



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN

Caracterización de las Propiedades de Funcionalidad Relacionadas para un nuevo excipiente coprocesado a base de Celulosa Microcristalina Silicificada de reciente introducción en el mercado farmacéutico mexicano.

Tesis

Para obtener el título de:

Licenciado en Farmacia

Presenta:

Orlando Raunel Cabello Velazquez

Asesor:

DESS Rodolfo Cruz Rodríguez



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis y examen profesional

Caracterización de las Propiedades de Funcionalidad Relacionadas para un nuevo excipiente coprocesado a base de Celulosa Microcristalina Silicificada de reciente introducción en el mercado farmacéutico mexicano.

Que presenta el pasante: Orlando Raunel Cabello Velazquez
Con número de cuenta: 310060451 para obtener el título de: Licenciado en Farmacia.

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 10 de diciembre de 2021.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	D.A.R. Juan José Díaz Esquivel	
VOCAL	D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez	
SECRETARIO	Dra. Elizabeth Piñón Segundo	
1er. SUPLENTE	Dr. Roberto Díaz Torres	
2do. SUPLENTE	M.I. Claudia Mariano Hernández	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional.

LMCF/lmcf*



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN**

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

**M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

**ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de Tesis y examen profesional**

Caracterización de las Propiedades de Funcionalidad Relacionadas para un nuevo excipiente coprocesado a base de Celulosa Microcristalina Silicificada de reciente introducción en el mercado farmacéutico mexicano.

Que presenta el pasante: **Orlando Raunel Cabello Velazquez**
Con número de cuenta: **310060451** para obtener el título de: **Licenciado en Farmacia.**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO.**

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 10 de diciembre de 2021.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	D.A.R. Juan José Díaz Esquivel	
VOCAL	D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez	
SECRETARIO	Dra. Elizabeth Piñón Segundo	
1er. SUPLENTE	Dr. Roberto Díaz Torres	
2do. SUPLENTE	M.I. Claudia Mariano Hernández	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional.

LMCF/Imcf*



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN**

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



**M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

**ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de Tesis y examen profesional**

Caracterización de las Propiedades de Funcionalidad Relacionadas para un nuevo excipiente coprocesado a base de Celulosa Microcristalina Silicificada de reciente introducción en el mercado farmacéutico mexicano.

Que presenta el pasante: **Orlando Raunel Cabello Velazquez**
Con número de cuenta: **310060451** para obtener el título de: **Licenciado en Farmacia.**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO.**

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 10 de diciembre de 2021.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	D.A.R. Juan José Díaz Esquivel	_____
VOCAL	D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez	_____
SECRETARIO	Dra. Elizabeth Piñón Segundo	
1er. SUPLENTE	Dr. Roberto Díaz Torres	_____
2do. SUPLENTE	M.I. Claudia Mariano Hernández	_____

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional.

LMCF/Imcf*



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN**

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



**M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

**ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de Tesis y examen profesional**

Caracterización de las Propiedades de Funcionalidad Relacionadas para un nuevo excipiente coprocesado a base de Celulosa Microcristalina Silicificada de reciente introducción en el mercado farmacéutico mexicano.

Que presenta el pasante: **Orlando Raunel Cabello Velazquez**
Con número de cuenta: **310060451** para obtener el título de: **Licenciado en Farmacia.**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO.**

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 10 de diciembre de 2021.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	D.A.R. Juan José Díaz Esquivel	_____
VOCAL	D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez	_____
SECRETARIO	Dra. Elizabeth Piñón Segundo	_____
1er. SUPLENTE	Dr. Roberto Díaz Torres	_____
2do. SUPLENTE	M.I. Claudia Mariano Hernández	_____

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional.

LMCF/Imcf*



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN**

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



**M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

**ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de Tesis y examen profesional**

Caracterización de las Propiedades de Funcionalidad Relacionadas para un nuevo excipiente coprocesado a base de Celulosa Microcristalina Silicificada de reciente introducción en el mercado farmacéutico mexicano.

Que presenta el pasante: **Orlando Raunel Cabello Velazquez**
Con número de cuenta: **310060451** para obtener el título de: **Licenciado en Farmacia.**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO.**

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 10 de diciembre de 2021.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	D.A.R. Juan José Díaz Esquivel	_____
VOCAL	D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez	_____
SECRETARIO	Dra. Elizabeth Piñón Segundo	_____
1er. SUPLENTE	Dr. Roberto Díaz Torres	_____
2do. SUPLENTE	M.I. Claudia Mariano Hernández	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional.

LMCF/Imcf*

Esta tesis fue realizada en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, en el edificio LEM Farmacia dentro del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, bajo la dirección del DESS Rodolfo Cruz Rodríguez.

Los materiales Avicel[®] SMCC90 y Prosolv[®] SMCC90 fueron generosamente proporcionados por el QFB Miguel Gutiérrez Vázquez representante de FMC Biopolymers.

La muestra de Acetaminofén fue generosamente proporcionada por el QFB Luis Morales representante de Helm de México.

Agradecimientos

Inicialmente a la **Universidad Nacional Autónoma de México** que desde mi estancia en el **Colegio de Ciencias y Humanidades Plantel Naucalpan** y mi paso por la **Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán** me ha brindado un sin límite de recursos para ser de mi un profesionalista destacado.

Enfatizo una gran deuda que tengo con el **DESS Rodolfo Cruz Rodríguez**, quien me dio el privilegio y la confianza de trabajar con él desde mi Servicio Social, he aprendido un sinfín de cosas invaluable a lo largo de estos años las cuales siempre apreciaré y jamás olvidaré.

Al DAR Juan José Díaz Esquivel, quien me otorgo todas las facilidades para poder llevar a cabo este proyecto el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica del LEM Farmacia, que junto con los laboratoristas, Reina, Eva y Baldo siempre me apoyaron en esas largas tardes de experimentación.

Debo destacar un agradecimiento enorme a mi amigo y maestro Víctor Bazán Torres, quien en múltiples ocasiones se encargó de rectificar una de las piezas más importantes de este trabajo, la cual fue el punzón para la prensa hidráulica Carver, dicho sea, su ayuda fue invaluable para la continuidad de este trabajo.

A mi familia adoptiva, puntualmente las cabezas Jorge Valente Velázquez y Edith Zamora Gómez quienes me inculcaron los suficientes valores para continuar por la vida durante mi permanencia en su núcleo familiar completo.

Finalmente, a toda mi familia con quien viví en el tianguis, el cual fue mi fuente de trabajo durante toda mi vida académica, en especial a mis patrones "Lalo", "Maycol" y mi "Tía Carmen" quienes me dieron las facilidades para compaginar el trabajo con mis estudios y por todo el conocimiento que me han dado a lo largo de estos años de convivencia con ellos.

Daana López Rojas. Con mucho cariño te agradezco por la motivación que me diste y tu invaluable ayuda en este trabajo, que no es cualquier cosa, será la piedra angular para finalizar una serie de ciclos de mi vida.

Debo regresar a los primeros días de convivencia contigo y lo que siempre desee que aplicarás: da lo mejor de ti. Si bien, jamás pude demostrar las ventajas, quiero que sepas que lo tengo presente y que el núcleo de este trabajo es materializar esa falta.

El propósito de tanto esmero y tanta exageración al permear todas las filosofías de calidad y riesgo tratadas en este escrito a este trabajo, bajo tu supuesto del alma gemela, es que tú también quedes satisfecha con él.

Elizabeth Velázquez Chiñas. Si bien, es lo mínimo que puedo hacer como respeto a tu memoria, aún hay más vida para continuar, no sé realmente que viene a futuro, pero siempre aplicaré todo aquello que me enseñaste y desde luego presumiré que todo lo que soy y seré es gracias a las grandes bases que me diste.

Índice.

Índice de figuras.....	i
Índice de tablas.....	iii
Lista de abreviaturas.....	vi
I Introducción.....	1
II Marco teórico.....	3
1 Comprimidos como forma farmacéutica.....	3
1.1 Ventajas de los comprimidos.....	3
1.2 Desventajas de los comprimidos.....	4
1.3 Clasificación de comprimidos.....	4
2 Elementos estratégicos en el desarrollo farmacéutico de comprimidos.....	7
2.1 Calidad por Diseño.....	7
2.1.1 Elementos del enfoque Calidad por Diseño.....	8
2.1.1.1 Perfil de Calidad Objetivo del Producto.....	8
2.1.1.2 Atributos Críticos de Calidad.....	8
2.1.1.3 Atributos Críticos de los Materiales.....	9
2.1.1.4 Parámetros Críticos del Proceso.....	9
2.1.1.5 Espacio de Diseño.....	10
2.1.1.6 Control estratégico.....	10
2.1.1.7 Gestión del ciclo de vida del producto y su mejora continua.....	11
2.1.2 Herramientas de Calidad por Diseño.....	11
2.1.2.1 Conocimiento previo.....	11
2.1.2.2 Valoración del riesgo.....	12
2.1.2.2.1 Identificación de riesgos.....	13
2.1.2.2.2 Análisis de riesgos.....	13
2.1.2.2.3 Evaluación de riesgos.....	13
2.1.2.2.4 Metodologías de gestión de riesgo.....	13
2.1.2.3 Diseño de Experimentos.....	14
2.1.2.4 Análisis de datos multivariados.....	15
2.1.2.5 Herramientas PAT.....	16

2.1.3	Extensión del enfoque Calidad por Diseño hacia el Desarrollo Analítico.....	17
2.2	Preformulación.....	18
2.2.1	Propiedades químicas del fármaco.....	19
2.2.1.1	Coeficiente de partición.....	19
2.2.1.2	Permeabilidad.....	19
2.2.1.3	Solubilidad acuosa.....	20
2.2.2	Propiedades biofarmacéuticas.....	21
2.2.2.1	Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.....	21
2.2.3	Propiedades físicas del fármaco.....	22
2.2.3.1	Hábito cristalino.....	22
2.2.3.2	Estructura interna molecular.....	23
2.2.3.2.1	Sólidos cristalinos.....	23
2.2.3.2.2	Materiales amorfos.....	24
2.2.3.2.3	Polimorfismo.....	24
2.2.4	Propiedades micromeríticas.....	25
2.2.4.1	Tamaño de partícula.....	25
2.2.4.2	Distribución del tamaño de partícula.....	25
2.2.4.3	Forma de la partícula.....	26
2.2.4.4	Superficie de la partícula.....	26
2.2.4.5	Densidad verdadera.....	26
2.2.4.6	Densidad aparente.....	26
2.2.4.7	Densidad consolidada.....	26
2.2.5	Propiedades de flujo.....	27
2.2.5.1	Fuerzas de interparticulares en partículas sólidas.....	27
2.2.5.1.1	Fuerzas de Van der Waals.....	28
2.2.5.1.2	Fuerzas electroestáticas.....	28
2.2.5.1.3	Fuerzas capilares.....	28
2.2.5.1.4	Fuerzas de puentes sólidos.....	29
3	Componentes de la formulación.....	30
3.1	Diluyentes.....	30
3.1.1	Clasificación de los diluyentes.....	30
3.1.1.1	Azúcares.....	31
3.1.1.1.1	Lactosa.....	31

3.1.1.1.2	Celulosa microcristalina.	32
3.1.1.1.3	Manitol.	33
3.1.1.1.4	Dextrosa.	34
3.1.1.1.5	Almidón y derivados.	34
3.1.1.2	Inorgánicos.	35
3.1.1.2.1	Fosfato de calcio.	35
3.2	Aglutinantes.	36
3.2.1	Hidroxipropilmetilcelulosa.	36
3.2.2	Hidroxipropilcelulosa.	36
3.2.3	Carboximetilcelulosa sódica.	37
3.2.4	Povidona.	37
3.2.5	Copovidona.	38
3.2.6	Goma acacia.	38
3.3	Desintegrantes y superdesintegrantes.	38
3.3.1	Mecanismo de desintegración.	39
3.3.1.1	Hinchamiento.	39
3.3.1.2	Capilaridad.	39
3.3.1.3	Recuperación.	39
3.3.1.4	Interrupción de enlaces partícula - partícula.	40
3.3.1.5	Calor de interacción.	40
3.3.2	Superdesintegrantes.	41
3.3.2.1	Croscarmelosa sódica.	41
3.3.2.2	Crospovidona.	41
3.3.2.3	Glicolato sódico de almidón.	42
3.3.2.4	Resinas de intercambio iónico.	42
3.4	Deslizantes.	43
3.4.1	Dióxido de silicio coloidal.	44
3.5	Antiadherentes.	44
3.5.1	Talco.	44
3.6	Lubricantes.	44
3.6.1	Clasificación de lubricantes.	45
3.6.1.1	Sales metálicas de ácidos grasos.	46
3.6.1.2	Ácidos grasos, hidrocarburos y alcoholes grasos.	46

3.6.1.3	Ésteres de ácidos grasos.	46
3.6.1.4	Sulfato de alquilo.	47
3.6.1.5	Materiales inorgánicos.	47
3.6.1.6	Polímeros.	48
3.7	Saborizantes.	48
3.8	Edulcorantes.	48
3.8.1	Sorbitol.	49
3.8.2	Sacarina.	49
3.9	Colorantes.	50
3.10	Sorbentes.	51
3.11	Antioxidantes.	51
3.12	Preservativos.	52
3.13	Agentes de superficie.	52
3.14	Excipientes coprocesados.	53
3.14.1	Propiedades y ventajas de los excipientes coprocesados.	53
3.14.2	Tecnologías de coprocesamiento.	54
3.14.2.1	Secado por aspersión.	54
3.14.2.2	Cocrystalización.	54
3.14.2.3	Extrusión por fusión caliente.	56
3.14.2.4	Comolienda.	57
3.14.2.5	Coprecipitación.	58
3.14.2.6	Aglomeración.	58
3.14.3	Excipientes coprocesados en el mercado farmacéutico.	59
4	Manufactura de comprimidos.	62
4.1	Compresión directa.	62
4.2	Granulación.	62
4.2.1	Granulación seca.	63
4.2.2	Granulación húmeda.	65
4.2.2.1	Tecnologías de granulación húmeda.	67
4.2.2.1.1	Granuladores mecánicos.	67
4.2.2.1.2	Granulador de lecho fluido.	68
4.2.3	Granulación vía seca activada por humedad.	68
5	Tableteado.	70

5.1	Llenado de la matriz.	70
5.2	Teoría de la compresión.	71
5.2.1	Reacomodo de partículas y reducción del volumen.	71
5.2.2	Compresión y deformación de partículas.	72
5.2.3	Relación entre el tiempo y el proceso de compactación.	73
5.2.4	Descompresión.	73
5.3	Eyección del compacto.	74
5.4	Relajación.	74
5.5	Ecuación de Heckel.	74
5.6	Ecuación de Gurnham.	76
5.7	Ecuación Ryshkewitch – Duckworth.	77
III	Desarrollo experimental.	79
1	Planteamiento del problema.	79
2	Objetivos.	80
2.1	Objetivo general.	80
2.2	Objetivos particulares.	80
3	Hipótesis.	81
4	Materiales y métodos.	82
4.1	Materiales.	82
4.2	Equipos, instrumentos y cristalería.	82
4.3	Métodos.	83
4.3.1	Propiedades del material en bulto.	83
4.3.1.1	Densidad aparente.	83
4.3.1.2	Densidad consolidada.	83
4.3.2	Compresibilidad del polvo.	84
4.3.2.1	Índice de Carr.	84
4.3.2.2	Porosidad interparticular.	84
4.3.3	Flujo del polvo.	84
4.3.3.1	Índice de Hausner.	84
4.3.3.2	Ángulo de reposo.	85
4.3.3.3	Velocidad de flujo.	85
4.3.4	Elaboración de las muestras de polvo.	86

4.3.5	Elaboración de comprimidos en prensa hidráulica Carver®.....	87
4.3.6	Elaboración de comprimidos en tableteadora excéntrica Korsch®.....	87
4.3.7	Evaluaciones de los comprimidos.....	87
4.3.7.1	Dimensiones de los comprimidos.....	87
4.3.7.2	Dureza radial y tensión a la fractura.....	87
4.3.8	Evaluación de la compresibilidad.....	88
4.3.9	Evaluación de la compactabilidad.....	89
4.3.10	Evaluación de la tableteabilidad.....	90
4.3.11	Tiempo de desintegración.....	90
4.3.12	Prueba de friabilidad.....	90
IV	Resultados y discusión.....	91
1	Caracterización de los polvos.....	91
1.1	Densidad aparente y densidad consolidada.....	91
1.2	Índice de Carr e Índice de Hausner.....	94
1.3	Velocidad de flujo.....	95
1.4	Ángulo de reposo.....	96
1.5	Consolidación.....	98
2	Evaluación a los comprimidos.....	99
2.1	Compresibilidad.....	99
2.1.1	Modelo de Heckel.....	103
2.1.2	Modelo de Gurnham.....	106
2.2	Compactabilidad.....	109
2.2.1	Modelo de Ryshkewitch – Duckworth.....	110
2.3	Tableteabilidad.....	113
2.4	Desintegración.....	116
2.5	Friabilidad.....	119
V	Conclusiones.....	122
VI	Referencias.....	124
VII	Anexos.....	141

1	Evaluaciones farmacopéicas de los comprimidos elaborados con tableteadora excéntrica Korsch®.	141
2	Evaluaciones farmacopéicas de los comprimidos elaborados con prensa hidráulica Carver®.	146
3	Compactabilidad, compresibilidad, tableteabilidad, desintegración y friabilidad.	162
4	Caracterización de los materiales y pruebas estadísticas.	172

Índice de figuras.

Figura 1 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.....	21
Figura 2 Redes de Bravais	23
Figura 3 Estructura de los sólidos cristalinos	25
Figura 4 Interacciones interparticulares	27
Figura 5 Diluyentes orgánicos	33
Figura 6 Composición química del almidón	35
Figura 7 Estructuras químicas de los aglutinantes	37
Figura 8 Estructura química del glicolato sódico de almidón.....	42
Figura 9 Estructura química del polacrilin potásico	43
Figura 10 Estructura química del estearil fumarato sódico.....	47
Figura 11 Estructura química del lauril sulfato de sodio	47
Figura 12 Estructura química de sacarina y sorbitol	49
Figura 13 Esquema de la cocrystalización.....	55
Figura 14 Esquema básico del compactador de rodillos	64
Figura 15 Mecanismo de consolidación	71
Figura 16 Etapas de la compactación del polvo	72
Figura 17 Características de los materiales en bulto y comportamiento reológico	93
Figura 18 Montículos formados por los polvos	97
Figura 19 Cinética de consolidación de los materiales	98
Figura 20 Porosidad en función de la fuerza de compresión de los diferentes excipientes	99
Figura 21 Compresibilidad de las formulaciones.....	101
Figura 22 Análisis de la compresibilidad empleando la ecuación de Heckel.....	103
Figura 23 Presión de rendimiento en función de la concentración de acetaminofén	105
Figura 24 Análisis empleando la ecuación de Gurnham	107
Figura 25 Parámetro C en función de la concentración de acetaminofén	108
Figura 26 Tensión a la fractura en función de la porosidad.....	110
Figura 27 Compactabilidad de los excipientes.....	111
Figura 28 Constantes de vinculación	111
Figura 29 Tensión a la fractura a porosidad cero	112
Figura 30 Tensión a la fractura en función de la fuerza de compresión	113
Figura 31 Índice de tableteabilidad.....	114

Figura 32 Fotografías de los comprimidos después de la prueba de desintegración..... 116

Figura 33 Desintegración de los comprimidos elaborados con prensa hidráulica Carver® 117

Figura 34 Friabilidad de los comprimidos formulación F5 a 349.6548 MPa 119

Figura 35 Friabilidad de los comprimidos elaborados con prensa hidráulica Carver® 120

Figura 36 Friabilidad de los comprimidos elaborados con tableteadora excéntrica Korsch® ... 121

Índice de tablas.

Tabla 1 Composiciones porcentuales de las formulaciones.....	86
Tabla 2 Valores de densidad verdadera de los materiales.....	88
Tabla 3 Dimensiones, compresibilidad y flujo del Polvo.....	91
Tabla 4 Dimensiones y masa de los comprimidos elaborados con Avicel® SMCC90.....	141
Tabla 5 Dimensiones y masa de los comprimidos elaborados con Prosolv® SMCC90.....	142
Tabla 6 Dimensiones y masa de los comprimidos elaborados con Avicel® PH102.....	143
Tabla 7 Dimensiones y masa de los comprimidos elaborados con la mezcla física Avicel® PH102/Aerosil® 200.....	144
Tabla 8 Friabilidad de los comprimidos elaborados con Avicel® SMCC90.....	145
Tabla 9 Friabilidad de los comprimidos elaborados con Prosolv® SMCC90.....	145
Tabla 10 Friabilidad de los comprimidos elaborados con Avicel® PH102.....	145
Tabla 11 Friabilidad de los comprimidos elaborados con la mezcla física Avicel® PH102/Aerosil® 200.....	145
Tabla 12 Dimensiones y masa de los comprimidos elaborados con Avicel® SMCC90.....	146
Tabla 13 Dimensiones y masa de los comprimidos elaborados con Avicel® SMCC90 y acetaminofén al 10%.....	147
Tabla 14 Dimensiones y masa de los comprimidos elaborados con Avicel® SMCC90 y acetaminofén al 25%.....	148
Tabla 15 Dimensiones y masa de los comprimidos elaborados con Avicel® SMCC90 y acetaminofén al 40%.....	149
Tabla 16 Dimensiones y masa de los comprimidos elaborados con Prosolv® SMCC90.....	150
Tabla 17 Dimensiones y masa de los comprimidos elaborados con Prosolv® SMCC90 y acetaminofén al 10%.....	151
Tabla 18 Dimensiones y masa de los comprimidos elaborados con Prosolv® SMCC90 y acetaminofén al 25%.....	152
Tabla 19 Dimensiones y masa de los comprimidos elaborados con Prosolv® SMCC90 y acetaminofén al 40%.....	153
Tabla 20 Dimensiones y masa de los comprimidos elaborados con Avicel® PH102.....	154
Tabla 21 Dimensiones y masa de los comprimidos elaborados con Avicel® PH102 y acetaminofén al 10%.....	155

Tabla 22 Dimensiones y masa de los comprimidos elaborados con Avicel® PH102 y acetaminofén al 25%.	156
Tabla 23 Dimensiones y masa de los comprimidos elaborados con Avicel® PH102 y acetaminofén al 40%.	157
Tabla 24 Dimensiones y masa de los comprimidos elaborados con la mezcla física Avicel® PH102/Aerosil® 200.	158
Tabla 25 Dimensiones y masa de los comprimidos elaborados con la mezcla física Avicel® PH102/Aerosil® 200 y acetaminofén al 10%.	159
Tabla 26 Dimensiones y masa de los comprimidos elaborados con la mezcla física Avicel® PH102/Aerosil® 200 y acetaminofén al 25%.	160
Tabla 27 Dimensiones y masa de los comprimidos elaborados con la mezcla física Avicel® PH102/Aerosil® 200 y acetaminofén al 40%.	161
Tabla 28 Compactabilidad comprimidos elaborados con tableteadora excéntrica Korsch®.....	162
Tabla 29 Compresibilidad de comprimidos elaborados a base de Avicel® SMCC90 con prensa hidráulica Carver®.....	163
Tabla 30 Compresibilidad de comprimidos elaborados a base de Prosolv® SMCC90 con prensa hidráulica Carver®.....	164
Tabla 31 Compresibilidad de comprimidos elaborados a base de Avicel® PH102 con prensa hidráulica Carver®.....	165
Tabla 32 Compresibilidad de comprimidos elaborados a base de la mezcla física Avicel® PH102/Aerosil® 200 con prensa hidráulica Carver®.....	166
Tabla 33 Tableteabilidad de comprimidos elaborados a base de la Avicel® SMCC90 con prensa hidráulica Carver®.....	167
Tabla 34 Tableteabilidad de comprimidos elaborados a base de la Prosolv® SMCC90 con prensa hidráulica Carver®.....	167
Tabla 35 Tableteabilidad de comprimidos elaborados a base de la mezcla física Avicel® PH102/Aerosil® 200 con prensa hidráulica Carver®.....	167
Tabla 36 Tableteabilidad de comprimidos elaborados a base de la mezcla física Avicel® PH102/Aerosil® 200 con prensa hidráulica Carver®.....	168
Tabla 37 Friabilidad de comprimidos elaborados a base de Avicel® SMCC90 con prensa hidráulica Carver®.....	168
Tabla 38 Friabilidad de comprimidos elaborados a base de Prosolv® SMCC90 con prensa hidráulica Carver®.....	169

Tabla 39 Friabilidad de comprimidos elaborados a base de Avicel® PH102 con prensa hidráulica Carver®.....	169
Tabla 40 Friabilidad de comprimidos elaborados a base de la mezcla física Avicel® PH102/Aerosil® 200 con prensa hidráulica Carver®.....	170
Tabla 41 Tiempo de desintegración de los comprimidos elaborados con prensa hidráulica Carver®.....	171
Tabla 42 Características de los materiales en bulto y comportamiento reológico.	172
Tabla 43 Análisis de varianza de una vía de la velocidad de flujo.	172
Tabla 44 Análisis de varianza de una vía del ángulo de reposo.	173
Tabla 45 Análisis de varianza de una vía de la densidad aparente.	173
Tabla 46 Análisis de varianza de una vía de la densidad consolidada.	173
Tabla 47 Análisis de varianza de una vía del índice de Carr.....	174
Tabla 48 Análisis de varianza de una vía del índice de Hausner.	174

Lista de abreviaturas.

API	Active Pharmaceutical Ingredient (Ingrediente Activo Farmacéutico)	pa	Densidad aparente
FRC	Functionality Related Characteristic (Características de Funcionalidad Relacionadas)	pc	Densidad consolidada
FDA	Food Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos)	IC	Índice de Carr
ICH	International Council of Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (Consejo Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos de uso Humano)	le	Porosidad Interparticular
IPEC	International Pharmaceutical Excipients Council (Consejo Internacional de Excipientes Farmacéuticos)	P	Fuerza de comprensión
QbD	Quality by Design (Calidad desde el Diseño)	MPa	Megapascal
QbD	Quality by Design (Calidad desde el Diseño)	K	Constante de Heckel
QTTP	Quality Target Product Profile (Perfil Objetivo de Calidad del Producto)	C	Constante de la ecuación de Gurnham
CQA	Critical Quality Attribute (Atributo Crítico de Calidad)	σ	Tensión a la fractura
CMA	Critical Material Attribute (Atributo Crítico del Material)	IH	Índice de Hausner
CPP	Critical Process Parameter (Parámetro Crítico del Proceso)	Py	Presión de Rendimiento
ε	Porosidad	K _b	Constante de Vinculación.

I Introducción.

En el 2014, The International Pharmaceutical Excipients Council se refirió a los excipientes farmacéuticos como "sustancias distintas al API (Active Pharmaceutical Ingredient que traducido al español sería: Ingrediente Activo Farmacéutico) las cuales su seguridad ya ha sido evaluada adecuadamente y son incluidas intencionalmente en un sistema de liberación de fármacos" (p. 12).

Esta inclusión es indispensable, ya que, aunque se consideran farmacológicamente inactivos, su presencia brinda funcionalidad a la formulación. Viscasillas (2008) y Moreton (2006) como se cita en Villafuerte (2011), definen la funcionalidad como "la propiedad deseable de un excipiente para ayudar a la fabricación, y que mejora las condiciones de manufactura, la calidad o el desempeño del medicamento" (p. 23).

La Farmacopea Europea (2010) se refiere al concepto de *Functionality Related Characteristics* (Propiedades de Funcionalidad Relacionadas o Características de Funcionalidad Relacionadas, traducido desde su idioma nativo) como características físicas y químicas de los excipientes las cuales son controlables y muestran un impacto en su funcionalidad. En algunos casos, la funcionalidad está sujeta al contenido de subproductos o aditivos extras empleados para mejorarla, además, depende de las complejas interacciones entre los constituyentes de la formulación y el estrés relacionado a el proceso. Por lo tanto, la funcionalidad será evaluada solamente en el contexto de una formulación y un proceso de fabricación en particular. (p. 661)

La constante mejora en la funcionalidad de los excipientes para productos farmacéuticos orales, está justificada por el registro histórico, donde, la mayoría de los medicamentos han sido administrados de esta manera, específicamente como comprimidos, y esto no ha cambiado. Los reportes de la Food Drug Administration (FDA) dicen que el 37.5%, 26.4% y 30% de los

medicamentos aprobados en 2019, 2020 y 2021 respectivamente, corresponden a comprimidos (FDA's Center for Drug Evaluation and Research, 2020, p. 40; FDA's CDER, 2021, p. 40; FDA's CDER, 2021).

En este trabajo, se evaluaron las *Características de Funcionalidad Relacionadas* de Avicel® SMCC90 excipiente coprocesado compuesto a base de celulosa microcristalina con dióxido de silicio coloidal, el cual se presenta como una solución a problemas de flujo, diseñado principalmente para formulaciones de compresión directa.

Al mismo tiempo, compararemos su desempeño contra otros excipientes como el Prosolv® SMCC90 que también es un coprocesado de celulosa microcristalina con dióxido de silicio coloidal, Avicel® PH102 que corresponde a celulosa microcristalina y una mezcla física de Avicel® PH102 y Aerosil® 200, este último corresponde a dióxido de silicio coloidal.

II Marco teórico.

1 Comprimidos como forma farmacéutica.

Podemos definir a los comprimidos como sólidos compuestos por uno o varios principios activos rodeados estratégicamente por ciertos excipientes, previamente mezclados, que se obtienen mediante una compresión, moldeo o impresión, los cuales poseen una resistencia mecánica, forma y dimensiones específicas.

La preferencia de los comprimidos radica principalmente en los bajos costos de producción comparados al resto de las formas farmacéuticas, y, además, presentan menos riesgos al momento de su manufactura. Permiten una manipulación en su apariencia física, su sabor, incluso su liberación, convirtiéndolos en productos perfectos para la administración de muchos fármacos, y a todo esto le podemos sumar la amplia aceptación de los pacientes conscientes, de acuerdo a la obra de Jones (2008) mencionamos las siguientes ventajas y desventajas de estas formas de dosificación.

1.1 Ventajas de los comprimidos.

Manipulación en sus propiedades organolépticas para una mayor aceptación en los pacientes: los componentes de la formulación nos permiten otorgarle agradables propiedades, como un color llamativo acorde a un sabor dado, incluso un sabor dulce en el caso de comprimidos orodispersables o sublinguales.

Ofrecen la mayor estabilidad fisicoquímica y biológica: al presentar una energía de activación demasiado baja, su tiempo de vida media es bastante elevado, además, existen agentes preservativos que los dotan de la capacidad de resistir ataques microbiológicos.

Amplia clasificación de comprimidos: misma que se relaciona con el tiempo de liberación del fármaco y la zona donde se requiera la liberación y absorción del mismo.

Pueden contener uno o más principios activos: comprobando que ninguno de ellos provocará algún desequilibrio en la formulación.

1.2 Desventajas de los comprimidos.

Proceso de manufactura: dependiendo las propiedades físicas y químicas, muchas veces, el proceso seleccionado presenta varias etapas, en las cuales, se pierde mucho producto.

Administración: es muy complicada o imposible en pacientes inconscientes o en niños. (p. 209)

Efecto del primer paso hepático: mismo que retarda la aparición del efecto terapéutico.

1.3 Clasificación de comprimidos.

Modificando la clasificación descrita por Jones (2008) entre ellos podemos enlistar los siguientes tipos de comprimidos:

Comprimidos de desintegración oral: son comprimidos que después de su ingesta presentan una desintegración relativamente rápida en el tracto gastrointestinal y por lo tanto una liberación rápida del fármaco. Representan una gran proporción de los comprimidos empleados clínicamente.

Comprimido bucal: comprimido que será retenido dentro de la cavidad bucal, entre la encía y la mejilla, y lentamente se disolverá, la absorción será a través de la mucosa oral y produciendo un efecto sistémico.

Comprimido sublingual: aquel que se colocan debajo de la lengua para su eventual desintegración, disolución y absorción, misma que será bastante rápida, logrando así llegar a la circulación sistémica de forma rápida.

Comprimido masticable: este es masticado en la cavidad bucal para su posterior deglución. Su uso está relacionado a niños o adultos con dificultad para deglutir comprimidos convencionales o para la formulación de antiácidos.

Comprimido vaginal: es un comprimido de forma ovoide que son insertados dentro de la vagina con ayuda de un aplicador especial después de la inserción y la retención, se disolverá lentamente, por lo tanto, se lleva lugar la liberación del fármaco el cual tendrá una acción local y sistémica.

Comprimidos efervescentes: son añadidos a soluciones acuosas donde rápidamente formarán una solución o una suspensión del fármaco, su desintegración será provocada por la interacción entre un ácido orgánico y bicarbonato de sodio en presencia de agua, por lo tanto, la subsecuente producción de dióxido de carbono promoverá la desintegración del comprimido. El paciente consumirá la suspensión o solución formada, la cual, se absorberá con mayor velocidad que un comprimido convencional, siendo su principal ventaja, sin embargo, el empaquetamiento tiene que aislarlo de toda la humedad del ambiente, para evitar su interacción con los componentes de la formulación. (p. 204)

Comprimido dispersable: puede ser recubiertos o no, el comprimido se dispersa en agua antes de ser administrado (Helin-Tanninen y Pinto, 2015 p. 68).

Comprimidos orodispersables: estos fueron diseñados para desintegrar en segundos (Helin-Tanninen y Pinto, 2015, p. 68) se colocan en la boca y el fármaco se libera rápidamente produciendo una suspensión fina o una solución fina con la propia saliva, absorbiéndose así desde la vía pre gástrica; cavidad bucal, faringe, y esófago (Seager, 1998).

Comprimidos de liberación modificada: como su nombre lo indica, con estos se puede manipular la liberación del fármaco, dependiendo los requerimientos terapéuticos y la zona de liberación y absorción.

Comprimidos de liberación prolongada: debido a la composición de los componentes de la formulación, estos no desintegran, por lo tanto, la liberación y absorción son modificados. Las características fisicoquímicas de los excipientes que componen la matriz ayudaran al formulador la capacidad de controlar una lenta liberación del fármaco.

Comprimidos de liberación retardada: aquellos que, mediante un recubrimiento entérico o una serie de capas retardarán estratégicamente el contacto entre el fármaco y el medio gástrico, por consecuencia, la liberación no será inmediata. El núcleo de estos comprimidos podría ser un comprimido de liberación prolongada, lo cual, retrasa aún más la liberación del fármaco.

2 Elementos estratégicos en el desarrollo farmacéutico de comprimidos.

Para el desarrollo farmacéutico, no solamente de comprimidos, sino de todas las formas farmacéuticas en general, sean medicamentos genéricos o innovadores, es imperativo el dominio de conocimientos multidisciplinarios relativos al producto y la influencia que ejercen durante todo el ciclo de vida.

Por lo tanto, es necesario contar con la información tanto de: los aspectos técnicos y científicos que vinculan las Propiedades de Funcionalidad Relacionadas de todos los materiales que constituirán al medicamento con los procesos a los cuales serán sometidos para llegar a este, los aspectos regulatorios que participan desde la concepción de un medicamento y la noción de todas las herramientas y enfoques de calidad que actualmente predominan en la industria farmacéutica global.

2.1 Calidad por Diseño.

The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use ([ICH], 2009) trató en su guía Q8 (R2) que aborda el tema de Desarrollo Farmacéutico, un enfoque que enuncia una serie de conceptos y herramientas que contribuyen a la producción de medicamentos de calidad, este anexo, titulado: Calidad por Diseño o Calidad desde el Diseño (Quality by Design o QbD por sus siglas en Inglés), no es de carácter obligatorio y sin embargo, su implementación facilita la producción de medicamentos que cumplan los estándares impuestos en cada país, y por supuesto, promoverá productos; eficaces, seguros y de calidad para el paciente.

Calidad por Diseño es un enfoque científico basado en la generación de conocimiento del producto mediante la gestión de riesgos, el cual es definido como "un enfoque sistemático para el desarrollo, que comienza con objetivos predefinidos y enfatiza en la comprensión del producto,

el proceso y el control del proceso, basado en evidencias científicas y gestión de riesgo de calidad" (ICH, 2009, p. 16) el cual seguirá generando conocimiento a lo largo del tiempo de vida del producto.

2.1.1 Elementos del enfoque Calidad por Diseño.

En esta guía, Q8 (R2) (ICH, 2009) se enlistan y describen los elementos con los que se debe contar e identificar en la implementación del QbD en el desarrollo farmacéutico, algunos autores delimitan y modifican estos conceptos para llegar a un mejor entendimiento.

2.1.1.1 Perfil de Calidad Objetivo del Producto.

Quality Target Product Profile (QTPP) como es conocido en inglés, siendo este su idioma de origen y predominio mundial, es "un resumen prospectivo de las características de calidad de un medicamento que idealmente se lograrán para garantizar la calidad deseada, teniendo en cuenta la seguridad y eficacia del medicamento" (ICH, 2009, p. 16).

Este concepto puntualiza toda aquella característica que describa al medicamento en cuestión, como: vía de administración, forma farmacéutica, dosis, farmacocinética, y estabilidad en el empaque, considerando todas las interferencias que este pudiese tener desde la elaboración de las materias primas hasta la evaluación de cada una de las características planteadas, siendo este la definición concreta del producto y los objetivos de calidad que se buscan satisfacer en su diseño.

2.1.1.2 Atributos Críticos de Calidad.

Los *Critical Quality Attributes* (CQAs) son definidos como: "las propiedades físicas, químicas, biológicas o microbiológicas que deben estar dentro de un rango establecido para garantizar la calidad del producto" (ICH, 2009, p. 11) sin embargo, en esta definición se engloba tanto a

principio activo, excipientes, productos Intermedios (materiales en proceso) como al medicamento en cuestión.

Autores como Yu (2014) ha mencionado a los CQAs como propiedades de los materiales de salida de un proceso, abarcando a los productos intermedios y al medicamento en cuestión, pero él, menciona otra parte indispensable y ampliamente mencionada del QbD: *los Atributos Críticos de los Materiales*.

2.1.1.3 Atributos Críticos de los Materiales.

Llamados en inglés *Critical Material Attributes* (CMAs) se definen como las propiedades o características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas de un material de entrada que deben estar dentro de un rango o límite apropiados para garantizar la calidad deseada de esa sustancia farmacológica, excipiente o material en proceso, considerándose diferente a los CQAs, sin embargo, dependiendo el tipo de proceso, un CMA puede convertirse en un CQA. (Yu, 2014, p. 773)

Refiriéndose concretamente a los comprimidos, ejemplos de estos CMAs son; tamaño de partícula, forma de partícula, humedad, y solubilidad, por mencionar algunos. Por lo tanto, determinación de las FRCs de un excipiente aporta importantes elementos sobre la comprensión de los CMAs, dejando ver así, la relación entre estos dos conceptos.

2.1.1.4 Parámetros Críticos del Proceso.

Los *Critical Procces Parameters* (CPPs) son parámetros operativos de entrada o variables de estado del proceso de un paso del proceso u operación unitaria que su variabilidad tiene un impacto en un CQA y por lo tanto debe monitorearse o manipularse para garantizar que el proceso llegue a un producto de calidad con CQAs acordes al QTPP planteado. (ICH, 2009)

Estos CPPs dependerán completamente de las FRCs de los materiales de entrada, por lo tanto, la funcionalidad solo puede ser evaluada en el contexto de una formulación con los CMAs propios de sus componentes y el proceso con un rango de CPPs en concreto al que será sometida.

Un atributo de vital importancia en cualquier proceso que se lleve a cabo es la robustez, que la podemos concebir como la capacidad de cualquier proceso de tolerar variaciones tanto intencionales como no, y esta nos llevará a obtener un producto que cumpla con las especificaciones establecidas. (ICH, 2009)

2.1.1.5 Espacio de Diseño.

La guía lo define como la combinación multidimensional y la interacción de las variables de entrada del proceso (siendo CMAs) y los parámetros del proceso (siendo los CPPs) que han demostrado proporcionar productos de calidad. Aquí se llega a una comprensión más cercana a la realidad de las complejas interacciones que existen entre las FRCs de los excipientes que componen a la formulación y los CPPs, estableciendo así, los rangos de operación del proceso.

Trabajar dentro del Espacio de Diseño no se considera un cambio, sin embargo, hacerlo si lo es, el Espacio de Diseño es un elemento sumamente importante del ciclo de manufactura de un producto, ya que de él depende la flexibilidad con la que se produzca un medicamento que cumpla las medidas impuestas por cada país. (ICH, 2009, p. 16)

2.1.1.6 Control estratégico.

Es un conjunto planificado de controles, derivados del producto y comprensión del proceso que garantiza su rendimiento y la calidad del producto. Los controles deben incluir, y cuando sea necesario; justificar los parámetros y atributos relacionados con la sustancia farmacológica, los materiales y componentes del producto farmacéutico, condiciones de operación de instalaciones

y equipos, controles en proceso, especificaciones del producto terminado, y los métodos asociados y la frecuencia de monitoreo y control. (ICH, 2009, p. 16)

Los controles deben basarse en el producto, formulación y comprensión del proceso y debe incluir, como mínimo, los CPPs y CMAs.

2.1.1.7 Gestión del ciclo de vida del producto y su mejora continua.

A lo largo del ciclo de vida del producto, que va desde su introducción en el mercado, hasta su discontinuación, las empresas tienen oportunidades para probar innovadores enfoques en ellos buscando su mejora. (ICH, 2009)

2.1.2 Herramientas de Calidad por Diseño.

La implementación correcta de este enfoque en el desarrollo de un medicamento, debe ser apoyado por una serie de herramientas que brinden evidencias científicas y datos estadísticos que justifiquen la elección de los procesos, las condiciones, y las FRCs de los materiales que se emplearán.

