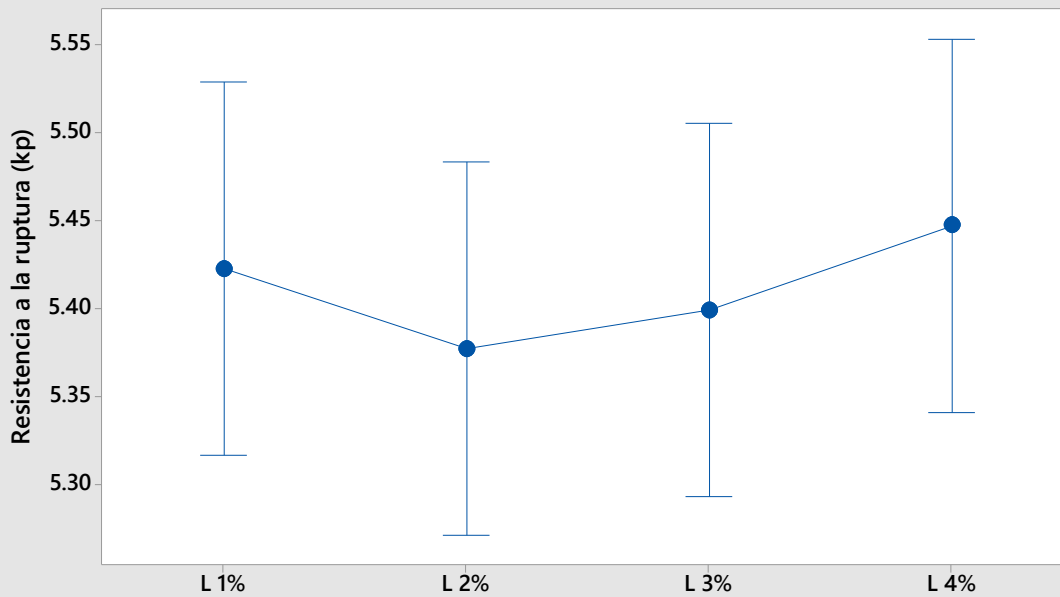
*Nivel de confianza individual = 98.96%*

**ICs simultáneos de 95% de Tukey**  
Diferencia de las medias para L 1%, L 2%, ...



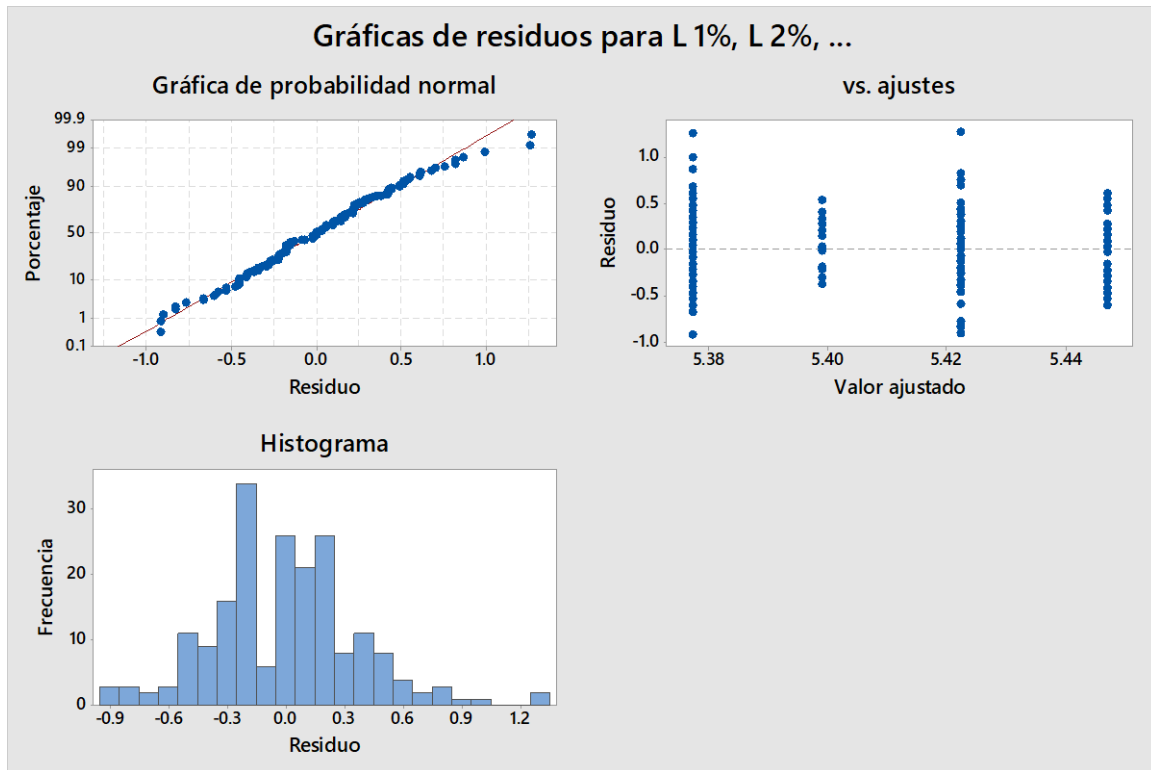
*Si un intervalo no contiene cero, las medias correspondientes son significativamente diferentes.*

**Gráfica de intervalos de L 1%, L 2%, ...**  
95% IC para la media



*La desviación estándar agrupada se utilizó para calcular los intervalos.*

\*Nota: L se refiere a Lubritab®. Las medias de resistencia a la ruptura están dadas en kp



### **ANOVA de un solo factor: Estearato de Magnesio**

#### **Método**

Hipótesis nula            Todas las medias son iguales  
 Hipótesis alterna        No todas las medias son iguales  
 Nivel de significancia    $\alpha = 0.05$

#### **Información del factor**

Factor	Niveles	Valores
Factor	5	Mg 0.5%, Mg 1%, Mg 2%, Mg 3%, Mg 4%

#### **Análisis de Varianza**

Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Factor	4	18.56	4.6409	44.19	0.000
Error	245	25.73	0.1050		
Total	249	44.30			

## Resumen del modelo

S	R-cuad.	R-cuad. (ajustado)	R-cuad. (pred)
0.324087	41.91%	40.96%	39.51%

Medias

Factor	N	Media	Desv.Est.	IC de 95%
Mg 0.5%	50	5.9470	0.3803	(5.8567, 6.0373)
Mg 1%	50	5.3314	0.3266	(5.2411, 5.4217)
Mg 2%	50	5.3812	0.3523	(5.2909, 5.4715)
Mg 3%	50	5.1884	0.2558	(5.0981, 5.2787)
Mg 4%	50	5.2452	0.2904	(5.1549, 5.3355)