2.1.2.1 Conocimiento previo.

Yu et al. (2014) incluye este término, el cual menciona que es ampliamente usado en seminarios, talleres y presentaciones. El conocimiento puede definirse como la familiaridad con alguien o algo, que incluye información, hechos, descripciones y/o habilidades adquiridas a través de la experiencia o educación. La frase "conocimiento previo" está asociada a la propiedad y confidencialidad del conocimiento en cuestión, es decir, los datos que no están disponibles para el público, por lo tanto, se refiere a los conocimientos que solo se obtendrán a través de la experiencia y no de la educación. Y para efecto del QbD, este conocimiento se refiere a la experiencia previa que no está en la literatura pública, y es todo aquello que deriva de las

experiencias, comprensiones y conocimientos adquiridos en estudios previos por cada empresa.
(p. 781)

2.1.2.2 Valoración del riesgo.

Esta sección está vinculada con la guía Q9 de la ICH (2005), que aborda la gestión del riesgo, y esta no es más que la implementación de una cultura de previsión y análisis que tiene como soporte el conocimiento y la experiencia adquirida por la propia empresa en sus productos y procesos, y, en resumen, requiere la identificación de los riesgos, su análisis y el diseño de estrategias para evitarlos o mitigarlos. (García et al., 2015, p. 70)

La guía Q8 (R2) de la ICH enuncia que la valoración de riesgos es "un valioso proceso basado en la ciencia que se utiliza en la gestión de riesgos de calidad que puede ayudar a identificar qué atributos de materiales y parámetros de proceso tienen potencialmente efecto en los CQAs del producto" (2009, p. 11). Esto ayuda a priorizar qué estudios deben realizarse. Los resultados determinarán qué variables son críticas y cuáles no, lo que facilita el establecimiento de una estrategia de control. El resultado de la valoración de riesgos es identificar las variables que serán investigadas experimentalmente. (Yu et al., 2014, p. 781)

En la guía Q9 (ICH, 2005) menciona que la valoración comienza con una descripción del problema, y, el análisis y evaluación del riesgo asociado con la exposición al problema. Una valoración del riesgo de calidad comienza con una descripción del problema o una pregunta de riesgo bien definida. Cuando el riesgo en cuestión está bien definido, una herramienta de gestión de riesgos adecuada y los tipos de información necesarios para abordar la pregunta de riesgo serán más fácilmente identificables. Como ayuda para definir claramente el (los) riesgo (s) para los efectos de la valoración de riesgos, a menudo resultan útiles tres preguntas fundamentales:

1. ¿Qué podría salir mal?
2. ¿Cuál es la probabilidad de que salga mal?

3. ¿Cuáles son las consecuencias? (p.3)

2.1.2.2.1 *Identificación de riesgos.*

Es el uso sistemático de la información para identificar los problemas referidos al riesgo en cuestión o a la descripción del problema, esta información incluye datos históricos, análisis teóricos, opiniones informadas de las partes involucradas. La identificación del riesgo aborda la pregunta ¿qué podría salir mal? incluyendo la identificación de sus posibles consecuencias.

2.1.2.2.2 *Análisis de riesgos.*

Es la estimación del riesgo asociado con la identificación de los problemas. Este es un proceso cualitativo o cuantitativo que vincula la probabilidad de ocurrencia y severidad de los daños. En algunas herramientas de gestión de riesgos, la capacidad para detectar los daños (detectabilidad) también influye en la estimación del riesgo.

2.1.2.2.3 *Evaluación de riesgos.*

Compara el riesgo identificado y analizado con un criterio de riesgo dado. Las evaluaciones de riesgo consideran la solidez de la evidencia para las tres preguntas fundamentales.

2.1.2.2.4 *Metodologías de gestión de riesgo.*

La gestión de riesgos de calidad está respaldada por un enfoque científico y práctico para la toma de decisiones. Proporciona métodos documentados, transparentes y reproducibles para lograr pasos del proceso de gestión de riesgos de calidad basados en el conocimiento actual sobre la evaluación de la probabilidad, la gravedad y en ocasiones, la detectabilidad del riesgo.

El riesgo es valorado y gestionado por una variedad de formas informales (empíricas o procedimientos internos) basadas en la compilación de observaciones, tendencias y otra

información, además, el riesgo puede ser evaluado y gestionado usando reconocidas herramientas de gestión del riesgo y procedimientos internos. (p. 4)

La guía ICH Q9 (2005, p. 4) proporciona una lista de herramientas para la valoración del riesgo:

- Métodos básicos de facilitación de la gestión de riesgos. (diagramas de flujo, hojas de verificación, etc.)
- Herramientas estadísticas de apoyo.
- Clasificación y filtración de riesgos.
- Análisis de efectos de modo de falla. (FMEA: Failure Mode Effects Analysis)
- Análisis de modo, efectos y criticidad de falla. (FMECA: Failure Mode, Effects and Criticality Analysis)
- Análisis de árbol de fallas. (FTA: Fault Tree Analysis)
- Análisis de peligros y puntos críticos de control. (HACCP: Hazard Analysis and Critical Control Points)
- Análisis de operabilidad de peligros. (HAZOP: Hazard Operability Analysis)
- Análisis preliminar de peligros. (PHA: Preliminary Hazard Analysis)

2.1.2.3 Diseño de Experimentos.

En el trabajo de Yu et al. (2014) se dicta que la comprensión del producto y el proceso es un elemento clave de QbD. Para lograr estos objetivos, además de los modelos mecanicistas, se emplea el Diseño de Experimentos (Design of Experiments o sus siglas DoE) el cual es una serie de pruebas estructuradas en las cuales se realizan cambios planificados de las variables de entrada, y los efectos de estos cambios se evalúan en una salida predefinida. Por lo tanto, es una excelente herramienta que revela relaciones entre factores de entrada (CMAs y CPPs) y respuestas de salida (CQAs y QTPP) y permite manipular sistemáticamente los factores de acuerdo con un diseño especificado previamente.

La ventaja del DoE sobre el enfoque tradicional univariado de los estudios de desarrollo; es la capacidad para descubrir adecuadamente cómo los factores afectan conjuntamente la producción de respuestas. DoE también nos permite cuantificar los términos de interacción de las variables y es importante como una forma formal de maximizar la información obtenida mientras se minimizan los recursos requeridos. (p. 781)

El resultado del DoE depende del objetivo de análisis y para lograrlo, este método asume un modelo subyacente para describir la relación entre las variables entradas y las características de salida. En general, los objetivos de detección se asocian con modelos menos complejos (principales efectos más interacciones) y con menos factores, por lo tanto, se requiere menos esfuerzo experimental para estimar los parámetros del modelo, ya que solo se prueban dos niveles para los factores. (Santos et al., 2018; Montgomery, 2017; Anderson et al., s. f.)

Por otro lado, los objetivos de optimización pueden requerir el uso de modelos cuadráticos, con más factores y la necesidad de utilizar más experimentos para estimarlos (Eriksson, 2008), lo que se ve agravado por el requisito de utilizar al menos tres niveles para estimar efectos cuadráticos. El DoE puede ayudar a identificar óptimas condiciones, CMAs, CPPs que construirán Espacio de Diseño.

Cuando se aplica el DoE a una formulación de comprimidos, entre las variables de entrada podría estar el tamaño de partícula de materia prima o excipientes y tiempo de mezclado, mientras que las variables de salida serían la uniformidad de mezcla, tamaño de partícula o distribución del tamaño de partícula de los gránulos, ensayo de comprimidos, contenido uniformidad o liberación de fármaco. (Yu et al., 2014, p. 781)

2.1.2.4 Análisis de datos multivariados.

Llamada en inglés como *Multivariate Data Analysis* (MVDA) es para Gengenya et. al. (2020) la aplicación de técnicas estadísticas para analizar los datos que se generan a partir de más de una

variable. Gran parte de la literatura publicada destaca la utilidad del DoE asociado con regresión de mínimos cuadrados ordinarios (*Ordinary Least Squares* abreviada por sus siglas OLS) (Draper et al., 1998; Reis et al., 2004). También podemos mencionar otras técnicas como; análisis de componentes principales (*Principal Component Analysis* conocido por sus siglas PCA), mínimos cuadrados parciales (*Partial Least Squares* conocido por sus siglas PLS), PLS multibloque (*Multiblock PLS* conocido como MPLS), PLS ortogonal (*Orthogonal PLS* conocido como OPLS) y PLS ortogonal bidireccional (*Two way Orthogonal PLS* abreviado como O2PLS), que a pesar de sus ventajas como herramientas complementarias para métodos de DoE, estas técnicas aún no se aplican ampliamente en desarrollo de medicamentos y procesos (Huang et al., 2009).

Según el propósito específico de un estudio, el MVDA, se puede aplicar de varias maneras. En el trabajo de Grenceia et al., (2020), los usos reportados se resumieron en dos categorías principales: (a) uso combinado de DoE y MVDA en el desarrollo de nuevos productos y procesos, y en la optimización de productos heredados; (b) MVDA aplicado a bases de datos históricas de lotes de materiales y lotes industriales de productos farmacéuticos. (p. 30)

2.1.2.5 Herramientas PAT.

Proces Analytical Technology (PAT), está definido en la guía Q8 (R2) como "un sistema para diseñar, analizar y controlar la fabricación a través de mediciones oportunas (durante el procesamiento) de los CQAs y rendimiento de los materiales y procesos en bruto y en proceso con el objetivo de garantizar la calidad del producto final". (ICH, 2009, p. 7) y también refiere el uso de estas para asegurar de que el proceso se mantenga dentro de un espacio de diseño establecido. PAT proporciona un seguimiento continuo de los CPPs, CMAs y CQA para tomar decisiones.

Yu et al. (2014) dice que las pruebas en proceso, CMAs o CQAs también se pueden medir en línea o fuera de línea con PAT. Ambas aplicaciones de PAT son más efectivas para detectar

fallas que las pruebas de productos finales por sí solas. En un proceso más robusto, PAT puede permitir el control activo de CMAs y CPPs, y un oportuno ajuste de los parámetros de funcionamiento si una variación en el medio ambiente o materiales de entrada que impactarían adversamente en la calidad del medicamento. (p. 782)

La aplicación de PAT involucra cuatro componentes clave como sigue (Yu et al., 2004):

- Adquisición y análisis de datos multivariados.
- Herramientas de química analítica de procesos.
- Seguimiento y control de procesos.
- Optimización y conocimiento continuos de procesos administración.

La adquisición y el análisis de datos multivariados requieren construcción comprensión científica sobre un proceso e identificación CMAs y CPPs que afectan la calidad del producto e integrando este conocimiento al control de procesos.

Las herramientas de química analítica de procesos proporcionan datos en tiempo real e *in situ* sobre el estado del proceso. El análisis de datos multivariados toma la información sin procesar de las herramientas PAT y la conecta a los CQAs. Según el resultado del análisis de datos, los controles de proceso ajustan las variables críticas para asegurar que los CQA sean condensados. La información recopilada sobre el proceso proporciona una base para una mayor optimización del proceso. (Yu et al., 2014, p.782)

2.1.3 Extensión del enfoque Calidad por Diseño hacia el Desarrollo Analítico.

También llamada Calidad Analítica por Diseño, forma parte de la extensión del enfoque QbD hacia el área de la Química Analítica, y por lo tanto se puede definir como "un enfoque sistemático para el desarrollo que comienza con objetivos predefinidos y enfatiza la comprensión del método analítico y su control, basado en ciencia sólida y gestión de riesgos de calidad" (Deidda et al.,

2018, p. 111). De hecho, los métodos analíticos deben lograr su propósito previsto, además, los métodos de control de calidad para el análisis de API, excipientes y medicamentos se consideran como una parte integral del concepto QbD, ya que tienen como objetivo garantizar la calidad del producto y, en consecuencia, la seguridad del paciente. (Orlandini, 2013)

2.2 Preformulación.

Es la etapa de desarrollo donde se evalúan las propiedades fisicoquímicas del fármaco mediante una serie de estudios adecuados, lo cual facilita la determinación de la formulación idónea para un medicamento y su proceso de manufactura, confiriéndole, además, un desempeño terapéutico óptimo. Por lo tanto, el principal objetivo de la preformulación, es desarrollar medicamentos seguros y eficaces (Kulkarni et al., 2015) el termino preformulación, comprende las aplicaciones de los principios biofarmacéuticos a las propiedades fisicoquímicas del fármaco (Vilegave et al., 2013).

Desde las primeras etapas del desarrollo de nuevos fármacos, los químicos sintéticos y especialistas de otras disciplinas, recopilan datos para ayudar a conocer los aspectos importantes del fármaco antes de comenzar con los estudios de preformulación, dichos datos incluyen: información sobre la potencia del fármaco, la estabilidad, las vías de administración, la biodisponibilidad y las propiedades farmacocinéticas. (Chaurasia, 2016)

La noción de los estudios de preformulación se puede aplicar tanto a nuevos fármacos como al desarrollo de medicamentos genéricos, para este último caso, la mayor parte de la información vital relacionada con el fármaco y sus excipientes ya está disponible (Pifferi et al., 1999; Bandopahyay et al., 2018), Para el caso de los sólidos, describiremos algunos de los siguientes puntos que son tomados en cuenta en la preformulación.

2.2.1 *Propiedades químicas del fármaco.*

2.2.1.1 Coeficiente de partición.

Es definido como la relación de la concentración de fármaco no ionizado entre dos fases en equilibrio:

$$P = \frac{[A]_o}{[A]_w}$$

El logaritmo base 10 es usado a menudo para referirse a este ($\log_{10}P$). Para fármacos ionizables donde las especies ionizadas no se reparten en la fase orgánica, el coeficiente de reparto aparente, D , se puede calcular a partir de lo siguiente:

$$\text{Ácidos} \quad \log_{10}D = \log_{10}P - \log_{10} (1+10^{(pH - pK_a)})$$

$$\text{Bases} \quad \log_{10}D = \log_{10}P - \log_{10} (1+10^{(pK_a - pH)})$$

El coeficiente de partición octanol – agua ($\log_{10}P_{ow}$) es ampliamente empleado en la medición de una lipofilidad relativa del fármaco. El sistema octanol – agua fue seleccionado debido a la flexibilidad del octanol, ya que contiene una cabeza polar y una cola no polar que se asemeja a los componentes de la membrana biológica. Se especifica por Lipinski et al. (2001) que el coeficiente de partición no debe ser mayor a 5.

2.2.1.2 Permeabilidad.

Estos son los cuatro mecanismos esenciales por los cuales una molécula puede cruzar la membrana intestinal para ser absorbido: difusión pasiva, transporte mediado por acarreadores, endocitosis, transporte para celular. La permeabilidad determina la capacidad de una molécula para penetrar la membrana biológica, por un proceso de difusión pasiva, lo cual es ampliamente

dependiente de tres parámetros fisicoquímicos; lipofilicidad, polaridad y tamaño molecular (Camenisch et al., 1998; Van de Waterbeemd et al., 1996):

- Lipofilicidad está relacionada con el coeficiente de partición.
- Polaridad: compuestos polares con un excesivo número de donadores de enlaces donadores de hidrógenos o aceptores forman fuertes enlaces con el agua, lo cual puede ser relacionado a una baja permeabilidad.
- Tamaño: compuestos con un gran peso molecular (mayor a 500 Daltons) también presenta una pobre permeabilidad.

Basado en esto, Lipinski et, al. propusieron (1997) la regla de 5, para presentar buena permeabilidad, los candidatos a fármacos no deben de exceder más de dos de los siguientes límites:

- Más de 5 donadores de Hidrógeno.
- Más de 10 aceptores de Hidrógeno.
- Peso molecular mayor a 500 Da.
- LogP mayor a 5.

2.2.1.3 Solubilidad acuosa.

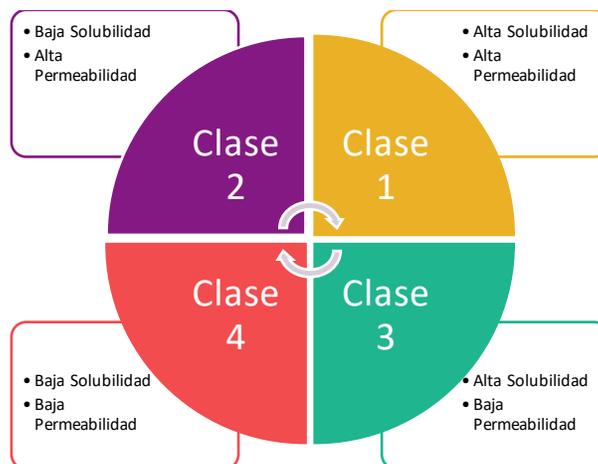
Esta es definida como la concentración en la cual la fase en solución se encuentra en equilibrio con una fase sólida a una temperatura y presión determinadas. Esta se encuentra influenciada por el grado de cristalinidad del sólido, sus formas polimórficas, su pureza y su grado de ionización, es sumamente importante en la absorción del fármaco administrado por vía oral, y el conocimiento del comportamiento en disolución el fármaco será de gran relevancia en la elección de los excipientes para el desarrollo de la formulación. (He, 2009, p. 410)

2.2.2 Propiedades biofarmacéuticas.

2.2.2.1 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.

Una rápida y completa absorción oral está influenciada por múltiples factores, incluyendo las propiedades fisicoquímicas del fármaco, los excipientes y los aspectos fisiológicos del sistema digestivo humano, para simplificar esto, Amidon et al. (1995) propuso el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica el cual clasifica los fármacos de acuerdo a dos parámetros fisicoquímicos clave: la solubilidad y la permeabilidad.

Figura 1



Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.

Estos dos factores fueron seleccionados porque la mayoría de los fármacos administrados por vía oral son absorbidos por un proceso de difusión pasiva a través del intestino delgado, donde el grado de absorción está influenciada en gran medida por la permeabilidad y solubilidad de la membrana de un fármaco, como lo explica la siguiente ecuación:

$$M = (A)(t_{res})(P_{eff})(C_{app})$$

La cantidad de fármaco absorbido (M) es proporcional a la superficie del área disponible para absorción (A), el tiempo de estancia (t_{res}) del fármaco en el lugar de absorción, la permeabilidad efectiva de la membrana (P_{eff}) y la concentración luminal aparente del fármaco (C_{app}). (Lennernäs, 1995)

La FDA ha definido en sus guías lo que considera alta permeabilidad y solubilidad, de acuerdo a esto, la alta solubilidad de un fármaco se define como la dosis terapéutica más grande que se disuelve completamente en 250 mL de medio acuoso en un pH comprendido entre 1 y 7.5 a 37°C. de lo contrario, se consideran poco solubles.

También considera a un fármaco con alta permeabilidad si el grado de absorción es superior al 90% según el balance de masa o en comparación con una dosis de referencia intravenosa (FDA, 2000) Debido a que los datos de absorción son muy difíciles de obtener, se ha evaluado la permeabilidad *In vitro* en modelos predictores como Caco-2 o perfusiones *in situ* (He, 2009, p.22).

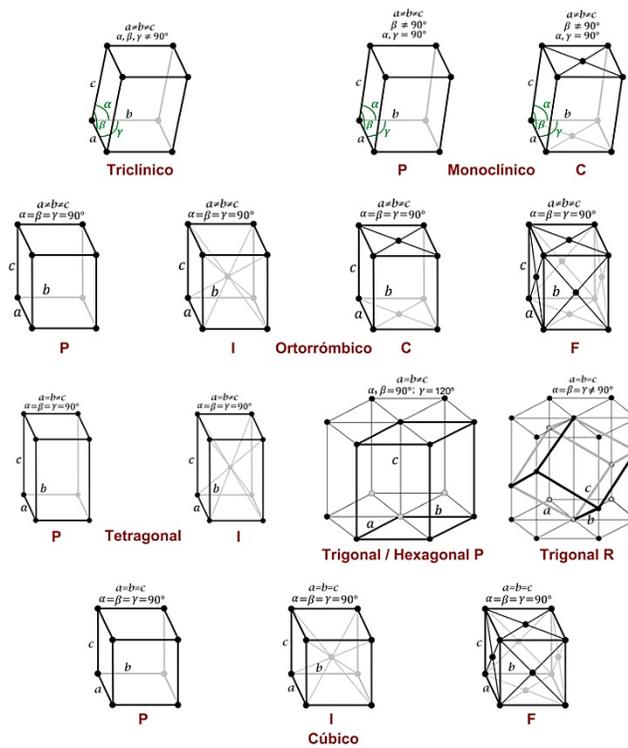
2.2.3 Propiedades físicas del fármaco.

Las propiedades fisicoquímicas del polvo a granel, son vinculadas directamente a dos características físicas existentes a nivel molecular; el hábito cristalino y la estructura interna molecular.

2.2.3.1 Hábito cristalino.

El hábito cristalino representa la apariencia externa de un cristal y se manifiesta dependiendo del entorno dado para su crecimiento. Básicamente existen siete tipos básicos y de los cuales derivan otros siete tipos (Ferro y Saccone, 2008), los cuales son denominados Redes de Bravais.

Figura 2



Redes de Bravais. *Nota.* (P) Primitiva, (C) Centrada en las caras perpendiculares, (I) Centrada en el cuerpo de la celdilla, (F) centrada en todas las caras de la celdilla, (R) primitiva con ejes y ángulos iguales. Tomado de Simetría de los cristales. Representación de las redes de Bravais. https://www.xtal.iqfr.csic.es/Cristalografia/parte_03_4.html

2.2.3.2 Estructura interna molecular.

Los materiales en estado sólido exhiben diferentes propiedades de higroscopicidad, solubilidad, estabilidad o procesabilidad, y uno de los parámetros más importantes que decide estas características es el orden de empaquetamiento, los sólidos son clasificados en dos categorías principales; sólidos cristalinos y sólidos amorfos (Mashewari et al., 2018, p. 5).

2.2.3.2.1 Sólidos cristalinos.

Es el empaquetamiento o arreglo ordenado de las moléculas que componen a un sólido específico, el cual es repetitivo en grandes regiones de una muestra, todos los cristales contienen

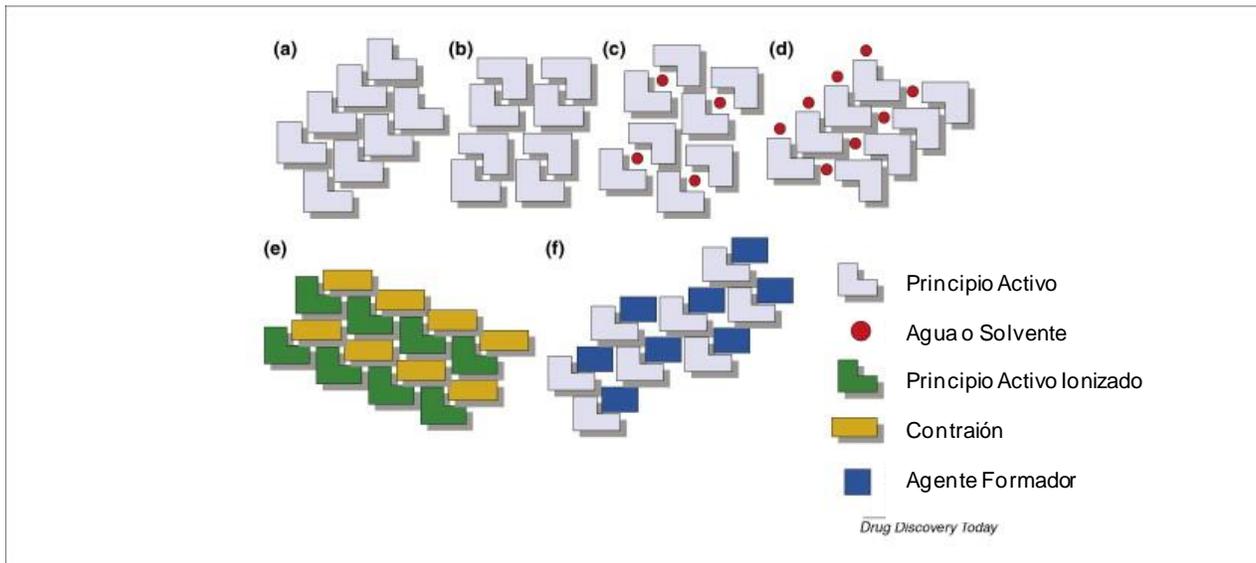
alguna pequeña región que carece de este orden, y el grado de cristalinidad se refiere a el índice de regiones cristalinas y amorfas en una muestra de sólido. Un sólido cristalino será termodinámicamente estable. (He, 2009, p. 414)

2.2.3.2.2 Materiales amorfos.

Un material amorfo es aquel que no presenta un arreglo de moléculas ordenado, aunque, sí es posible hallar pequeñas regiones donde se manifieste este orden. Estos materiales presentan muy bajas propiedades termodinámicas, debido a que la energía que se emplea para deshacer su arreglo tiende a ser menor. Estos materiales no presentan un punto de fusión como tal, su transición de sólido a líquido es conocida como Temperatura de Transición Vítrea (T_g), cuando se llega a esta, se dice que la muestra de sólido se plastifica. (He, 2009, p. 414)

2.2.3.2.3 Polimorfismo.

Son empaquetamientos diferentes de una molécula, pero comparten la misma composición química, tienen una profunda influencia sobre el desarrollo de una formulación, porque estos exhiben diferente solubilidad, velocidad de disolución, compactibilidad, higroscopicidad, estabilidad física y química (Byrn et al., 1999). Los hidratos y solvatos son llamados a menudo Pseudopolimorfos, los cuales mantienen dentro de su arreglo cristalino moléculas del solvente correspondiente. Otro caso para resaltar es la presencia de una molécula de principio activo con un "agente formador" del cual derivará en un cocrystal.

Figura 3

Estructura interna molecular de los fármacos. *Nota.* La gama de estructuras internas que son posibles para una API: (a) API puro, (B) Polimorfo del API puro, (C) Hidrato o Solvato de Clatrato del API, (D) Hidrato o Solvato de API, (E) Sal del API, (F) Co - Cristales Farmacéuticos. Adaptado de "The role of cocrystals in pharmaceutical science" (p. 441), por N. Shan y M. Zaworotko, 2008, *Drug Discovery Today*, 3(9-10).

2.2.4 Propiedades micromeríticas.

2.2.4.1 Tamaño de partícula.

Comúnmente empleado para llamar a las dimensiones del polvo sólido, partículas líquidas o burbujas de gas. Tiene un alto impacto en cada uno de los procesos de manufactura.

2.2.4.2 Distribución del tamaño de partícula.

Es la descripción del rango de tamaños de partícula, en base a la masa o el volumen, impidiendo emplear un promedio como tal, ya que los diferentes tamaños de partícula no pueden describir el patrón de distribución de toda la muestra. (Allen, 2013)

2.2.4.3 Forma de la partícula.

Característica asociada con la forma geométrica que adopta el volumen de la partícula de polvo, siendo preferible una cercanía hacia la forma esférica, ya que, facilitaría el flujo de la partícula.

2.2.4.4 Superficie de la partícula.

Los constituyentes de los sólidos, como lo son los poros y la morfología de la partícula, la cual, será menor cuando la forma de la partícula tienda a ser completamente lisa y redonda.

De las propiedades a nivel partícula derivan las siguientes propiedades del material en bulto:

2.2.4.5 Densidad verdadera.

Definida como la densidad intrínseca del material excluyendo los vacíos o poros entre las partículas o las dimensiones atómicas en el arreglo cristalino.

2.2.4.6 Densidad aparente.

Toma lugar en el espacio macroscópico interparticular, definido como la masa dividida entre el volumen del polvo en reposo sin compactar. Depende principalmente de las propiedades micrométricas y la adherencia de unas con otras.

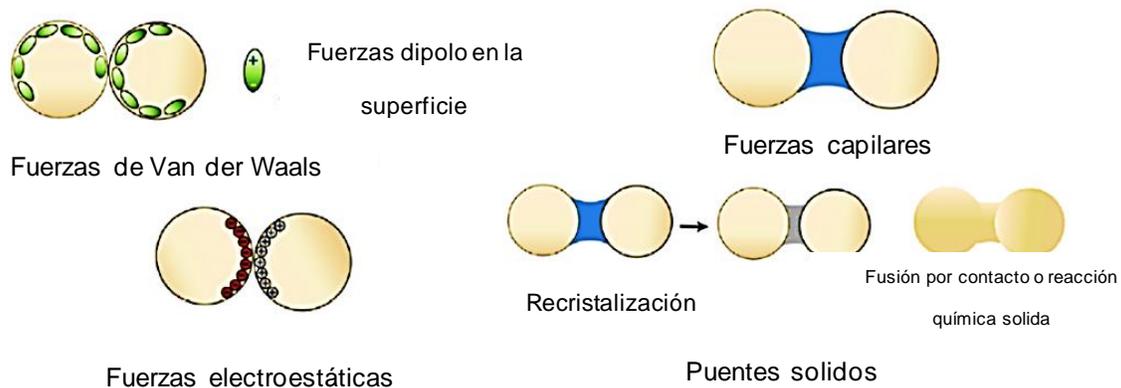
2.2.4.7 Densidad consolidada.

Es la relación entre la masa del polvo y el volumen que ocupó después de estar sujeto a una serie de golpes. Todas características están directamente relacionadas con la capacidad de un polvo para fluir de forma correcta y su capacidad para formar un compacto.

2.2.5 Propiedades de flujo.

La física del flujo del polvo en gravedad, implica una interacción de las fuerzas de cohesión entre partículas y la fuerza gravitacional, mientras que esta última favorece el flujo del polvo, la fuerza de cohesión dificulta la separación de partículas que es necesaria para que inicie el proceso de flujo del polvo (Chattoral y Sun, 2018). En el caso de partículas grandes, la gravedad siempre dominara (Kendall, 1994) caso contrario, si el tamaño de partícula se reduce a un promedio crítico, por decir; menor a los 30 μm , los problemas sobre flujo comienzan, ya que las fuerzas de cohesión dominan sobre las fuerzas de gravedad (Geldart, 1973) cualquier característica estructural que permita a la gravedad dominar sobre la cohesión, favorecerá el flujo.

Figura 4



Interacciones interparticulares. *Nota.* Adaptado de "Influence of particule properties on poder bulk behaviour and processability" (p.140), por U. Shah et al., 2017, *International Journal of Pharmaceutics*, 518.

2.2.5.1 Fuerzas de interparticulares en partículas sólidas.

El comportamiento de las propiedades de adhesión o cohesión de los polvos es afectado significativamente por la magnitud de las fuerzas de atracción Interparticulares, o entre la superficie de las partículas y las partículas. Por lo tanto, también influyen en el flujo, en la

compresibilidad y compactación del polvo en sí (Shah et al., 2017), cabe mencionar, que estas fuerzas de atracción, tienden a ser influenciadas por el tamaño, la forma, la superficie y densidad de las partículas del polvo.

2.2.5.1.1 Fuerzas de Van der Waals.

El origen de estas fuerzas está regido por la mecánica cuántica. En una molécula, un dipolo de electricidad finita es creado, debido a las instantáneas posiciones alcanzadas por los electrones, que a su vez polariza a una molécula cercana induciendo un dipolo. Los dos dipolos opuestos creados dan lugar a una elevada fuerza atractiva entre ambas moléculas. Estas interacciones dipolo fluctuantes de las dos primeras moléculas serán modificadas por una tercera molécula, por lo tanto, estas fuerzas no son aditivas por pares. (Castellanos, 2005)

2.2.5.1.2 Fuerzas electroestáticas.

La carga electrostática puede ocurrir por contacto o por fricción. En carga por contacto, los dos cuerpos entran en contacto y subsecuentemente son separados, sin frotar. En carga por fricción, el movimiento relativo entre dos cuerpos en contacto con otro provoca fricción entre ellos. Estas pueden causar fuerzas de atracción, o fuerzas de repulsión, influyendo directamente sobre la aglomeración o segregación del polvo. (Kwok y Chan, 2007)

2.2.5.1.3 Fuerzas capilares.

Se desarrollan fuerzas capilares de atracción debido a la formación de puentes líquidos entre el contacto de partículas en presencia de vapores. Debido a un estrecho contacto entre partículas en un polvo, la condensación capilar puede ocurrir en los puntos de contacto, aunque la presión parcial de vapor sea menor que la presión de vapor del líquido (Megias – Alguacil y Gauckler, 2010). Es en este punto donde la humedad ambiental participa de forma importante, ya que

puede incrementar la formación de estos puentes líquidos resultando en la formación de aglomeraciones (Shah et al., 2017).

2.2.5.1.4 Fuerzas de puentes sólidos.

Son la extensión de los puentes líquidos entre partículas, se forman debido a la solubilización parcial de la superficie del material en la capa adsorbida de líquido, seguido de la recristalización tras evaporación del líquido (Shah et al., 2017). El fenómeno de apelmazamiento es debido a la formación de una gran cantidad de puentes sólidos (Dawoodbhai y Rhodes, 1989).

3 Componentes de la formulación.

3.1 Diluyentes.

Estos se añaden a la formulación para mejorar la cohesión y las propiedades de flujo, dar la forma y el peso deseado a la forma de dosificación final (Chaudhari y Patil, 2012) volviendo más fiable y reproducible el proceso (Jones, 2008). Además, la elección de un correcto diluyente, confiere al comprimido excelentes propiedades farmacopéicas. Algunos criterios que se toman en cuenta para la selección del diluyente son: (Kar et al., 2019)

- Bajo costo.
- Propiedades organolépticas.
- Contenido de humedad y absorción.
- Compresibilidad.
- Compatibilidad con fármacos.
- Propiedades de hinchamiento.
- Comportamiento de desintegración.

3.1.1 *Clasificación de los diluyentes.*

Debido a su naturaleza y fuente se pueden dividir en; diluyentes orgánicos (carbohidratos), diluyentes inorgánicos (fosfatos de calcio y otros) y diluyentes coprocesados. Cabe resaltar que, durante el proceso de granulación vía húmeda, los carbohidratos, por ejemplo; azúcares, almidones y celulosas actúan como aglutinantes. (Manchada et al., 2018). Además, a una determinada concentración en la formulación, pueden emplearse como desintegrantes.

3.1.1.1 Azúcares.

Son ampliamente usados en la preparación de formaciones sólidas, debido a su bajo costo, alta disponibilidad en la naturaleza, facilidad de obtención de varios derivados, buenas propiedades organolépticas, naturaleza inerte y alta compresibilidad y compactibilidad. Pero, también tienen ciertas desventajas: (Deshmukh, 2012)

- Alta susceptibilidad a crecimiento microbiano.
- Alta higroscopicidad.
- No recomendable para pacientes diabéticos.
- Poca estabilidad.

3.1.1.1.1 Lactosa.

Es el más común de los azúcares empleados como diluyente. Es un disacárido compuesto por una unidad D-galactosa y una D-glucosa unidos mediante un enlace β -1,4-glucosídico. Es un polvo que va desde el amarillo o blanco opaco hasta el café (después largos periodos de almacenamientos y las elevadas temperaturas). (Carpin et al., 2016)

Se forma por procesos de cristalización a temperaturas bajas (Kar et al., 2019) y dependiendo de las condiciones se obtendrán cristales característicos, ofrecen varias ventajas, como solubilidad en agua, amplia disponibilidad en la naturaleza, muchas variantes, buenas propiedades de compresibilidad y compactibilidad, excelentes propiedades de flujo y buenas propiedades organolépticas (Carpin et al., 2016).

Sin embargo, también presentan varias desventajas como: inestabilidad en medio ácido y alcalino, cambio de color ya que no es compatible con aminos y se torna amarillo con el contacto con estas. (Kar et al., 2019)

Lactosa monohidratada. Es utilizada en granulación vía húmeda principalmente como diluyente ya que no es directamente compresible, e incluso puede emplearse como aglutinante (Rowe et al., 2009, p. 364) además tiene bajas propiedades de flujo (Manchada et al., 2018). Está compuesta por α -lactosa monohidratada (Jones, 2008) y su composición puede contener varias proporciones de lactosa amorfa (Rowe et al., 2009, p. 364). Está disponible en amplio rango de grados que tienen diferentes propiedades físicas, tales como; tamaño de partícula, distribución, densidad aparente y densidad consolidada (Jones, 2008; Rowe et al., 2009, p. 364).

Lactosa spray – dried. Tiene atributos como buena compresibilidad y libre flujo para compresión directa, pero su costo tiende a ser mayor comparado con la lactosa monohidratada o lactosa anhidra (Manchada et al., 2018). El uso específico de esta es en manufactura de comprimidos mediante la compresión directa, en dicho proceso puede actuar como diluyente o aglutinante seco. Es una mezcla de lactosa amorfa, la cual se compone de una proporción 1:1 de α y β lactosa y α y β lactosa monohidratada. Es generalmente preparada de un 80% a 90% α -lactosa monohidratada pura con un 10% a 20% de α -lactosa amorfa. (Rowe et al., 2009, p. 377)

Lactosa anhidra. Esta es directamente compresible, pero tiene bajas propiedades de flujo, es barata y puede absorber humedad (Manchada et al., 2018), puede ser; anhidra β -lactosa o una mezcla de anhidra β -lactosa (70 - 80) y 20 - 30 anhidra α -lactosa. Está disponible en un rango de distintos tamaños de partículas y es comúnmente empleada como diluyente en compresión directa y compresión por granulación vía húmeda. (Jones, 2018)

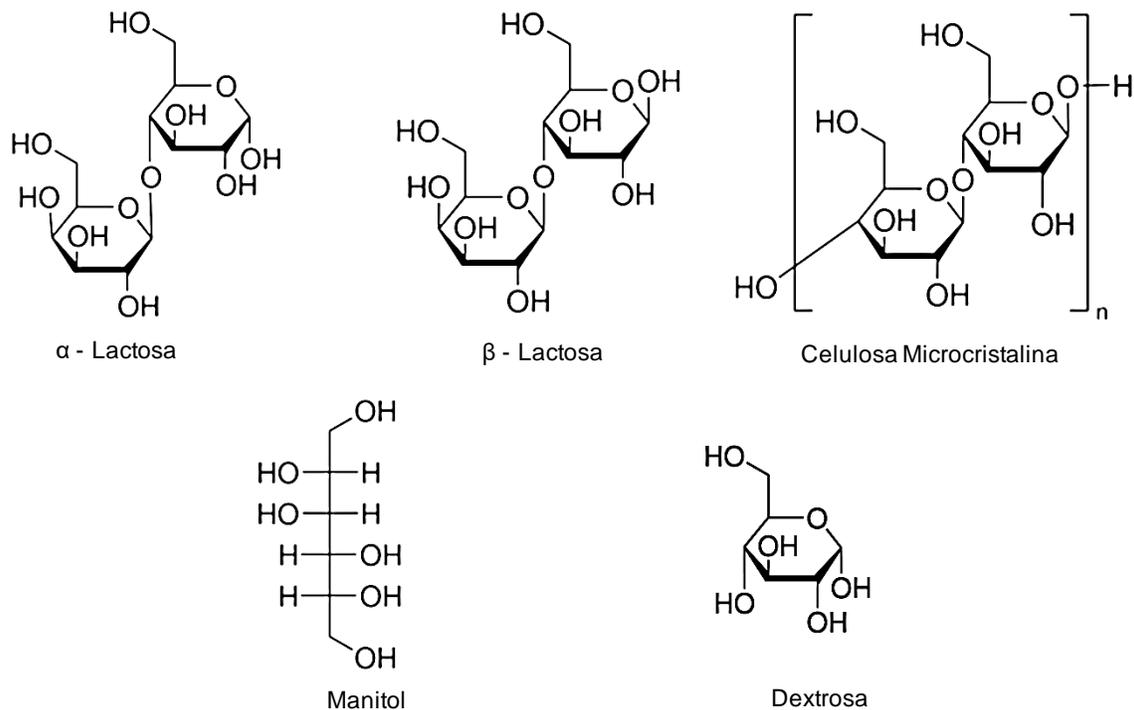
3.1.1.1.2 Celulosa microcristalina.

Las partículas de celulosa microcristalina están compuestas por unidades de glucosa unidas por enlaces, β -1-4-glucosídicos que forman una cadena de polímero lineal menor. Cada monómero de glucosa en la cadena de polímero tiene 3 grupos hidroxilo libres C2, C3 y C6 que definen su

reactividad química. Estos sitios hacen posible la modificación de los cristales de celulosa en una serie de materiales para aplicaciones específicas. (Nsor – Atindana et al., 2017)

Es uno de los excipientes más importantes ya que también funcionan como diluyente o aglutinante seco, facilitando el proceso de compresión directa. Además, también puede ser empleado como desintegrante, su composición química también le confiere propiedades de material absorbente. Se pueden obtener diferentes grados de tamaño de partícula y porcentaje de humedad, los cuales dependen de las condiciones del proceso de síntesis. (Rowe et al., 2009)

Figura 5



Diluyentes orgánicos. *Nota.* Estructuras tomadas de <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/>

3.1.1.1.3 Manitol.

Puede ser empleado como un diluyente, plastificante y edulcorante en compresión directa (Rowe et al., 2009, p. 425). Es soluble en agua, costoso y tiene malas propiedades de flujo, posee baja

higroscopicidad, no es carcinógeno e inherente bajo valor calórico y popularmente empleado en comprimidos masticables. (Manchada et al., 2018)

3.1.1.1.4 Dextrosa.

Actúa como un diluyente o aglutinante (Rowe et al., 2009, p. 222), es usada junto con lactosa debido a su sabor dulce, está disponible de forma anhidra e hidratada y su color es blanco, es de fácil disponibilidad, buena estabilidad, pero presenta desventajas como bajas propiedades de flujo, baja compresibilidad y no debe emplearse en pacientes diabéticos (Nyol y Gupta, 2013).

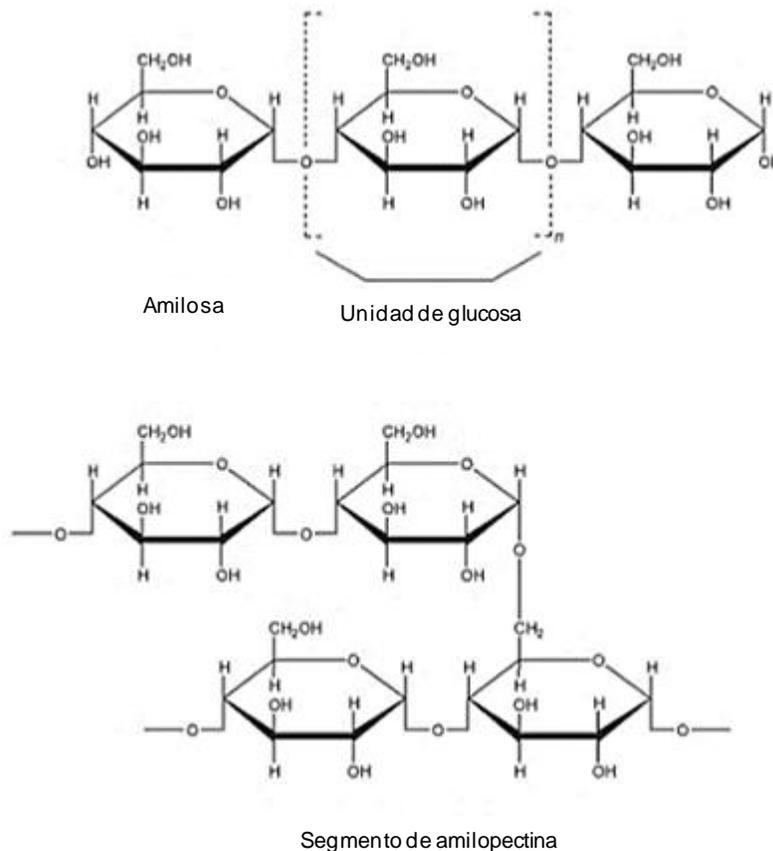
3.1.1.1.5 Almidón y derivados.

Polisacárido compuesto por amilosa lineal y amilopectina ramificada, dos polisacáridos basados en α -(D)-glucosa. Ambos polímeros están organizados en una estructura semicristalina, y en el granulo de almidón, la amilopectina forma la porción cristalina. Su estructura exacta aún no se comprende, no hay un patrón de distribución específica de las moléculas de almidón y amilopectina en el granulo de almidón. (Rowe et al., 2009, p. 685)

Es obtenido de manera natural del maíz, trigo o patata, este ofrece bajo costo y está disponible en varias formas, se puede usar como diluyente, aglutinante y desintegrante. Pero tiene ciertas desventajas como baja compresibilidad, forma comprimidos con baja dureza o alto contenido de humedad. (Kar et al., 2019)

Debido a la posibilidad de un gran crecimiento microbiano, dificulta el uso de estos excipientes, se han preparado varios derivados del almidón, con el fin de mejorar las propiedades de compresibilidad.

Figura 6



Composición química del almidón. *Nota.* Tomado de *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (p.685), por R. Rowe et al., 2009, Pharmaceutical Press.

3.1.1.2 Inorgánicos.

3.1.1.2.1 Fosfato de calcio.

Estos tienen un bajo precio y presentan buenos atributos de flujo, no son higroscópicos, en compresión resultan en comprimidos con elevada dureza, mientras que al mismo tiempo su comportamiento abrasivo provoca desgaste en el equipo y su pH alcalino provoca inestabilidad.

Están presentes en forma anhidra y de hidratos del fosfato de calcio dihidratado y trihidratado, se le ha encontrado amplia aplicación tanto en compresión directa como en granulación vía húmeda. (Manchada et al., 2018)

3.2 Aglutinantes.

Estos pueden ser líquidos o polvos secos, en granulación húmedas son añadidos en un paso específico para la formación de gránulos (Manchada et al., 2018), por lo tanto, dan forma y tamaño definido a los ingredientes en polvo para obtener una mezcla con las propiedades de flujo requeridas, los aglutinantes también eliminan el aire intersticial atrapado en la formulación, mejoran la dureza del comprimido y disminuyen su friabilidad. (Mattson, 2000)

3.2.1 Hidroxipropilmetilcelulosa.

También conocida como Hipromelosa, es un excipiente ampliamente explotado en la formulación de Sistemas Matriciales de Liberación. Sus diferentes grados de viscosidad y peso molecular confieren una gran variedad de propiedades fisicoquímicas, también se puede emplear como un material bioadhesivo o aglutinante. (Rowe et al., 2009)

Polímero derivado de celulosa O-metilado y 2-O-hidroxipropilado producido de manera semisintética mediante un tratamiento natural de celulosa con hidróxido de sodio, basándose así en una cadena de celulosa con grupos hidroxilo y metoxi entrecruzados (Maskova et al., 2020).

3.2.2 Hidroxipropilcelulosa.

Es un éter de celulosa en el que los grupos hidroxilo del esqueleto se han hidroxipropilado, es más plástico y relativamente hidrofóbico en comparación con otros éteres de celulosa solubles en agua, es soluble en agua y otros solventes polares, y la solubilidad depende de la temperatura del solvente. Está disponible en diferentes grados de viscosidad. También puede ser empleado como agente para recubrimiento y componente para Sistemas Matriciales de Liberación. (Rowe et al., 2009, p. 327)

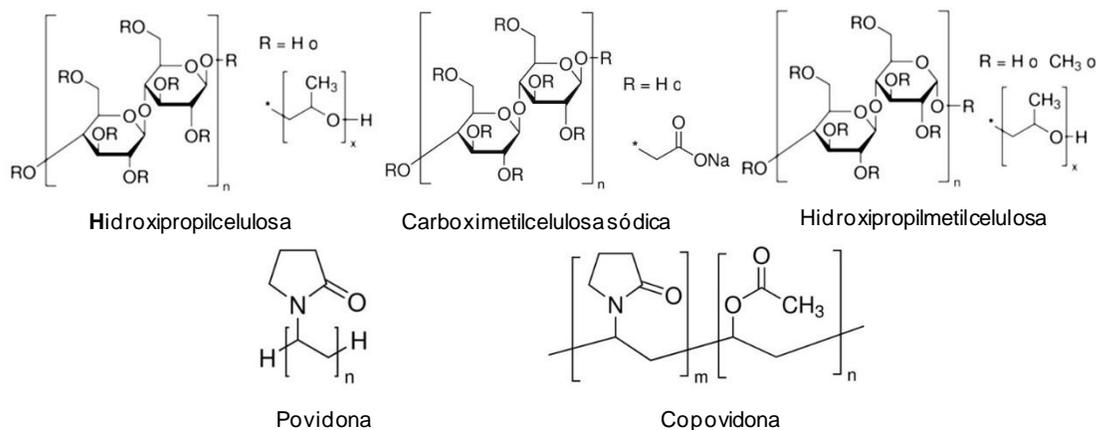
3.2.3 Carboximetilcelulosa sódica.

Los materiales farmacéuticos están disponibles en un grado de sustitución (DS) de 0.7, 0.9 y 1.2 con un contenido de sodio de 6.5 a 12% en peso. También está disponible en varios grados de viscosidad, es altamente soluble en agua formando soluciones claras, dependiendo de su grado de sustitución. Cuando se emplea como aglutinante, produce gránulos más suaves con una buena compresibilidad, formando comprimidos de resistencia moderada, es altamente higroscópica y puede absorber una gran cantidad de agua. (Düring y Karan, 2019, p. 323)

3.2.4 Povidona.

También conocida como Polivinilpirrolidona, es un polímero lineal que consta de monómeros de N-vinil-pirrolidona, está hecho con diferentes grados de polimerización, lo que resulta en una amplia gama de pesos moleculares que van de 2.5 a 3000 kDa. Es reconocida como un excipiente versátil, es soluble en agua, pero insoluble en solventes no polares orgánicos, no es iónica y su viscosidad no se ve influenciada por el pH, es altamente higroscópico. (Düring y Karan, 2019, p. 324)

Figura 7



Estructuras químicas de los aglutinantes más comunes. *Nota.* Estructuras tomadas de <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/>

3.2.5 Copovidona.

Es el copolímero lineal aleatorio de N-vinil-2-pirrolidona y acetato de vinilo en una proporción 60:40, la adición de este último reduce la hidrofilia y la higroscopicidad de la povidona. Se usa en granulación ya sea de forma disuelta o en seco, es soluble en agua y en solventes orgánicos polares, además, confiere un efecto positivo a la plasticidad del polímero, lo que reduce la temperatura de transición vítrea y mejora la compactibilidad y adhesividad. (Düring y Karan, 2019, p. 325)

3.2.6 Goma acacia.

También llamada Goma Arábica es una goma natural extraída de los exudados endurecidos de plantas de Acacia Senegal y Acacia Seyal, las formas comercialmente disponibles provienen de los árboles de la región africana del Sahel. Disponible en forma de polvo y granulado, es una mezcla compleja de azúcares y hemicelulosa. Puede emplearse en solución o en seco. Forma gránulos muy fuertes, sin embargo, actualmente está clasificado como suplemento, debido a sus incompatibilidades y rara vez se emplea en la industria farmacéutica. (Düring y Karan, 2019, p. 325)

3.3 Desintegrantes y superdesintegrantes.

Para el caso de fármacos hidrófobos, o comprimidos que fueron elaborados con una elevada fuerza de compresión, los desintegrantes son considerados como los excipientes más importantes de la formulación, ya que ellos aseguran la ruptura de la forma de dosificación en pequeños fragmentos tras la ingestión, para permitir el inicio de la disolución y la eventual absorción. (Moreton, 2008)

El proceso de desintegración lo podemos describir en dos pasos; la ruptura del comprimido en agregados y la posterior disgregación de estos en finas partículas primarias (Mahendrakumar et

al., 2016). Sin embargo, el mecanismo mediante el cual los desintegrantes cumplen su objetivo es diferente para cada uno de ellos.

3.3.1 Mecanismo de desintegración.

3.3.1.1 Hinchamiento.

El hinchamiento o Swelling se asocia con la amplificación de las partículas, se agrandan omnidireccionalmente para empujar y separar los componentes contiguos, iniciando así la ruptura de la matriz del comprimido. (Quodbach et al., 2014) La estructura química y el grado de entrecruzamiento del desintegrante son factores que influye en su capacidad de hinchamiento. (Moreton, 2008) sin embargo, no todos los materiales con capacidad de hinchamiento pueden ser desintegrantes, ya que estos se pueden gelatinizar e impedir la ruptura del comprimido. (Kottke y Rudnic, 2002)

3.3.1.2 Capilaridad.

Conocido también como Wicking, se define como un proceso de entrada de líquido por capilaridad mediante las grietas de las microestructuras del comprimido desplazando el aire. (De Schoenmaker et al., 2011: Kissa, 1996) Aparte de los desintegrantes, otros excipientes del comprimido pueden conferir la hidrofiliidad a la matriz y contribuir a la penetración del líquido, lo cual no consideraría a la capilaridad como un mecanismo primario, sin embargo, la mayoría de los investigadores coinciden en que la imbibición del agua es un requisito indispensable para la activación del desintegrante. (Moreton, 2008)

3.3.1.3 Recuperación.

Durante la compresión, las partículas se deforman y puentes interparticulares son formados, la recuperación es un proceso visco elástico reversible de deformación (Patel et al., 2007) según

esta teoría; cuando los compactos entran en el medio acuoso, la activación mecánica de las cadenas de los polímeros ayuda a recuperar parcialmente su forma original, el medio de desintegración, también podría ayudar plastificar a los polímeros y ayudar a las cadenas adoptar una forma energéticamente más favorable.

La presión generada durante este proceso cinético podría resultar en la desintegración de los comprimidos (Moreton, 2008) por lo tanto este proceso se vuelve unidireccional y en la dirección opuesta a la fuerza de compresión. (Quodbach, 2014) La relajación y recuperación del estrés de las partículas dan lugar a un rápido movimiento y una expansión en el volumen, causando la rotura de enlaces y si es extensa, la rotura de la matriz completa.

3.3.1.4 Interrupción de enlaces partícula - partícula.

Se ha sugerido que existen tres mecanismos de unión diferentes en la formación de un comprimido, puentes sólidos, enclavamientos mecánicos y fuerzas intermoleculares activas en varias distancias (Karehill y Nystrom, 1990), las fuerzas intermoleculares se consideran la unión predominante en la formación de un compacto (Karehill y Nystrom, 1990; Ferrari et al., 1996), uno de los mecanismos propuestos de la interrupción de estos enlaces es cuando la tableta entra en unión con el medio de desintegración o líquido gastrointestinal (Moreton, 2008; Lowenthal, 1973), se ha sugerido que la celulosa microcristalina desintegra por rotura de los enlaces de las fibras de celulosa durante el embebido de agua (Lowenthal, 1973).

3.3.1.5 Calor de interacción.

Las interacciones endotérmicas o exotérmicas son generadas cuando los materiales interaccionan con el agua, se observan interacciones exotérmicas cuando los desintegrantes reaccionan con medios acuosos (Lowenthal, 1973), el calor generado puede causar estrés asociado con la expansión del aire retenido y esto teóricamente puede ayudar a la desintegración

del compacto (Luangtana - anan et al., 1992), hasta la fecha no se ha podido comprobar este mecanismo de acción.

3.3.2 Superdesintegrantes.

La modificación química de los excipientes que actúan como desintegrantes convencionales conlleva al nacimiento de excipientes eficientes capaces de lograr una buena desintegración en bajas concentraciones, estos son llamados Superdesintegrantes. (Mahendrakumar et al., 2016)

3.3.2.1 Croscarmelosa sódica.

Es un polímero entrecruzado de carboximetilcelulosa sódica, insoluble en agua y prácticamente insoluble en acetona, etanol y tolueno. Puede ser empleado tanto en compresión directa como en compresión o granulación vía húmeda, en esta última, puede ser añadida en etapas en seco y en húmedo del proceso, (intra granular y extra granular) ya que su capacidad de hinchamiento y capilaridad serán mejor aprovechados. Generalmente se emplea en concentraciones 5% p/p. (Rowe et al., 2009, p. 206)

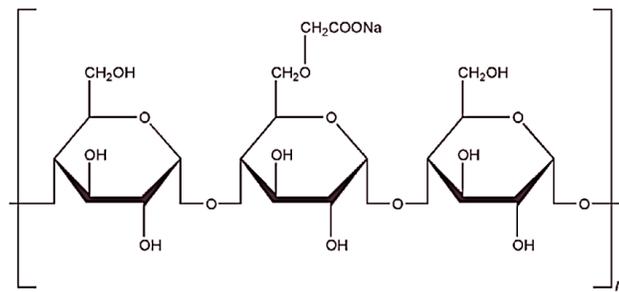
3.3.2.2 Crospovidona.

Es un homopolímero entrecruzado de N-vinil-2-pirrolidona. El cual es insoluble en agua, el cual puede ser empleado en compresión directa o compresión mediante granulación vía húmeda. Se emplean en concentraciones que van de 2 a 5%. Exhiben gran actividad capilar y una pronunciada capacidad de hidratación con pequeña tendencia a formar geles, puede ser empleada para mejorar la solubilidad de fármacos mediante la técnica de coevaporación. (Rowe et al., 2009, p. 208)

3.3.2.3 Glicolato sódico de almidón.

Es empleado tanto para compresión directa como compresión por vía húmeda, las concentraciones habituales de uso van del 2 al 8 % siendo el hinchamiento su mecanismo de desintegración, la eficacia de este no se ve afectada con la presencia de excipientes hidrófobos. El aumento en la fuerza de compresión tampoco parece tener efecto sobre el tiempo de desintegración. (Rowe et al., 2009, p. 663)

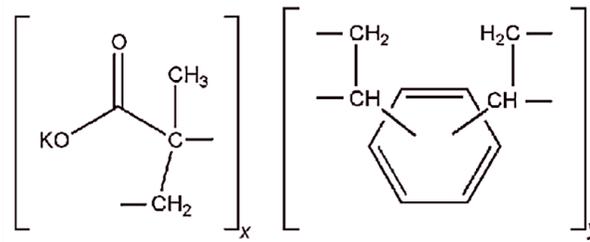
Figura 8



Estructura química del glicolato sódico de almidón. *Nota.* Tomado de *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (p.663), por R. Rowe et al., 2009, Pharmaceutical Press.

3.3.2.4 Resinas de intercambio iónico.

Son copolímeros entrecruzados formados por una matriz polimérica principalmente de estireno entrecruzado con divinil benceno con una porción iónica activa funcional. El más común es el polacrilin potásico, es altamente hidrofílico con buenas propiedades de hinchamiento, es empleado en concentraciones que van de 2 al 10 % (Mahendrakumar et al., 2016, p. 2550), en el trabajo de Bele y Derle (2012) se ha llegado a la conclusión que el mecanismo de desintegración de este material es por capilaridad mientras el hinchamiento ejerce un mínimo papel en su acción desintegrante.

Figura 9

Estructura química del polacrilin potásico. *Nota.* Tomado de *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (p.534), por R. Rowe et al., 2009, Pharmaceutical Press.

3.4 Deslizantes.

Funcionan mejorando las propiedades de flujo de la mezcla dentro de la tolva o de la matriz, disminuyen la carga total de la mezcla (Kar et al., 2019) mediante la disminución de la fricción entre las superficies de las partículas de polvo o gránulos debido a la capacidad de los deslizantes de ubicarse dentro de los espacios entre las partículas de polvo o gránulos.

Las partículas primarias de los deslizantes existen en forma de aglomerados que se rompen en agregados más pequeños durante el proceso de mezcla. Estos agregados pequeños se absorben en la superficie del otro sólido y así disminuyen las fuerzas de Van der Waals (Müller et al., 2008), otra teoría se describe como una capa mono particulada de polvo sobre la partícula anfitriona, en la cual rueda una pelota sobre otra. La superficie rugosa se alisa hacia afuera, reduciendo las fuerzas de fricción y adherencia entre las superficies (Sheth et al., 1980).

Para esto, es necesario que las partículas sean demasiado pequeñas y puedan disponerse sobre la superficie del polvo o granulo, generalmente son hidrófobos, por lo tanto; la concentración de estos es sumamente importante para no afectar la desintegración o disolución (Jones, 2008), incluso una concentración por encima de la óptima puede disminuir el flujo. Siempre se añaden en forma de polvo seco antes de la compresión.

Actualmente, los lubricantes, antiadherentes y deslizantes tienen una estrecha relación, por lo tanto, en diferentes concentraciones pueden actuar como cualquiera de ellos (Manchada et al., 2018).

3.4.1 *Dióxido de silicio coloidal.*

Su pequeño tamaño de partícula y elevada área superficial brindan características que son empleadas para mejorar las propiedades de flujo de la mezcla en el proceso de tableteo. (Rowe et al., 2009, p. 186)

3.5 Antiadherentes.

Evitan la formación de tapones, y si son formados, que tengan poca resistencia mecánica y, por lo tanto, puedan ser fácilmente rotos. Forman una capa fina en la interface entre la matriz y la mezcla. Disminuyen la adherencia y el pegado a la maquinaria y ayuda a liberarla del equipo con la mínima fricción. (Kar et al., 2019)

3.5.1 *Talco.*

Purificado corresponde a silicato de magnesio hidratado, y puede contener pequeñas cantidades de silicato de aluminio y hierro. Fue ampliamente empleado como lubricante, antiadherente y diluyente, hoy en día su uso es bajo (Rowe et al., 2009, p. 729) debido a su complicada manipulación, que a menudo, requiere de equipo voluminoso para evitar la inhalación durante la fabricación. (Chattoral et al., 2018, p. 2279)

3.6 Lubricantes.

El penúltimo paso del proceso de compresión es la eyección de los comprimidos fuera de la matriz. La lubricación ayuda a reducir la fricción entre el comprimido y la superficie del metal, haciendo, en general que el proceso de compresión sea mucho más suave. La fuerza de

expulsión, es la fuerza necesaria para empujar el comprimido fuera de la matriz, para esto, cuando un material es lubricado adecuadamente, la fuerza de expulsión disminuye considerablemente. La lubricación también es importante cuando el comprimido deja el punzón inferior, a esta se le conoce como fuerza de despegue, y es la fuerza requerida para raspar el comprimido de la cara del punzón inferior después de ser expulsada de la matriz (Wang et al., 2010).

Existen dos mecanismos básicos de los lubricantes mediante los cuales afectan la compresión: (Israelachvili, 1992; York, 1984)

La formación de una capa fluida continua en la cual el lubricante separa la superficie del metal y del comprimido. El coeficiente de fricción de estos lubricantes tiende a ser 0.001. Sin embargo, suelen emplearse en concentraciones elevadas en comparación con los lubricantes límite, lo cual, vuelve poco práctico su uso.

Lubricación límite: las partículas lubricantes forman una película resistente continua o no continua sobre la mezcla o superficies metálicas, el coeficiente de fricción puede variar de 0.15 a 0.5. De acuerdo a la teoría propuesta por Johnson, Kendall y Roberts (Israelachvili, 1992; Wang et al., 2010, p. 2) la lubricación límite se basa en los siguientes supuestos:

1. Reducción de las interacciones adhesivas intrínsecas, por ejemplo: las interacciones interfaciales entre el polvo y el área del metal.
2. Reducción en el área de contacto entre las partículas del polvo del comprimido y la pared de la matriz o la superficie del comprimido y la superficie del punzón.

3.6.1 Clasificación de lubricantes.

Los lubricantes límite se emplean mayoritariamente, son químicamente inertes, inodoros e insípidos. Los clasificaremos de la siguiente forma:

3.6.1.1 Sales metálicas de ácidos grasos.

El estearato de magnesio, estearato de aluminio, estearato de calcio, estearato de sodio y estearato de zinc son los ejemplos más representativos de esta familia, siendo todos ellos derivados del ácido esteárico, generalmente se emplean en una proporción que va de 0.25 al 1.0 % (p/p) (Lindberg, 1972). De esta familia sobresale el estearato de magnesio, el cual, al ser el más empleado, también se convierte en el más estudiado (Wang et al., 2010).

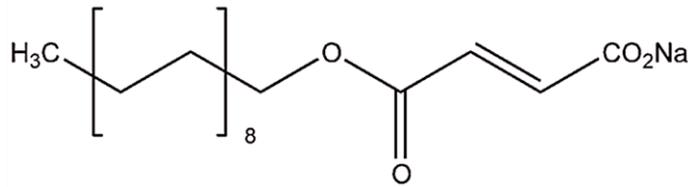
3.6.1.2 Ácidos grasos, hidrocarburos y alcoholes grasos.

En general, los ácidos grasos son mejores lubricantes que los alcoholes grasos y a su vez estos son mejores que los correspondientes hidrocarburos, las cadenas de ácidos grasos van de 10 a 24 átomos de carbono; los alcoholes grasos van de 12 a 22 y los hidrocarburos van de 16 a 22 átomos de carbono en las cadenas. La eficacia lubricante aumenta conforme aumenta el tamaño de la cadena hasta un cierto punto según Juslin y Krogerus (1970, 1971a, 1971b) y Juslin y Erkkila (1972).

En comparación con las sales metálicas, estos presentan menor eficacia lubricantes, y esto es atribuido a su punto de fusión, el cual es más bajo (Kaji et al., 1985). El ácido esteárico es el miembro más representativo de esta familia, es el más empleado, es una mezcla entre ácido esteárico y ácido palmítico en diferentes grados, suele emplearse en concentraciones que van desde 1 a 3 % (Jones, 2008).

3.6.1.3 Ésteres de ácidos grasos.

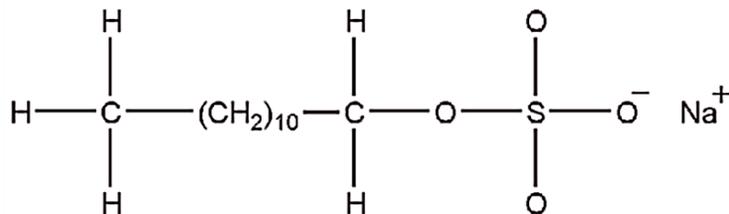
Estearil fumarato sódico y behenato de glicerilo son los más utilizados, en comparación al estearato de magnesio, estos lubricantes muestran menor interferencia con la dureza de la tableta y muestran menor efecto sobre la disolución (Wang et al., 2010).

Figura 10

Estructura química del estearil fumarato sódico. *Nota.* Tomado de *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (p.667), por R. Rowe et al., 2009, Pharmaceutical Press.

3.6.1.4 Sulfato de alquilo.

El lauril sulfato de sodio y lauril sulfato de magnesio, además de ser empleados como agentes tensoactivos, también poseen propiedades lubricantes, y generalmente mejoran el tiempo de desintegración (Wang et al., 2010).

Figura 11

Estructura química del lauril sulfato de sodio. *Nota.* Tomado de *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (p.651), por R. Rowe et al., 2009, Pharmaceutical Press.

3.6.1.5 Materiales inorgánicos.

El silicato de magnesio hidratado, puede ser la opción correcta como lubricante y deslizante, se ha demostrado que posee menor impacto negativo sobre la dureza de los comprimidos, sin embargo, existen grandes variaciones entre las propiedades dependiendo los diferentes proveedores. (Wang et al., 2010)

3.6.1.6 Polímeros.

Su uso como lubricantes es viable cuando las opciones anteriores complican el tableteado, la estabilidad química o incluso aspectos biofarmacéuticos. Se han empleado polímeros como PEG4000 o PEG6000, copolímero de polioxietileno – polioxipropileno o politetrafluoroetileno. (Wang et al., 2010)

3.7 Saborizantes.

Son aditivos organolépticos empleados para mejorar el sabor y para enmascarar sabores, logrando una formulación con un sabor aceptable (Manchada et al., 2018), las formas de dosificación de disolución rápida requieren la adición de estos excipientes a su formulación (Kar et al., 2019).

Básicamente hay cuatro sensaciones gustativas percibidas y sentidas por los humanos; salado, dulce, amargo y ácido. Los saborizantes se añaden para obtener una sensación deseada. Algunos ejemplos incluyen: (Kar et al., 2019; Kalyan y Bansal, 2012)

- Amargos: se pueden obtener con anís, menta o chocolate.
- Ácidos: se obtienen con sabores de frutas cítricas como bayas, limón o naranja.
- Dulce: por medio de sabores de frutas y azúcares.
- Salado: a través de sabores como caramelo, vainilla y melocotón.

3.8 Edulcorantes.

En Kar et al. (2019) se describe a estos como sustancias que se añaden a las preparaciones orales para enmascarar sabores amargos o salados tanto del API como de los excipientes. El cumplimiento de la terapia se puede lograr debido a que la adición de este agente conduce a una mayor aceptación de la forma de dosificación por parte del paciente. Pueden ser naturales o sintéticos.

Los sintéticos llegan a ser más dulces que los naturales por lo tanto también son llamados edulcorantes intensos (Ahire et al., 2012). La sacarosa es el edulcorante mayormente empleado debido a su bajo costo y sus propiedades que pueden llegar a mejorar la compactibilidad.

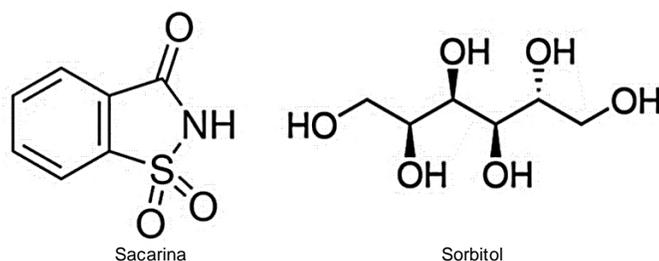
3.8.1 Sorbitol.

Es empleado como diluyente en comprimidos elaborados por compresión directa o por granulación vía húmeda, es particularmente útil en comprimidos masticables debido a su agradable sabor dulce y sensación refrescante (Rowe et al., 2009, p. 679).

3.8.2 Sacarina.

Es un edulcorante intenso que tiene un poder edulcorante de aproximadamente 300 a 600 veces mayor que la sucrosa, generalmente se emplea en concentraciones que van de 0.02 a 0.5% p/p y es empleado en comprimidos masticables (Rowe et al. 2009, p. 605).

Figura 12



Estructura química de sacarina y sorbitol. Nota. Estructuras tomadas de <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/>

3.9 Colorantes.

Son aditivos que se añaden a las formas de dosificación sólidas para complementar el efecto de los saborizantes y además, mejorar la apariencia del producto final, además ofrecen otras ventajas como: (Kalyan y Bansal, 2012)

- Enmascarar el color deficiente del medicamento, otros aditivos o la formulación en general.
- Aumentar el atractivo.
- Proporcionar identificación del producto.
- Crear una diferencia entre productos similares.

Estos se obtienen de fuentes naturales, animales o artificiales:

Fuente Artificial: Pueden ser: dióxido de titanio, (color - blanco a blanquecino) carbono (negro a gris) o sales de hierro (rosa a rojo).

Fuente Animal: Carmín (rojo carmesí a rojo oscuro) es en realidad ácido carmínico, obtenido del insecto cochinilla hembra. Azul de tiro (rojo de tiro, purpura real, purpura de tiro, purpura fenicio, purpura imperial, tinte imperial) se extrae de los caracoles de mar, y es una secreción de varias especies de caracoles como Murex.

Fuente vegetal: son más económicos, mayormente disponibles y tienden a ser menos tóxicos por naturaleza. Clorofila (verde claro a brillante) obtenida de varias plantas. Índigo (azul distintivo) extraído de las hojas de las plantas de Índigo. Catechu (rojo a marrón) extracto de corteza de duramen de varias especies de acacia.

Los colorantes artificiales a emplearse deben ser aprobados por la FDA. Estos presentan mayores incompatibilidades con las formulaciones, en especial cuando se usan fármacos catiónicos, además, se ha demostrado que producen reacciones de hipersensibilidad. Otro

aspecto es que, un solo colorante puede conocerse de diferentes maneras en diferentes países, una confusión que dificulta su uso. (Farris, 2010)

3.10 Sorbentes.

Tiene la propiedad de adsorben o absorber líquidos o gases. Estos actúan como tamiz molecular atrayendo la sustancia en la superficie, por lo tanto, este debe tener una gran superficie interna y también buena conductividad térmica. Generalmente son materiales insolubles o mezclas de materiales que se emplean para recuperar líquidos por el proceso de adsorción o absorción. (Kar et al., 2019)

El proceso de adsorción, el material de entrada no tiene lugar dentro del adsorbente, mientras que, en la absorción, el material entra en los poros del absorbente. Los sorbentes se emplean para remojar aceites, distribuir los colores uniformemente o aumentar la cohesión de la masa son empapar la mezcla, además se emplean para limitar el líquido y hacer las formulaciones a prueba de humedad. Los absorbentes retienen el exceso de humedad presente en la formulación y disminuyen las probabilidades de hidrolisis y ataque microbiano. (Kar et al., 2019)

Los productos naturales que contienen carbono se emplean como sorbentes y algunos polímeros sintéticos como las poliolefinas como polipropileno y polietileno (Vlčková et al., 2011).

3.11 Antioxidantes.

La estabilidad de los medicamentos puede verse comprometida debido a diferentes factores físicos como la temperatura o la luz, lo que finalmente resulta en una agravación de diferentes reacciones químicas; por ejemplo, reducción, oxidación, hidrolisis. Se añade a la formulación con el objetivo de mejorar la estabilidad de las formulaciones. (Celestino et al., 2012)

Son productos químicos que se agregan a las formulaciones incluso en concentraciones mínimas que tiene productos químicos que son propensas a la oxidación, interrumpen o detienen

significativamente la oxidación. Se incluyen una variedad de sustancias, por ejemplo: inactivadores de peróxido, quelantes de metales, captadores de radicales libres (Manchada et al., 2018).

Existen dos tipos de antioxidantes: los que se añaden para aumentar la estabilidad y aquellos que tiene buen efecto sobre la salud. (Shahidi, 2000)

La intención de la inclusión de antioxidantes en varias formulaciones farmacéuticas es excluir la reacción de oxidación, que no siempre requieren la participación de hidrógeno, la mayoría de los antioxidantes funcionan donando protones, que serán reconocidos por cualquier radical libre para finalizar la reacción en cadena. (Remington et al. 2006)

3.12 Preservativos.

Las formulaciones farmacéuticas requieren absoluta ausencia de microbios y químicos, el ataque microbiano a la formulación alteraría las propiedades fisicoquímicas y terapéuticas de la misma. Los conservadores se agregan para prolongar la vida útil de la formulación en el almacenamiento y también mantener la esterilidad de la formulación durante un tiempo deseado. (Sam et al., 2012; Kar et al., 2019)

3.13 Agentes de superficie.

Ayudan a la reducción de agua al disminuir la tensión superficial (Manchada et al., 2018). Mejoran las propiedades humectantes de los comprimidos hidrófobos, por lo tanto, aumentan la tasa de desintegración, aumentará la solubilidad acuosa de fármacos poco solubles en el tracto gastrointestinal y como resultado, aumentará la velocidad de disolución del API. Cabe señalar que el agente de superficie no debe interactuar con el API, ya que puede influir en la velocidad de disolución del mismo (Jones, 2008), destacando el lauril sulfato de sodio como agente de superficie.

3.14 Excipientes coprocesados.

Un excipiente coprocesado es cualquier combinación de dos o más aditivos obtenidos por coprocesamiento físico que no conduce a la formación de enlaces covalentes, esta técnica es una nueva noción de la variación de los CMAs mediante la adición de un segundo aditivo manteniendo las propiedades necesarias del aditivo inicial. (Bansal y Nachaegari, 2002)

Los excipientes coprocesados tienen funcionalidades que no se pueden lograr mediante la mezcla física. En este proceso, los excipientes interactúan a nivel de subpartícula con el objetivo de proporcionar las características sinérgicas mejoradas de los aditivos y al mismo tiempo enmascara las características indeseables de cada uno de los componentes. Al diseñar un excipiente coprocesado, la selección de los componentes debe ser equilibrada, de tal manera que las propiedades de cada componente deban complementar a la otra. (Manchada et al., 2018)

3.14.1 Propiedades y ventajas de los excipientes coprocesados.

Buenas propiedades de flujo. La alteración en el tamaño y tamaño de la distribución resulta en un excelente flujo.

Mejora en la capacidad de dilución. Un atributo donde la compresibilidad de los aditivos permanece inalterada incluso después de la dilución con otros.

Sensibilidad al lubricante reducida.

Sin embargo, una limitación importante de los excipientes coprocesados es que, en la mezcla, la proporción de ellos excipientes es fija, al desarrollar una formulación, una proporción de los excipientes puede no ser óptima para un fármaco y para una dosis. (Bolhuis y Chowhan, 1996; Saha y Shahiwala, 2009)

3.14.2 Tecnologías de coprocesamiento.

3.14.2.1 Secado por aspersión.

Es la tecnología más empleada. Es un proceso en el que se rocía una dispersión acuosa o no acuosa de materiales a través de una boquilla a altas presiones y las gotitas formadas se secan rápidamente con aire caliente, se separan y recogen en forma de polvo (Master, 1991), esta técnica se ha empleado ampliamente para preparar gránulos, aglomerados o partículas esféricas de un rango de tamaño de partícula estrecho, también como para desarrollar nuevos excipientes de compresión directa (Bolhuis et al., 2004), y también se ha utilizado para modificar las propiedades fisicoquímicas de los materiales (Limwong et al., 2004).

Al igual que el secado por aspersión, el secado por congelación implica la preparación de una dispersión de un polímero seguida de su aspersión en una cámara de congelación, para producir la solidificación rápida para las gotitas a través de una corriente de aire. (Corrigan y Crean, 2002)

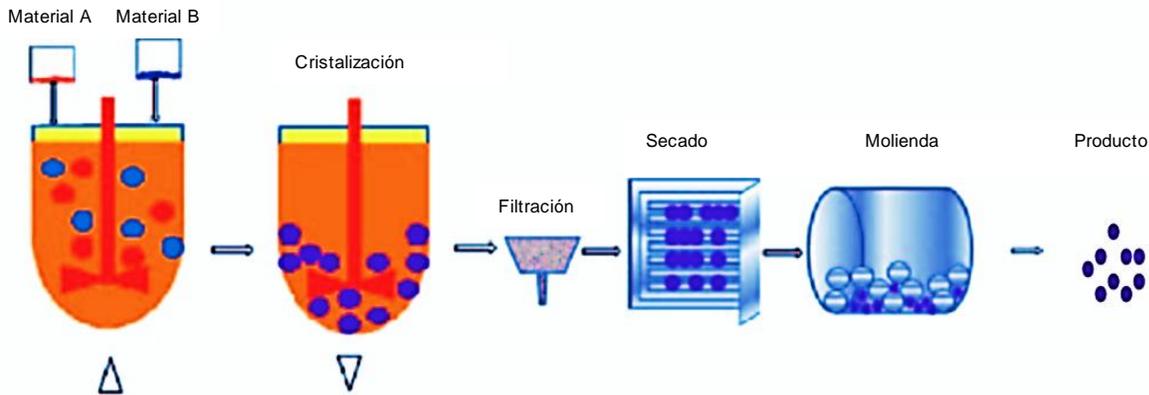
3.14.2.2 Cocrystalización.

De acuerdo a la obra de Rojas (2015) en este proceso, los materiales son disueltos en un solvente (a menudo en presencia de calor) en el que ambos son altamente solubles, seguidos de enfriamiento a diferentes velocidades hasta un nivel de temperatura más bajo específico para formar los cocrisales deseados. Las diferencias en la velocidad de enfriamiento afectan la velocidad de crecimiento de los cristales, tamaño y forma. Estos cristales son filtrados y luego se lavan con un no solvente para eliminar las impurezas y luego se llevan a molienda o por tamices para estandarizar su tamaño de partícula.

En este proceso los cristales sólidos se siembran o precipitan a partir de una solución líquida, una masa fundida o un gas, los cocrisales formados son más estables que los materiales

individuales, ya que los agentes cocrystalizantes son sólidos a temperatura ambiente y provienen de dos o más especies molecularmente neutras unidas por fuerzas no covalentes.

Figura 13



Esquema de la cocrystalización. *Nota.* Adaptado de *Excipient Applications in Formulation Design and Drug Delivery* (p. 598) por J. Rojas, 2015, Springer International Publishing Switzerland.

Normalmente el cocrystal formado tiene un punto de fusión más bajo y una estructura cristalina solubilidad y propiedades mecánicas diferentes a los materiales originales, los agentes cocrystalizantes más comunes generalmente reconocidos como seguros (originalmente llamados Generally Recognized As Safe o conocidos por sus siglas; GRAS) solo incluyen sacarina, nicotina amida y ácido acético que limitan las aplicaciones farmacéuticas. El proceso de cocrystalización se compone de dos eventos, nucleación y crecimiento de los cristales y ocurre por evaporación de la solución heteromérica seguida de molienda. (Jayasankar, 2008)

El tamaño de las partículas del producto se ve afectado por estos procesos, si se desean cristales pequeños se debe favorecer la nucleación sobre el crecimiento de los cristales, por el contrario, si se desean grandes cristales, se debe favorecer el crecimiento de los cristales sobre la nucleación. Esta tasa se controla mediante un seguimiento de la sobresaturación del sistema.

El disolvente de cristalización debe elegirse con cuidado ya que podría desencadenar formación de diferentes polimorfos y hábitos cristalinos. Y se debe tener precaución para que los restos del disolvente de recristalización no deban estar presentes en el cocrystal resultante. (Ortega - Rivas et al., 2005)

3.14.2.3 Extrusión por fusión caliente.

Se emplea para producir partículas de gran tamaño. Es el proceso por el cual los materiales de punto de fusión bajo, se calientan, funden y dispersan seguido de un enfriamiento rápido. Para lograr una homogeneización completa, los excipientes deben ser miscibles en estado fundido y no deben ser termolábiles (Prajapati et al., 2012), por lo tanto, da como resultado un sólido amorfo fluido, mientras que la extrusión de un componente inmisible conduce a un material amorfo disperso en una sustancia cristalina.

Este proceso se ha utiliza para preparar dispersiones sólidas en un solo paso (Ghebre et al., 2003), propiedades como la densidad, morfología y tamaño de partícula y distribución del tamaño de partícula del producto dependen de la temperatura, la presión y la velocidad de mezclado empleados en el proceso.

Algunas ventajas que describe Douroumis (2012) de este proceso son:

- No requiere solventes orgánicos
- Este proceso es rápido y continuo por lo que reduce tiempos de producción.
- Los productos tienen propiedades reproducibles.
- Permiten procesar bajo propiedades reproducibles.
- Permiten procesar materiales con bajo índice de compresibilidad y bajas propiedades de compactación los productos obtenidos son termodinámicamente estables y no recristalizan.

- Bajo riesgo de contaminación microbiana.

Las desventajas descritas son:

- Requiere calor y no se recomienda para producto termolábiles.
- Los materiales requieren tener muy buenas propiedades de fluidez.
- Requiere personal capacitado y una formación estricta.

El proceso de extrusión consta de varios pasos, el primero es una serie de alimentación que permite la entrada de excipientes a la cámara de calentamiento que derrite los materiales, esta cámara tiene un transportador que permite la mezcla y transporte de excipientes fundidos en la matriz de la extrusión, este último dispositivo controla la forma y el tamaño del extruido una vez se enfría, y para finalizar el corte. (Repka et al., 2013)

3.14.2.4 Comolienda.

Esta tecnología se emplea para dispersar, homogeneizar y reducir el tamaño de partícula de mezclas en medio acuoso y es el sistema más eficiente para dispersar y homogeneizar excipientes. Se basa en el espacio entre el rotor y el estator dispuesto en forma cónica, en este caso, un rotor giratorio que se mueve a altas velocidades, aplica fuerzas cortantes al líquido cuando pasa a través de los dientes del estator y por lo tanto interrumpe las estructuras en el líquido debido a la fuerza centrífuga. (Zheng, 2009)

Así se crea una fina película uniforme de material sometido a un alto cizallamiento entre el rotor y el estrecho espacio del estator, el producto final podría tener tamaños tan bajos como 1 μm . La dispersión resultante se podría secar por aspersion o en bandeja para obtener un producto seco, sin embargo, esta tecnología solo funciona para materiales húmedos, pero a su vez se traduce en un bajo consumo de energía. (McClements, 2004)

Las principales ventajas que se pueden asociar a esta tecnología son:

- Pueden procesarse a altas presiones.
- El espacio de molienda se puede ajustar de 50 a 100 μm .
- Buena reproducibilidad.
- Alto rendimiento en un diámetro muy pequeño.
- Amplia gama de temperaturas de funcionamiento de (0 a 80 °C).
- Adecuado para productos de alta viscosidad y contenido sólido.

3.14.2.5 Coprecipitación.

Rojas (2015) dice que es una técnica empleada para preparar dispersiones sólidas de uno o más materiales incorporados en una matriz amorfa, generalmente se obtienen por fusión o por precipitación de disolventes, se utiliza para mejorar la solubilidad de materiales porque el tamaño de partícula de los materiales dispersos se reduce y se induce la amorfización debido a la formación de una enérgica fase amorfa.

El producto resultante tiene una tendencia reducida a la aglomeración, debido al incremento en la humectación y normalmente se cristaliza en una forma metaestable. Los componentes se solubilizan en una gran cantidad de un disolvente orgánico y luego se evapora a la presión reducida.

Las dos principales limitantes de esta tecnología son la gran cantidad de disolventes orgánicos requeridos, los cambios posibles de estructura cristalina y el endurecimiento en el almacenamiento. (Bühler, 2005; York et al., 2004)

3.14.2.6 Aglomeración.

Para Rojas (2015) este proceso implica que se adicione una dispersión acuosa de un aglutinante a una mezcla de excipientes previamente mezclados. Seguido de secado y tamizado, la aglomeración no forma partículas esféricas de pequeño tamaño, si no que aumenta el tamaño

de las partículas y promueve su densificación. El aglutinante húmedo una vez seco forma puentes sólidos que mantienen unidas las partículas debido al enlace hidrogeno permanente creado por el aglutinante, originando así una mejora en el flujo.

La gran ventaja de esta tecnología es la producción de gránulos fluidos de baja friabilidad, el polvo de excipiente de la tolva es llevado a la cámara caliente de aglomeración donde entra en contacto con la dispersión aglomerante y tras una aspersion y rápido secado el producto aglomerado se forma. En esta cámara el secado es rápido debido a la entrada de aire caliente, los aglomerados se estandarizan con tamices.