*Desv.Est. agrupada = 0.324087*

### Comparaciones en parejas de Tukey

**Agrupar información utilizando el método de Tukey y una confianza de 95%**

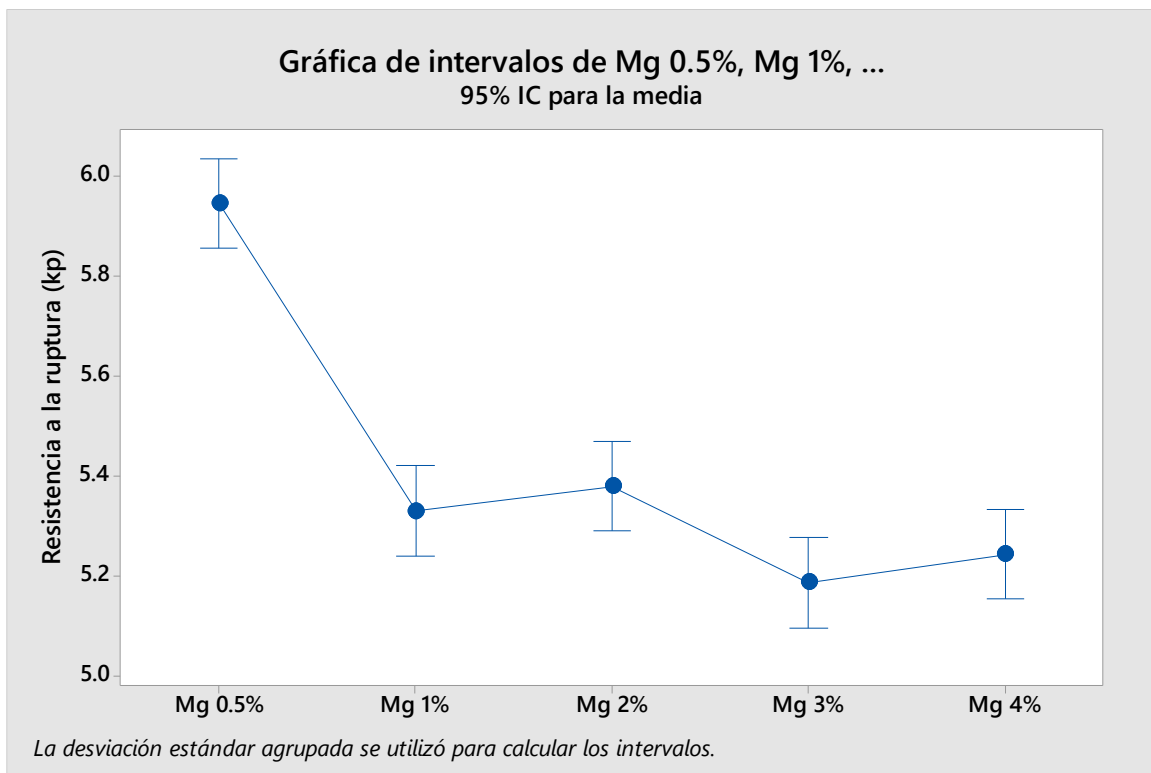
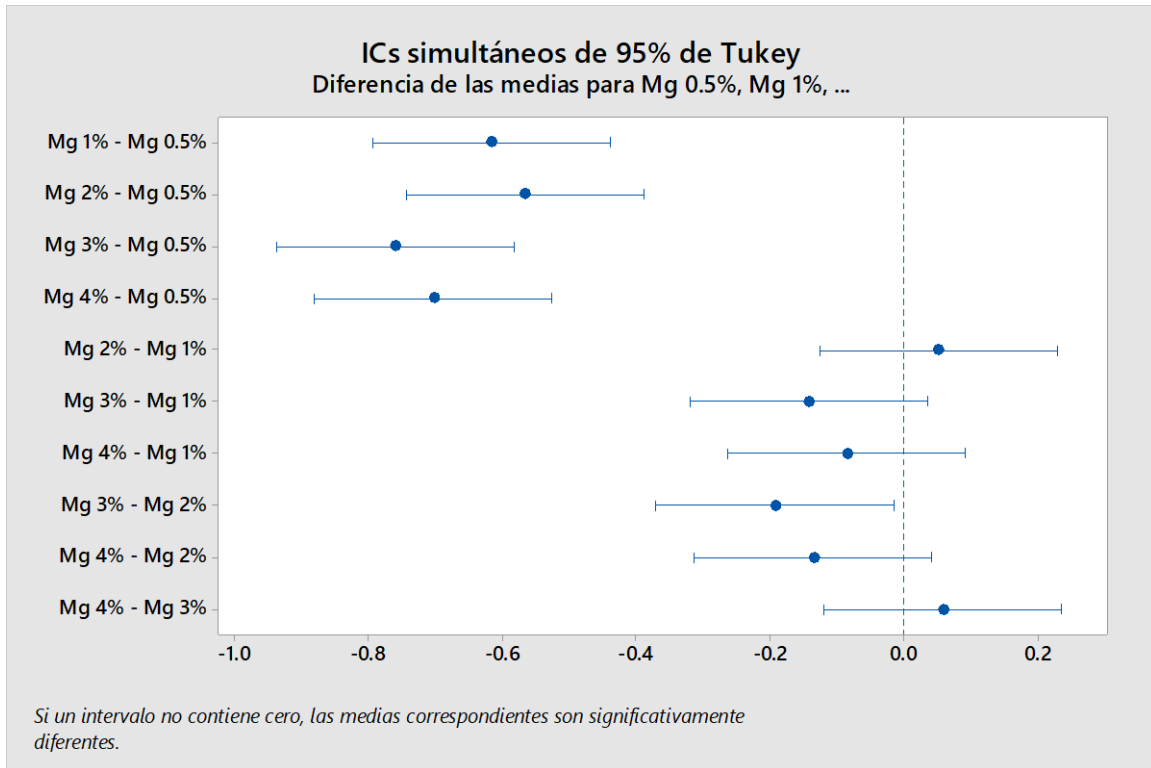
Factor	N	Media	Agrupación
Mg 0.5%	50	5.9470	A
Mg 2%	50	5.3812	B
Mg 1%	50	5.3314	B C
Mg 4%	50	5.2452	B C
Mg 3%	50	5.1884	C