Las variables que afectan el proceso son: volumen, concentración del aglutinante, caudal de alimentación, presión del aire de atomización, entrada y temperatura del aire de secado y carga de aglomeración de la cámara. El principal inconveniente de esta técnica es la adherencia de los componentes a las paredes de la cámara de aglomeración. (Pietsc, 2002)

3.14.3 Excipientes coprocesados en el mercado farmacéutico.

PanExcea[®], Villafuerte (2011, p.29) lo describe como un producto compuesto de celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa y crospovidona, diseñado para comprimidos de liberación rápida y para su obtención mediante compresión directa en tableteadoras de alta velocidad. La ingeniería empleada permite la obtención de partículas esféricas, porosas y con una actividad superficial que mejora el flujo del polvo, la compresibilidad, la capacidad de carga de fármacos y una desintegración consistente.

Cellactose[®] como se cita en Rojas (2015, p.602) está compuesto por un 75% α - lactosa monohidratada y 25% de polvo de celulosa microcristalina obtenido mediante secado por aspersion, la buena compactabilidad de este material es atribuida a un efecto de sinergismo de deformacion por fractura de la lactosa y la deformación plástica de la celulosa microcristalina (Arida y Al-Takaba, 2008), por lo tanto, también es un excipiente que, a bajas fuerzas de

compresión, presenta poca sensibilidad a la lubricación, debido al predominio del mecanismo de fractura de la lactosa, a altas fuerzas de compresión, predomina la deformación plástica, ya que el recubrimiento de lactosa ya ha sufrido una fractura. (Schimidt y Rubensdörfer, 1994)

Avicel® DG, Ortega (2013, p.13) lo describe como un material que contiene un 75% de celulosa microcristalina y 25% de fosfato dibásico de calcio anhidro elaborada mediante un secado por aspersion, material es caracterizado por mejorar las propiedades de recompactabilidad y una mejora en el flujo que no está presente en la mezcla física.

StarLac® es un excipiente compuesto por un 85% de α - lactosa monohidratada y 15% de almidón de maíz, es un diluyente que también hereda las propiedades de manera sinérgica, produciendo comprimidos con buena dureza y desintegración rápida independiente de la dureza. Fue coprocesado mediante la técnica de secado por aspersion, lo cual produce partículas esféricas que también mejoran las propiedades de flujo. (Hauschild y Picker, 2004; Rojas, 2015)

Ludipress® es una mezcla compuesta por 93.4% de α - lactosa monohidratada, 3.2% de Kollidon® 30 y 3.4% de Kollidon® CL el cual posee las funciones de diluyente, aglutinante y superdesintegrante (BASF), Schmid y Rubensdörfer (1994) como se cita en Rojas (2011, p. 603) mencionaron que, debido a la forma esférica de sus partículas, formadas por una gran cantidad de cristales de lactosa de superficie lisa unidos mediante la povidona, presentan buenas propiedades de flujo.

Prosolv® EASY tab SP, Villafuerte (2011, p.29) lo describe como un excipiente multifuncional, ya que tiene propiedades de: aglutinante, diluyente, lubricante, deslizante y superdesintegrante, todas, en un mismo material, favoreciendo un tableteo eficiente, es adecuado para formulaciones con contenidos de API hasta de 65% y particularmente útil para aquellos que son abrasivos. Se compone de celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, dióxido de silicio coloidal y estearil fumarato sódico (JRS Pharma, 2021).

Y para destacar, a continuación, describimos los excipientes coprocesados que se emplearán:

Prosolv® SMCC90: en la página de JRS Pharma (2021), se describe como una combinación de celulosa microcristalina al 98% y dióxido de silicio coloidal al 2% caracterizado por otorgar una compactación óptima y flujo superior a las formulaciones. Exhibe características de fractura y deformación plástica, conduciendo a propiedades de unión superiores. El coprocesamiento conlleva a una distribución del dióxido de silicio coloidal sobre la partícula de forma homogénea y fina, resultando en aumento del área de superficie específica de cinco veces, así como un aumento en la compactación de 30 a 50% y un incremento en la velocidad de flujo.

Avicel® SMCC90 está descrito como un material elaborado mediante un secado por aspersión de una solución acuosa de celulosa microcristalina al 98% y dióxido de silicio coloidal (FMC, 2017) el cual, se espera que presente las mismas propiedades que Prosoolv® SMCC90.

4 Manufactura de comprimidos.

Actualmente existen múltiples formas para la obtención de comprimidos, sin embargo, la compresión, tiende a ser la más rentable, aun en ella, existen diferentes variantes de las cuales se elegirá aquella que pueda satisfacer la necesidad requerida en el diseño del medicamento. Las dos principales vertientes en técnicas de compresión son; granulación y compresión directa.

4.1 Compresión directa.

Pazhayattil et al. (2018) describe a este como el proceso de fabricación más simple donde los excipientes y el API (que son las variables de entrada) son mezclados y llevados a compresión, obteniendo como productos comprimidos con características previamente establecidas. Por lo tanto, esta técnica implica muy pocos pasos de fabricación; mezclado y compresión, limitando los CPPs, y por consecuencia lógica, un ahorro de tiempo, espacios y dinero.

Dadas sus características, evidentemente se minimizarán los riesgos asociados a la granulación, sin embargo, los polvos que componen la mezcla deben presentar buen flujo, así como tamaño, forma de partícula, distribución del tamaño de partícula y densidad similares y buena compresibilidad para formar comprimidos con la que cumplan con el QTPP establecido.

Debido a la complejidad para modificar las características de la partícula del fármaco, se deben emplear excipientes, los cuales puedan equilibrar la formulación, generalmente tienden a ser excipientes coprocesados. La capacidad de dilución de los diluyentes destinados a esta técnica es un CMA para considerar. Generalmente, un fármaco que no es directamente compresible, su proporción en la formulación no debe sobrepasar el 25%. (p.12)

4.2 Granulación.

En la revisión de Pazhayattil et al. (2018) la describe como el proceso donde se promueve la adherencia de partículas de polvo entre sí para formar agregados más grandes, es decir;

gránulos, generalmente mediante la incorporación de un agente aglutinante. Y enuncia las razones para realizar la granulación:

Compresibilidad deficiente de la mezcla en polvo: debido a las bajas propiedades de compactabilidad de algún componente de la formulación.

Flujo de polvo deficiente: las partículas pequeñas tienen propiedades cohesivas, por lo tanto, no fluyen bien, lo que resulta en un relleno desigual y variación de peso, un incremento en el tamaño conlleva a menores interacciones interparticulares mejorando el flujo.

Mala homogeneidad de la mezcla y susceptibilidad a la segregación del polvo: la granulación puede impedir la segregación producida por las sacudidas o vibración del proceso.

En este marco, puntualizamos que la granulación se puede ejecutar mediante dos técnicas diferentes; granulación seca y granulación húmeda. La justificación de este procedimiento está impulsada por las diferentes densidades y tamaños de partícula de los componentes de la mezcla, dado que los gránulos tendrán la misma densidad y forma y tamaño bastantes semejantes, la tendencia a la segregación se reduce significativamente y el flujo tiende a mejorar.

(p. 14)

4.2.1 Granulación seca.

Es una tecnología ampliamente empleada en la industria farmacéutica, generalmente polvos con bajas propiedades de flujo son compactados usando rodillos para producir cintas, las cuales serán molidas para producir gránulos, por lo tanto, mejorarán el flujo, la principal ventaja de esta tecnología es la exclusión de una etapa de secado, lo cual, disminuirá los costos. (Kleinebudde, 2004; Perez - Gandarilla et al., 2016, p. 38)

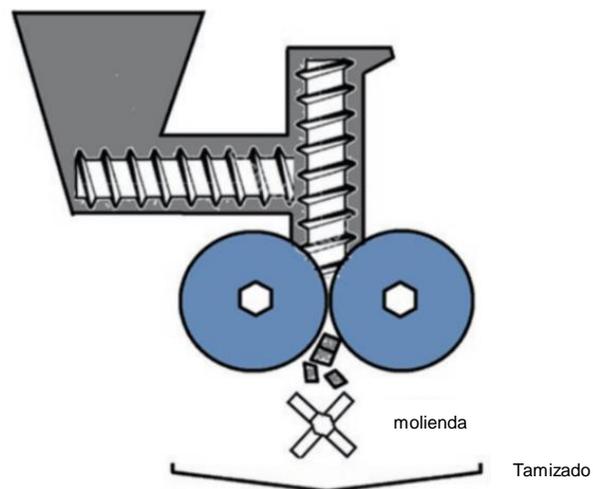
Como se cita en Sun y Kleinebudde (2016, p. 9) históricamente, la granulación seca fue hecha mediante "slugging" seguida por molienda, sin embargo, la técnica moderna envuelve el uso de

un compactador de rodillos para la compresión de polvos en tiras, que posteriormente serán molidos para formar los gránulos.

Nyström et al. (1993) como se cita en Mangal et al. (2016, p. 213) enuncia que las tiras, los gránulos y posteriormente, la tableta, se mantienen unidos principalmente debido a fuerzas intermoleculares (especialmente Van der Waals) y otras propiedades específicas del material (por ejemplo: enclavamientos mecánicos y puentes solidos). El área de superficie específica y el tipo de deformación de los materiales puede influir en estos efectos.

El proceso de granulación seca se realiza mediante compactación con rodillos. La mezcla de polvo pasa entre los dos rodillos pesados que giran uno hacia el otro, los rodillos ejercen presión sobre el material que gradualmente densifica, deforma y crea una cinta, la cual se convierte en gránulos mediante molienda.

Figura 14



Esquema básico del compactador de rodillos. *Nota.* Adaptado de *Solid Dosage Forms* (p.15), por Pazhayattil et al., 2018, AAPS Introductions in the Pharmaceutical Sciences.

Un inconveniente del proceso de compactación que puede reducir el rendimiento y afectar la densidad de la cinta; es el aire atrapado, esto se ve mayormente reflejado cuando las mezclas

contienen partículas muy finas. Por tanto, el diseño del equipo debe tomar en cuenta la expulsión del aire antes que el material llegue a los rodillos (Pazhayattil et al., 2018).

Suponiendo que el material fluya entre los rodillos sin interrupción en capas horizontales, el volumen disminuirá proporcionalmente a la disminución de la distancia entre los rodillos. El volumen del material atrapado será el volumen definido por la longitud de arco, en consecuencia, la densidad de la cinta se define principalmente por la distancia entre el rodillo en el punto de la punta (Acevedo et al., 2012).

Los CPPs en este proceso son: la velocidad de alimentación, velocidad del rodillo y separación del rodillo.

4.2.2 Granulación húmeda.

El proceso de granulación húmeda implica el uso de solvente que lleva disuelto al aglutinante. La mezcla de polvo es humedecida con la solución aglutinante, seguido de una mezcla o amasado. El API puede incorporarse al líquido aglutinante o añadirse a la mezcla de polvo. A veces se puede utilizar disolvente puro como líquido aglutinante mientras el aglutinante seco se incorpora a la mezcla en polvo. (Suresh et al., 2017)

Este proceso comprende los periodos de introducción del aglutinante líquido en una mezcla de polvo para formar superficies pegajosas que se fusionarán durante las colisiones mutuas. Por lo tanto, la consolidación y el crecimiento de la masa húmeda se producen debido al movimiento de las diferentes partículas en el mezclador y presencia de superficies pegajosas.

La granulación húmeda esta descrita en tres procesos:

Humectación y nucleación: el aglutinante líquido se pone en contacto con el lecho del polvo seco y se distribuye a través del lecho para formar los gránulos de núcleo. Este proceso representa la introducción de aglutinante líquido en el polvo seco y su distribución por todo el lecho para formar

puentes líquidos entre las partículas, mientras que la nucleación es el proceso en el que se formaron los núcleos iniciales de gránulos. Los atributos de los gránulos se encuentran influenciados por parámetros como la naturaleza y la cantidad de aglutinante líquido y sus propiedades como viscosidad, densidad, humectabilidad, ángulo de contacto sólido - líquido, tamaño de gota del líquido. (Suresh et al., 2017)

Consolidación y coalescencia: representa el crecimiento y densificación de los gránulos debido a las colisiones. Esto influye en la porosidad de los gránulos, lo que repercute directamente en el QTPP del comprimido. Algunos parámetros que influyen en este proceso son la naturaleza del aglutinante, el modo de adición (pulverización o vertido) y la viscosidad del aglutinante.

Se encontró que los gránulos se someten a tres regímenes de crecimiento y la transición entre ellos dependería de las propiedades fisicoquímicas de los sólidos y el aglutinante, las condiciones de operación y el procedimiento elegido.

Desgaste y rotura: representa la rotura de gránulos debido al impacto, desgaste y compactación en el granulador. Este proceso representa la interacción entre varias fuerzas dinámicas en el granulador que tiene una fuerte influencia sobre las características finales de los gránulos. Estos procesos de velocidad determinarán los atributos de los gránulos que a su vez dependían de la formulación y factores del proceso.

La adhesión se ve facilitada por las fuerzas de tensión superficial en la interfaz líquido - aire y la presión de succión hidrostática. El líquido desplaza el aire entre las partículas y las partículas se mantienen unidas por las fuerzas de succión capilar. El líquido forma puentes líquidos que son solo formaciones temporales. Durante el proceso de secado, el disolvente se evaporará y los gránulos húmedos se secarán. (Suresh et al., 2017)

En lugar de puentes líquidos, se formarán puentes sólidos como resultado de propiedades adhesivas del aglutinante o debido a la disolución parcial de algunos de los materiales sólidos en

disolvente durante el procesamiento, por lo tanto, tras la eliminación del disolvente, al secarse, los aglutinantes forman puentes sólidos una vez que se endurecen o cristalizan. Del mismo modo, si los materiales sólidos se disuelven en el solvente del líquido aglutinante, se cristalizan y se endurecen al secarse.

Los puentes sólidos se mantienen unidos por la acción de las fuerzas de Van der Waals, pero también implican fuerzas electrostáticas. Es importante señalar que estas fuerzas se harán más fuertes durante la compresión ya que la distancia en las áreas de la superficie de contacto disminuirá. (Suresh et al., 2017)

4.2.2.1 Tecnologías de granulación húmeda.

Esta se puede realizar de tres maneras: por lotes, continuo y semicontinuo. Los tipos más comunes de granuladores, es decir, lecho fluido y granuladores mecánicos, pueden emplearse tanto para el modo continuo como discontinuo. Los granuladores mecánicos para modo discontinuo son del tipo alto o bajo cizallamiento y del modo continuo son mezcladores o extrusores.

4.2.2.1.1 *Granuladores mecánicos.*

Funcionan basándose en fuerzas mecánicas como el cizallamiento, con base en la cantidad de cizallamiento proporcionado en la mezcla de granulación por las palas del impulsor, se podrían clasificar como: granuladores húmedos de bajo cizallamiento (<150rpm) por ejemplo: mezcladores de listón y paleta, granuladores planetarios, granuladores de tornillo o granuladores de hoja, y granuladores húmedos de alto cizallamiento (>200rpm) se emplean típicamente en modo discontinuo de granulación. Son recipientes cerrados donde la solución aglutinante es rociada por un aspersor desde la parte superior.

4.2.2.1.2 *Granulador de lecho fluido.*

Como se cita en Suresh et al. (2017, p. 790) Freireich et al., 2012, lo describe como un recipiente cerrado que se compone de una boquilla, un sistema de suministro de solución y aire comprimido para atomizar el aglutinante líquido. Una vez que fluye el polvo, la solución se rocía en forma de gotitas utilizando las boquillas de atomización sobre el lecho fluido para iniciar el revestimiento y la formación de gránulos por aglomeración. Posteriormente se secan a través de un sistema de aire (este proceso es empleado para la producción por lotes).

4.2.3 *Granulación vía seca activada por humedad.*

En 1987, Ullah et al. como se cita en Shanmugam en 2015, realizaron una descripción de esta técnica, describiéndola como una variación de la granulación húmeda, requiere el uso de una pequeña cantidad de agua para activar al aglutinante e iniciar la aglomeración, además, no es necesaria la molienda ni una etapa de secado (p. 58).

La ventaja de este proceso es que puede ser realizado dentro de un granulador de alto cizallamiento convencional, por lo tanto, todos los ingredientes de la formulación son mezclados dentro del mismo recipiente, por tanto, no es necesario transferir gránulos intermedios a otro equipo, es ideal para la fabricación de formas farmacéuticas en dosis elevadas, además es un proceso que presenta muy pocas variables (Moravkar et al., 2017, p.1270).

Ullah et al., (2009a) y Ullah et. al., (2009b) como se cita en Takasaki et. al. (2013) detallaron que este proceso puede ser dividido en dos diferentes etapas, la aglomeración y la absorción de humedad.

En la primera etapa, el API, el diluyente y el aglutinante son premezclados en un granulador, el aglutinante es activado por la adición de una pequeña cantidad de agua que oscila entre 1 y 4 %

m/m de la masa del granulado. El agua humecta la mezcla y vuelve pegajoso al aglutinante, dando lugar a partículas finas.

En la segunda etapa, se añade un absorbente, el cual será un excipiente que cargara con el agua, lo cual formara gránulos secos y fluidos, posteriormente, se añaden el resto de los excipientes, quedando estos de forma extra granular. (p. 58)

Como se cita en Verma et. al. en el 2019, Ullah en 2011 menciono que la granulación seca activada por humedad requiere un orden específico para la adición de los excipientes durante el mezclado, por ejemplo, la adición de celulosa microcristalina como absorbente se realiza después de la etapa de aglomeración, para absorber la mayor parte del exceso de agua, y posteriormente, se añade el dióxido de silicio coloidal, que absorbe la humedad remanente. Los desintegrantes y lubricantes se añaden al último. Uno de los retos de esta tecnología es la entrega de agua con precisión, la cual es resuelta con un sistema de aspersion sin aire que entrega el agua en pequeñas gotas de 50 a 200 μm . (p. 222)

5 Tableteado.

El tableteado es una operación unitaria farmacéutica sumamente compleja e importante, ya que prácticamente todas las condiciones de procesamiento se convierten en CPPs, sin embargo, estos guardan una estrecha relación con las propiedades de estado sólido y propiedades de partícula que caracterizan al polvo que se busca comprimir.

Las propiedades de flujo son importantes en general para la manufactura de comprimidos, ya que intervienen en todas las operaciones unitarias en las cuales se requiera una transferencia espacial específica del polvo en un tiempo determinado. El conocimiento del proceso que sufre un determinado material al ser compactado, es de suma importancia para la elección correcta de los excipientes que integrarán una determinada formulación.

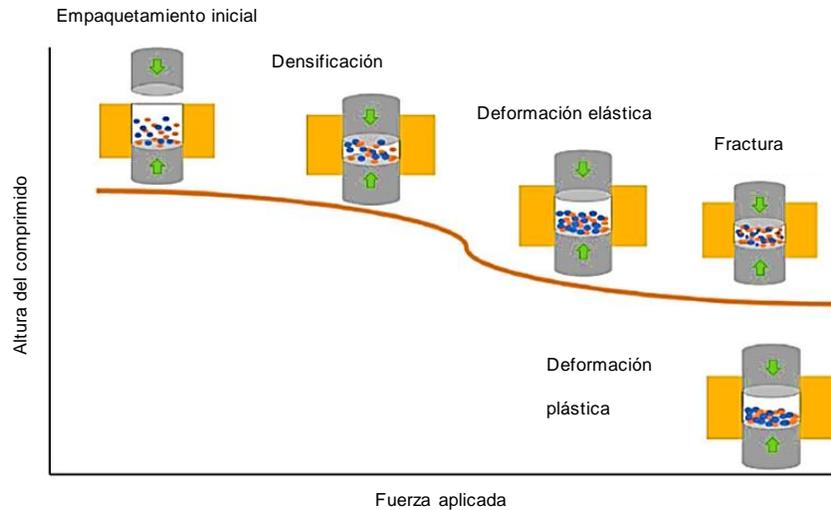
El proceso de tableteado se resume en la introducción del polvo dentro de una matriz, seguida de una compactación usando punzones, el polvo se compacta en dos etapas, pre compresión y compresión principal, el comprimido es finalmente expulsado mediante una eyección. (Baserinia y Sinka, 2019)

5.1 Llenado de la matriz.

Este paso es muy importante, ya que aquí se determina parte del QTPP en el instante en el que la masa del polvo es depositada en la matriz antes de la compactación, por lo tanto, el comportamiento del flujo del polvo a diferentes condiciones de procesamiento juega el rol más importante en este paso (Baserinia y Sinka, 2019), y uno de estos procesamientos que es el tiempo de contacto con el alimentador, se vuelve un CPP, y se ve reflejada en la velocidad de tableteado.

5.2 Teoría de la compresión.

Figura 15



Mecanismo de consolidación. *Nota.* Adaptado de *Oral Dosage Forms* (p. 1629), por E. Rudnic y J. Schwarts, 1995, Easton: Mack Publishing Company.

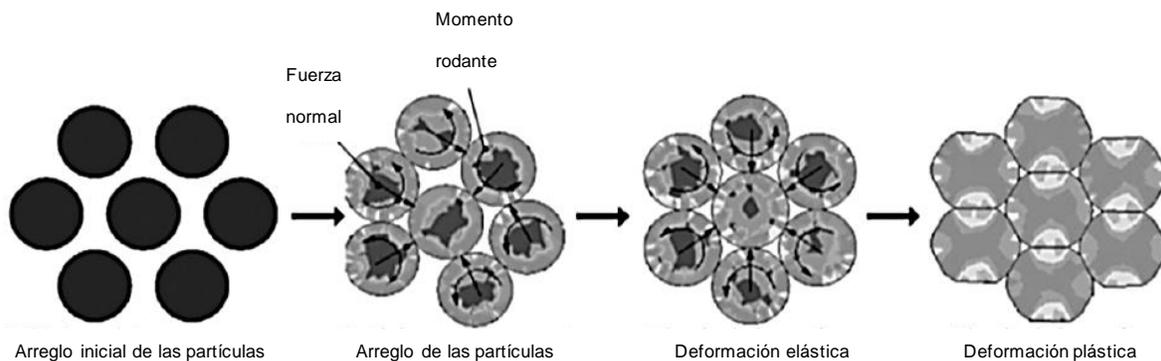
5.2.1 Reacomodo de partículas y reducción del volumen.

Debido a la aplicación de una baja presión, se forman estructuras de empaque más cercanas, las partículas más finas de los polvos entran en los huecos de las más grandes, y dan una disposición de empaque más cercana, en este proceso, la energía se desarrolla como resultado de la fricción entre partículas y hay un aumento en la cantidad de área superficial de las partículas capaz de formar enlaces interarticulares. A medida que aumenta la presión, la reducción se logra mediante la deformación de las partículas. (Hiestand, 1977) Esta parte, es muy notoria cuando se emplean máquinas tableteadoras rotatorias, ya que, en estas, existe una fase de precompresión.

5.2.2 Compresión y deformación de partículas.

En la etapa de compresión, a medida que el punzón penetra la matriz, esencialmente solo existen puntos de contacto entre partículas, la aplicación de fuerzas externas da como resultado que la fuerza se transmita a través de estos puntos (Mohan, 2012) la fuerza de contacto entre las partículas se resuelve principalmente en dos componentes; fuerzas tangenciales y fuerzas normales. El componente tangencial produce un momento llamado momento de *Rolling*, que contribuye al reordenamiento de las partículas mientras el componente normal de la fuerza de contacto participará en la deformación elástica - plástica de las partículas en las etapas posteriores. (Krok et al., 2014)

Figura 16



Etapas de la compactación del polvo. *Nota.* Adaptado de *Mechanics and Computational Modeling of Pharmaceutical Tableting Process*, (p.2), por A. Baroutaji et al., 2017, Reference Module in Materials Science and Materials Engineering.

En la segunda etapa, la deformación de las partículas ocurre debido a interacciones entre las partículas vecinas que conducen al endurecimiento geométrico (Baroutaji, 2017), esta se presenta de diferente forma dependiendo de las características del material.

- Deformación plástica: es irreversible, resultando en un permanente cambio de la forma de la partícula permanente.

- Deformación elástica: proceso reversible donde la partícula disminuye su forma original.
- Fractura: los arreglos cristalinos que componen a la partícula del polvo son rotos, por lo tanto, se crean nuevos enlaces.

El tipo de deformación depende, no solamente de las propiedades físicas del material, sino también del tiempo y la magnitud de la fuerza aplicada durante la presión (Celik, 1994).

5.2.3 Relación entre el tiempo y el proceso de compactación.

El proceso de deformación plástica es dependiente del tiempo y ocurre en distintas velocidades durante el proceso de compresión (Rees, 1974), de modo que la masa nunca estará en equilibrio tensión – deformación durante la compresión, lo que se traduce en un CPP; el tiempo en el que se mantiene la fuerza de presión sobre el polvo. Sin embargo, también da lugar a que, si un sólido se deforma plásticamente demasiado rápido, el sólido podría presentar una deformación por fractura, esto se relaciona con las fallas estructurales que presentan los comprimidos cuando la velocidad de tableteado es elevada. (Mohan, 2012)

5.2.4 Descompresión.

A medida que se elimina la fuerza, se generan un conjunto de tensiones dentro del comprimido, resultado en una recuperación elástica. El comprimido debe de ser lo suficientemente fuerte mecánicamente para adaptarse a estas tensiones, de lo contrario, se puede presentar una falla estructural. Si el grado de recuperación es elevado, la tableta puede laminarse. Si un comprimido se formó por fractura, durante esta etapa, el compacto puede formar planos de falla como resultado de fractura de superficies. La velocidad de descompresión es un CPP relacionado con los defectos estructurales de los comprimidos.

5.3 Eyección del compacto.

Para que el proceso de tableteado sea exitoso, esta parte es sumamente importante, la fuerza de eyección, que se define como la fuerza axial que tiene que superar a la restricción radial de la pared de la matriz requerida para empujar el comprimido fuera después de la compactación, tomando en cuenta la presión radial de la pared de la matriz y el alto coeficiente de fricción en la interface del compacto y la pared de la matriz, tendremos una elevada fuerza de eyección, sin embargo esta no debe ser tan elevada, ya que, caso contrario, una excesiva fuerza de eyección es indicativa de una elevada fricción entre la pared de la matriz y la tableta, lo que resulta en daños estructurales al comprimido, influyendo en el QTPP del producto. (Sun, 2015; Uzundu et al., 2018) todos los polvos pueden exhibir diferentes coeficientes de eyección.

5.4 Relajación.

Es el último paso, posterior a la ejecución del comprimido de cualquier fuerza radial y axial, la existencia de un componente elástico incurrido durante la unión interarticular significa la existencia de energía elástica almacenada localmente dentro del cuerpo del comprimido, la relajación elástica causada por una alta energía elástica relativa almacenada en el comprimido se cree que es una de las principales causas de las fallas estructurales de los comprimidos. Por lo tanto, la capacidad de un comprimido de resistir la relajación elástica debido a la liberación de energía elástica almacenada significa un factor determinante en la aprobación del proceso de compresión. (Anuar y Briscoe, 2009)

5.5 Ecuación de Heckel.

Esta representa la medida del grado de la densificación del polvo y el reordenamiento de las partículas en función de la presión aplicada.

Como se cita en Denny (2002, p. 164) este tipo de ecuación fue propuesto inicialmente por Shapiro en 1944 e independientemente por Konopicky en 1948, ellos consideraron que la

reducción de la porosidad obedece a una reacción de primer orden cuando es aplicada una presión.

$$-\frac{de}{dP} = Ke$$

Integrando esta ecuación, llegamos al siguiente arreglo:

$$\ln \frac{1}{e} = \ln \frac{1}{e_0} + KP$$

Heckel, en 1961, encontró una relación empírica entre la constante K y el rendimiento a la resistencia para un rango de polvos metálicos:

$$K = \frac{1}{3r_0}$$

Donde r_0 es el rendimiento a la resistencia del material estudiado, K es inversamente relacionado a la capacidad del material para deformar plásticamente, Heckel estudio principalmente polvos metálicos, y la ecuación está destinada solo a aplicarse a materiales que deforman plásticamente, el termino $3r_0 = P_y = \left(\frac{1}{K}\right)$ es a menudo llamado Presión de rendimiento (Hersey y Rees, 1970).

En un estudio posterior, Baumard y Coupelle (1994) encontraron que las rectas trazadas siguiendo el modelo de Heckel, mostraron líneas sustancialmente rectas para valores de porosidades iniciales más bajas en todo un rango de presión, sin embargo, para porosidades iniciales más altas, los gráficos mostraron curvaturas sustanciales en los rangos de presión más bajos, seguidos por una línea recta en un rango más grande de presiones más altas, confirmando que el límite elástico - plástico es el principal parámetro de importancia de este modo de consolidación e implica que el mismo mecanismo ocurre desde las etapas iniciales de aplicación de presión, asumiendo las mismas ideas de la derivación de la ecuación de Heckel.

Heckel modifico la ecuación, reemplazando $\ln \frac{1}{\varepsilon_0}$ con A , para obtener la siguiente expresión:

$$\ln \frac{1}{\varepsilon} = kP + A$$

Denny (2002) ha recopilado las siguientes razones que justifican la presencia de la curvatura inicial de los gráficos de Heckel:

- La curvatura inicial se debe al empaquetamiento por deslizamiento y ordenamiento de partículas.
- Se debe a la densificación por fractura frágil seguida de deformación plástica a presiones superiores.

Puede deberse a la presencia de agregados de las partículas primarias. Esta presencia es muy común, ya que los finos tienen que aglomerarse para hacerlos adecuados. Las partículas finas también tienden a aglomerarse, como los aglomerados son siempre mucho más débiles que las propias partículas primarias, se descomponen a presiones más bajas e incluso si se deforman plásticamente, producen una curvatura en el gráfico de Heckel. Solo mediante el uso de partículas primarias grandes se puede garantizar la ausencia de agregados,

5.6 Ecuación de Gurnham.

Gurnham y Masson en 1946, como se cita en Zhao et al. (2006, p. 110) introdujeron una ecuación que describe la expresión de líquidos de materiales fibrosos. Ellos propusieron que algún incremento en la presión, expresado como un incremento fraccional sobre la presión existente, resulta en un incremento proporcional en la densidad aparente de la masa:

$$\frac{dP}{P} = ADP$$

Donde P es la presión de compactación, D es la densidad aparente basada en el peso y el volumen total del comprimido y A es una constante. Integrando la ecuación llegamos a:

$$D = a \ln(P) + b$$

Donde a y b son constantes. Los materiales fibrosos secos y humedecidos (con agua o con aceite) incluyendo lana, pulpa de papel, fieltro, serrín, asbesto, azúcar de caña, bagazo, fueron estudiados, la relación lineal entre la densidad aparente y el $\ln P$ se obtuvieron tanto en seco como húmedo excepto en algunos casos.

La reducción del volumen de material fibroso seco (deslizamiento de partículas, deformación y desintegración) descrita en el estudio de Gurnham y Masson puede considerarse similar a los eventos durante las etapas de compresión de los comprimidos, convirtiéndose la porosidad en un parámetro de uso común para evaluar el proceso de reducción de volumen. Reemplazando la densidad relativa por la porosidad llegamos a la siguiente ecuación:

$$\varepsilon = -c \ln(P) + d$$

donde c y d son constantes, esta ecuación describe la relación lineal entre $\ln P$ y la porosidad para los polvos en compresión, cuando consideramos esta ecuación en su forma diferencial:

$$d\varepsilon = \frac{-cdP}{P}$$

La constante c expresa el efecto que produce un cambio en la presión sobre la porosidad del comprimido, un gran valor de c indica una fuerte capacidad para la reducción de volumen de un material bajo compresión.

5.7 Ecuación Ryshkewitch – Duckworth.

Como se cita en Wu et al. (2005, p. 333), Ryshkewitch en 1953 investigó la tensión a la fractura del aluminio y el zirconio porosos, encontrando que la resistencia a la fractura está relacionada con la porosidad, se encontró que el logaritmo de la resistencia a la fractura es inversamente

proporcional a la porosidad. En una revisión del trabajo de Ryshkewitch, Duckworth en 1953, condujo a la siguiente ecuación para describir esta relación:

$$\ln \frac{\sigma}{\sigma_0} = -k_b \varepsilon$$

Donde σ_0 es la tensión a la fractura del compacto a una porosidad de cero, y K_b es la constante que representa la capacidad vinculante. Un elevado valor de K_b es indicativo de una unión de partículas más fuerte.

III Desarrollo experimental.

1 Planteamiento del problema.

Las características físicas y químicas de las nuevas moléculas traen consigo una dificultad al producir medicamentos redituables, debido a la complejidad para alcanzar formulaciones robustas y la necesidad de emplear métodos de manufactura complejos. La resolución de estos problemas promueve una mejora en la funcionalidad de los excipientes, y esto abarca desde las modificaciones de sus características físicas y químicas, hasta el diseño de nuevos excipientes.

Es en este marco, donde la presencia de los excipientes coprocesados comienza a tener una gran influencia, ya que, estos son combinaciones de excipientes tradicionales, por lo tanto, un solo material posee una funcionalidad superior a la de la mezcla física de los excipientes.

Cuando se elige un excipiente coprocesado, además de evaluarse con las pruebas farmacopéicas correspondientes, también es recomendable una evaluación a profundidad de su desempeño, es en este punto donde generamos conocimiento de sus *Propiedades de Funcionalidad Relacionadas* mismo que será clave para el cumplimiento de las directrices propuestas por los enfoques de calidad actuales.

2 Objetivos.

2.1 Objetivo general.

Evaluar las Características de Funcionalidad Relacionadas del coprocesado de celulosa microcristalina silicificada Avicel® SMCC90 a través de la caracterización de sus propiedades de material en bulto, reológicas, desempeño y funcionalidad en formulaciones tanto placebo como con un principio activo de baja compactabilidad que permitan aportar elementos estratégicos para el desarrollo farmacéutico de comprimidos.

2.2 Objetivos particulares.

- Caracterizar el comportamiento reológico del material mediante la evaluación del ángulo de reposo y velocidad de flujo para obtener datos que permitan describir su desempeño.
- Caracterizar propiedades en bulto del material mediante la determinación de la densidad aparente y consolidada con la finalidad de estudiar su comportamiento de consolidación.
- Elaborar múltiples comprimidos con los excipientes y con acetaminofén mediante el uso de dos tableteadoras diferentes para determinar las propiedades de compactabilidad, compresibilidad, tableteabilidad y desintegración de los materiales.

3 Hipótesis.

Sí se evalúan las Propiedades de Funcionalidad Relacionadas de diferentes excipientes de la misma composición química, encontraremos que los excipientes coprocesados presentarán un desempeño superior al presentado por los materiales no coprocesados tanto de forma individual o como la respectiva mezcla física.

4 Materiales y métodos.

4.1 Materiales.

Celulosa microcristalina silicificada correspondiente a Avicel® SMCC90 (Lote S71704C, FMC Biopolymer) y Prosolv® SMCC90 (JRS Pharma), celulosa microcristalina correspondiente a Avicel® PH102 (FMC Biopolymer), debido a las características fisicoquímicas de estos materiales pueden actuar como diluyente, aglutinante y desintegrante. Dióxido de silicio coloidal correspondiente a Aerosil® 200 (Lote 13850, Nutrer) fue el deslizante. Estearato de magnesio (Lote OKP1142, Nutrer) se empleó como lubricante. Acetaminofén (Helm de México) el cual fue el API empleado para las pruebas de desafío.

4.2 Equipos, instrumentos y cristalería.

- Mezclador Erweka® modelo AR 400, contenedor tipo cubo de 1L de capacidad.
- Cilindro de acero con base de goma.
- Embudo de plástico y soporte universal.
- Durómetro Varian® modelo VK200.
- Prensa hidráulica Carver®.
- Tableteadora excéntrica Korsch® modelo EK-0/DMS.
- Vernier Mitutoyo® modelo CD6 CSX.
- Medidor de flujo Erweka®.
- Densificador de polvos Sotax® modelo TD1 y Probeta.
- Balanza analítica Mettler Toledo® modelo PB303-S.
- Balanza Ohaus® modelo PAJ2102.
- Desintegrador Mayasa®.
- Vaso de precipitado de 500 mL y 1 L.
- Espátulas y cucharones.
- Parrilla y termómetro.

4.3 Métodos.

4.3.1 *Propiedades del material en bulto.*

Los siguientes parámetros fueron determinados empleando el densificador de polvos Sotax® con una probeta de 100mL. El volumen inicial que se obtiene al añadir la muestra de polvo fue el empleado para determinar la densidad aparente, posteriormente, el equipo se programó para realizar golpes sobre la probeta, desde 10, 500, y 1250, al no registrarse cambio de volumen, se finalizó la prueba. Esta prueba se realizó de acuerdo a las condiciones descritas en la USP41/NF36 en el capítulo 616 de Evaluaciones Físicas (p. 6790). Simultáneamente, se registraron los volúmenes obtenidos de la muestra en cada fase de los golpeteos los cuales ayudaron a graficar la cinética de consolidación de los materiales.

4.3.1.1 Densidad aparente.

Esta toma en cuenta el espacio interparticular, depende primariamente de la distribución del tamaño de partícula, forma de las partículas y la tendencia de estas a adherirse a otras. Es definida como la relación entre la masa del polvo y el volumen aparente que este ocupa, sin aplicar vibración alguna sobre el recipiente. (He, 2009, p. 415)

$$\text{Densidad aparente } (\rho_a) = \frac{\text{masa de la muestra de polvo (g)}}{\text{volumen ocupado de la muestra de polvo (mL)}}$$

4.3.1.2 Densidad consolidada.

Está relacionada con la tendencia del polvo a fluir y su capacidad para ser comprimido. Además, revela su comportamiento frente al empaquetamiento, mismo que se ve relacionado con las propiedades de estado sólido de las partículas que componen a la muestra del polvo. Es definida como la relación del volumen que ocupa una muestra de polvo después de ser sometida a una serie de vibraciones. (He, 2009, p. 415)

$$\text{Densidad consolidada } (\rho_c) = \frac{\text{masa de la muestra de polvo (g)}}{\text{volumen ocupado de la muestra de polvo (mL)}}$$

4.3.2 Compresibilidad del polvo.

4.3.2.1 Índice de Carr.

Representa la compresibilidad del polvo, y este valor está relacionado con la significancia de las fuerzas interparticulares que permiten un flujo libre, pero al mismo tiempo describen una compactabilidad baja, y caso contrario, una buena compactabilidad siempre deriva en bajas propiedades de flujo. (Aziz et al., 2018, p. 70)

$$\text{Índice de Carr (IC)} = \left(\frac{\text{densidad consolidada} - \text{densidad aparente}}{\text{densidad consolidada}} \right) (100)$$

4.3.2.2 Porosidad interparticular.

Describe la relación existente del aire interparticular y su desplazamiento al llegar a la densidad consolidada.

$$\text{Porosidad interparticular (Ie)} = \frac{\text{densidad consolidada} - \text{densidad aparente}}{\text{densidad consolidada} \times \text{densidad aparente}}$$

4.3.3 Flujo del polvo.

4.3.3.1 Índice de Hausner.

Este es empleado para clasificar la cohesividad de los polvos, como una buena referencia de la consistencia y el flujo, un bajo IH es indicativo de una baja cohesividad y, por lo tanto, buenas propiedades de flujo, y viceversa. Es la relación entre la densidad consolidada y la densidad aparente (Aziz et al., 2018, p. 70).

$$\text{Índice de Hausner (IH)} = \frac{\text{densidad consolidada}}{\text{densidad aparente}}$$

4.3.3.2 Ángulo de reposo.

Una técnica clásica para la caracterización del flujo de un polvo, en ella se puede apreciar la resistencia que ofrece el flujo a fluir por acción exclusiva de la fuerza de gravedad, sin trabajo externo. Estará influenciado por la densidad de las partículas, su forma, su superficie y las fuerzas cohesivas de la muestra del polvo. Al dejar caer el polvo, se formó un montículo sobre una superficie plana, al cual se le midió la altura de este montículo y la circunferencia de la superficie. Sin embargo, para facilitar los cálculos, se empleó una base con un diámetro ya conocido, (53 mm para este caso) para únicamente determinar la altura. (Maheshwari et al., 2018, p. 625)

$$\text{Ángulo de reposo} = \text{ArcTan} \frac{\text{altura del montículo}}{\text{radio de la base}}$$

4.3.3.3 Velocidad de flujo.

Asistida de un equipo Erweka® con vibración, en el cual se carga una muestra de polvo de masa previamente conocida sobre un embudo quien sufre de una vibración por parte del equipo, se cronometrará el tiempo desde que se libera el paso de la muestra de polvo hasta que termina de pasar por el embudo.

$$\text{Velocidad de flujo} = \frac{\text{masa de la muestra de polvo (g)}}{\text{tiempo en pasar a traves del embudo (s)}}$$

4.3.4 Elaboración de las muestras de polvo.

Se elaboraron 300 g de las formulaciones mostradas en la Tabla 1, cuidando que el volumen de cada muestra oscilara entre un 40% y 70% del volumen del cubo, el tiempo de mezclado fue de 10 minutos por cada una de ellas.

Tabla 1

Composiciones porcentuales de las formulaciones.

Material	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12	F13	F14	F15	F16
Avicel® SMCC90	99.5	89.5	74.5	59.5												
Prosolv® SMCC90					99.5	89.5	74.5	59.5								
Avicel® PH102									99.5	89.5	74.5	59.5	97.5	87.5	72.5	57.5
Acetaminofén		10	25	40		10	25	40		10	25	40		10	25	40
Estearato de magnesio	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Dióxido de silicio coloidal													2	2	2	2

4.3.5 Elaboración de comprimidos en prensa hidráulica Carver®.

Se elaboraron 50 comprimidos de cada una de las formulaciones pasadas aplicando fuerzas de compresión de 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5 y 3 toneladas respectivamente.

4.3.6 Elaboración de comprimidos en tableteadora excéntrica Korsch®.

Se elaboraron comprimidos con las formulaciones F1, F5, F9 y F13 ajustando a durezas de 5, 19, 15, 20 y 30 kP, asistido del durómetro Varian®. De dicha etapa, se registrarán los desplazamientos del punzón superior en cada formulación.

4.3.7 Evaluaciones de los comprimidos.

4.3.7.1 Dimensiones de los comprimidos.

Con ayuda del vernier, se determinaron las dimensiones de 20 comprimidos, tanto diámetro como espesor, en el caso de los comprimidos biconvexos, se determinó la altura total, y la altura interna.