*Las medias que no comparten una letra son significativamente diferentes.*

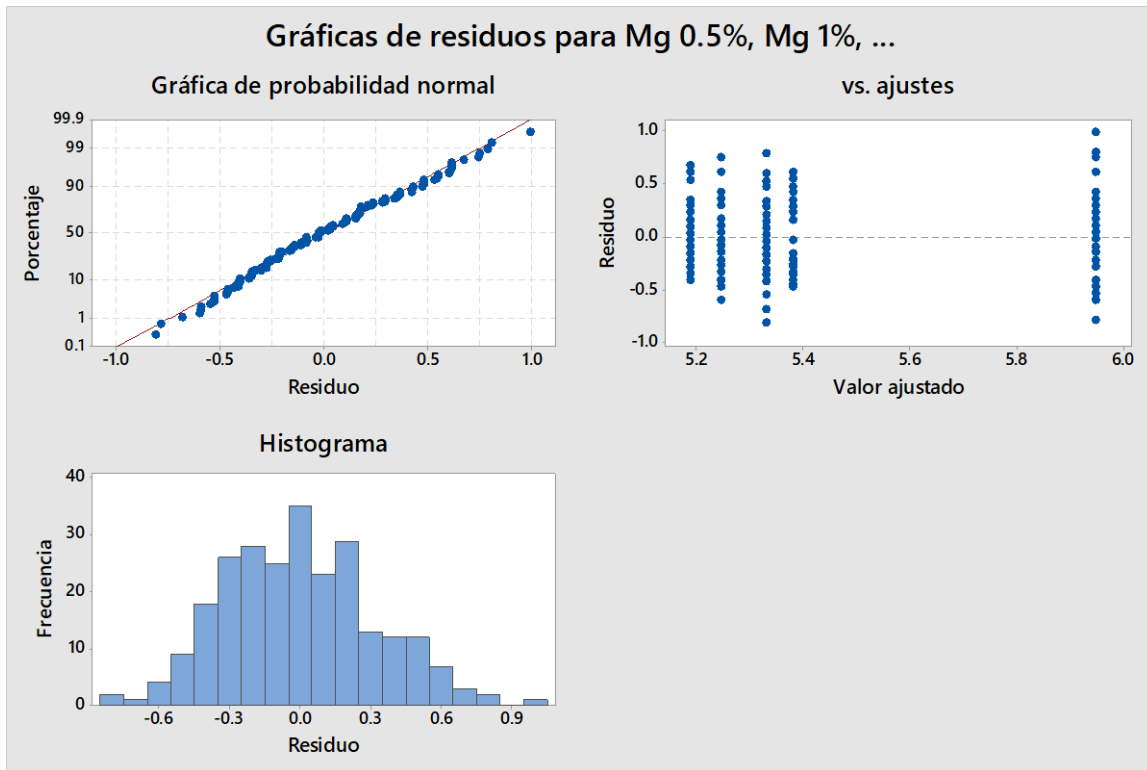
### Pruebas simultáneas de Tukey para diferencias de las medias

Diferencia de niveles	Diferencia de las medias	EE de diferencia	IC de 95%	Valor T	Valor p ajustado
Mg 1% - Mg 0.5%	-0.6156	0.0648	(-0.7925, -0.4387)	-9.50	0.000
Mg 2% - Mg 0.5%	-0.5658	0.0648	(-0.7427, -0.3889)	-8.73	0.000
Mg 3% - Mg 0.5%	-0.7586	0.0648	(-0.9355, -0.5817)	-11.70	0.000
Mg 4% - Mg 0.5%	-0.7018	0.0648	(-0.8787, -0.5249)	-10.83	0.000
Mg 2% - Mg 1%	0.0498	0.0648	(-0.1271, 0.2267)	0.77	0.940
Mg 3% - Mg 1%	-0.1430	0.0648	(-0.3199, 0.0339)	-2.21	0.177
Mg 4% - Mg 1%	-0.0862	0.0648	(-0.2631, 0.0907)	-1.33	0.673
Mg 3% - Mg 2%	-0.1928	0.0648	(-0.3697, -0.0159)	-2.97	0.025
Mg 4% - Mg 2%	-0.1360	0.0648	(-0.3129, 0.0409)	-2.10	0.221
Mg 4% - Mg 3%	0.0568	0.0648	(-0.1201, 0.2337)	0.88	0.906

Nivel de confianza individual = 99.32%



\*Nota: Mg se refiere a Estearato de Magnesio. Las medias de resistencia a la ruptura están dadas en kp



### **ANOVA de un solo factor: Estearato de Magnesio sin 0.5%**

#### **Método**

Hipótesis nula            Todas las medias son iguales  
 Hipótesis alterna        No todas las medias son iguales  
 Nivel de significancia    $\alpha = 0.05$

#### **Información del factor**

Factor	Niveles	Valores
Factor	4	Mg 1%, Mg 2%, Mg 3%, Mg 4%

#### **Análisis de Varianza**

Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Factor	3	1.116	0.37189	3.91	0.010
Error	196	18.647	0.09514		
Total	199	19.762			

## Resumen del modelo

S	R-cuad.	R-cuad. (ajustado)	R-cuad. (pred)
0.308441	5.65%	4.20%	1.75%

Medias

Factor	N	Media	Desv.Est.	IC de 95%
Mg 1%	50	5.3314	0.3266	(5.2454, 5.4174)
Mg 2%	50	5.3812	0.3523	(5.2952, 5.4672)
Mg 3%	50	5.1884	0.2558	(5.1024, 5.2744)
Mg 4%	50	5.2452	0.2904	(5.1592, 5.3312)

*Desv.Est. agrupada = 0.308441*

### Comparaciones en parejas de Tukey

**Agrupar información utilizando el método de Tukey y una confianza de 95%**

Factor	N	Media	Agrupación
Mg 2%	50	5.3812	A
Mg 1%	50	5.3314	A B
Mg 4%	50	5.2452	A B
Mg 3%	50	5.1884	B