4.3.7.2 Dureza radial y tensión a la fractura.

En esta prueba se empleó el durómetro, sin embargo, dependiendo el tipo de comprimido se empleó una fórmula específica para obtener la tensión a la fractura del mismo, el cual es un valor que considera las variaciones geométricas que presentan los comprimidos.

Para los comprimidos con cara plana obtenidos con la prensa hidráulica Carver® se empleó la siguiente fórmula:

$$\text{Tensión a la fractura} = \frac{2F}{\pi h d}$$

y para los comprimidos con cara convexa obtenidos con la tableteadora excéntrica Korsch® se empleó la siguiente fórmula:

$$\text{Tensión a la fractura} = \frac{10F}{\pi d^2 \left(2.84 \frac{h}{d} - 0.126 \frac{h}{w} + 3.15 \frac{w}{d} + 0.01 \right)}$$

donde F es la dureza radial determinada en la prueba, d es el diámetro h corresponde al espesor del comprimidos y w es la longitud de la parte cilíndrica de los comprimidos biconvexos, ambas ecuaciones son listadas en la monografía 1217 de la USP41/NF36.

4.3.8 Evaluación de la compresibilidad.

La compresibilidad de un material está dada por la relación que existe entre la capacidad de reducir su volumen cuando es sometido a una fuerza. En esta parte determinaremos la porosidad *our die* de los comprimidos elaborados con la prensa hidráulica Carver® en función de la fuerza de compresión empleada. La porosidad del compacto está determinada por la densidad aparente del mismo entre la densidad verdadera del polvo.

$$\varepsilon = 1 - \frac{\rho_{\text{aparente}}}{\rho_{\text{verdadera}}}$$

Tabla 2

Valores de densidad verdadera de los materiales.

Material	ρ_v (g/cm ³)	Fuente
Avicel® SMCC90	1.58	Rowe, R. Sheskey P. y Quinn M. (Eds), 2008, p. 139
Prosolv® SMCC90	1.55	Rojas, J. y Kumar V., 2011, p. 124
Avicel® PH102	1.46	Sun C., 2008., p. 96
Aerosil® 200	2.2	Ficha técnica del excipiente
Estearato de Magnesio	1.092	Rowe, R. Sheskey P. y Quinn M. (Eds), 2008, p. 404
Acetaminofén	1.293	Haynes, W. (Ed), 2014

Emplearemos una estimación de la densidad verdadera de la muestra de polvo la cual será la sumatoria del resultado de multiplicar la fracción de cada componente de cada formulación por la densidad verdadera de cada componente respectivamente

Para determinar el volumen de los comprimidos se empleó la siguiente ecuación:

$$\text{Volumen} = \pi r^2 h$$

Donde r es el radio de los comprimidos, sucesivamente se calcula la densidad aparente del compacto de la siguiente forma:

$$\text{Densidad aparente} = \frac{\text{masa del comprimido}}{\text{volumen del comprimido}}$$

4.3.9 Evaluación de la compactabilidad.

La compactabilidad es la relación que existe entre la capacidad de un polvo para formar un compacto, esta es representada por la tensión a la fractura de los comprimidos en función de la porosidad *our die* de los mismos, para esta parte se empleamos los resultados obtenidos de las pruebas de dimensiones y tensión a la fractura de los comprimidos elaborados con la tableteadora excéntrica Korsch®.

Este equipo produce comprimidos biconvexos, para la determinación de su volumen fue necesario emplear la siguiente formula:

$$\text{Volumen} = \pi h \left(\frac{d^2}{4} + \frac{h^2}{3} \right) + \frac{\pi d^2 w}{4}$$

Una vez obtenido el volumen, los cálculos fueron similares a los realizados con los comprimidos de cara plana.

4.3.10 Evaluación de la tableteabilidad.

La tableteabilidad se encuentra definida por la relación existente entre la fuerza de compresión aplicada a un polvo en función de la tensión a la fractura del comprimido resultante, para este caso, se evaluaron los lotes F4, F8, F12 y F16, ya que fueron los únicos lotes de comprimidos elaborados con una fuerza de compresión conocida a los cuales se les pudo evaluar su dureza. El resto de los lotes presento una dureza tan elevada que el instrumento no pudo medirla.

4.3.11 Tiempo de desintegración.

La prueba de desintegración se ejecutó como lo indica la monografía 701 de la USP41/NF36, empleando una canastilla con 6 tubos verticales abiertos por los extremos donde se depositó el comprimido seguido de un disco, se sumergió concomitantemente en un contenedor con un medio acuoso a 37.8°C, dicho contenedor estuvo en un medio acuoso a 37.8°C. El tiempo de desintegración contara desde el primer contacto de los comprimidos con el medio acuoso hasta la formación de una masa no cohesiva. Esta prueba se realizará con todos los comprimidos elaborados con la prensa hidráulica Carver®.

4.3.12 Prueba de friabilidad.

La friabilidad de los comprimidos se evaluó empelando un friabilizador Erweka® en el cual se colocarán comprimidos de tal forma que la suma de su masa sea próxima a 6.5 g el equipo se ajustara a 25 rpm en un lapso de 4 minutos, cumpliendo con las condiciones propuestas por el capítulo 1216 de la USP41/NF36. Se determinó la friabilidad de todos los comprimidos elaborados tanto con prensa hidráulica Carver® como con la tableteadora excéntrica Korsch®.

IV Resultados y Discusión.

1 Caracterización de los polvos.

En esta caracterización, se consiguieron valores numéricos que describen características de la muestra a nivel partícula, por lo tanto, se realizó un análisis de varianza de una vía con un 95% de probabilidad a cada una de las pruebas realizadas.

1.1 Densidad aparente y densidad consolidada.

Tabla 3

Propiedades del material en bulto, compresibilidad y flujo del polvo.

Muestra	Avicel® SMCC90	Prosolv® SMCC90	Avicel® PH102	Probabilidad
Densidad aparente (g/cm ³)	0.396 ± 0.002	0.394 ± 0.002	0.377 ± 0.002	0.00012235
Densidad consolidada (g/cm ³)	0.482 ± 0.007	0.484 ± 0.006	0.466 ± 0.003	0.0136967
Índice de Carr (IC)	18.59 ± 0.452	18.30 ± 0.561	19.01 ± 0.959	0.50017269
Índice de Hausner (IH)	1.23 ± 0.006	1.22 ± 0.008	1.23 ± 0.014	0.49811858
Ángulo de reposo (n=3)	49.77 ± 0.510	42.15 ± 1.188	40.41 ± 1.002	4.2142E-05
Velocidad de flujo (g/s) (n=3)	11.928 ± 0.741	11.585 ± 0.084	11.073 ± 0.216	0.141209

En la Tabla 3, observamos que los valores de densidad aparente, para el caso de los excipientes coprocesados fueron similares, por otro lado, Avicel® PH102 presento un valor menor, el cual está justificado por el valor de probabilidad calculado que fue menor a 0.05. Esta diferencia es derivada de las características micromeríticas que presentan los materiales coprocesados en comparación con el material por sí solo. por lo tanto, describiremos cada propiedad por separado.

Una diferencia entre los tamaños de partícula, permitiría una mayor o una menor cantidad de partículas de polvo de un tamaño promedio por unidad de volumen, y bajo este supuesto, podemos decir que el tamaño de partícula de Avicel® PH102 es mayor que el tamaño de partícula de los materiales coprocesados.

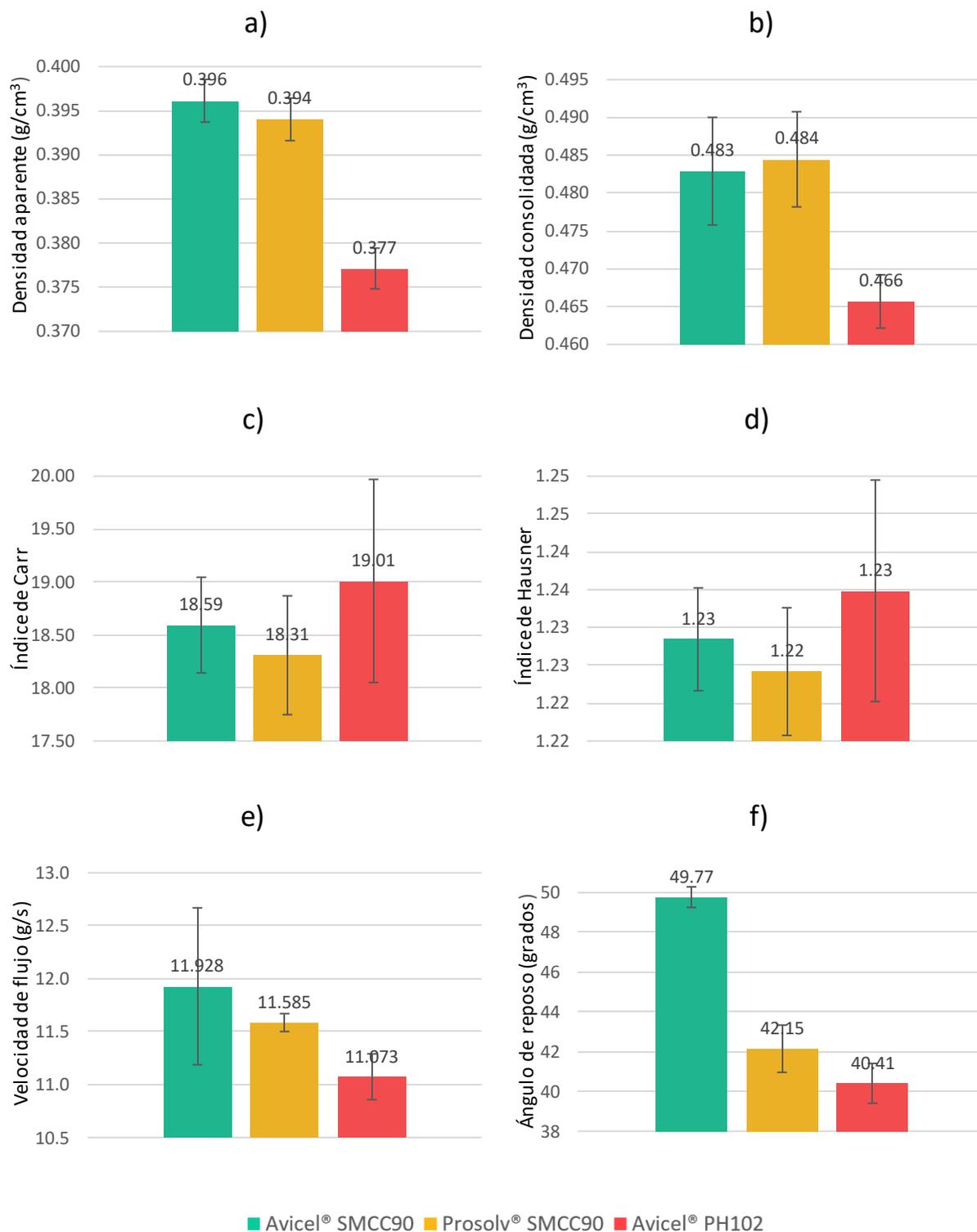
Sin embargo, que una muestra de polvo tenga un tamaño de partícula promedio, es una situación completamente ideal, alejada de la realidad, ya que debido al procesamiento que sufre el material durante su elaboración, es imposible que esté presente un tamaño de partícula completamente uniforme, es aquí donde el concepto de distribución del tamaño de partícula juega un papel relevante, ya que este indica la cantidad de partículas que se acercan o alejan de un tamaño promedio.

Así, una amplia distribución, permitiría una existencia de muchas partículas pequeñas o pocas partículas grandes por unidad de volumen, y esto alteraría los valores de densidad aparente, sin embargo, el tamaño de partícula y su distribución no son características absolutas que puedan justificar por sí solos esta diferencia en densidades.

La forma de la partícula es otra característica relevante, ya que una serie de partículas de polvo que lleguen a estar más próximas a una forma esférica, tienden a desplazarse con mayor facilidad entre ellas mismas. Otro factor similar, es la superficie de la partícula, entre más rugosa sea, tendrá mayor dificultad para su desplazamiento, además, este desplazamiento, produciría un desgaste en su superficie, lo cual promovería más partículas de menor tamaño, que alterarían los valores de distribución de tamaño de partícula.

La densidad consolidada se determina después de someter un material a una serie de golpeteos, para dicho valor, influirán todas las propiedades micromeríticas antes descritas, en la Figura 17 se muestran los resultados de la Tabla 3 ya graficados, donde se aprecian mejor las características analizadas.

Figura 17



Características de los materiales en bulto y comportamiento reológico. *Nota.* Las gráficas corresponden a: a) Densidad aparente, b) Densidad consolidada, c) Índice de Carr, d) Índice de Hausner, e) Velocidad de flujo, f) Ángulo de reposo. En todas se trazó la barra de error, que en este caso fue la desviación estándar.

Se deja ver que Prosolv® SMCC90 y Avicel® SMCC90 presentan: una mayor cantidad de partículas pequeñas y/o que tienden a ser más esféricas y/o su superficie no es tan rugosa; como las de la muestra de Avicel® PH102 (existiendo una diferencia significativa justificada con un valor de 0.0136967 de probabilidad), por lo tanto, ceden ante el golpeteo y se condensan más de ellas por unidad de volumen.

La determinación puntual de las características micromeríticas de estas muestras de polvo, se tienen que realizar con técnicas especializadas, y con equipos más complejos, con los cuales no contamos en o la facultad. Sin embargo, el resto de pruebas, nos permiten seguir haciendo aproximaciones de estas características.

1.2 Índice de Carr e Índice de Hausner.

Las dimensiones de las partículas de polvo y su disposición están influenciadas por fuerzas interparticulares. Existen relaciones y valores que pueden predecir el comportamiento de los polvos en función de su dimensión. El Índice de Carr es una aproximación que representa la compresibilidad del polvo, y comprende una serie de valores que ya ha sido clasificada de excelente a pobre.

Como se observa en la Tabla 3, los valores determinados no arrojaron una diferencia significativa y están justificados por una probabilidad determinada superior a 0.05, y esto se refuerza en la Figura 17, por lo tanto, los materiales oscilan en un desempeño "regular" según la USP41/NF36.

Otro valor objeto de análisis es el Índice de Hausner, el cual se relaciona con la cohesividad de los polvos; la cohesividad y el flujo están relacionados con las fuerzas interparticulares que participan en la muestra de polvo. Se obtuvo el mismo resultado, la probabilidad calculada fue superior a 0.05, por lo tanto, no existe una diferencia significativa entre los materiales. De igual forma, la USP41/NF36, asigna características a estos valores numéricos, oscilando en "regular".

1.3 Velocidad de flujo.

Además de las características espaciales de las partículas, la velocidad de flujo también se encuentra influenciada por la masa, densidad verdadera e incluso la composición química del material. En la Tabla 3, se muestra que la velocidad de flujo que presentan los materiales coprocesados es mayor a la velocidad que presenta el Avicel® PH102, sin embargo, debido a la naturaleza de la prueba, el análisis de varianza arrojó un valor de probabilidad superior a 0.05, indicativo de que no existe diferencia estadísticamente significativa, sin embargo, en la Figura 17, se nota que existen traslapes de las líneas de Desviación Estándar de Avicel® PH102 y Prosolv® SMCC90 con la línea de Avicel® SMCC90, pero entre ellas no existe traslape alguno.

Estas diferencias notorias en los valores numéricos son atribuidas a la presencia de dióxido de silicio coloidal en las partículas, porque este interfiere al reducir las fuerzas de fricción y adherencia entre partículas (Sheth et al., 1980) además, la rugosidad en los coprocesados tiende a ser menor que en el Avicel® PH102, y no solo eso, también la forma de la partícula estaría más próxima a ser esférica, por lo tanto, también favorece el flujo.

Cabe destacar la superioridad del Avicel® SMCC90 (11.928 ± 0.741 g/s) sobre el Prosolv® SMCC90 (11.585 ± 0.084 g/s) en esta prueba, sin embargo, como se muestra en Tabla 3, Avicel® SMCC90 mostró mayor variación en las medidas, esto también es atribuible a la distribución del tamaño de partícula de la mezcla de polvo, ya que, al momento de aplicar la vibración, las partículas más pequeñas pueden obstruir el paso de las más grandes, así como promover las fuerzas de adherencia y fricción, mismas que desaparecen con la aplicación constante de la vibración. Sin embargo, que presenten mejor flujo, también es atribuible a una menor rugosidad en la superficie de sus partículas y una mayor proximidad a la geometría esférica de sus partículas.

Prosolv® SMCC90 mostró menor variación en la lectura de velocidad de flujo, atribuible a una mayor uniformidad en la distribución de tamaño de partícula, y evidentemente, su desempeño superior al de Avicel® PH102 también se debe a una menor rugosidad en la superficie de sus partículas y una mayor proximidad a la geometría esférica de sus partículas.

Avicel® PH102 al no contener dióxido de silicio coloidal en su superficie tiende a presentar mayor rugosidad, por lo tanto, esto dificulta su movimiento y promueve la fricción que deriva en una mayor cohesión entre sus partículas y evidentemente, menor velocidad de flujo.

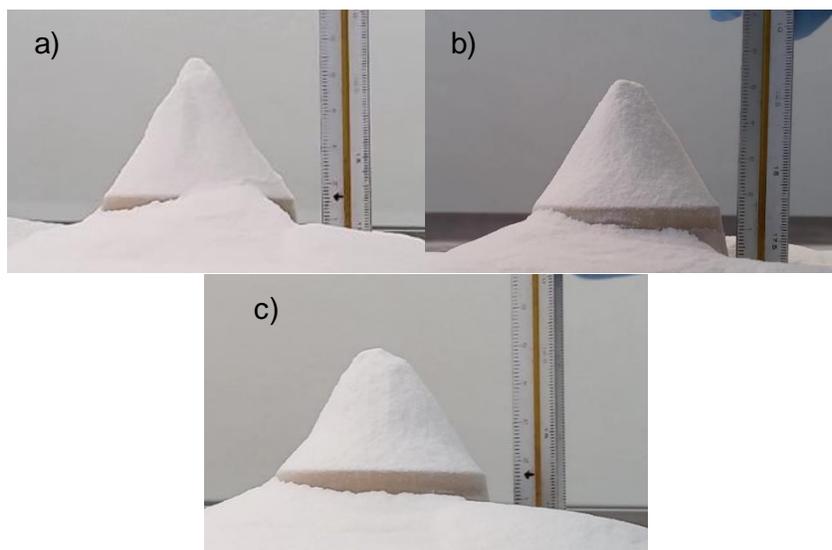
1.4 Ángulo de reposo.

En esta prueba se examinó el flujo en función de la fuerza de gravedad, sin embargo, ninguno de los materiales fluía libremente por un embudo, por lo tanto, se optó por modificar la técnica para la obtención del ángulo de reposo. En esta modificación nos ayudamos de un tubo de acero el cual fue llenado con el polvo, al retirar el tubo, se formaron los montículos de los materiales, tal como se aprecia en la Figura 18, y estos montículos fueron los caracterizados.

En la Tabla 3 se observa que el Avicel® SMCC90 (49.77 ± 0.51) presenta el mayor valor, sin embargo, para efectos de esta prueba es algo negativo debido a que según la USP41/NF36 en el capítulo 1174, un elevado valor de ángulo de reposo es indicativo de un flujo pobre del polvo, y para promover el mismo requiere de vibración.

El resultado de esta prueba tiene a sustentar la hipótesis anteriormente descrita donde mencionamos una mayor distribución en el tamaño de partícula de este material, debido a la presencia de partículas pequeñas, comienzan a predominar las interacciones electroestáticas sobre la fuerza de gravedad, para así formar montículos más grandes, tal como se aprecia en la Figura 18.

Figura 18



Imágenes de los montículos formados por los polvos, correspondientes a: a) Avicel®SMCC90, b) Prosolv®SMCC90, c) Avicel®PH102.

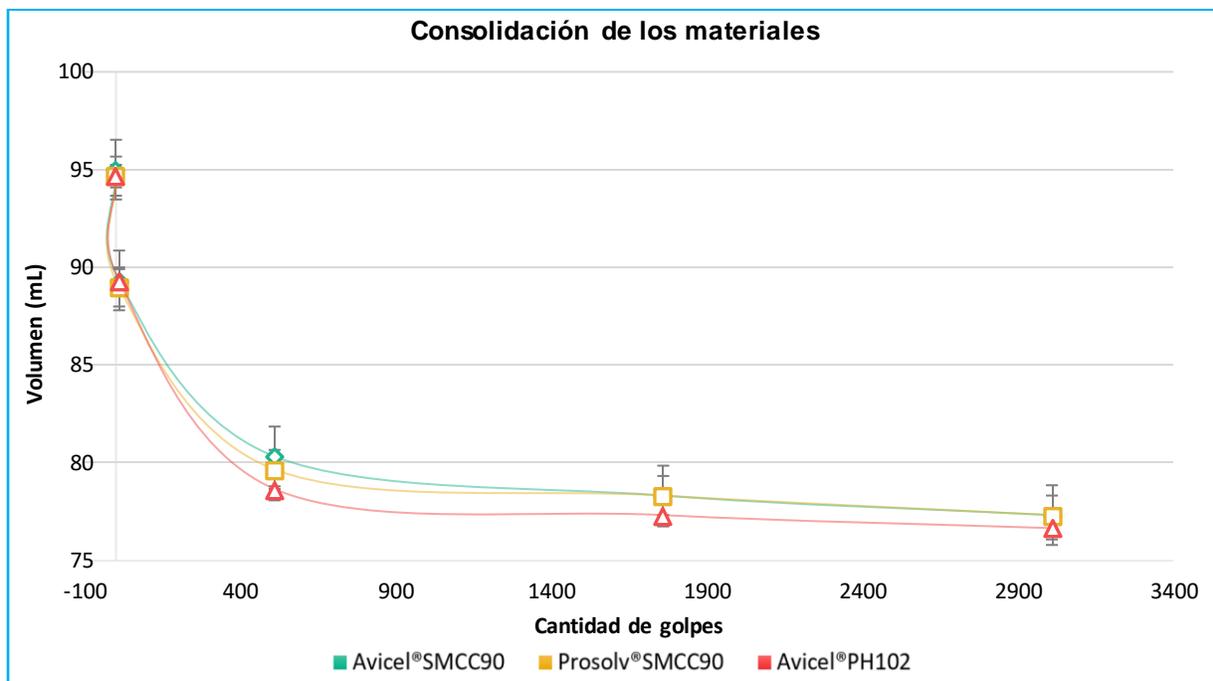
No solamente la distribución de tamaño de partícula participa, la forma de las partículas y su superficie también interfieren, dificultando el desplazamiento por efecto de la fuerza de gravedad. Anteriormente concluimos que: con ayuda de vibración, el flujo de Avicel® SMCC90 es superior al que presentan los otros materiales. Si bien, la superficie de la partícula promovería enclavamientos mecánicos que con la fuerza de gravedad no se podrían revertir, con una vibración y con ayuda del choque con otras partículas sí ocurre, y eso explica porque en la prueba de velocidad de flujo Avicel® SMCC90 presenta el mejor desempeño. Las afirmaciones son sustentadas con un valor de probabilidad calculada menor a 0.05.

Debido a la red de interacciones formadas por las partículas más pequeñas, el montículo de polvo tiende a ser mayor, y a falta de vibración, las partículas no se desplazan. Como se observa en la Tabla 3, tanto Prosolv® SMCC90 como Avicel® PH102 muestran valores muy cercanos, indicativo de una menor distribución de tamaño de partícula, una menor rugosidad y mayor proximidad a una forma esférica, sustentando una vez más la hipótesis planteada en el punto anterior.

Sin embargo, en esta prueba, el material que mostró mejor desempeño fue el Avicel® PH102, lo cual puede ser indicativo de una distribución de tamaño de partícula aún mejor que la de Prosolv® SMCC90, o que tiene una superficie más lisa o una forma de partícula más próxima a la esférica.

1.5 Consolidación.

Figura 19



Consolidación de los diferentes materiales.

Al momento de llenar la probeta con la muestra de polvo se tuvieron los cuidados necesarios para no promover la consolidación de las partículas, como se muestra en la Figura 19, Prosolv® SMCC90 y Avicel® SMCC90 tuvieron un comportamiento similar, y de forma muy próxima, Avicel® PH102 también siguió el mismo perfil, cabe destacar que en múltiples puntos existe un traslape de los intervalos obtenidos.

Las diferencias existentes en esta prueba son atribuidas una vez más a las siguientes características micromeríticas:

Distribución en el tamaño de partícula: ya que, al contener una mayor cantidad de partículas de tamaño diferente, la percolación de estas se vuelve complicada.

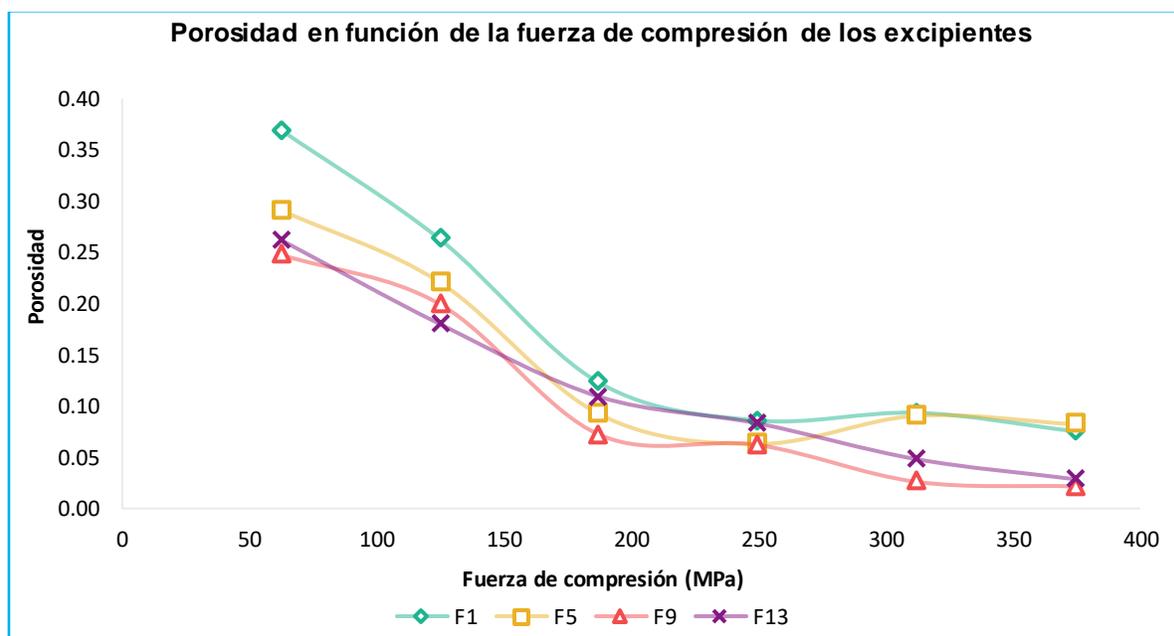
Forma de las partículas: tienden a ser partículas con una forma lejana a la esférica, ya que requirió más esfuerzo para lograr la reducción final de volumen.

Superficie de las partículas: al favorecer los enclavamientos mecánicos, la percolación de partículas se ve limitada.

2 Evaluación a los comprimidos.

2.1 Compresibilidad.

Figura 20



Porosidad en función de la fuerza de compresión de los diferentes excipientes .

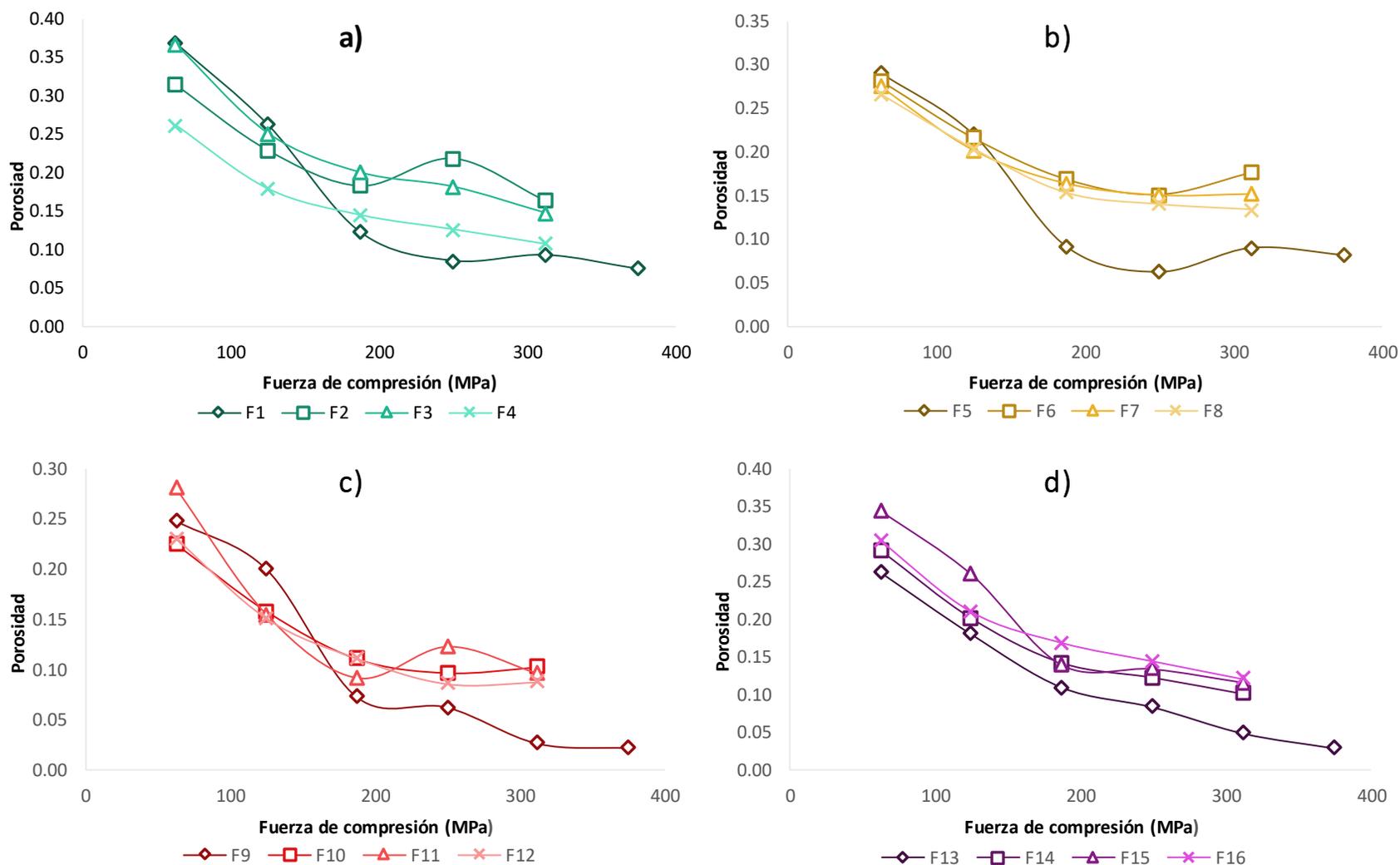
La compresibilidad está definida por la capacidad de los polvos a reducir su volumen cuando se aplica una fuerza, siguiendo este enunciado, se trazaron las gráficas comparando las compresibilidades de los excipientes por sí solos y otro donde se muestra la influencia del acetaminofén en los excipientes.

En la Figura 20, comparamos la porosidad determinada a los comprimidos elaborados en su totalidad con las diferentes celulosas microcristalinas, tenemos una tendencia que favorece en mínimo a Avicel® PH102, el cual es un material que no se ve afectado por efecto del dióxido de silicio coloidal, por lo tanto, el mecanismo de deformación plástica predomina; después de su compresión, conserva la mayoría de las uniones formadas por puentes de hidrógeno. La mezcla física conserva una tendencia similar a la de Avicel® PH102, si bien el Aerosil® 200 promueve la densificación del polvo por efecto del reacomodo de sus partículas al aplicarse una fuerza, este no tiene gran influencia en la formación de las uniones.

Caso contrario, los excipientes coprocesados, producen porosidades mayores, debido a una presencia completamente uniforme del dióxido de silicio en toda la partícula de celulosa microcristalina, modificará el mecanismo de deformación de la partícula, la cual pasará de ser deformación plástica a ser fractura en ciertos puntos, por efecto de la cuasi hornificación, por lo tanto, la partícula, a una determinada presión procederá a fracturarse, creando nuevos sitios de unión (Rojas et al., 2011) diferentes a los que podría formar una elongada partícula de celulosa microcristalina, siendo más débiles.

En la Figura 21, el Avicel® SMCC90, mostró ser el material que se ve más afectado por la presencia del acetaminofén, sin embargo, esta característica no sigue un orden en función de la concentración de acetaminofén. Con fuerzas de compresión bajas, las formulaciones que contienen acetaminofén, predominan produciendo menores porosidades, lo cual puede ser atribuido a un mayor reordenamiento entre partículas con diferente distribución y que comienza a predominar la fractura de las partículas primarias como mecanismo de deformación.

Figura 21



Compresibilidad de las formulaciones. Porosidad en función de la fuerza de compresión de las todas las formulaciones. Comprimidos elaborados con: a) Avicel® SMCC90, b) Prosolv® SMCC90, c) Avicel® PH102, d) Mezcla física Avicel® PH102/Aerosil® 200.

A partir de la fuerza de compresión de 1.5 Ton (187.2411 MPa) de compresión, se nota que el Avicel® SMCC90, como único material en la formulación, presenta menor porosidad, dejando ver que el mecanismo de deformación comienza ser fractura, por efecto de las propiedades del dióxido de silicio coloidal presente en las partículas del material.

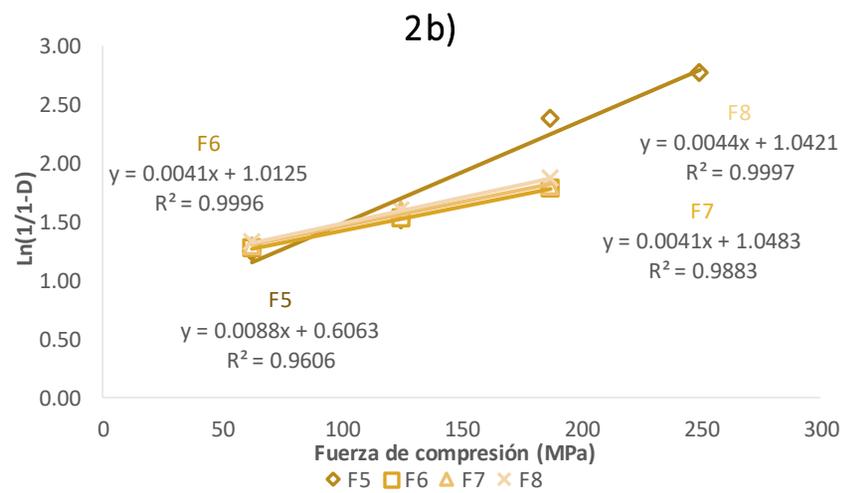
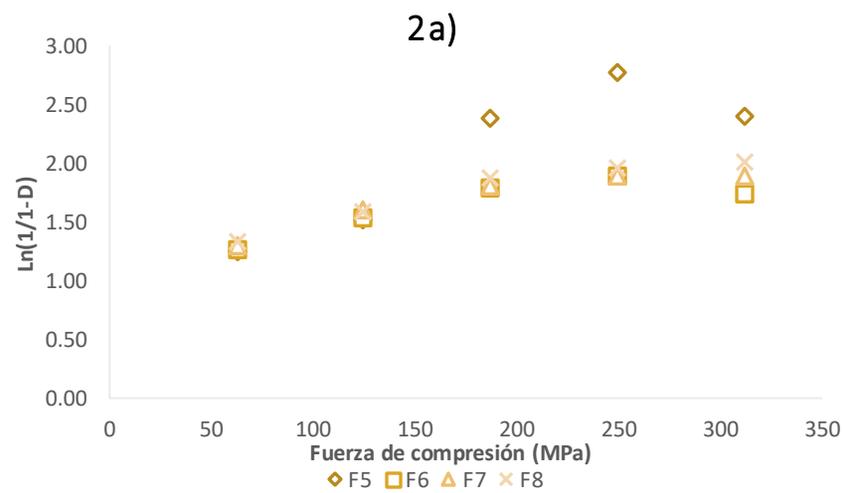
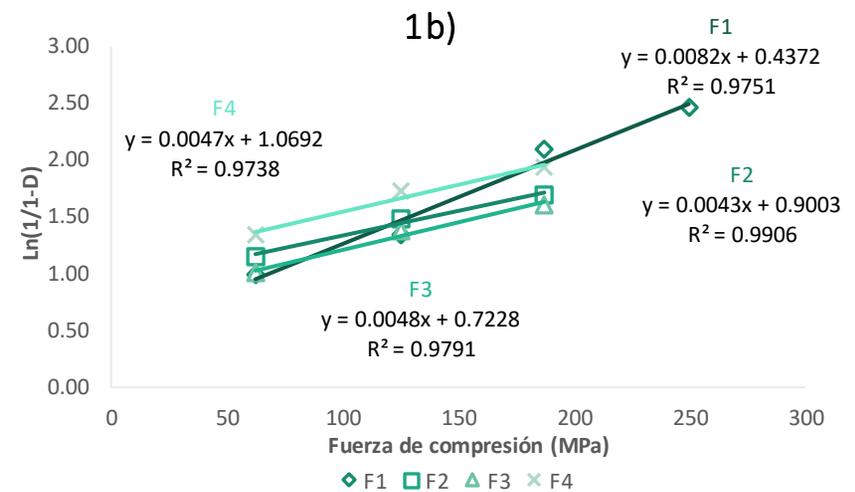
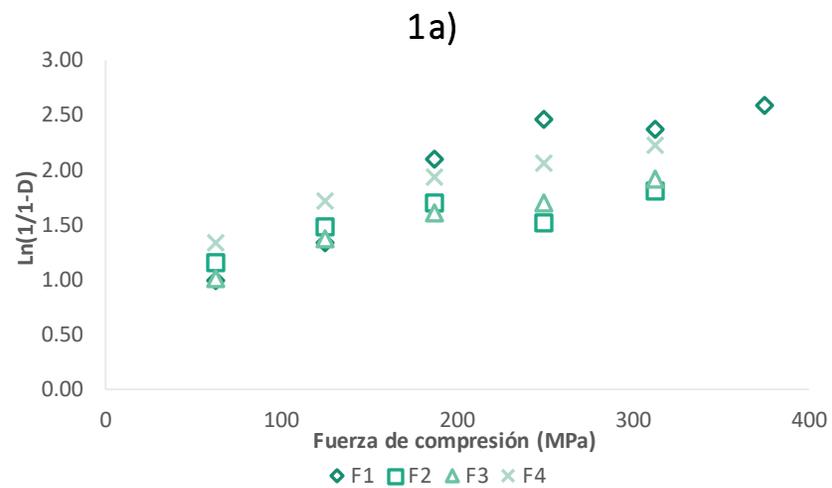
Prosolv® SMCC90, en los dos primeros puntos de compresión, presento porosidades muy similares con todas las proporciones de acetaminofén, en el tercer punto de compresión, la formulación con Prosovl® SMCC90 en su totalidad, ya denoto una menor porosidad atrás a todas las formulaciones con acetaminofén, las cuales obtuvieron resultados similares, lo que es indicativo, que este material tiene menor sensibilidad a la presencia de materiales que fracturan. Para Avicel® PH102, se repite la misma tendencia, presentando el mismo comportamiento de porosidad en los primeros dos puntos de compresión, obteniendo mejor rendimiento las muestras con acetaminofén, a partir del tercer punto, la formulación con Avicel® PH102 solamente, comienza a predominar.

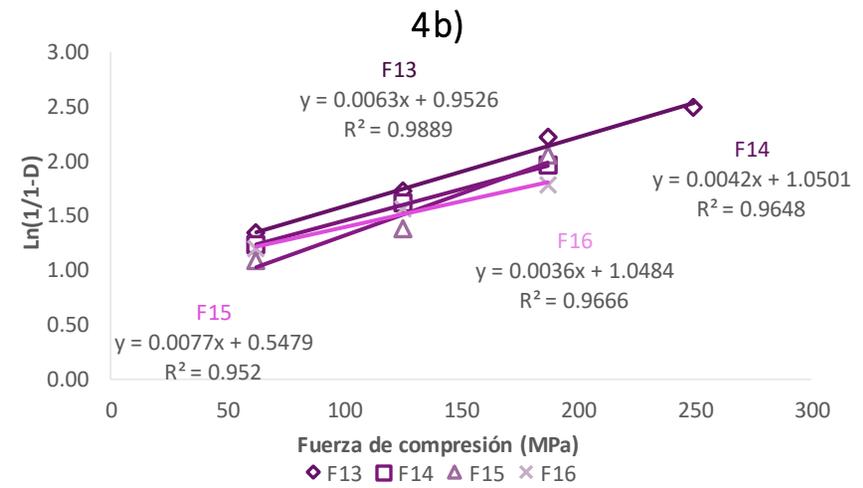
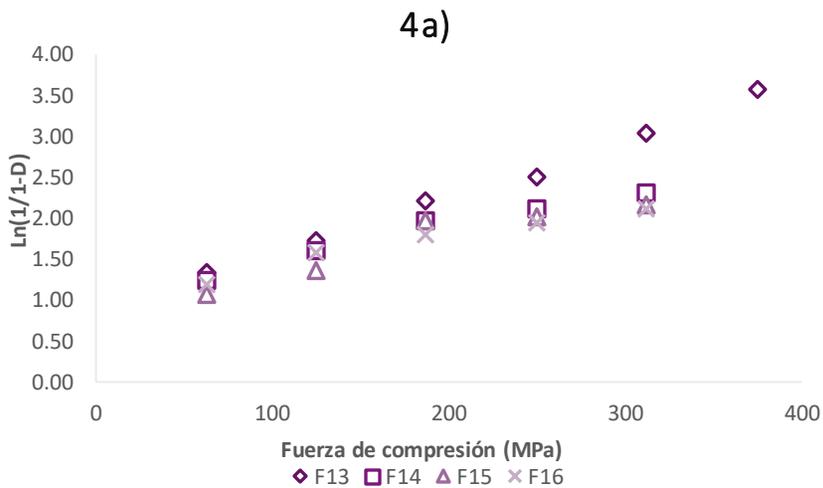
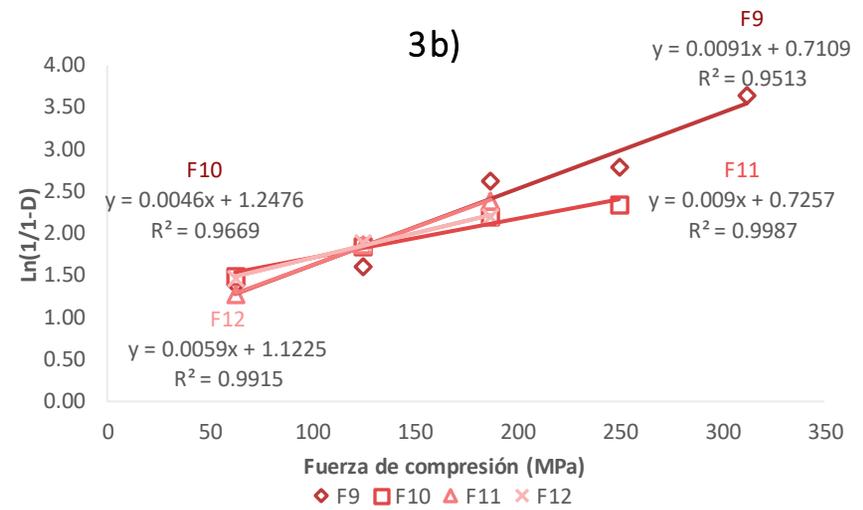
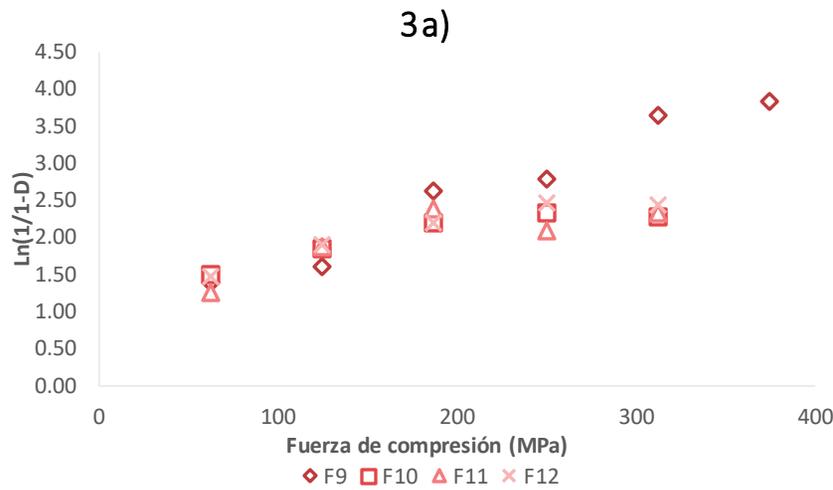
Sin embargo, después de este punto de compresión: si bien las porosidades que presenta Avicel® PH102 son superiores a las porosidades arrojadas por sus formulaciones con acetaminofén, estas tienden a estar muy próximas, indicativo de una mayor sensibilidad del Avicel® PH102 cuando está acompañado de otros polvos, que es atribuible a la llegada a su punto de agotamiento en la deformación plástica que este material presenta, ya que las fuerzas de compresión empleadas en estos puntos ya son muy elevadas.