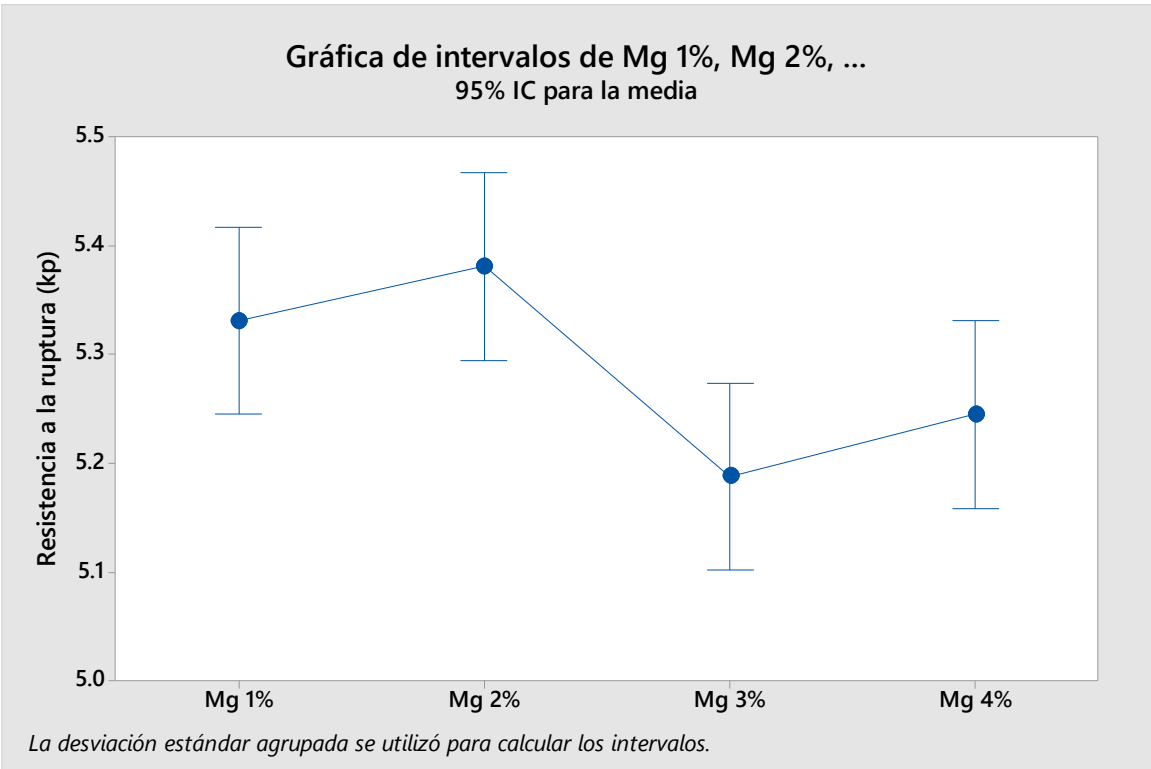
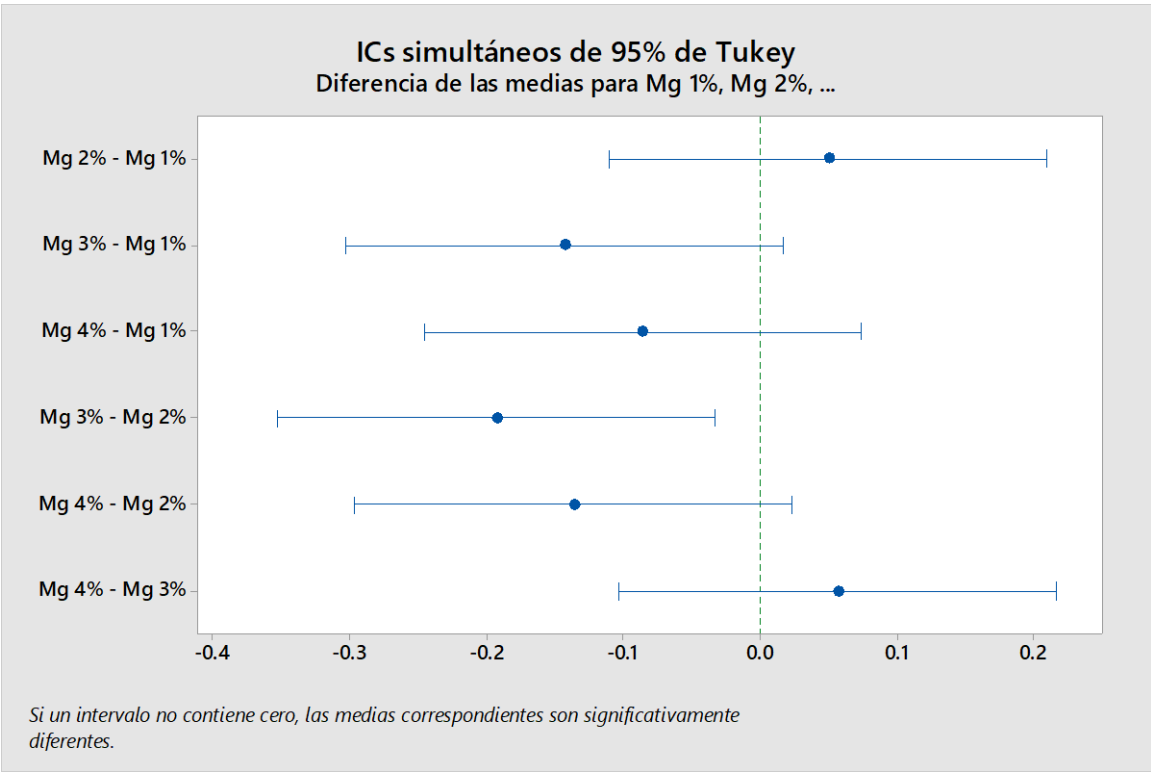
*Las medias que no comparten una letra son significativamente diferentes.*

### Pruebas simultáneas de Tukey para diferencias de las medias

Diferencia de niveles	Diferencia de las medias	EE de diferencia	IC de 95%	Valor T	Valor p ajustado
Mg 2% - Mg 1%	0.0498	0.0617	(-0.1098, 0.2094)	0.81	0.851
Mg 3% - Mg 1%	-0.1430	0.0617	(-0.3026, 0.0166)	-2.32	0.097
Mg 4% - Mg 1%	-0.0862	0.0617	(-0.2458, 0.0734)	-1.40	0.503
Mg 3% - Mg 2%	-0.1928	0.0617	(-0.3524, -0.0332)	-3.13	0.011
Mg 4% - Mg 2%	-0.1360	0.0617	(-0.2956, 0.0236)	-2.20	0.126
Mg 4% - Mg 3%	0.0568	0.0617	(-0.1028, 0.2164)	0.92	0.794

*Nivel de confianza individual = 98.96%*

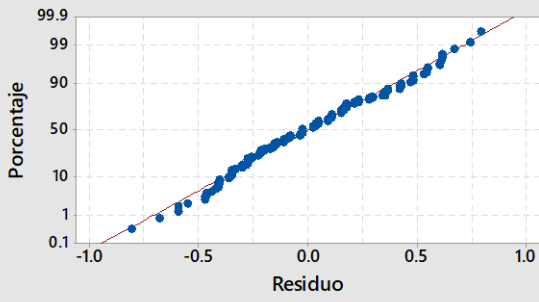




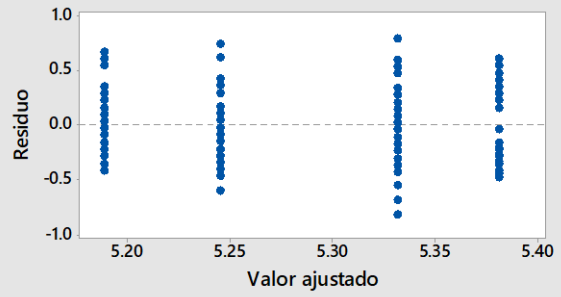
\*Nota: Mg se refiere a Estearato de Magnesio. Las medias de resistencia a la ruptura están dadas en kp