Los datos de porosidad arrojados por la mezcla física, muestran una superioridad en las porosidades que presenta la mezcla física en todos los puntos de compresión, sin embargo, tienden a ser valores muy similares, además, exhiben el mismo comportamiento, atribuible a la densificación que sufre el Avicel® PH102 y el acetaminofén por parte del Aerosil® 200. Con la finalidad de asignar valores numericos a estas variables fisicas, se realizaron los tratamientos de los datos con los modelos de Heckel y Gurham.

2.1.1 Modelo de Heckel.

Figura 22



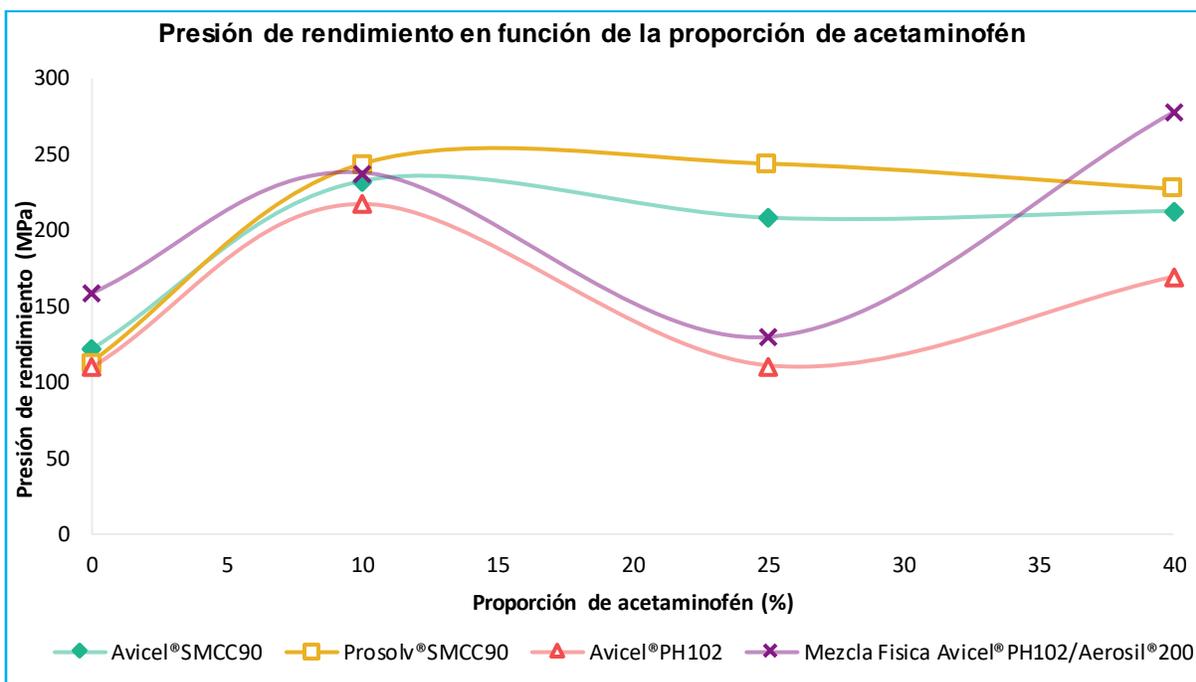


Análisis de la compresibilidad empleando el modelo de Heckel. *Nota.* En a), se graficaron todos los valores de presión y porosidad disponibles, en b) los valores que mejor describen una recta en a). para 1) Avicel® SMCC90, 2) Prosolv® SMCC90, 3) Avicel® PH102 y 4) Mezcla física Avicel® PH102/Aerosil® 200.

Cabe resaltar que, para los cálculos de estas variables físicas, es necesario centrarse en la parte lineal del gráfico trazado, por lo tanto, se excluyeron varios puntos y solo se tomaron aquellos que abarcaran la zona lineal, tal cual se muestra en la Figura 22.

Este análisis fue resumido en la Figura 23 y lo podemos evaluar en dos vertientes diferentes. Para el caso de los excipientes coprocesados, a una concentración de 0 de acetaminofén, se obtuvieron valores de $P_y = 121.9512$ MPa para Avicel® SMCC90 y $P_y = 113.6363$ MPa para Prosolv® SMCC90, lo cual, según York (1992) como se cita en Rojas et al. (2011) es indicativo de un mecanismo de deformación plástica.

Figura 23



Presión de rendimiento en función de la concentración de acetaminofén.

Sin embargo, al aumentar la concentración de acetaminofén, aumenta la P_y , indicativo de un cambio en el mecanismo de deformación, que, por consecuencia, pasaría a ser fractura, debido a la acción del dióxido de silicio coloidal sobre la partícula de celulosa microcristalina. Estos

valores de P_y tienden a ser constantes, es decir, el mecanismo de fractura de las todas partículas predomino incluso al variar la concentración de acetaminofén de forma ascendente.

En contra parte, el Avicel® PH102 y la mezcla física, exhibieron una disminución considerable en la P_y al comprimirse con una cantidad de acetaminofén al 25%, atribuyéndose al mecanismo de deformación plástica que presenta la celulosa microcristalina y muy posiblemente a un punto de agotamiento en el mecanismo de fractura de las partículas de acetaminofén.

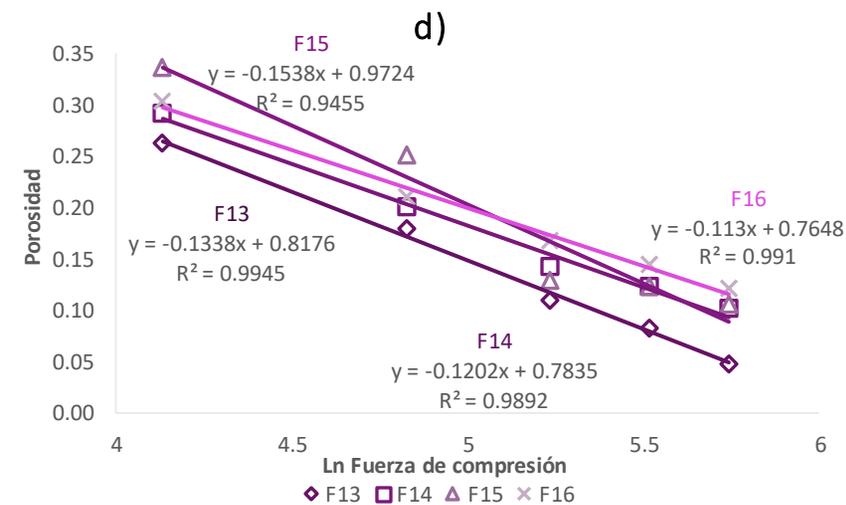
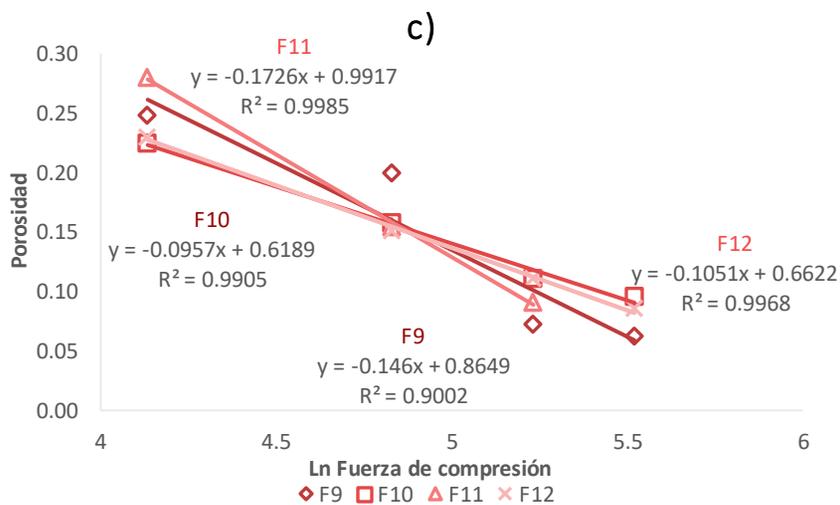
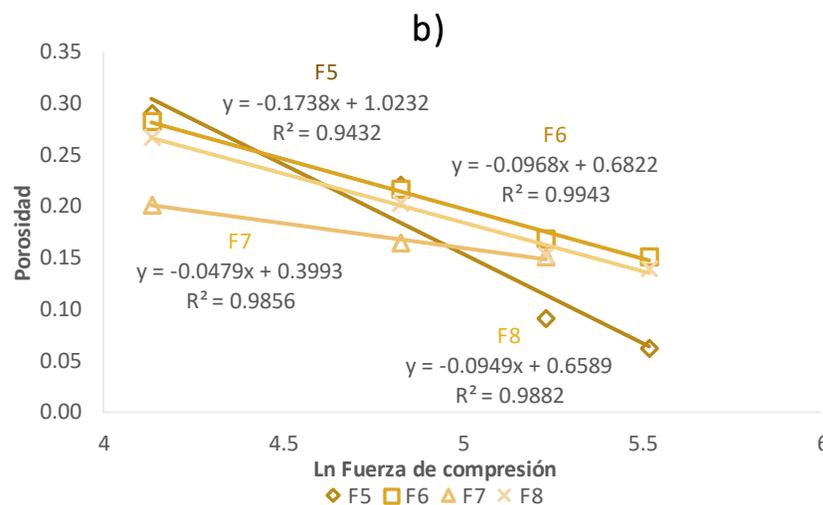
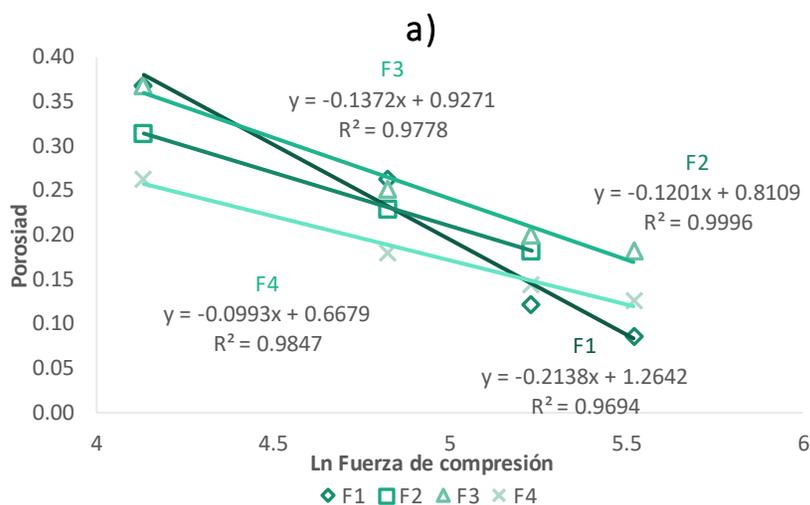
Sin embargo, al aumentar la concentración de acetaminofén, y bajo las mismas condiciones, el punto de agotamiento de la celulosa microcristalina es más visible, esto en combinación con el predominio del mecanismo de fractura del acetaminofén, la densificación y fractura por parte del Aerosil® 200 para el caso de la mezcla física.

Este tipo de prueba nos deja ver nula sensibilidad que presentan los excipientes coprocesados a cambiar su mecanismo de deformación al aplicarse una presión en presencia de algún otro material con mecanismo de formación por fractura. Si bien, estos tienden a presentar porosidades mayores, estos resultados son indicativos justamente de la presencia de un recubrimiento de dióxido de silicio coloidal que facilita la formación de nuevos sitios de unión con el acetaminofén.

2.1.2 Modelo de Gurnham.

Zhao et al, (2006, p. 110) menciona que el parámetro c expresa el efecto que tiene la presión sobre la porosidad del compacto, por lo tanto, un gran valor de c , es indicativo de una fuerte capacidad para la reducción del volumen de un material cuando es sometido a una presión, y en su trabajo, define que materiales dúctiles como la celulosa microcristalina presentan valores elevados de c , mientras que materiales frágiles, presentan valores más bajos.

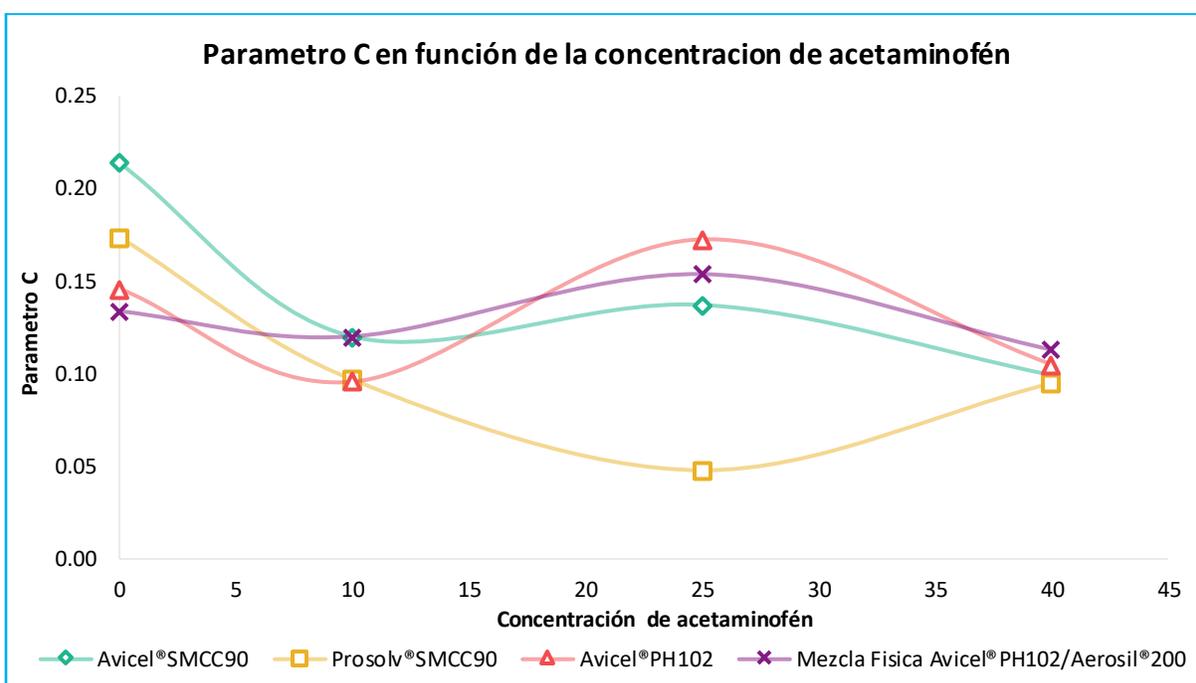
Figura 24



Análisis empleando la ecuación de Gurnham. Nota. Formulaciones correspondientes a: a) Avicel® SMCC90, b) Prosolv® SMCC90, c) Avicel® PH102, d) Mezcla física Avicel® PH102/Aerosil® 200.

Como se observa en la Figura 24, al evaluar los materiales sin proporción de acetaminofén, quienes arrojan el mejor valor de c , son los coprocesados, qué por lo anterior mencionado, presentaran mejor capacidad para disminuir su volumen, además, numéricamente, predominará en ellos un mecanismo de deformación plástica. Para ser puntuales, todas las formulaciones que carecen de acetaminofén evaluadas con este modelo, presentan el mecanismo de deformación plástica.

Figura 25



Parámetro C en función de la concentración de acetaminofén.

En la figura 25, se muestra un resumen de los valores de parámetro C. Al añadir acetaminofén al 10%, evidentemente bajará el valor del parámetro c , indicativo de la influencia del mecanismo de deformación del acetaminofén sobre la evaluación de la formulación, la cual, pondrá en el límite de deformación plástica y fractura a las formulaciones,

Prosolv® SMCC90, presenta un valor muy bajo al emplearse un 25% de acetaminofén, se ve completamente afectado por el mecanismo de fractura, cosa que no sucede con los otros

excipientes, ya que numéricamente, demuestran un mejor desempeño que cuando son afectados por una menor concentración de acetaminofén.

Para finalizar, podemos observar que cuando se emplea una concentración de 40% de acetaminofén, el mecanismo de fractura de este, ya predomina sobre los sistemas, y no se nota la deformación plástica de las celulosas, debido a la elevada concentración de acetaminofén.

Comparando ambos modelos encontramos que en todos los puntos de evaluación; se cumplen las teorías que los rigen, especialmente en los mecanismos de deformación de los excipientes coprocesados, se nota el mecanismo de fractura cuando está acompañado de una elevada cantidad de acetaminofén, y se nota el mecanismo de deformación plástica cuando este no se encuentra en la formulación. Cabe destacar el caso del punto más bajo de acetaminofén, el cual fue calculado con tres puntos, para dar un mayor coeficiente de correlación, lo cual, pudo haber bajado el valor real del parámetro c .

Y para el Avicel® PH102 y la mezcla física, se nota una menor capacidad para disminuir su volumen al aplicar una presión, sin embargo, el mecanismo de deformación plástica de la celulosa se mantiene en todas las formulaciones, pero en el caso de la mezcla física, es más notoria la influencia de la densificación que sufren las formulaciones por efecto del Aerosil® 200 y acetaminofén, gracias a estos, el mecanismo de fractura influenciara a la muestra de polvo.

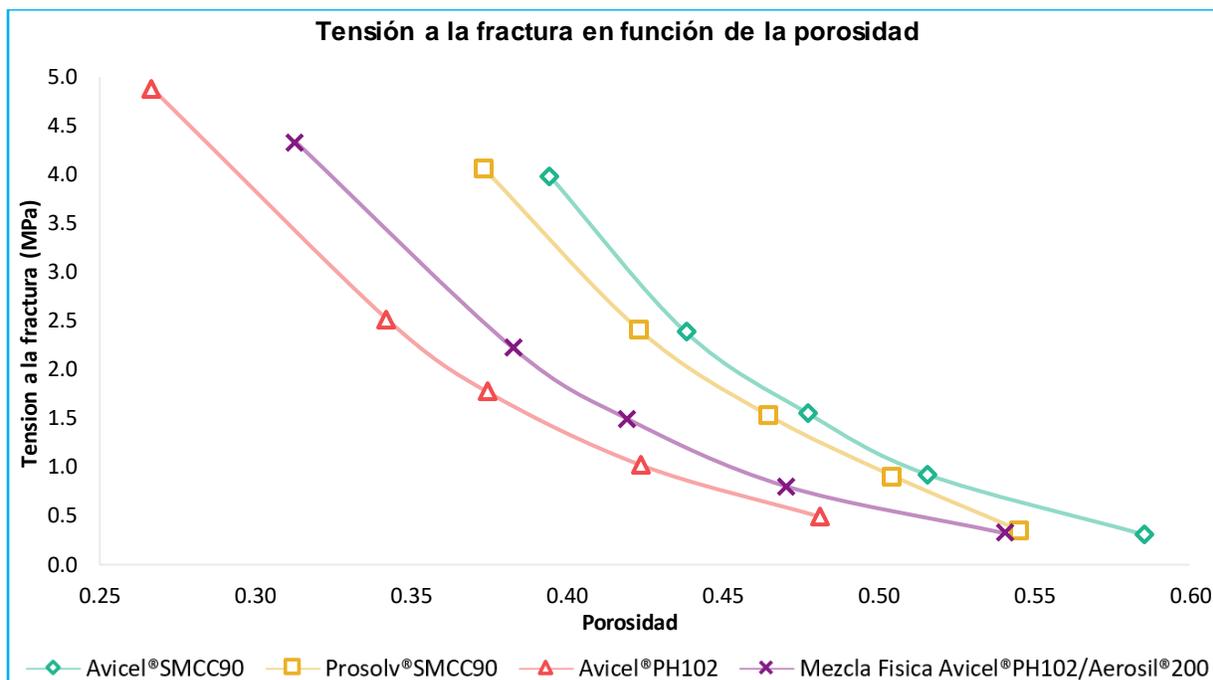
2.2 Compactabilidad.

La compactabilidad de un material se encuentra definida por su capacidad para formar un compacto, en este caso, graficamos la relación existente entre la porosidad del comprimido y la tensión a la fractura que este presenta.

Como se puede apreciar en la Figura 26 encontramos que el coprocesado Avicel® SMCC90 es quien produce comprimidos más porosos, seguidos de Prosolv® SMCC90 y la mezcla física, el Avicel® PH102 es el material que formo comprimidos menos porosos, debido a la inexistencia de

partículas que impidan la formación de puentes de hidrógenos entre las moléculas de celulosa microcristalina. Evidentemente se cumple la relación que indica que, a menor porosidad, mayor resistencia mecánica tendrán los comprimidos.

Figura 26

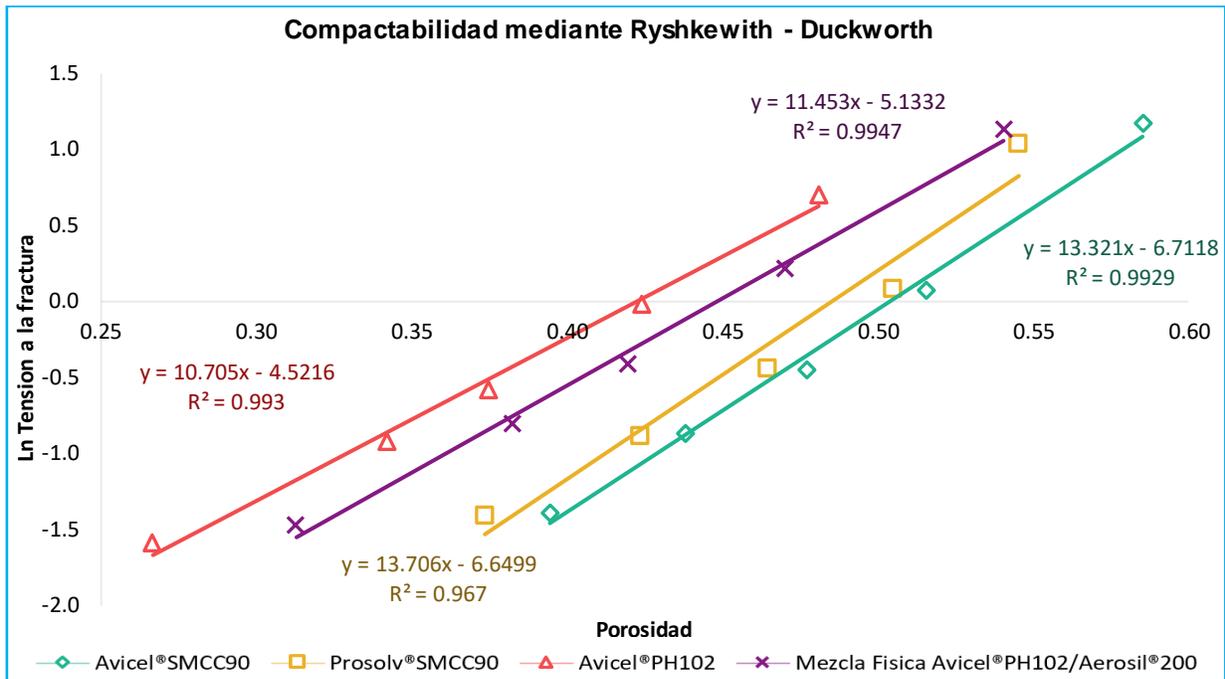


Tensión a la fractura en función de la porosidad de los comprimidos.

2.2.1 Modelo de Ryshkewitch – Duckworth.

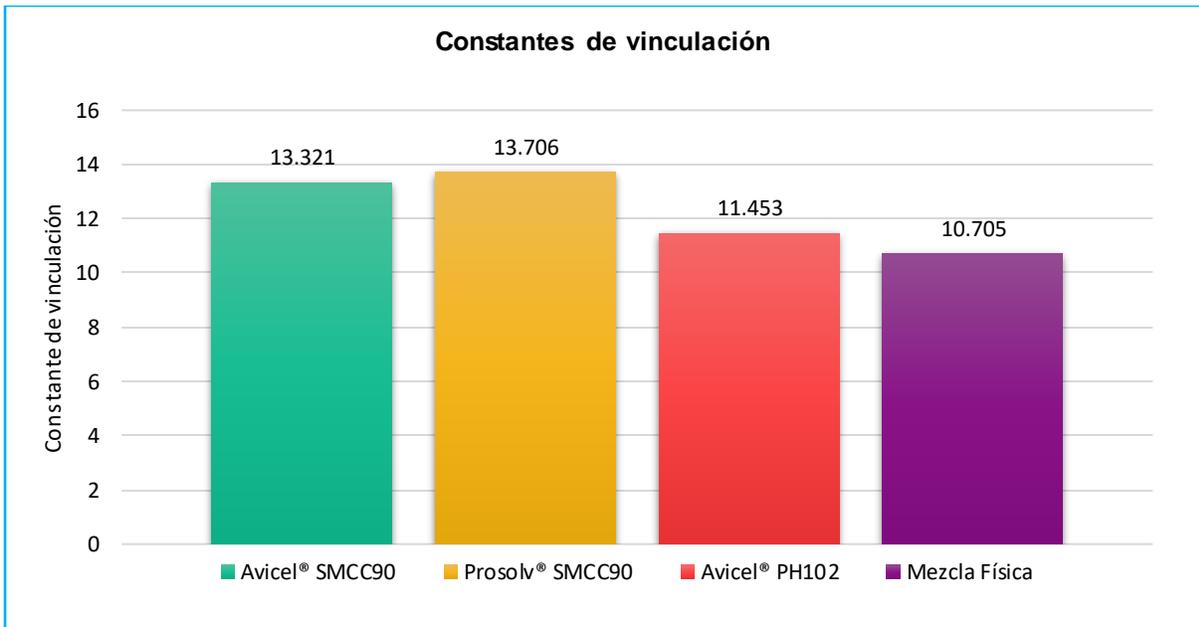
En la Figura 27, se observa el gráfico de este modelo para mostrar la relación puntual que existe entre la porosidad y el logaritmo natural de la tensión a la fractura de los comprimidos, y en la Figura 28, tenemos los histogramas de las constantes de vinculación. Pese a que Avicel® PH102 forma comprimidos menos porosos, debido a la acción pura del mecanismo de deformación plástica y la creación uniforme de puentes de hidrógeno entre las moléculas de celulosa microcristalina, su capacidad vinculante (11.453), se vio superada por la calculada para el caso de los materiales coprocesados.

Figura 27

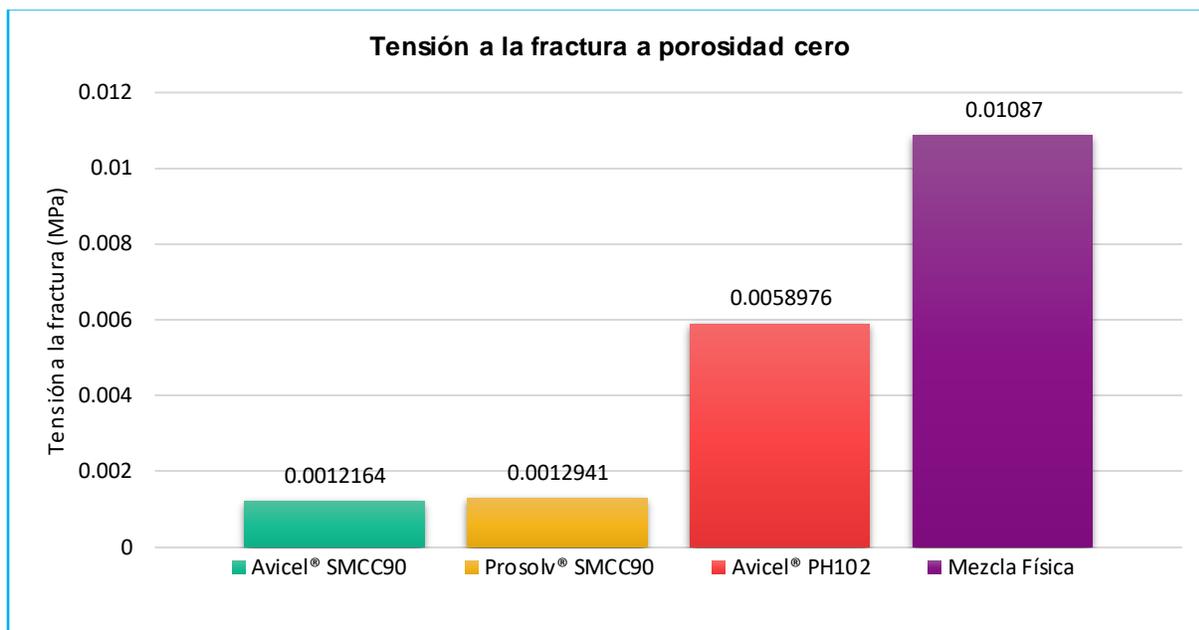


Compactabilidad de los excipientes.

Figura 28



Constates de vinculación.

Figura 29

Tensión a la fractura a porosidad cero.

Si lo comparamos con la mezcla física (10.705) de esta se obtienen comprimidos levemente más porosos, sin embargo, obtendrá una capacidad vinculante menor a la del material por sí solo. Aquí entra en juego la influencia del reacomodo que las partículas sufren al aplicarse la fuerza de compresión, al no ser un reacomodo completamente uniforme, la densificación se hará de forma desigual en las regiones, propiciando diferentes sitios de unión los cuales poseerán menor resistencia a aplicarse la fuerza de ruptura.

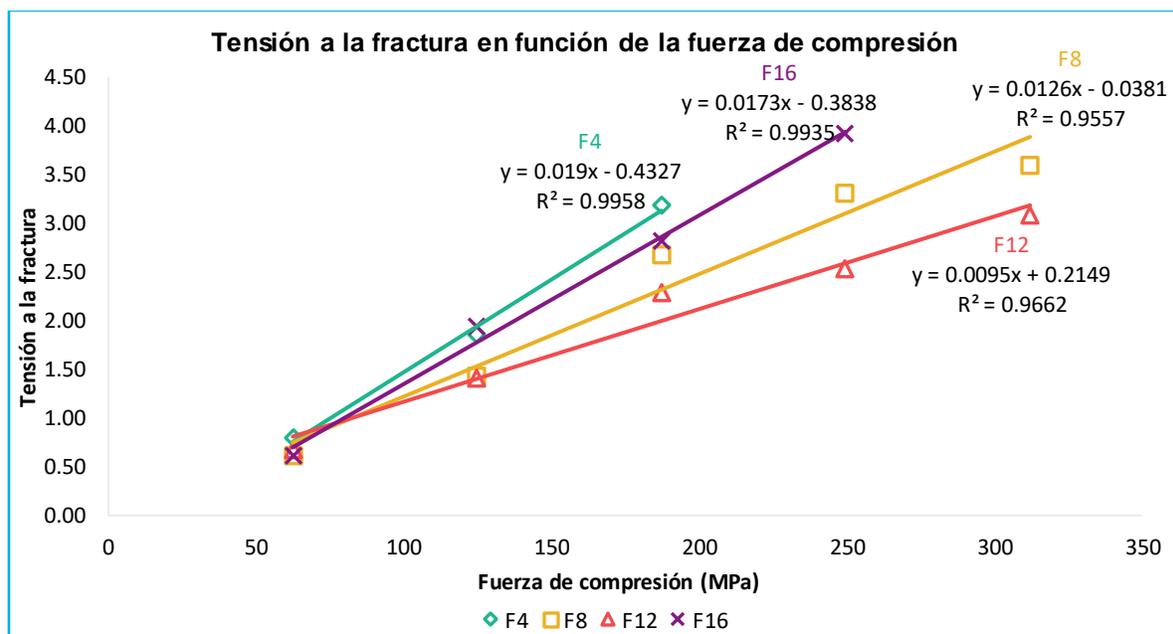
Para el caso de los materiales coprocesados que demostraron tener valores de capacidad vinculante muy semejantes. Si bien, crean comprimidos más porosos, Avicel® SMCC90 más que Prosoolv® SMCC90, la resistencia a la fractura no se ve tan comprometida, debido a que, a diferencia de la mezcla física, la distribución del dióxido de silicio coloidal sobre la superficie de la partícula es uniforme, por lo tanto, los sitios de unión, también lo serán, dándole una resistencia uniforme al comprimido, la evaluación mediante este modelo le da una ventaja mínima al Avicel® SMCC90 sobre el Prosoolv® SMCC90.

En la Figura 29, observamos los valores de la tensión a la fractura a porosidad igual a cero, si bien, le da una ventaja a Prosolv® SMCC90 (0.0012941 MPa sobre 0.0012164 MPa. de Avicel® SMCC90), estos datos no presentan mucha seguridad para extrapolar, ya que, se desconoce cómo se comportarán las partículas de los materiales al aplicar fuerzas mayores de las empleadas para construir el gráfico del que derivará el modelo planteado.

2.3 Tableteabilidad.

Como se cita en Dai et al. (2019, p. 9), Joiris et al. (1998) y Sun et al. (2001) definieron la tableteabilidad como “la capacidad de un polvo para formar comprimidos coherentes con dureza mecánica preferida y bajo condiciones de fuerza de compresión dadas”. Siguiendo este supuesto, se procedió a trazar la gráfica de la Figura 30 para obtener el valor matemático conocido como índice de tableteabilidad, que es el valor de la pendiente que se obtiene de las rectas resultantes de la gráfica anterior.

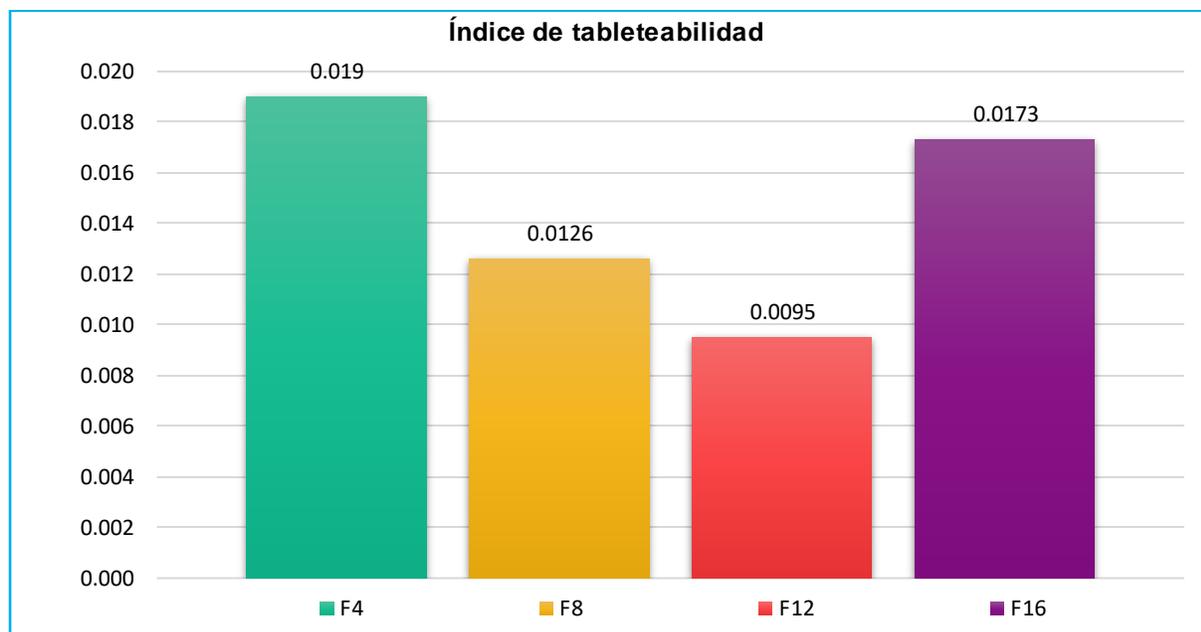
Figura 30



Tensión a la fractura en función de la fuerza de compresión de los comprimidos.

Dicha evaluación fue influenciada por la presencia de acetaminofén en una proporción al 40%, debido a que el equipo no pudo registrar los valores de durezas de todos los comprimidos, y convenientemente, al evaluar únicamente las formulaciones con mayor concentración de acetaminofén, nos permite analizar la capacidad de tableteabilidad de los materiales.

Figura 31



Índice de tableteabilidad.

Dadas las proporciones de los diluyentes en todas las formulaciones participan ambos mecanismos de deformación de partícula y las uniones que los materiales crean entre sí. Es decir, la formación de un compacto con la suficiente resistencia mecánica, ya no depende exclusivamente del diluyente, ahora, interviene el API, caracterizado por poseer bajas propiedades de flujo y compresibilidad, por lo tanto, dejara de manifiesto la capacidad del diluyente de formar comprimidos con buena resistencia mecánica.

En la Figura 31 se presenta el resumen de los valores del índice de tableteabilidad, este favorece a Avicel® SMCC90 (0.019), al vincular este resultado con las diferentes propiedades de los materiales a nivel partícula, empezando por la distribución de tamaño de partícula discontinua

que promoverá una mayor densificación del comprimido y por consecuencia la formación de una mayor área de unión entre partículas. La forma y superficie influirán para facilitar o impedir la percolación de las partículas en el reacomodo, mismas que se puede inferir tienen una gran proximidad a ser lisas y esféricas. Independientemente, podemos mencionar la fuente de la materia prima que componen al coprocesado y las propiedades de estas, para no excluir el fenómeno de cuasi hornificación presente en los materiales coprocesados, ya refiriéndose a este, el mecanismo de deformación del material puede ser plástico o fractura.

Quien más se ve afectado por la inclusión del acetaminofén es Avicel® PH102 (0.0095), debido a que, ya no se forman los mismos sitios de unión entre moléculas de celulosa microcristalina por unidad de volumen, y dependiendo únicamente del mecanismo de deformación plástica, la tableta pierde sitios de unión, por consecuencia, resistencia mecánica.

Ahora, la mezcla de este material con Aerosil® 200, presento mejor índice de tableteabilidad (0.0173), atribuible a una mayor densificación del lecho del polvo antes de ser compactado, al momento de mezclarse, no se hizo una fase previa para añadir Aerosil® 200 a Avicel® PH102, si no, más bien, la mezcla se elaboró en dos pasos, en uno, se añadió diluyente, deslizante y acetaminofén y en otro paso se lubricaron los componentes anteriores, por lo tanto, al momento del reacomodo, se densifico de tal forma que se lograron más sitios de unión, aunque de cierta forma, más débiles que los formados por el Avicel® PH102 y acetaminofén.

El índice de tableteabilidad de Prosolv® SMCC90 (0.0126) se vio superado por el de la mezcla física, pero cada material presento sus propias particularidades, al ser un coprocesado, se ve afectado por los mismos parámetros que Avicel® SMCC90, para este, podríamos mencionar una menor distribución de tamaño de partícula, o forma y superficie de partícula menos favorecida geométricamente, y más importante, la fuente de las materias primas y su impacto en la cuasi hornificación.

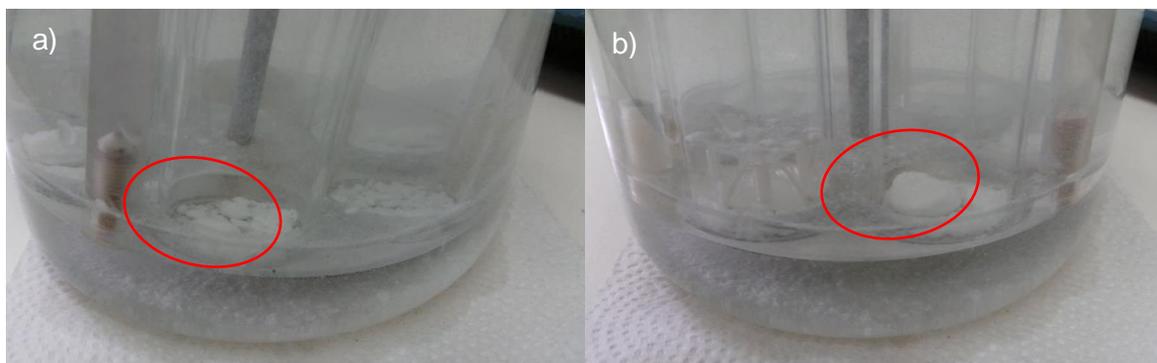
2.4 Desintegración.