# Gráficas de residuos para Mg 1%, Mg 2%, ...

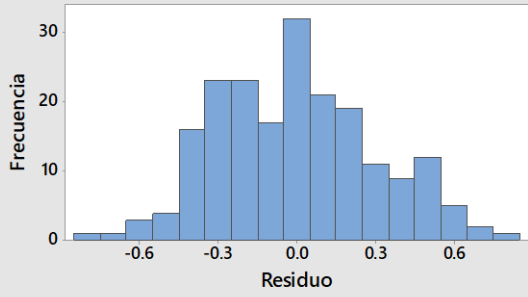
## Gráfica de probabilidad normal



## vs. ajustes



## Histograma



## 8.5. ANEXO 5. ANOVA, DIFERENTES LUBRICANTES MISMA CONCENTRACIÓN

### ANOVA de un solo factor: Lubricante al 2%

#### Método

Hipótesis nula	Todas las medias son iguales
Hipótesis alterna	No todas las medias son iguales
Nivel de significancia	$\alpha = 0.05$

#### Información del factor

Factor	Niveles	Valores
Factor	3	Mg 2%, L 2%, C 2%

#### Análisis de Varianza

Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Factor	2	24.55	12.2753	73.97	0.000
Error	147	24.39	0.1659		
Total	149	48.94			

#### Resumen del modelo

S	R-cuad.	R-cuad. (ajustado)	R-cuad. (pred)
0.407359	50.16%	49.48%	48.11%

#### Medias

Factor	N	Media	Desv.Est.	IC de 95%
Mg 2%	50	5.3812	0.3523	(5.2674, 5.4950)
L 2%	50	5.3772	0.4641	(5.2634, 5.4910)
C 2%	50	4.5210	0.3979	(4.4072, 4.6348)

*Desv.Est. agrupada = 0.407359*

**Comparaciones en parejas de Tukey**  
**Agrupar información utilizando el método de Tukey y una confianza de 95%**

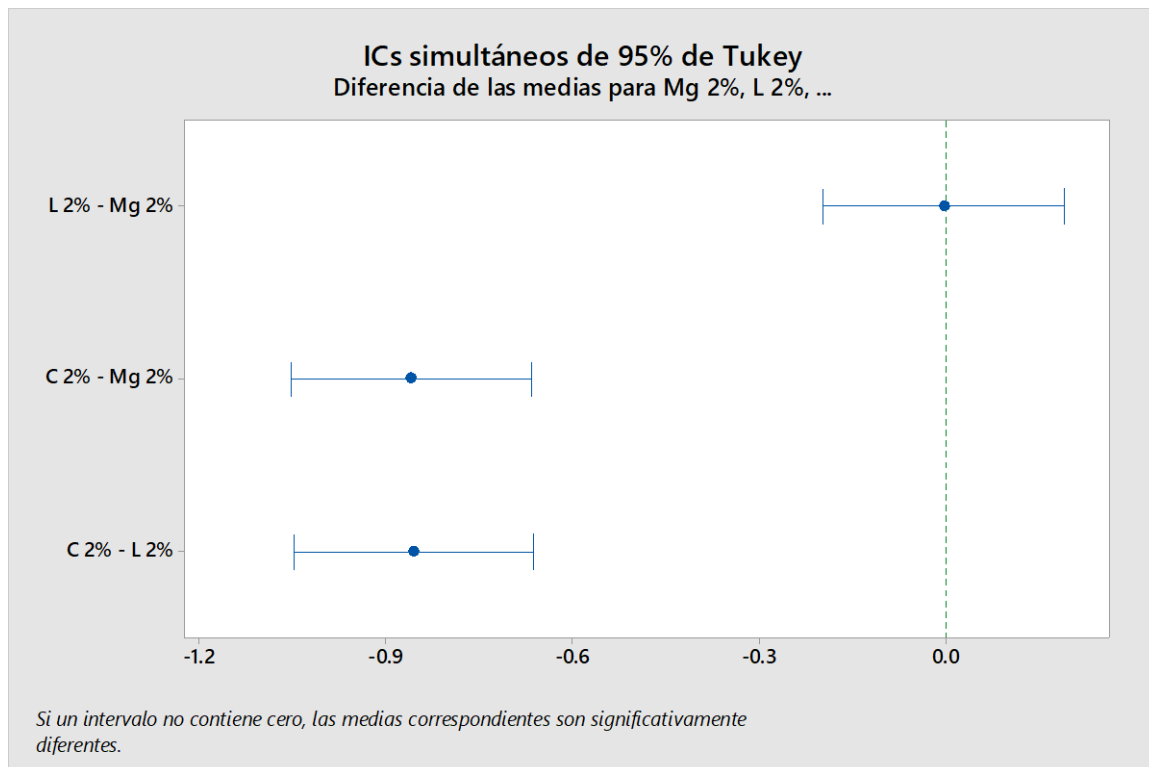
Factor	N	Media	Agrupación
Mg 2%	50	5.3812	A
L 2%	50	5.3772	A
C 2%	50	4.5210	B

*Las medias que no comparten una letra son significativamente diferentes.*

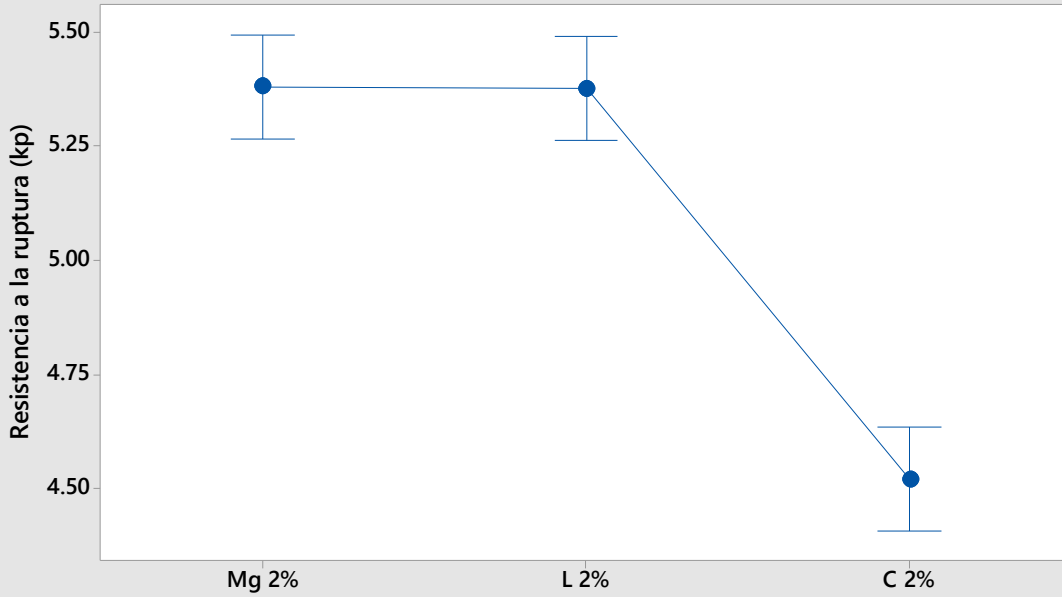
**Pruebas simultáneas de Tukey para diferencias de las medias**