La manera de presentar estos resultados es manteniendo fijas cada una de las 5 diferentes fuerzas de compresión, así los gráficos se presentan como el tiempo de desintegración en función de la fracción de celulosa microcristalina en el comprimido con la intención de ver su comportamiento como desintegrante.

Así pues, en la Figura 33, las gráficas demuestran que los tiempos de desintegración de los materiales coprocesados siempre fueron mayores, debido a que al tener en su estructura dióxido de silicio, se limita el contacto con el agua de la parte polimérica de celulosa microcristalina del material. Al emplear mayor fuerza de compresión, evidentemente la porosidad disminuirá, y por consecuencia, el embebido de agua será más complicado aún.

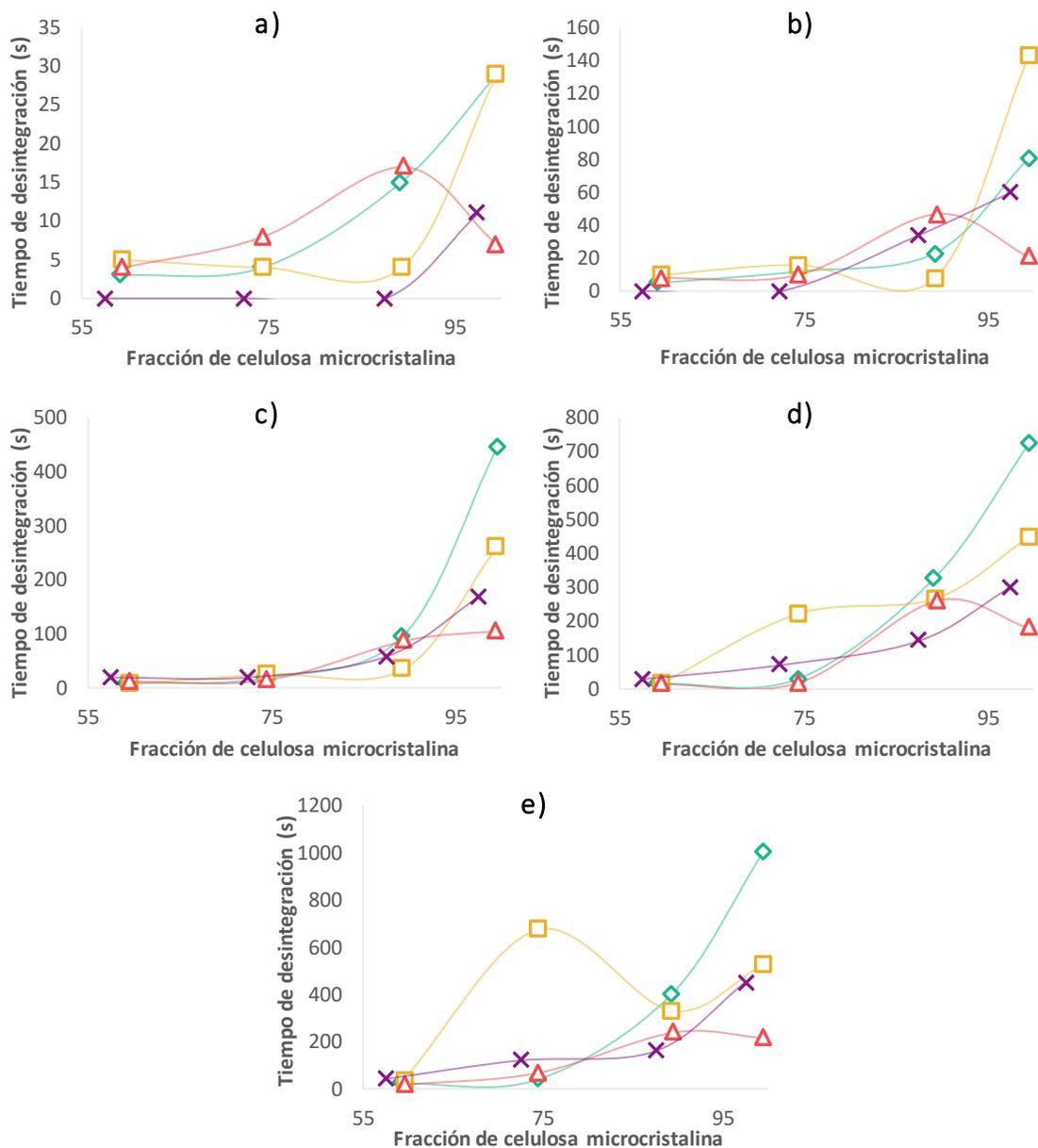
Una observación que cabe mencionar, es que la desintegración de comprimidos a elevadas fuerzas de compresión, siempre comenzaba por la parte media del comprimido, dividiéndose siempre en dos, y después de tiempo; forma una masa sin coherencia, como se muestra en la parte b de la Figura 32.

Figura 32



Fotografías de los comprimidos después de terminar la prueba de desintegración *Nota.* Las secciones: a) Prueba perteneciente a F12 con una fuerza de compresión de 187.2411 MPa, b) Prueba perteneciente a F1 con una fuerza de compresión de 249.6548 MPa.

Figura 33



◆ Avicel®SMCC90 □ Prosolv®SMCC90 △ Avicel®PH102 × Mezcla Física Avicel®PH102/Aerosil®200

Desintegración de los comprimidos elaborados con prensa hidráulica Carver®. Nota. Se realizaron los comparativos de los tiempos de desintegración (s) obtenidos en función de celulosa microcristalina que actuó como desintegrante en el comprimido a las diferentes fuerzas de compresión empleadas: a) 62.4137 MPa, b) 124.8274 MPa, c) 187.2411 MPa, d) 249.6548 MPa, e) 312.0685 MPa.

El excesivo tiempo de desintegración que muestra Avicel® SMCC90 sobre Prosolv® SMCC90, es debido a la mayor densificación que este material provoca en sus comprimidos por sus características micromeríticas y de material en bulto previamente analizadas.

Ahora, cuando estos materiales disminuyen en proporción en la formulación, los tiempos de desintegración caen dramáticamente, debido a que los sitios de unión entre estos comienzan a ser interferidos por la presencia de acetaminofén, por lo tanto, la interrupción de las fuerzas interparticulares comienza a manifestarse.

El Avicel® PH102 presenta tiempos de desintegración muy similares a los que presentan los materiales coprocesados hasta cierto punto. Al ser interferidos sus sitios de unión por la presencia de acetaminofén de forma gradual, presenta valores muy bajos, debido a que este es un material, que, al no ser interferido por el dióxido de silicio, se comportará en su totalidad como desintegrante, se promoverá la capilaridad y destruirá así los pocos sitios de unión que puede crear el acetaminofén con él mismo o con la celulosa microcristalina. Como se muestra en la Figura 32 parte a) todo el comprimido se dispersó de inmediato.

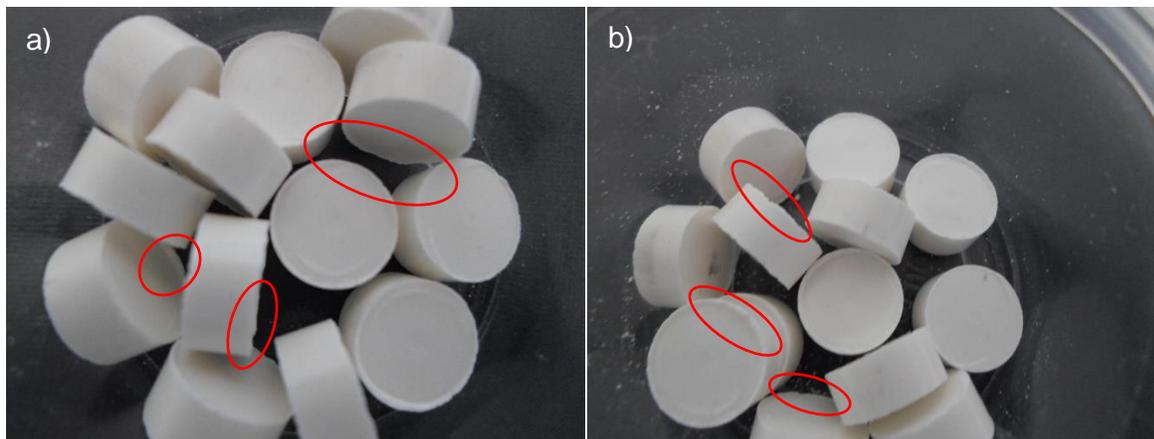
Un caso interesante, es el de la mezcla física, ya que los comprimidos elaborados con esta presentan tiempos de desintegración muy bajos cuando se encuentra en baja proporción, incluso valores menores que los comprimidos elaborados con Avicel® PH102, sin embargo, al aumentar la proporción de la mezcla física, presenta mayores tiempos de desintegración que Avicel® PH102.

La primera observación puede ser atribuida a la baja cantidad de uniones formadas, debido a un exceso del acetaminofén, además de la interferencia que ejerce el Aerosil® 200. Cuando la proporción de celulosa microcristalina aumenta, la de acetaminofén disminuye, favoreciendo las uniones y formando compactos menos porosos, sin embargo, la presencia del Aerosil® 200 dificulta el embebido de agua, por lo tanto, aumentará el tiempo de desintegración.

2.5 Friabilidad.

Como se observa en la Figura 34, esta prueba fue afectada por un defecto que presentaron todos los comprimidos elaborados mediante la prensa hidráulica Carver®, sin embargo, nos da tendencias de los resultados que deseábamos observar.

Figura 34

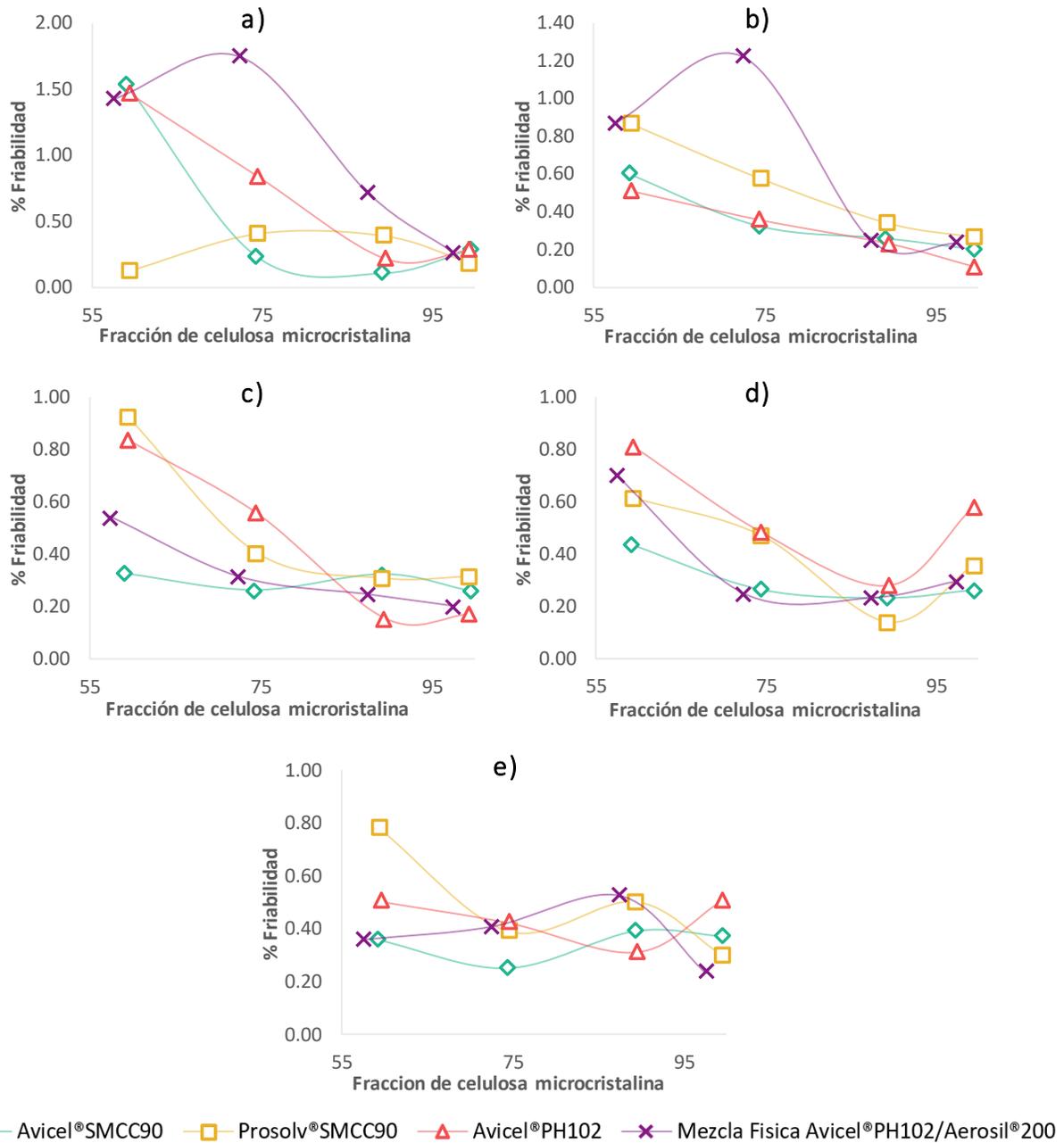


Friabilidad de los comprimidos formulación F5 elaborados a 349.6548 MPa. Nota. En la sección; a) fue tomada previo a la prueba, b) fue capturada después de la prueba.

En la Figura 35, los gráficos fueron presentados al igual que en la desintegración, con la finalidad de observar el poder aglutinante de los materiales. Cuando las fuerzas de compresión superan 187.2411 MPa la prueba arroja resultados menores a 1%. Cuando la fuerza de compresión es 124.8274 MPa, hay un punto donde la mezcla física supera el 1%, debido al principal defecto que fue una coronilla en los comprimidos como se muestra en las imágenes.

Cuando la fuerza de compresión es de 62.4137 MPa, y a una proporción del 40% de acetaminofén, todos los materiales, excepto Avicel® SMCC90, superan el margen del 1%, incluso la mezcla física también supera el margen cuando se encuentra en una proporción con acetaminofén al 25%. La primera afirmación es atribuida a la poca resistencia mecánica que presentaron los comprimidos al tener en baja proporción al aglutinante – diluyente, y a su vez a una baja fuerza de compresión.

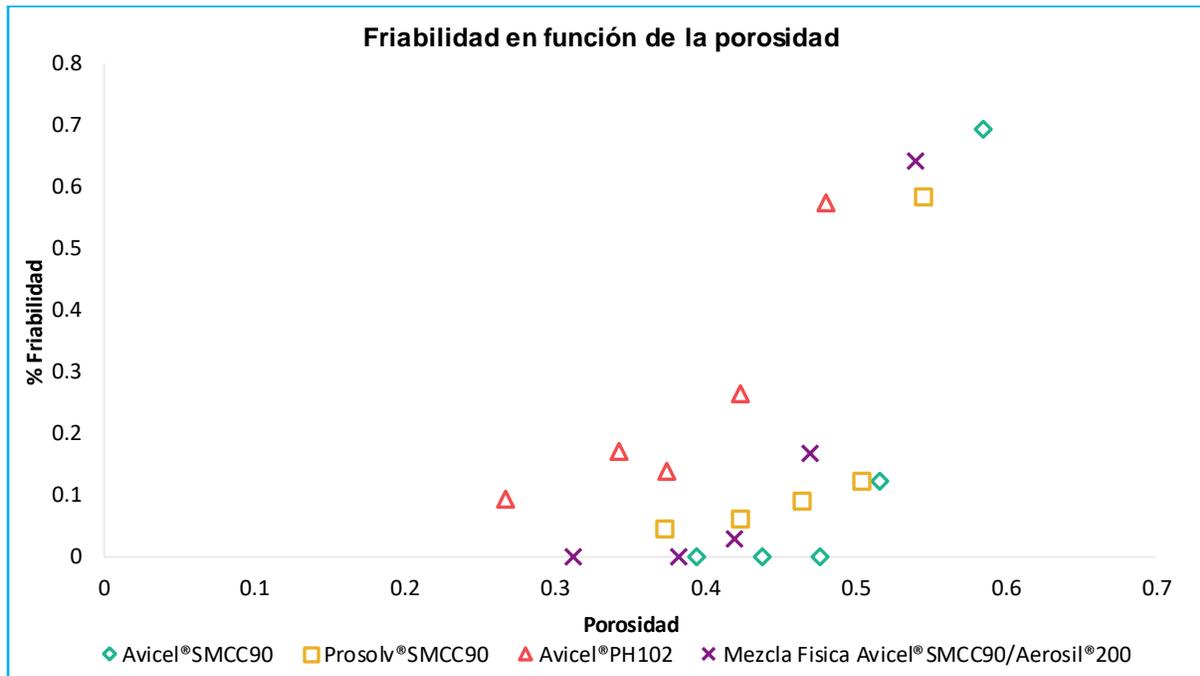
Figura 35



Friabilidad de los comprimidos elaborados con prensa hidráulica Carver®. Se realizaron los comparativos de los porcentajes de friabilidad obtenidos en función de celulosa microcristalina que actuó como diluyente – aglutinante en el comprimido en las diferentes fuerzas de compresión empleadas: a) 62.4137 MPa, b) 124.8274 MPa, c) 187.2411 MPa, d) 249.6548 MPa, e) 312.0685 MPa.

Cabe mencionar que el Avicel® SMCC90, fue el único material que no supero el límite establecido por la prueba de friabilidad.

Figura 36



Friabilidad de los comprimidos elaborados con tableteadora excéntrica Korsch®.

En la Figura 36 se muestran los resultados de una prueba extra de friabilidad obtenidos de los comprimidos elaborados con la tableteadora excéntrica Korsch®, en función de la porosidad de estos. Como era de esperarse, Avicel® PH102 obtuvo menor porosidad, seguido de la mezcla física, Prosolv® SMCC90 y finalmente, Avicel® SMCC90, quedando en evidencia que ningún comprimido supero el límite de la prueba, siendo que estos presentaron valores de resistencia mecánicas muy bajos demostrándonos así, la excelente capacidad vinculante de la celulosa microcristalina.

V Conclusiones.

La caracterización de las propiedades en bulto y el comportamiento reológico de los materiales Avicel® SMCC90, Prosolv® SMCC90 y Avicel® PH102 mostraron resultados similares. Las ligeras desventajas numéricas que tiene Avicel® SMCC90 en su desempeño en comparación con los otros materiales son atribuibles a la superficie, forma y distribución del tamaño de partícula del material. Sin embargo, para determinar de manera puntual las características que provocan estas diferencias, requiere de equipos especializados que no se tienen.

Los datos obtenidos en todas las pruebas hicieron viable la implementación de modelos matemáticos para el análisis cuantitativo del comportamiento del material al aplicarse una presión.

La compresibilidad, fue caracterizada mediante la interpretación de los gráficos elaborados con la definición de compresibilidad, y como apoyo, el modelo de Heckel y Gurnham, concluyendo que los excipientes coprocesados mostraron menor sensibilidad cuando son acompañados de materiales con bajas propiedades de compresión.

La compactabilidad fue caracterizada con la interpretación de los gráficos trazados según la definición de compactabilidad y el modelo de Ryshkewitch – Duckworth, concluyendo que los materiales coprocesados presentan una constante de vinculación mayor que los otros materiales, de igual forma, ambos materiales presentaron valores similares.

En la tableteabilidad, Avicel® SMCC90 presenta una ligera ventaja sobre Prosolv® SMCC90, una vez más atribuible a las características micromeríticas del material.

El tiempo de desintegración de los comprimidos elaborados con los materiales coprocesados fue mayor en comparación de los materiales no coprocesados, estas diferencias son atribuibles a la presencia uniforme del dióxido de silicio coloidal sobre la superficie de estos, y por otro lado la

friabilidad en conjunto con la dureza confirmó que todos los materiales presentan una buena resistencia mecánica al formar compactos.

VI Referencias.

- Acevedo, D., Muliadi, A., Giridhar, A., Litster, J. y Romañach, R. (2012). Evaluation of three approaches for real-time monitoring of roller compaction with near-infrared spectroscopy. *AAPS PharmSciTech*, 13(3), 1005-1017.
- Ahire, S., Bankar, V., Gayakwad, P. y Pawar, S. (2012). A review: taste masking techniques in pharmaceuticals. *Pharma Science Monitor*, 3(3), 68-82.
- Allen, T. (2013). *Particule Size Distribution*. Springer.
- Amarji, B., Abed, S., Bairagi, U., Deb, P., Al-Attraqchi, O., Choudhury, A. y Tekade, R. (2018). Four Stages of Pharmaceutical Product Development: Preformulation, Prototype Development and Scale-Up, Biological Aspects, and Commercialization. En R. Tekade (Ed), *Dosage Form Design Considerations* (637-668). Academic Press.
- Amidon, G., Lennernäs, H., Shah, V., y Crison, J. (1995). A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutical Research*, 12(3), 413-420. doi: 10.1023/a:1016212804288
- Anuar, M. y Briscoe, B. (2009). The elastic relaxation of starch tablets during ejection. *Powder Technology*, 195, 96-104.
- Arida, A. y Al-Tabakha, M. (2008). Cellactose a co-processed excipient: A comparison study. *Pharmaceutical Development and Technology*, 13, 165-175.
- Aziz, M., Yusof, Y., Blanchard, C., Saifullah, M., Farahnaky, A. y Scheiling, G. (2018). Material Properties and Tableting of Fruit Powders. *Food Engineering Reviews*, 10, 66-80. <https://doi.org/10.1007/s12393-018-9175-0>

- Bandopadhyay, S., Bandyopadhyay, N., Deb, P., Singh, C. y Tekade, R. (2018). Preformulation Studies of Drug Substances, Protein, and Peptides: Role in Drug Discovery and Pharmaceutical Product Development. En R. Tekade (Ed.), *Dosage Form Design Considerations* (401-433), Academic Press.
- Bansal, K. y Nachaegari, S. (2002). High-functionality excipients for solid dosage forms, Bus. Briefing Pharmagenetics. *Business Briefings Limited*, 38-44.
- Baroutaji, A., Bryan, K., Sajjia, M. y Lenihan, S. (2017). Mechanics and Computational Modeling of Pharmaceutical Tableting Process. *Reference Module in Materials Science and Materials Engineering*. doi:10.1016/B978-0-12-8035818.09269-9
- Baserinia. R. y Sinka, I. (2019). Powder die filling under gravity and suction fill mechanisms. *International Journal of Pharmaceutics*, 563, 135-155.
- Baumard, J., Coupelle, P., (1994). Compaction of plastic Powders. *Journal Material Science Letters*. 13, p. 93.
- Bele, M., Derle, D., (2011). Brand to brand variation in the disintegrant functionality of Polacrilin Potassium. *Journal of Excipients and Food Chemicals*, 2(3), 53-63.
- Bolhuis, G. y Chowhan, Z. (1996). Materials for direct compression. En G. Alderborn y C. Nström (Eds), *Pharmaceutical powder compaction technology*. Marcel Dekker, 419-500.
- Bolhuis, G., Kussendrager, K. y Langridge, J. (2004). New developments in spray-dried lactose. *Pharmaceutical Technology Supplement*, 26-31.
- Bühler, V. (2005). Polyvinylpyrrolidone excipients for pharmaceuticals: povidone, crospovidone and copovidone. *Springer*.
- Byrn, R., Pfeiffer, R. y Stowell, J. (1999). *Solid State Chemistry of Drugs*, (2ª Ed.). West Lafayette.

- Camenisch, G., Alsenz, J., Van De Waterbeemd, H. y Folkers, G. (1998). Estimation of permeability by passive diffusion through Caco-2 cell monolayers using the drugs 'lipophilicity and molecular weight. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 6(4), 313-319.
- Carpin, M., Bertelsen, H., Bech, J., Jeantet, R., Risbo, J. y Schuck, P. (2016). Caking of lactose: A critical review. *Trends in Food Science and Technology*, 53, 1-12.
- Castellanos, A. (2005). The relationship between attractive interparticle forces and bulk behaviour in dry and uncharged fine powders. *Advances in Physics*, 54, 263-376.
- Celestino, M., Magalhães, O., Fraga, M., Do Carmo, A., Lione, V., Castro, C., et al. (2012). Rational use of antioxidants in solid oral pharmaceutical preparations. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 48, 405-415.
- Celik M. (1994). *Multiparticulate Oral Drug Delivery*. Marcel-Dekker.
- Chattoraj, S., Daugherty, P., McDermott, T., Olsofsky, A., Roth, W. y Tobyn, M. (2018). Sticking and Picking in Pharmaceutical Tablet Compression: An IQ Consortium Review. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 107(9), 2267-2282.
- Chattoral, S. y Sun, C. (2018). Crystal and Particle Engineering Strategies for Improving Powder Compression and Flow Properties to Enable Continuous Tablet Manufacturing by Direct Compression. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 107(4), 968-974.
<https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.11.023>
- Chaudhari, S. y Patil, P. (2012). Pharmaceutical excipients: a review. *International Journal of Advances in Pharmacy, Biology and Chemistry*, 1, 21-34.

- Chaurasia, G. (2016). A review on pharmaceutical preformulation studies in formulation and development of new drug molecules. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 7(6), 2313-2320.
- Corrigan, O. y Crean, A. (2002). Comparative physicochemical properties of hydrocortisone - PVP composites prepared using supercritical carbon dioxide by the gas anti-solvent recrystallization process, by coprecipitation and by spray drying. *International Journal of Pharmaceutics*, 245(1-2), 75-82.
- Dawoodbhai, S. y Rhodes, C. (1989). The effect of moisture on powder flow and on compaction and physical stability of tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 15, 1577-1600.
- De Schoenmaker, B., Van Der Schueren, L., De Vrieze, S., Westbroek, P. y De Clerck, K. (2011). Wicking properties of various polyamide nanofibrous structures with an optimized method. *Journal of Applied Polymer Science*, 120(1), 305-310.
- Deiddaa, R., Orlandini, S., Hubert, P. y Hubert, C. (2018). Risk-based approach for method development in pharmaceutical quality control context: A critical review. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 161, 110-121.
- Denny, P. J. (2002). Compaction equations: a comparison of the Heckel and Kawakita equations. *Powder Technology*, 127, 162-172.
- Deshmukh, V. (2012). A mouth dissolving drug delivery system. *International Journal of PharmTech Research*, 412-421.
- Douroumis, D. (Ed.) (2012). *Hot-Melt Extrusion: Pharmaceutical Applications*. Wiley.
- Duckworth, W. (1953). Discussion of Ryshkewitch paper. *Journal of the American Ceramic Society*, 36.

- Düring, T. y Karan, K. (2019). Binders in Wet Granulation. En A. Narang y S. Badawy (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Wet Granulation* (317-349). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-810460-6.00010-5>
- European Pharmacopoeia 7 Edition (2010). General Texts.
- Farris, A. (2010). The natural aversion: the FDA's reluctance to define a leading food-industry marketing claim and the pressing need for a workable rule. *Food and Drug Law Journal*, 65(2), 403-24.
- Ferrari, F., Bertoni, M., Bonferoni, M., Rossi, S., Caramella, C. y Nystrom C. (1996). Investigation on bonding and disintegration properties of pharmaceutical materials. *International Journal of Pharmaceutics*, 136(1-2), 71-79.
- Ferro, R. y Saccone, A. (2008). Intermetallic chemistry. En R. Ferro y A. Saccone (Eds), *Pergamon Material Series*. Elsevier.
- Food Drug and Administration (2020). Advancing Health Drug Innovation, New Drug therapy Approvals 2019, Center Drug of Evaluations and Research.
- Food Drug and Administration (2021). Advancing Health Drug Innovation, New Drug therapy Approvals 2020, Center Drug of Evaluations and Research.
- Food Drug and Administration (2021). Novel drugs approvals for 2021, Center Drug of Evaluations and Research. <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2021>
- Food Machinery and Chemical Corporation (2017). *Avicel® SMCC*, FMC Technologies.
- Geldart, D. (1973). Types of gas fluidization. *Powder Technology*, 7(5), 285-292.
- Ghebre-Selassie, I. y Martin, C. (Eds.) (2003). *Pharmaceutical extrusion technology*. CRC Press.

- Gurnham, C. y Masson, H. (1946). Expression of liquids from fibrous materials, *Industrial and Engineering Chemistry*, 38, 1309-1315.
- Hauschild, K. y Picker, K. (2004). Evaluation of a new coprocessed compound based on lactose and maize starch for tablet formulation. *AAPS PharmSciTech*, 6, 27-38.
- Haynes, W. (Ed.) (2014). *Handbook of chemistry and physics 95th edition*. CRC Press.
- He, X. (2009). Integration of Physical, Chemical, Mechanical, and Biopharmaceutical Properties. En Y. Qui, G. Zhang y W. Porter (Eds.), *Developing Solid Oral Dosage Form: Pharmaceutical Theory and Practice*. Elsevier.
- Heckel, W., (1961). An analysis of powder compaction phenomena. *Transactions of Metallurgical Society of AIME*.
- Helin-Tanninen, M., y Pinto, J. (2015). Oral Solids. En Bouwman-Boer, Y., Fenton-May, V. y Brun, P. (Eds.), *Practical Pharmaceutics*, 51-75, Springer.
- Hersey, J., Rees, T. (1970). Proc. Of the second particule size analysis conference. *Society for Analytical Chemistry*.
- Hiestand, E., Wells, E., Peot, B. y Ochs, F. (1977). Physical processes of tableting. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66, 510-519.
- International Conference on Harmonisation (2009). Pharmaceutical Development Q8 (R2).
- International Conference on Harmonisation (2005). Quality risk management Q9.
- International Pharmaceutical Excipients Council (2014). General Glossary of Terms and Acronyms. <http://ipec-federation.org>
- Israelachvili, J. (1992). Adhesion. En A. John (Ed.), *Intermolecular and Surface Forces* (312-337). Academic Press.

- Jayasankar, A. (2008). *Understanding the mechanisms, thermodynamics and kinetics of cocrystallization to control phase transformations*. Univeristy of Michigan.
- Jones, D. (2008). *FASTrack, Pharmaceutics – Dosage Form and Desing*. Pharmaceutical Press.
- JRS Pharma (2021). Prosolv® Easy tab. https://www.jrspharma.com/pharma_en/products-services/excipients/hfe/prosolv-easytab-sp.php
- JRS Pharma (2021). Prosolv® SMCC. https://www.jrspharma.com/pharma_en/products-services/excipients/hfe/prosolv-smcc.php
- Juslin, M. y Erkkila, S. (1972). Tablet lubricants. V. Relation between the shear strength and lubricating efficiency of some fatty acids, alcohols, and hydrocarbons. *Farmaseuttinen Aikakauslehti*, 81(11–12), 189-193.
- Juslin, M. y Krogerus, V., (1970). Tablet lubricants. I. The effectiveness as lubricant of some fatty acids, alcohols, and hydrocarbons measured as the relation of the forces on the lower and upper punches of an eccentric tablet machine. *Farmaseuttinen Aikakauslehti*, 79(11), 191-202.
- Juslin, M. y Krogerus, V. (1971). Tablet lubricants. II. Effect of some fattyacids, alcohols, and hydrocarbons as lubricant judged according to the rise of temperature on the lateral and upper surfaces of the tablets during the tableting. *Farmaseuttinen Aikakauslehti*, 80(4–5),197-209.
- Juslin, M. y Krogerus, V., (1971). Tablet lubricants. III. Effectiveness of some fatty acids, alcohols, and hydrocarbons as lubricant in tablet compression judged from the amount of ejection forcé. *Farmaseuttinen Aikakauslehti*, 80(6), 255-262.
- Kaji, T., Hirai, Y. y Okada, J. (1985). Comparison of lubricant efficiencies during compaction of lactose powder, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 33(7), 2924-2931.

- Kalyan, S. y Bansal, M. (2012). Recent trends in the development of oral dissolving film. *International Journal PharmTech Research*, 4(2), 725-733.
- Kar, M., Chourasiya, Y., Maheshwari, R. y Tekade, R. (2019). Current Developments in Excipients Science: Implication of Quantitative Selection of Each Excipients in Products Development. En Basic Tekade, R. (Ed.), *Fundamentals of Drug Delivery* (29-83). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817909-3.00002-9>
- Karehill, P. y Nystrom, C. (1990). Studies on direct compression of tablets XXI. Investigations of bonding mechanisms of some directly compressed materials by strength characterization in media with different dielectric constants (relative permittivity). *International Journal of Pharmaceutics*, 61(3), 251-260.
- Kendall. K. (1994). Adhesion: molecules and mechanics. *Science*, 263, 1720-1725.
- Kissa, E. (1996). Wetting and wicking. *Textile Research Journal*, 66(10), 660-668.
- Kleinebudde, P. (2004). Roll compaction/dry granulation: pharmaceutical applications, *European Journal of Pharmaceutics and Biofarmaceutics*. 58, 317-326.
- Konopicky, K. (1948). *Radex Rundschau*, p.141.
- Kottke, M. y Rudnic, M. (2002). Tablet dosage forms. En G. Banker y C. Rhodes (Eds.), *Modern Pharmaceutics* (4^a ed., 287-333). Marcel Dekker.
- Krok, A. Peciar, M. y Fekete, R. (2014). Numerical investigation into influencia of the punch shape on the mechanical behaviour of pharmaceutical powders during compaction. *Particuology*, 16, 116-131.
- Kulkarni, S., Sharma, S. y Agrawal, A. (2015). Preformulation a foundation for formulation development. *International Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences*, 5(2), 403-406.

- Kwok, P. y Chan, L. (2017). Electrostatic charge in pharmaceutical systems. *Informa Healthcare Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Marcel Dekker.
- Lee, K., Lee, J. y Kim, B. (2009). Densification simulation of compacted Al powders using multi – particule finite elements method. *Transactions of Nanoferrous Metals Society China*, 19(1), 68-75.
- Li, J., Freireich, B., Wassgren, C. y Litster, D. (2012). A general compartment-based population balance model for particle coating and layered granulation. *The AIChE Journal*, 58, 1397-1408. <http://dx.doi.org/10.1002/aic.12678>.
- Limwong, V., Sutanthavibul, N. y Kulvanich, P. (2004). Spherical composite particles of rice starch and microcrystalline cellulose: a new coprocessed excipient for direct compression. *AAPS PharmSciTech*, 5, 40-49.
- Lindberg, N. (1972). Evaluation of some tablet lubricants. *Acta Pharmaceutica Suecica*, 9(3), 207-214.
- Lipinski, C., Lombardo, F., Dominy, B. y Feeney, P. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46(1–3), 3-26.
- Lipinski, C., Lombardo, F., Dominy, B. y Feeney, P. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 23(1-3), 3-25.
- Lowenthal W. (1973). Mechanism of action of tablet disintegrants. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 48(11-12), 589-609.

- Luangtana-anan, M., Catellani, P., Colombo, P., Dinarvand, R., Fell, J. y Santi, P. (1992). The role of bond weakening by liquids in the disintegration of tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 38(5), 169-171.
- Mahendrakumar, P., Liew, C. y Heng, P. (2016). Review of Disintegrants and the Disintegration Phenomena. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 105, 2545-2555.
- Maheshwari, R., Todke, P., Kuche, K., Raval, N. y Tekade, R. (2018). Micromeritics in Pharmaceutical Product Development. En R. Tekade (Ed.), *Dosage Form Design Considerations* (599-635). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814423-7.00017-4>
- Manchada, S., Chandra, A., Bandopadhyay, S., Deb, P. y Tekade, R. (2018). Formulation Aditives Used in Pharmaceutical Products: Emphasis on Regulatory Perspectives and GRAS. En R. Tekade (Ed.), *Dosage Form Design Considerations* (773-831). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814423-7.00022-8>
- Mangal, H., Kirsolak, M. y Kleinebudde, P. (2016). Roll compaction/dry granulation: Suitability of different binders. *International Journal of Pharmaceutics*, 503, 213-219.
- Mašková, E., Kubová, K., Raimi-Abraham, B., Vllasaliu, D., Vohlídalová, E., Turánek, J. y Mašek, J. (2020) Hypromellose – A traditional pharmaceutical excipient with modern applications in oral and oromucosal drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 324, 695-727. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.05.045>.
- Master, K. (1991). *Spray drying handbook* (5^a Ed.), Longman.
- Mattsson, S. (2000). Pharmaceutical Binders and Their Function in Directly Compressed Tablets: Mechanistic Studies on the Effect of Dry Binders on Mechanical Strength, Pore Structure and Disintegration of Tablets. *Acta Universitatis Upsaliensis*, 238.
- McClements, D. (2004). *Food emulsions: principles, practice, and techniques*. CRC Press.

- Megias-Alguacil, D. y Gauckler, J. (2010). Analysis of the capillary forces between two small solid spheres binded by a convex liquid bridge. *Powder Technology*, 198, 211-218.
- Mohan, S. (2012). Compresion Physics of pharmaceutical Powders: A review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences ad Reserch*, 3(6), 1580-1592.
- Moravkar, K., Ali, T., Pawar, J. y Amin, P. (2017). Application of moisture activated dry granulation (MADG) process to develop high dose immediate release (IR) formulations. *Advanced Powder Technology*, 28, 1270-1280.
- Moreton, R. (2006). Functionality and Performance of Excipients. *Pharmaceutical Technology*.
- Moreton, R. (2008). Disintegrants in tableting. En L. Augsburger y S. Hoag (Eds.), *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (3ª ed., 217-249). Informa Healthcare USA.
- Mrudula, B. y Diliprao, D. (2012). Mechanism of disintegrant action of polacrilin potassium: Swelling or wicking?. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2(1), 70-76.
- Müller, A., Ruppel, J., Drexel, C. y Zimmermann, I. (2008). Precipitated silica as flow regulator. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 34, 303-308.
- Nsor-Atindanaa, J., Chen, M., Goff, D., Zhong, F., Sharif y Li, Y. (2017). Functionality and nutritional aspects of microcrystalline cellulose in food. *Carbohydrate Polymers*, 172, 159-174.
- Nyol, S. y Gupta, M. (2013). Immediate drug release dosage form: a review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 3(2), 155-161.
- Nyström, G., Alderborn, G., Duberg, M. y Karehill, P. (1993). Bonding Surface area and Bonding Mechanism-Two Important Factors fir the Understanding of Powder Comparability. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 19, 17-18.

- Orlandini, S., Pinzauti, S. y Furlanetto, S. (2013). Application of quality by design to the development of analytical separation methods. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 405, 443-450.
- Ortega-Rivas, E., Juliano, P. y Yan, H. (2005). Food powders: physical properties, processing, and functionality. *Food Engineering Series*. 199-219.
- Patel, S., Kaushal, A. y Bansal, A. (2017). Effect of particle size and compression force on compaction behavior and derived mathematical parameters of compressibility. *Pharmaceutical Research*, 24(1), 111-124.
- Perez-Gandarillas, L., Perez-Gago, A., Mazor, A., Kleinebudde, P., Lecoq, O. y Michrafy, A. (2016). Effect of roll-compaction and milling conditions on granules and tablet properties. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 106, 38-49.
- Pietsch, W. (2002). *Agglomeration processes: phenomena, technologies, equipment*. Wiley-VCH.
- Pifferi, G., Santoro, P. y Pedrani, M. (1999). Quality and functionality of excipients. *Farmaco*, 54(12), 114.
- Prajapati, B., Patel, D. y Patel, H. (2012). *Hot melt extrusion: introduction, characteristics, excipients & application*. Lambert Academic Publishing.
- Quodbach, J., Moussavi, A., Tammer, R., Frahm, J. y Kleinebudde, P. (2014). Tablet disintegration studied by high-resolution real-time magnetic resonance imaging. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 103(1), 249-255.
- Rees, J. y Rue, P. (1978). Time-dependent deformation of some direct compression excipients. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 30, 601-607.
- Remington, J., Joseph, P. y Beringer, P. (2006). *Remington: the Science and Practice of Pharmacy*. Lippincott Williams & Wilkins.

- Repka, M., Langley, N., DiNunzio, J. (Ed.) (2013). Melt Extrusion: Materials, Technology and Drug Product Design. *AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series*.
- Reynolds, G., Campell, J. y Roberts, R. (2017). A compressibility based model for predicting the tensile strength of directly compressed pharmaceutical powder of mixtures. *International Journal of Pharmaceutics*, 532, 215-224.
- Rojas, J. y Kumar, V. (2011). Comparative evaluation of silicified microcrystalline cellulose II as a direct compression. *International Journal of Pharmaceutics*, 416, 120-128.
- Rowe, R., Sheskey P. y Owen, S. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Pharmaceutical Press.
- Ryshkewitch, E. (1953). Compression strength of porous sintered alumina and zirconia. *Journal of the American Ceramic Society*, 36, 65-68.
- Saha, S. y Shahiwala, A. (2009). Multifunctional coprocessed excipients for improved tableting performance. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 6, 197-208.
- Sam, T., Ernest, T., Walsh, J. y Williams, J. (2012). A benefit/risk approach towards selecting appropriate pharmaceutical dosage forms_an application for paediatric dosage form selection. *International Journal of Pharmaceutics*, 435(2), 115-123.
- Schmidt, P. y Rubensdörfer, C. (1994). Evaluation of Ludipress as a "multipurpose excipient" for direct compression: Part I: Powder characteristics and tableting properties. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2, 2899-2925.
- Schuck, P., Dolivet, A., y Jeantet, R. (2012). *Analytical methods for food and dairy powders*. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/9781118307397>.
- Seager, H. (1998). Drug - delivery products and the Zydys fast - dissolving dosage form. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 50, 375-382.