Diferencia de niveles	Diferencia de las medias	EE de diferencia	IC de 95%	Valor T	Valor p ajustado
L 2% - Mg 2%	-0.0040	0.0815	(-0.1970, 0.1890)	-0.05	0.999
C 2% - Mg 2%	-0.8602	0.0815	(-1.0532, -0.6672)	-10.56	0.000
C 2% - L 2%	-0.8562	0.0815	(-1.0492, -0.6632)	-10.51	0.000

*Nivel de confianza individual = 98.09%*



Gráfica de intervalos de Mg 2%, L 2%, ...  
95% IC para la media

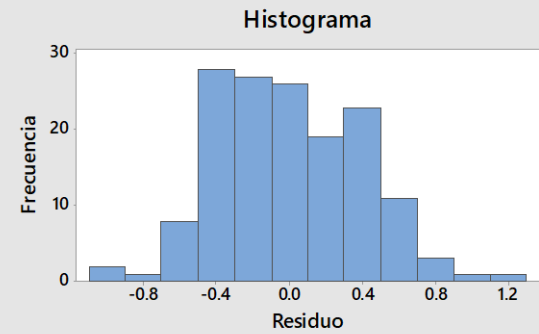
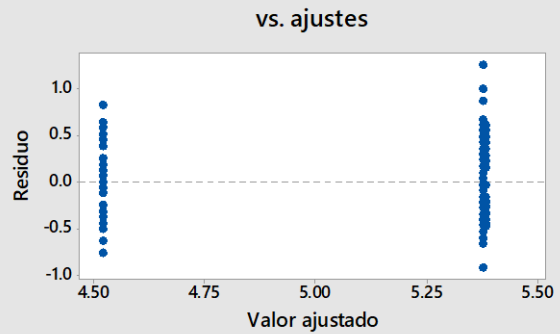
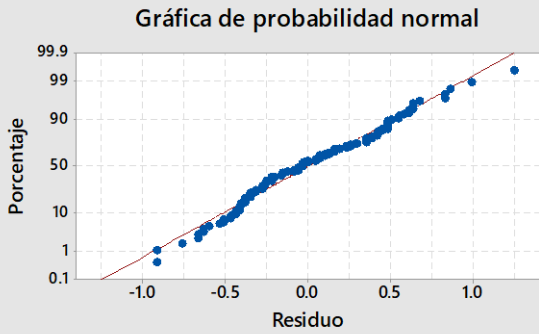


La desviación estándar agrupada se utilizó para calcular los intervalos.

\*Nota: Mg se refiere a Estearato de Magnesio, L se refiere a Lubritab® y C se refiere a Compritol® 888 ATO.

Las medias de resistencia a la ruptura están dadas en kp

Gráficas de residuos para Mg 2%, L 2%, ...



## ANOVA de un solo factor: Lubricante al 3%

### Método

Hipótesis nula	Todas las medias son iguales
Hipótesis alterna	No todas las medias son iguales
Nivel de significancia	$\alpha = 0.05$

### Información del factor

Factor	Niveles	Valores
Factor	3	Mg 3%, L 3%, C 3%

### Análisis de Varianza

Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Factor	2	7.642	3.82079	43.02	0.000
Error	147	13.056	0.08882		
Total	149	20.698			

### Resumen del modelo

S	R-cuad.	R-cuad. (ajustado)	R-cuad. (pred)
0.298023	36.92%	36.06%	34.32%

### Medias

Factor	N	Media	Desv.Est.	IC de 95%
Mg 3%	50	5.1884	0.2558	(5.1051, 5.2717)
L 3%	50	5.3990	0.2167	(5.3157, 5.4823)
C 3%	50	4.8510	0.3925	(4.7677, 4.9343)

*Desv.Est. agrupada = 0.298023*

### Comparaciones en parejas de Tukey

**Agrupar información utilizando el método de Tukey y una confianza de 95%**

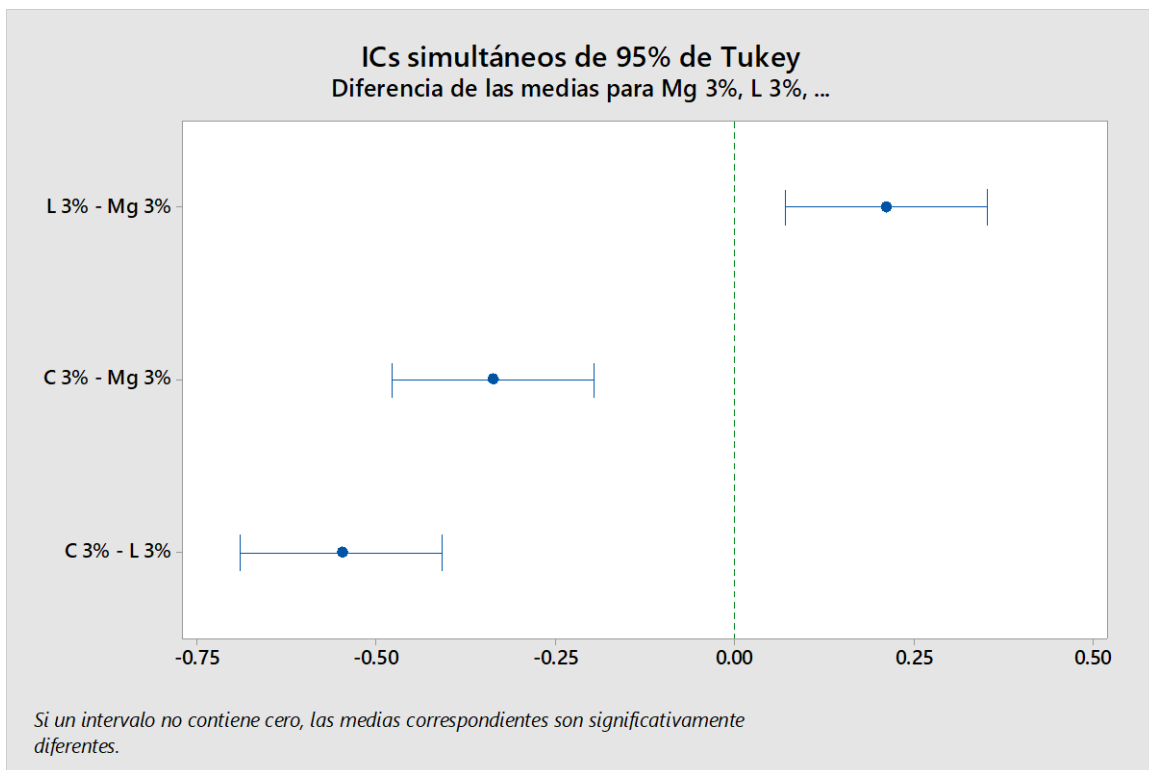
Factor	N	Media	Agrupación
L 3%	50	5.3990	A
Mg 3%	50	5.1884	B
C 3%	50	4.8510	C

*Las medias que no comparten una letra son significativamente diferentes.*

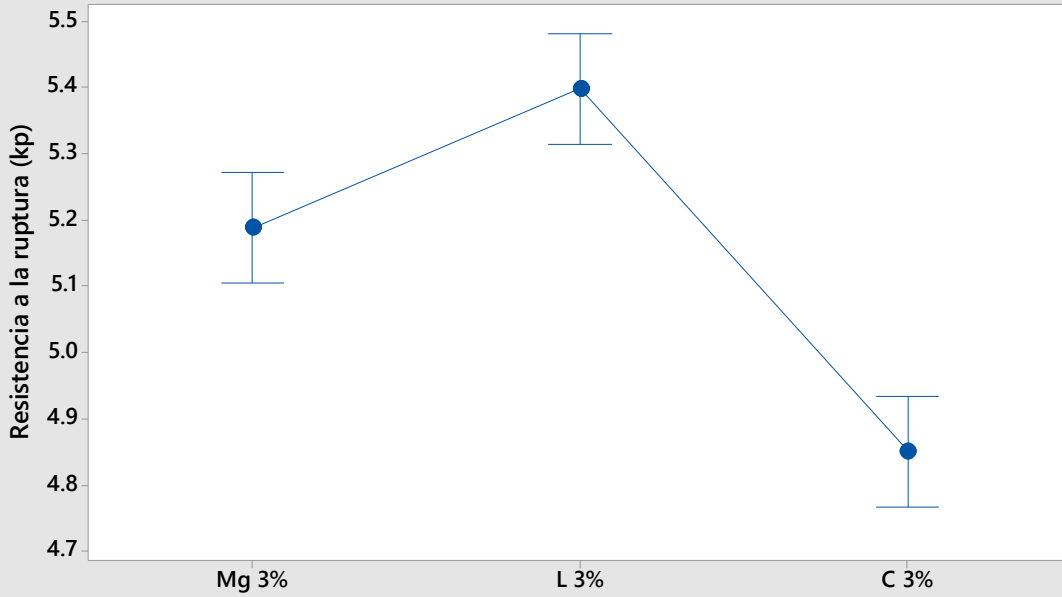
### Pruebas simultáneas de Tukey para diferencias de las medias

Diferencia de niveles	Diferencia de las medias	EE de diferencia	IC de 95%	Valor T	Valor p ajustado
L 3% - Mg 3%	0.2106	0.0596	(0.0694, 0.3518)	3.53	0.002
C 3% - Mg 3%	-0.3374	0.0596	(-0.4786, -0.1962)	-5.66	0.000
C 3% - L 3%	-0.5480	0.0596	(-0.6892, -0.4068)	-9.19	0.000

Nivel de confianza individual = 98.09%



Gráfica de intervalos de Mg 3%, L 3%, ...  
95% IC para la media

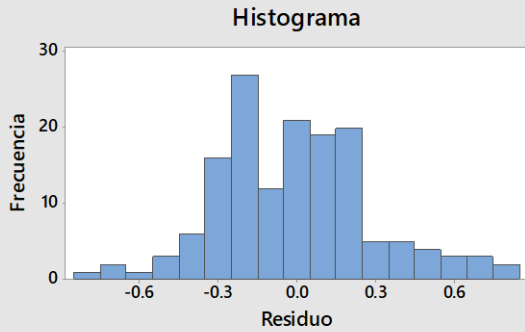
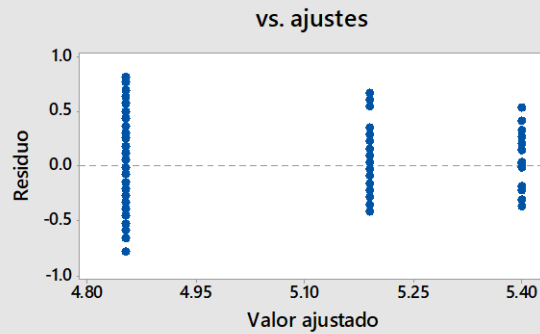
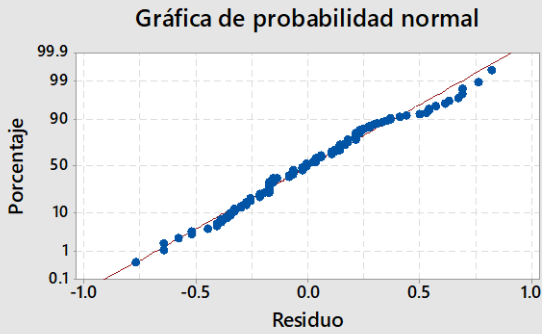


La desviación estándar agrupada se utilizó para calcular los intervalos.

\*Nota: Mg se refiere a Estearato de Magnesio, L se refiere a Lubritab® y C se refiere a Compritol® 888 ATO.

Las medias de resistencia a la ruptura están dadas en kp

Gráficas de residuos para Mg 3%, L 3%, ...





## ANOVA de un solo factor: Lubricante al 4%

### Método

Hipótesis nula	Todas las medias son iguales
Hipótesis alterna	No todas las medias son iguales
Nivel de significancia	$\alpha = 0.05$

### Información del factor

Factor	Niveles	Valores
Factor	3	Mg 4%, L 4%, C 4%

### Análisis de Varianza

Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Factor	2	20.62	10.3113	102.59	0.000
Error	147	14.77	0.1005		
Total	149	35.40			

### Resumen del modelo

S	R-cuad.	R-cuad. (ajustado)	R-cuad. (pred)
0.317032	58.26%	57.69%	56.54%

### Medias

Factor	N	Media	Desv.Est.	IC de 95%
Mg 4%	50	5.2452	0.2904	(5.1566, 5.3338)
L 4%	50	5.4470	0.3147	(5.3584, 5.5356)
C 4%	50	4.5792	0.3438	(4.4906, 4.6678)

*Desv.Est. agrupada = 0.317032*

### Comparaciones en parejas de Tukey

**Agrupar información utilizando el método de Tukey y una confianza de 95%**

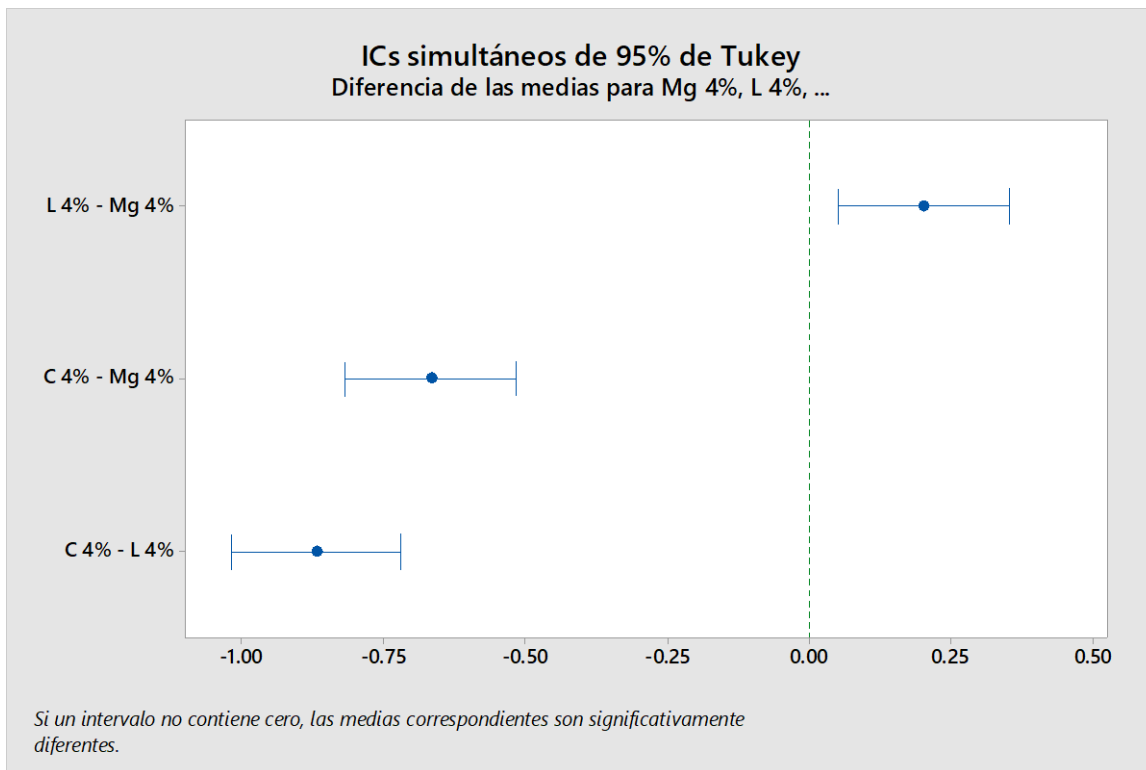
Factor	N	Media	Agrupación
L 4%	50	5.4470	A
Mg 4%	50	5.2452	B
C 4%	50	4.5792	C

*Las medias que no comparten una letra son significativamente diferentes.*

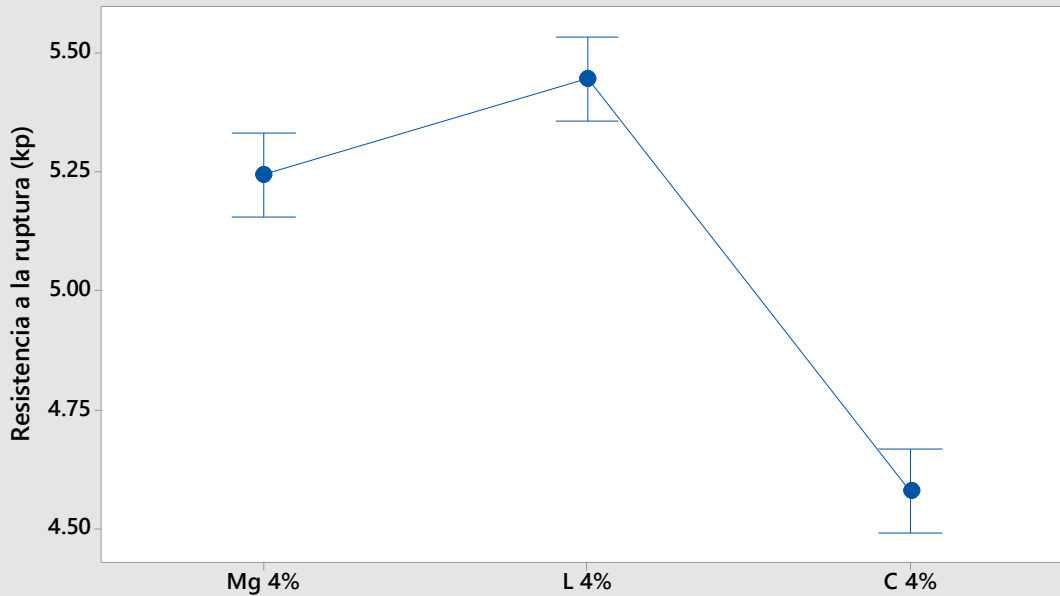
## Pruebas simultáneas de Tukey para diferencias de las medias

Diferencia de niveles	Diferencia de las medias	EE de diferencia	IC de 95%	Valor T	Valor p ajustado
L 4% - Mg 4%	0.2018	0.0634	(0.0516, 0.3520)	3.18	0.005
C 4% - Mg 4%	-0.6660	0.0634	(-0.8162, -0.5158)	-10.50	0.000
C 4% - L 4%	-0.8678	0.0634	(-1.0180, -0.7176)	-13.69	0.000

*Nivel de confianza individual = 98.09%*



Gráfica de intervalos de Mg 4%, L 4%, ...  
95% IC para la media



La desviación estándar agrupada se utilizó para calcular los intervalos.

\*Nota: Mg se refiere a Estearato de Magnesio, L se refiere a Lubritab® y C se refiere a Compritol® 888 ATO.

Las medias de resistencia a la ruptura están dadas en kp

Gráficas de residuos para Mg 4%, L 4%, ...