- Shah, U., Karde, V., Ghoroi, C. y Heng, J. (2017). Influence of particule properties on poder bulk behaviour and processability. *International Journal of Pharmaceutics*, 518, 138-154. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.12.045>
- Shahidi, F. (2000). Antioxidants in food and food antioxidants. *Nahrung/Food*, 44, 158-163.
- Shan, N. y Zaworotko, M. (2008). The role of cococrystals in pharmaceutical science, *Drug Discovery Today*, 3(9-10), 440-446.
- Shanmugam, S. (2015). Granulation techniques and technologies: recent progresses. *BioImpacts*, 5(1), 55-63.
- Shapiro, I. (1944). PhD Thesis, University of Minnesota.
- Sheth, B., Bandelin, F. y Shangraw, R. (1980). *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (Vol. 1). Marcel Dekker.
- Sun, C. (2008). Mechanism of moisture induced variations in true density and compaction properties of microcrystalline cellulose. *International Journal of Pharmaceutics*, 346, 93-101.
- Sun, C. (2015). Dependence of ejection force on tableting speed - A compactation simulation study. *Powder Tecnology*, 279, 123-126.
- Sun, C. y Kleinebude, P. (2016). Mini review: Mechanisms to the loss of tabletability by dry granulation. *European Journal of Pharmaceutics and Biofarmaceutics*, 106, 9-14.
- Suresh, P., Sreedhar, I., Vaidhiswaran, R. y Venugopal, A. (2017). A comprehensive review on process and engineering aspects of pharmaceutical wet granulation. *Chemical Engineering Journal*, 328, 785-815. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2017.07.091>

- Takasaki, H., Yonemochi, E., Ito, M., Wada, K. y Terada, K., (2016). The effect of water activity on granule characteristics and tablet properties produced by moisture activated dry granulation (MADG). *Powder Technology*, 294, 113-118.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.powtec.2016.02.013> 0032-5910/©
- Ullah, I. (2011). Moisture-activated dry granulation. *Pharmaceutical Technology Europe*.
<http://www.pharmtech.com/moisture-activated-dry-granulation>
- Ullah, I., Corrao, R., Wiley, G. y Lipper, R. (1987). Moisture activated dry granulation: A general process. *Pharmaceutical Technology*, 11, 48-54.
- Ullah, I., Wang, J., Chang, S., Guo, H., Kiang, S. y Jain, N. (2009). Moisture-activated dry granulation part II: the effects of formulation ingredients and manufacturing-process variables on granulation quality attributes. *Pharmaceutical Technology*, 33(12), 42-51.
- Ullah, I., Wang, J., Chang, S., Wiley, G., Jain, N. y Kiang, S. (2009). Moisture-activated dry granulation I: a guide to excipient and equipment selection and formulation development. *Pharmaceutical Technology*, 33(11), 62-70.
- Uzundu, B., Leung, L., Mao, C. y Yang C. (2018). A mechanistic study on tablet ejection force and its sensitivity to lubrication for pharmaceutical powders. *International Journal of Pharmaceutics*, 534, 234-244.
- Van de Waterbeemd, H., Camenisch, G., Folkers, G. y Raevsky, O. (1996). Estimation of Caco-2 cell permeability using calculated molecular descriptors. *Quantitative Structure–Activity Relationships*, 15(6), 480-490.
- Verma, R., Patil, M. y Paz, C. (2019). Current Practices in Wet Granulation-Based Generic Product Development. En A. Narang y S. Badawy (Eds., 203-259), *Handbook of*

Pharmaceutical Wet Granulation. Academic Press.

<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-810460-6.00007-5>

- Vilegave, K., Vidyasagar, G. y Chandankar, P. (2013). Preformulation studies of pharmaceutical new drug molecule & products: an overview. *American Journal of Health Research*, 1(3), 120.
- Villafuerte, L. (2011). Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, 42(1), 18-36.
- Viscasillas A. (2008). Aportación al diseño de un nuevo excipiente tipo “coprocessed product” para compresión directa. Tesis de doctorado de la Universidad de Barcelona.
- Vlčková, H., Solichová, D., Bláha, M., Solich, P. y Nováková, L. (2011). Microextraction by packed sorbent as sample preparation step for atorvastatin and its metabolites in biological samples - critical evaluation. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 55(2), 301-308.
- Wang, J., Wen, H. y Desai, D. (2010). Lubrication in tablet formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 75, 1-15.
- Wu C., Best, S., Bentham, A., Hancock, B. y Bonfield, W. (2005). A simple predictive model for the tensile strength of binary tablets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 25, 331-336.
- York, P. (1984). Tablet lubricants. *Critical Reports on Applied Chemistry*, 6, 37-70.
- York, P., Kompella, U. y Shekunov, B. (Eds.) (2004). Supercritical Fluid Technology for Drug Product Development. *Drugs and the Pharmaceutical Sciences*.

- Yu, L., Amidon, G., Khan, M., Hoag, S., Polli, J., Raju, G. y Woodcock, J. (2014). Understanding Pharmaceutical Quality by Design. *The AAPS Journal*, 4(16), 771-783.
DOI: 10.1208/s12248-014-9598-3
- Yu, L., Lionberger, R., Raw, A., D'Costa, R., Wu, H. y Hussain, A. (2004). Application of process analytical technology to crystallization process. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56(3), 349-369.
- Zhao, J., Burt, H. y Miller, R. (2006). The Gurnham equation in characterizing the compressibility of pharmaceutical materials. *International Journal of Pharmaceutics*, 317, 109-113.
- Zheng, J. (Ed.) (2009). *Formulation and Analytical Development for Low-Dose Oral Drug Products*. Wiley.

VII Anexos.

1 Evaluaciones farmacopéicas de los comprimidos elaborados con tableteadora excéntrica Korsch®.

Tabla 4 Dimensiones y masa de los comprimidos elaborados con Avicel® SMCC90.

	Desplazamiento del punzón superior (mm)																			
	7				8.17				8.41				9.25				9.75			
	h (mm)	w (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	w (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	w (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	w (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	w (mm)	D (mm)	m (mg)
7.7	6.04	11.22	502	6.64	4.47	11.19	506	6.14	4.05	11.18	506	5.71	3.8	11.17	506	5.3	3.05	11.15	504	
7.69	5.94	11.21	505	6.65	4.76	11.22	506	6.15	4.05	11.18	505	5.72	3.81	11.17	508	5.31	3.29	11.15	506	
7.71	5.98	11.22	503	6.65	4.78	11.19	506	6.15	4.05	11.18	506	5.74	3.87	11.17	508	5.31	3.32	11.15	506	
7.7	5.77	11.22	504	6.67	4.78	11.19	506	6.16	4.06	11.18	505	5.73	3.78	11.17	505	5.31	3.32	11.15	506	
7.71	5.87	11.22	503	6.64	4.42	11.19	508	6.14	4.06	11.18	506	5.71	3.77	11.17	506	5.31	3.33	11.15	506	
7.7	5.93	11.22	505	6.66	4.77	11.19	506	6.15	4.06	11.18	505	5.78	3.77	11.17	505	5.31	3.33	11.16	505	
7.7	5.83	11.22	505	6.66	4.69	11.19	506	6.15	4.07	11.18	505	5.72	3.78	11.17	505	5.31	3.18	11.15	506	
7.7	5.82	11.22	506	6.65	4.69	11.19	508	6.15	4.07	11.19	505	5.72	3.77	11.17	507	5.31	3.18	11.15	507	
7.7	5.69	11.22	505	6.65	4.69	11.19	507	6.15	4.07	11.18	507	5.72	3.77	11.17	505	5.31	3.18	11.15	507	
7.73	5.74	11.22	503	6.67	4.69	11.19	501	6.15	4.11	11.18	505	5.71	3.75	11.17	506	5.3	3.28	11.15	507	
7.74	5.73	11.22	505	6.67	4.69	11.19	507	6.16	4.15	11.18	506	5.77	3.64	11.17	506	5.31	3.29	11.15	506	
7.75	5.98	11.22	505	6.67	4.69	11.19	507	6.15	4.17	11.18	505	5.78	3.8	11.17	505	5.31	3.29	11.15	505	
7.74	5.8	11.23	502	6.64	4.7	11.2	507	6.16	4.17	11.18	506	5.78	3.81	11.17	505	5.31	3.26	11.15	506	
7.74	5.88	11.21	501	6.65	4.7	11.2	507	6.18	4.17	11.18	505	5.75	3.81	11.17	506	5.31	3.2	11.16	505	
7.75	5.81	11.23	503	6.67	4.67	11.2	508	6.14	4.19	11.18	505	5.77	3.76	11.17	505	5.3	3.02	11.15	505	
7.72	5.81	11.22	505	6.67	4.8	11.2	506	6.16	4.2	11.18	507	5.71	3.81	11.17	510	5.3	3.06	11.15	504	
7.75	6.02	11.22	500	6.67	4.81	11.2	507	6.16	4.24	11.18	505	5.73	3.77	11.17	504	5.3	3.04	11.15	503	
7.73	5.81	11.22	503	6.67	4.76	11.2	508	6.17	4.18	11.18	506	5.78	3.77	11.17	507	5.34	2.68	11.15	506	
7.81	7.75	11.22	504	6.65	4.76	11.2	508	6.16	4.18	11.18	507	5.8	3.78	11.17	505	5.34	3.03	11.15	505	
7.74	5.67	11.22	505	6.64	4.76	11.19	508	6.14	4.17	11.19	504	5.8	3.89	11.17	508	5.37	3.09	11.16	508	
Prom.	7.72	5.943	11.22	503.7	6.657	4.704	11.19	506.6	6.153	4.123	11.18	505.5	5.746	3.785	11.17	506.1	5.313	3.171	11.1515	505.65
Des. Est.	0.028	0.438	0.004	1.592	0.012	0.099	0.007	1.56	0.010	0.063	0.003	0.825	0.032	0.048	0	1.483	0.017	0.161	0.0036	1.1821
% C.V.	0.369	7.3736	0.0408	0.3162	0.183	2.1071	0.0679	0.3089	0.169	1.540	0.027	0.163	0.565	1.2926	0	0.293	0.324	5.0787	0.0328	0.2337

Tabla 5 Dimensiones y masa de los comprimidos elaborados con Prosoiv® SMCC90.

Desplazamiento del punzón superior (mm)																				
7.2				7.77				8.14				8.7				8.92				
h (mm)	w (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	w (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	w (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	w (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	w (mm)	D (mm)	m (mg)	
7.17	5.25	11.22	506	6.55	4.28	11.21	505	6.06	4.06	11.19	502	5.69	3.54	11.18	505	5.13	2.85	11.16	504	
7.16	5.71	11.23	503	6.56	4.29	11.21	511	6.07	3.91	11.19	505	5.62	3.32	11.18	503	5.2	2.95	11.16	504	
7.21	5.73	11.22	503	6.59	4.29	11.22	503	6.06	3.76	11.19	504	5.63	3.51	11.19	502	5.2	2.86	11.16	504	
7.17	5.74	11.23	502	6.55	4.34	11.21	503	6.06	4.03	11.19	503	5.65	3.57	11.18	504	5.16	2.93	11.16	505	
7.19	5.61	11.23	501	6.55	4.44	11.21	504	6.06	4.01	11.19	503	5.61	3.43	11.18	504	5.16	2.92	11.16	505	
7.15	5.42	11.23	502	6.57	4.69	11.21	503	6.07	3.95	11.19	503	5.63	3.55	11.18	503	5.19	2.94	11.15	503	
7.17	5.39	11.22	503	6.58	4.71	11.21	503	6.05	4.27	11.19	503	5.62	3.57	11.18	503	5.2	2.94	11.16	503	
7.18	5.58	11.23	503	6.5	4.78	11.21	505	6.06	3.87	11.19	503	5.63	3.57	11.18	501	5.17	3.11	11.16	503	
7.18	5.51	11.23	503	6.56	4.73	11.21	504	6.06	4.05	11.19	504	5.64	3.45	11.19	504	5.19	3.06	11.16	503	
7.18	5.27	11.22	502	6.59	4.67	11.21	505	6.08	3.59	11.19	503	5.64	3.4	11.18	503	5.19	2.93	11.16	503	
7.18	5.72	11.23	504	6.51	4.61	11.21	505	6.05	3.65	11.19	503	5.63	3.38	11.18	504	5.19	2.92	11.16	504	
7.19	5.73	11.23	504	6.59	4.52	11.2	501	6.04	3.76	11.19	503	5.63	3.4	11.18	502	5.19	2.93	11.16	503	
7.18	5.73	11.22	502	6.58	4.36	11.21	504	6.08	3.85	11.19	503	5.61	3.39	11.19	502	5.18	3.13	11.16	502	
7.19	5.57	11.22	504	6.57	4.21	11.21	506	6.06	3.87	11.19	504	5.62	3.36	11.18	503	5.19	3.09	11.16	504	
7.21	5.53	11.22	503	6.57	4.34	11.21	504	6.06	3.68	11.19	504	5.62	3.36	11.18	503	5.2	2.82	11.16	503	
7.16	5.53	11.22	503	6.56	4.45	11.21	500	6.05	3.83	11.19	503	5.62	3.41	11.18	502	5.2	2.82	11.16	504	
7.19	5.29	11.23	503	6.57	4.49	11.22	506	6.07	3.82	11.19	501	5.62	3.41	11.18	502	5.2	2.91	11.16	504	
7.18	5.79	11.22	503	6.57	4.45	11.21	506	6.05	3.82	11.19	504	5.62	3.41	11.18	503	5.2	2.87	11.15	503	
7.22	5.81	11.23	503	6.56	4.34	11.22	503	6.06	3.76	11.19	503	5.61	3.43	11.19	502	5.2	2.84	11.16	503	
7.18	5.81	11.22	503	6.58	4.37	11.21	503	6.06	3.73	11.19	504	5.62	3.46	11.18	504	5.2	2.92	11.17	503	
Prom.	7.182	5.586	11.225	503	6.563	4.468	11.211	504.2	6.061	3.864	11.19	503.3	5.628	3.446	11.18	502.9	5.187	2.937	11.160	503.5
Des. Est.	0.017	0.184	0.005	1.026	0.024	0.174	0.004	2.238	0.010	0.163	0.000	0.851	0.018	0.078	0.004	0.999	0.019	0.092	0.004	0.761
% C.V.	0.242	3.287	0.046	0.204	0.360	3.894	0.040	0.444	0.165	4.227	0.000	0.169	0.319	2.276	0.037	0.199	0.360	3.148	0.035	0.151

Tabla 6 Dimensiones y masa de los comprimidos elaborados con Avicel® PH102.

Desplazamiento del punzón superior (mm)																				
8.24				8.45				8.83				9.35				9.91				
h (mm)	w (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	w (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	w (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	w (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	w (mm)	D (mm)	m (mg)	
6.5	4.17	11.24	498	5.86	4.63	11.21	497	5.44	3.34	11.19	499	5.14	2.88	11.18	495	4.65	2.36	11.18	501	
6.48	4.34	11.24	498	5.89	4.62	11.21	494	5.43	3.3	11.19	504	5.15	2.79	11.18	497	4.68	2.45	11.15	497	
6.5	4.23	11.24	496	5.88	4.49	11.21	497	5.43	3.18	11.19	495	5.15	2.81	11.18	497	4.68	2.45	11.15	498	
6.47	4.27	11.24	496	5.89	4.48	11.21	498	5.43	3.18	11.19	494	5.19	2.74	11.19	497	4.69	2.44	11.15	496	
6.51	4.3	11.23	496	5.92	3.53	11.21	497	5.42	3.15	11.19	498	5.14	2.77	11.19	495	4.7	2.36	11.13	495	
6.49	4.3	11.23	492	5.9	3.56	11.21	496	5.38	3.17	11.19	497	5.15	2.76	11.17	496	4.66	2.37	11.13	495	
6.51	4.33	11.23	499	5.89	3.57	11.21	498	5.43	3.31	11.19	496	5.14	2.74	11.17	498	4.65	2.66	11.13	505	
6.51	4.33	11.23	498	5.88	3.55	11.21	496	5.43	3.28	11.19	498	5.18	2.77	11.17	497	4.7	2.38	11.13	492	
6.52	4.15	11.23	496	5.87	3.55	11.21	498	5.45	3.27	11.19	502	5.15	2.56	11.17	498	4.65	2.38	11.14	505	
6.54	4.15	11.24	502	5.88	3.55	11.21	492	5.38	3.29	11.19	495	5.14	2.76	11.17	499	4.64	2.38	11.14	499	
6.46	4.23	11.24	496	5.85	3.44	11.21	498	5.42	3.45	11.19	499	5.17	2.86	11.17	497	4.66	2.41	11.14	501	
6.45	4.29	11.24	499	5.89	3.38	11.21	500	5.45	3.5	11.19	497	5.15	3.07	11.17	495	4.66	2.69	11.14	497	
6.5	4.31	11.24	495	5.89	3.41	11.21	498	5.43	3.06	11.19	505	5.15	2.92	11.17	496	4.66	2.5	11.14	499	
6.52	4.4	11.24	496	5.87	3.5	11.21	495	5.43	3.07	11.19	499	5.15	2.88	11.17	497	4.64	2.34	11.14	504	
6.52	4.43	11.24	497	5.85	3.6	11.21	495	5.43	3.11	11.19	499	5.14	2.89	11.17	496	4.66	2.47	11.14	496	
6.54	4.38	11.24	496	5.89	3.49	11.21	493	5.44	3.15	11.19	498	5.17	2.87	11.17	495	4.64	2.34	11.14	496	
6.51	4.26	11.25	496	5.9	3.46	11.21	497	5.46	3.06	11.2	496	5.13	2.92	11.17	498	4.67	2.41	11.14	498	
6.48	4.26	11.24	498	5.86	3.51	11.2	496	5.45	3.09	11.2	497	5.14	3.13	11.17	495	4.64	2.43	11.14	499	
6.5	4.1	11.23	495	5.87	3.54	11.2	498	5.45	3.1	11.2	495	5.14	3.13	11.17	496	4.69	2.41	11.14	496	
6.5	4.1	11.24	496	5.88	3.58	11.22	492	5.48	3.11	11.2	497	5.14	3.02	11.17	495	4.65	2.39	11.14	504	
Prom.	6.501	4.267	11.238	496.75	5.881	3.722	11.210	496.25	5.433	3.209	11.19	498.0	5.151	2.864	11.17	496.4	4.664	2.431	11.142	498.65
Des. Est.	0.024	0.095	0.006	2.023	0.018	0.432	0.004	2.173	0.023	0.128	0.004	2.902	0.015	0.143	0.007	1.234	0.020	0.094	0.011	3.660
% C.V.	0.365	2.219	0.049	0.407	0.300	11.612	0.035	0.438	0.427	4.002	0.037	0.583	0.299	4.982	0.060	0.249	0.430	3.866	0.098	0.734

Tabla 7 Dimensiones y masa de los comprimidos elaborados con la mezcla física Avicel® PH102/Aerosil® 200.

Desplazamiento del punzón superior (mm)																				
8.55				9.37				9.73				10				10.8				
h (mm)	w (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	w (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	w (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	w (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	w (mm)	D (mm)	m (mg)	
7.45	5.56	11.23	500	6.48	4.46	11.2	506	5.97	3.91	11.19	506	5.55	3.49	11.17	503	5.01	2.69	11.15	503	
7.46	5.69	11.23	507	6.48	4.6	11.2	499	5.93	4.03	11.19	500	5.56	3.56	11.17	506	5.01	3.03	11.15	502	
7.44	5.7	11.23	506	6.49	4.6	11.2	500	5.93	4.1	11.19	509	5.56	3.45	11.18	501	5.02	3.09	11.15	509	
7.45	5.68	11.24	498	6.49	4.61	11.2	506	5.92	4.1	11.19	502	5.55	3.47	11.18	499	5.02	3.11	11.15	508	
7.45	5.64	11.22	505	6.5	4.62	11.21	505	5.92	4.03	11.19	504	5.55	3.55	11.18	498	5.05	3.08	11.15	504	
7.46	5.7	11.22	506	6.48	4.62	11.21	509	5.93	3.92	11.19	509	5.55	3.71	11.18	505	5.02	3.08	11.16	501	
7.46	5.6	11.22	507	6.49	4.64	11.21	502	5.92	3.92	11.18	501	5.56	3.56	11.18	505	5.02	3.01	11.15	505	
7.43	5.8	11.22	499	6.49	4.5	11.21	508	5.92	3.86	11.19	507	5.57	3.56	11.18	502	5.03	3.13	11.16	506	
7.43	5.4	11.23	502	6.5	4.5	11.2	506	5.91	3.99	11.19	507	5.57	3.62	11.17	505	5.03	3.07	11.16	507	
7.45	5.54	11.23	498	6.5	4.56	11.21	507	5.92	3.99	11.19	504	5.57	3.67	11.17	501	5.05	3.07	11.16	505	
7.45	5.56	11.23	506	6.49	4.62	11.21	505	5.91	3.99	11.19	507	5.57	3.62	11.17	507	5.01	3.04	11.14	511	
7.46	5.67	11.23	503	6.49	4.55	11.2	504	5.93	3.95	11.19	500	5.57	3.63	11.17	504	5.01	3.07	11.15	508	
7.46	5.7	11.23	501	6.5	4.57	11.2	506	5.91	3.96	11.2	501	5.55	3.64	11.18	503	5.03	3.1	11.15	502	
7.45	5.72	11.23	499	6.5	4.55	11.2	508	5.92	3.96	11.19	504	5.55	3.67	11.18	507	5.04	3.06	11.16	498	
7.46	5.72	11.23	506	6.49	4.51	11.2	506	5.92	3.96	11.19	503	5.55	3.67	11.17	497	5.04	3.15	11.16	512	
7.47	5.8	11.23	501	6.49	4.6	11.2	508	5.92	3.92	11.18	511	5.54	3.66	11.18	505	5.04	3.21	11.15	501	
7.44	5.78	11.23	507	6.5	4.6	11.2	503	5.92	3.94	11.18	505	5.55	3.7	11.18	506	5.02	3.21	11.15	502	
7.44	5.8	11.22	501	6.49	4.62	11.2	507	5.91	3.92	11.19	508	5.56	3.7	11.18	503	5.02	3.07	11.15	503	
7.45	5.81	11.23	507	6.49	4.62	11.2	507	5.93	3.89	11.19	506	5.57	3.48	11.18	505	5.02	3.03	11.15	506	
7.47	5.81	11.22	506	6.51	4.63	11.2	502	5.93	3.88	11.19	505	5.58	3.64	11.18	500	5.03	3.03	11.16	506	
Prom.	7.452	5.684	11.228	503.25	6.493	4.579	11.203	505.20	5.924	3.961	11.18	504.9	5.559	3.603	11.17	503.1	5.026	3.067	11.153	504.95
Des. Est.	0.011	0.109	0.006	3.370	0.008	0.052	0.005	2.745	0.013	0.066	0.004	3.154	0.011	0.082	0.005	2.954	0.013	0.104	0.006	3.576
% C.V.	0.153	1.919	0.049	0.670	0.121	1.131	0.042	0.543	0.221	1.662	0.040	0.625	0.193	2.282	0.044	0.587	0.253	3.394	0.051	0.708

Tabla 8 Friabilidad de los comprimidos elaborados con Avicel® SMCC90.

Desplazamiento	Masa Inicial (g)	Masa Final (g)	% Friabilidad	Porosidad de los comprimidos (g/cm ³)
7	6.491	6.446	0.6932676	0.58524611
8.17	6.536	6.528	0.12239902	0.51568772
8.41	6.538	6.538	0	0.4772298
9.25	6.549	6.549	0	0.43822832
9.75	6.544	6.544	0	0.3944547

Tabla 9 Friabilidad de los comprimidos elaborados con Prosolv® SMCC90.

Desplazamiento	Masa Inicial (g)	Masa Final (g)	% Friabilidad	Porosidad de los comprimidos (g/cm ³)
7.2	7.2	6.509	6.471	0.58380704
7.77	7.77	6.528	6.52	0.12254902
8.14	8.14	6.525	6.519	0.09195402
8.7	8.7	6.515	6.511	0.06139678
8.92	8.92	6.526	6.523	0.04596997

Tabla 10 Friabilidad de los comprimidos elaborados con Avicel® PH102.

Desplazamiento	Masa Inicial (g)	Masa Final (g)	% Friabilidad	Porosidad de los comprimidos (g/cm ³)
8.24	6.44	6.403	0.57453416	0.48102404
8.45	6.417	6.4	0.2649213	0.42404039
8.83	6.438	6.429	0.13979497	0.37454774
9.35	6.428	6.417	0.17112632	0.3422029
9.91	6.453	6.447	0.09298001	0.26668638

Tabla 11 Friabilidad de los comprimidos elaborados con la mezcla física Avicel® PH102/Aerosil® 200.

Desplazamiento	Masa Inicial (g)	Masa Final (g)	% Friabilidad	Porosidad de los comprimidos (g/cm ³)
8.55	6.544	6.502	0.64180929	0.54049588
9.37	6.552	6.541	0.16788767	0.47017139
9.73	6.55	6.548	0.03053435	0.41933372
10	6.524	6.524	0	0.38263013
10.8	6.552	6.552	0	0.31288818

2 Evaluaciones farmacopéicas de los comprimidos elaborados con prensa hidráulica Carver®.

Tabla 12 Dimensiones y masa de los comprimidos elaborados con Avicel® SMCC90.

Fuerza de compresión (Ton)																		
0.5			1			1.5			2			2.5			3			
h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	
6.14	10.09	493	5.43	10.09	492	4.72	10.04	507	4.27	10.04	487	4.37	10	506	4.33	10.04	487	
5.76	10.11	497	5.39	10.09	493	4.69	10.04	499	4.28	10.06	487	4.24	10.03	487	4.28	10.04	489	
6.95	10.1	461	5.5	10.09	489	4.58	10.06	493	4.43	10.06	491	4.34	10.04	496	4.38	10.04	490	
6.04	10.09	496	5.36	10.08	488	4.65	10.08	501	4.32	10.04	466	4.23	10.04	508	4.26	10.04	494	
5.63	10.11	493	6.13	10.08	503	4.67	10.06	493	4.19	10.03	486	4.37	10.05	507	4.12	10.04	493	
6.11	10.1	474	5.61	10.08	485	4.71	10.05	513	4.38	10.04	486	4.48	10.05	494	4.22	10.04	489	
5.61	10.09	490	5.35	10.08	508	4.59	10.06	497	4.39	10.06	506	4.42	10.05	494	4.3	10.04	487	
6.3	10.08	429	5.84	10.08	504	4.43	10.05	506	4.43	10.05	499	4.44	10.04	495	4.24	10.04	503	
5.92	10.11	445	5.11	10.08	499	4.55	10.04	501	4.2	10.04	501	4.5	10.04	496	4.27	10.05	485	
5.81	10.08	481	5.29	10.08	484	4.42	10.07	484	4.38	10.05	495	4.5	10.04	494	4.42	10.05	499	
5.73	10.08	467	5.27	10.09	487	4.54	10.05	499	4.47	10.04	490	4.35	10.05	498	4.18	10.03	503	
5.66	10.08	480	5.46	10.09	493	4.49	10.05	507	4.56	10.04	498	4.42	10.06	491	4.25	10.04	506	
5.74	10.09	487	5.56	10.1	514	4.78	10.06	510	4.38	10.05	505	4.49	10.06	497	4.17	10.04	499	
6.47	10.09	482	5.54	10.09	504	4.61	10.05	495	4.56	10.04	497	4.48	10.06	493	4.25	10.04	499	
5.84	10.09	482	3.57	10.07	496	4.46	10.04	509	4.44	10.05	510	4.38	10.05	501	4.48	10.04	501	
6.44	10.09	490	5.2	10.08	492	4.65	10.05	507	4.5	10.04	512	4.37	10.05	487	4.34	10.05	495	
6.4	10.1	496	5.2	10.09	505	4.37	10.05	500	4.38	10.02	509	4.52	10.04	505	4.23	10.05	488	
6.76	10.11	481	5.42	10.08	501	4.56	10.05	502	4.14	10.02	490	4.31	10.04	490	4.23	10.05	486	
5.87	10.11	500	5.23	10.09	505	4.45	10.05	505	4.4	10.04	495	4.61	10.03	500	4.13	10.06	494	
5.68	10.08	498	5.4	10.08	485	4.51	10.06	513	4.3	10.03	503	4.51	10.03	502	4.25	10.04	503	
Prom.	6.04	10.09	481.10	5.34	10.08	496.35	4.57	10.05	502.05	4.37	10.04	495.65	4.42	10.04	497.05	4.27	10.04	494.5
Des. Est.	0.39	0.01	18.48	0.48	0.01	8.79	0.11	0.01	7.39	0.12	0.01	10.88	0.10	0.01	6.29	0.09	0.01	6.70
% C.V.	6.50	0.11	3.84	8.95	0.07	1.77	2.49	0.10	1.47	2.64	0.11	2.19	2.21	0.14	1.26	2.12	0.07	1.35

Tabla 13 Dimensiones y masa de los comprimidos elaborados con Avicel® SMCC90 y acetaminofén al 10%.

	Fuerza de compresión (Ton)														
	0.5			1			1.5			2			2.5		
	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)
	5.68	10.07	506	5.3	10.04	503	4.85	10.04	504	4.92	10.01	494	4.85	10.01	497
	6.15	10.07	498	5.49	10.04	501	4.81	10.04	467	4.86	10.01	497	4.8	10.01	492
	6.01	10.07	500	5.4	10.04	510	4.79	10.04	491	4.83	10.01	496	4.69	10.01	493
	5.87	10.05	501	5.31	10.04	492	5.07	10.04	478	4.9	10.01	491	4.78	10.01	490
	6.06	10.05	503	5.2	10.04	505	4.99	10.04	494	4.92	10.01	502	4.75	10.01	490
	5.87	10.05	505	5.44	10.04	500	4.94	10.04	488	4.96	10.01	494	4.8	10.01	480
	5.8	10.06	490	5.37	10.04	502	4.91	10.03	485	5	10.01	501	4.93	10.02	490
	5.98	10.06	504	5.2	10.04	506	4.63	10.03	502	4.83	10.01	500	4.96	10.02	493
	5.97	10.06	496	5.18	10.04	502	4.97	10.03	500	5.09	10.01	497	4.96	10	497
	5.73	10.06	503	5.4	10.04	499	5.03	10.03	498	4.9	10	497	4.78	10	484
	5.86	10.06	496	5.59	10.05	507	5.18	10.03	493	4.94	10	492	4.79	10	492
	6.73	10.06	495	5.33	10.05	496	5.07	10.03	494	4.79	10	493	4.79	10	499
	5.98	10.06	495	5.18	10.05	481	5.06	10.03	497	4.8	10	482	4.78	10	491
	5.62	10.06	494	5.18	10.05	501	4.78	10.03	504	5.06	10	496	4.81	10	500
	5.59	10.06	495	5.1	10.06	503	4.9	10.03	497	5.89	10	490	4.93	10	499
	5.71	10.06	505	5.1	10.06	499	4.9	10.03	485	5.95	10	495	4.88	10	498
	5.99	10.06	501	5.35	10.06	498	4.92	10.03	495	5.9	10	497	4.88	10	492
	5.85	10.06	498	5.2	10.06	500	4.97	10.03	495	5.96	10	498	4.86	10	490
	6.33	10.06	498	5.21	10.06	505	4.98	10.03	500	5.91	10	495	4.91	10	500
	5.62	10.06	499	5.28	10.04	496	4.88	10.05	494	5.86	10	505	4.96	10	493
Prom.	5.920	10.060	499.100	5.291	10.047	500.300	4.932	10.034	493.050	5.214	10.005	495.600	4.845	10.005	493.000
Des. Est.	0.269	0.006	4.364	0.131	0.009	6.174	0.125	0.006	9.023	0.475	0.005	4.893	0.079	0.007	5.231
% C.V.	4.542	0.056	0.874	2.484	0.086	1.234	2.530	0.060	1.830	9.118	0.051	0.987	1.627	0.069	1.061

Tabla 14 Dimensiones y masa de los comprimidos elaborados con Avicel® SMCC90 y acetaminofén al 25%.

	Fuerza de compresión (Ton)														
	0.5			1			1.5			2			2.5		
	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)
	6.73	10.09	494	5.45	10.07	494	5.11	10.06	488	5.01	10.05	498	4.79	10.05	501
	6.78	10.09	499	5.5	10.07	499	5.08	10.06	491	5.07	10.05	492	4.96	10.06	498
	6.36	10.09	495	5.51	10.07	495	5.28	10.07	500	5.12	10.06	500	4.93	10.06	502
	6.27	10.09	497	5.52	10.08	497	5.32	10.07	490	5.15	10.06	494	4.95	10.06	489
	6.28	10.11	486	5.72	10.08	486	5.1	10.07	492	5.09	10.06	492	4.84	10.07	500
	6.29	10.12	493	5.45	10.08	493	5.03	10.07	498	5.14	10.06	488	4.83	10.07	500
	6.3	10.1	495	5.44	10.08	495	5.02	10.07	489	5.04	10.06	502	4.93	10.07	493
	6.83	10.1	501	5.4	10.08	501	5.17	10.07	498	4.93	10.06	495	4.96	10.07	498
	6.9	10.1	489	5.33	10.08	489	5.29	10.07	500	5.04	10.07	501	4.92	10.07	501
	6.52	10.1	492	5.41	10.08	492	5.21	10.07	497	5.06	10.07	492	4.91	10.07	501
	6.75	10.1	497	5.45	10.08	497	5.02	10.07	495	4.92	10.07	497	4.87	10.07	491
	6.19	10.1	494	5.42	10.08	494	5.26	10.08	494	5.04	10.07	486	4.9	10.07	490
	6.71	10.1	494	5.71	10.08	494	5.34	10.08	494	5.05	10.07	499	4.82	10.08	499
	6.21	10.1	489	5.69	10.09	489	5.03	10.08	498	5.07	10.07	492	4.85	10.08	501
	6.29	10.1	495	5.34	10.09	495	5.04	10.08	493	5.04	10.08	488	4.85	10.08	492
	6.67	10.1	500	5.31	10.09	500	5.18	10.08	487	5.08	10.08	495	4.86	10.08	502
	6.04	10.1	485	5.36	10.09	485	5.19	10.08	491	5.1	10.08	496	4.81	10.08	498
	6.4	10.1	495	5.61	10.09	495	5.2	10.08	502	5	10.08	500	4.81	10.08	497
	6.2	10.1	493	5.63	10.09	493	5.1	10.08	499	5.06	10.09	488	4.82	10.08	502
	6.91	10.1	498	5.67	10.1	498	5.24	10.09	500	4.92	10.09	496	4.86	10.09	503
Prom.	6.482	10.100	494.050	5.496	10.083	494.050	5.161	10.074	494.800	5.047	10.069	494.550	4.874	10.072	497.900
Des. Est.	0.275	0.007	4.286	0.132	0.008	4.286	0.106	0.008	4.538	0.065	0.012	4.740	0.055	0.010	4.436
% C.V.	4.245	0.068	0.867	2.407	0.078	0.867	2.060	0.075	0.917	1.297	0.116	0.959	1.120	0.094	0.891

Tabla 15 Dimensiones y masa de los comprimidos elaborados con Avicel® SMCC90 y acetaminofén al 40%.

	Fuerza de compresión (Ton)														
	0.5			1			1.5			2			2.5		
	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)
	5.86	10.08	500	5.29	10.07	502	4.92	10.07	496	4.88	10.06	485	4.72	10.05	495
	5.58	10.07	497	5.19	10.07	503	5.11	10.08	501	4.56	10.06	494	4.7	10.06	490
	5.87	10.07	495	5.26	10.06	497	5.09	10.07	502	4.74	10.08	494	4.58	10.06	495
	5.8	10.08	498	5.19	10.07	496	4.93	10.08	497	5.06	10.08	488	4.79	10.06	498
	5.71	10.07	498	5.13	10.07	499	5.08	10.07	493	4.72	10.08	489	4.87	10.06	494
	5.82	10.08	499	5.13	10.07	497	4.86	10.07	499	4.86	10.08	498	4.9	10.06	497
	6.01	10.07	495	5.26	10.07	500	4.97	10.08	495	4.87	10.08	492	4.7	10.06	498
	5.8	10.08	497	5.24	10.07	502	4.94	10.07	496	4.86	10.08	496	4.81	10.07	490
	5.68	10.07	494	5.2	10.07	492	4.77	10.07	496	4.96	10.08	496	4.63	10.07	497
	5.98	10.08	493	5.19	10.07	498	4.94	10.07	488	4.85	10.08	498	4.75	10.07	500
	5.76	10.07	503	5.2	10.06	494	5.02	10.07	498	4.84	10.08	494	4.65	10.07	498
	5.92	10.08	496	5.3	10.07	500	4.87	10.07	497	4.83	10.07	496	4.83	10.07	499
	5.65	10.07	494	5.04	10.06	499	4.92	10.07	496	4.77	10.07	500	4.78	10.07	494
	5.66	10.07	497	5.2	10.07	496	5.06	10.07	498	4.88	10.07	498	4.71	10.07	500
	5.73	10.08	496	5.05	10.07	500	5.15	10.07	498	4.85	10.07	493	4.85	10.08	494
	5.65	10.07	496	5.15	10.07	502	4.88	10.07	494	4.98	10.07	490	4.67	10.08	495
	5.73	10.08	492	5.4	10.07	488	5.12	10.07	495	4.83	10.07	493	4.71	10.08	492
	5.69	10.08	494	5.44	10.06	501	4.98	10.07	494	4.97	10.07	492	4.88	10.09	493
	5.74	10.07	494	5.3	10.07	503	4.91	10.07	481	4.88	10.07	496	4.87	10.09	495
	5.85	10.07	494	5.27	10.07	500	5.01	10.08	492	4.91	10.09	497	4.96	10.09	492
Prom.	5.775	10.075	496.100	5.222	10.068	498.450	4.977	10.072	495.300	4.855	10.075	493.950	4.768	10.071	495.300
Des. Est.	0.115	0.005	2.634	0.100	0.004	3.859	0.101	0.004	4.578	0.106	0.008	3.818	0.102	0.011	3.028
% C.V.	1.994	0.051	0.531	1.919	0.041	0.774	2.034	0.041	0.924	2.187	0.075	0.773	2.136	0.114	0.611

Tabla 16 Dimensiones y masa de los comprimidos elaborados con Prosolv® SMCC90.

Fuerza de compresión (Ton)																		
0.5			1			1.5			2			2.5			3			
h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	
5.66	10.06	500	4.92	10.03	488	4.39	10.02	493	4.29	10.02	485	4.14	10.05	473	4.34	10.04	465	
5.39	10.07	494	5.26	10.04	486	4.54	10.03	490	4.31	10.02	477	4.21	10.05	474	4.16	10.05	477	
6.07	10.05	492	4.95	10.04	492	4.4	10.03	493	4.24	10.02	489	4.31	10.03	487	4.22	10.06	485	
5.63	10.05	479	5.53	10.05	493	4.62	10.03	504	4.45	10.02	497	4.57	10.04	479	4.23	10.06	470	
6.4	10.05	502	5.23	10.06	488	4.62	10.04	482	4.38	10.03	494	4.31	10.04	495	4.43	10.05	492	
5.6	10.04	507	5.54	10.04	491	4.38	10.04	500	4.52	10.03	497	4.51	10.05	497	4.2	10.04	470	
5.47	10.04	490	5.2	10.04	498	4.35	10.01	481	4.16	10.04	496	4.4	10.05	477	4.22	10.05	490	
5.66	10.05	505	5.21	10.04	498	4.43	10.02	484	4.15	10.01	484	4.21	10.05	503	4.43	10.05	498	
5.55	10.06	495	5.26	10.05	499	4.62	10.03	483	4.32	10.01	494	4.46	10.05	495	4.27	10.05	488	
5.53	10.07	493	5.3	10.03	492	4.29	10.03	489	4.18	10.02	487	4.44	10.03	486	4.33	10.07	492	
5.36	10.08	500	4.94	10.04	495	4.4	10.04	489	4.29	10.02	465	4.38	10.05	487	4.37	10.04	482	
5.55	10.05	500	5.01	10.04	505	4.65	10.03	494	4.11	10.02	497	4.32	10.05	477	4.55	10.04	491	
5.52	10.05	486	5.08	10.04	495	4.21	10.03	494	4.3	10.03	497	4.43	10.04	499	4.3	10.04	472	
5.94	10.06	486	5.44	10.04	500	4.52	10.03	482	4.26	10.07	498	4.27	10.04	494	4.26	10.06	480	
5.89	10.06	495	5.1	10.04	486	4.17	10.04	510	4.01	10.04	500	4.3	10.06	482	4.21	10.05	495	
5.77	10.04	499	5.21	10.05	506	4.4	10.04	499	4.21	10.02	472	4.16	10.04	495	4.4	10.05	497	
5.97	10.05	490	5.19	10.05	512	4.17	10.03	482	4.26	10.03	493	4.37	10.04	474	4.42	10.05	493	
5.52	10.06	506	5.17	10.05	486	4.6	10.02	495	4.29	10.03	490	4.61	10.05	479	4.53	10.06	509	
5.48	10.06	479	5.2	10.04	493	4.47	10.02	495	4.51	10.04	485	4.31	10.05	480	4.36	10.05	496	
5.5	10.06	487	4.83	10.04	492	4.33	10.02	489	4.26	10.05	498	4.32	10.05	476	4.12	10.04	488	
Prom.	5.67	10.06	494.25	5.18	10.04	494.75	4.43	10.03	491.40	4.28	10.03	489.75	4.35	10.05	485.45	4.32	10.05	486.50
Des. Est.	0.261	0.011	8.258	0.192	0.007	7.107	0.151	0.009	7.943	0.126	0.014	9.497	0.127	0.008	9.600	0.119	0.009	11.293
% C.V.	4.600	0.104	1.671	3.701	0.071	1.437	3.412	0.085	1.616	2.953	0.142	1.939	2.920	0.076	1.977	2.755	0.085	2.321

Tabla 17 Dimensiones y masa de los comprimidos elaborados con Prosolv® SMCC90 y acetaminofén al 10%.

	Fuerza de compresión (Ton)														
	0.5			1			1.5			2			2.5		
	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)
	5.58	10.09	494	5.16	10.09	498	5.06	10.08	499	4.83	10.08	501	4.92	10.06	500
	5.54	10.08	492	5.19	10.09	497	5.05	10.07	501	4.87	10.06	500	4.83	10.05	491
	5.6	10.11	489	5.2	10.09	498	4.98	10.08	501	4.75	10.06	497	4.9	10.04	488
	5.67	10.09	495	5.12	10.09	497	4.9	10.08	508	4.94	10.07	495	4.97	10.06	486
	5.72	10.1	492	5.17	10.09	494	5.1	10.08	504	4.77	10.06	501	4.92	10.05	492
	5.93	10.08	494	5.2	10.09	496	5.09	10.08	504	4.92	10.06	497	5.03	10.04	497
	5.87	10.08	488	5.24	10.09	497	4.96	10.08	500	4.95	10.06	500	5	10.05	491
	5.6	10.09	487	5.11	10.09	498	4.9	10.08	514	4.76	10.07	505	4.97	10.06	486
	5.73	10.07	491	5.19	10.09	495	4.85	10.09	516	4.88	10.06	499	5.01	10.04	494
	5.5	10.08	504	5.37	10.1	494	4.89	10.09	512	4.81	10.06	501	4.89	10.05	477
	5.5	10.07	492	5.3	10.1	493	4.96	10.09	506	4.97	10.07	495	4.91	10.06	497
	5.64	10.08	492	5.14	10.1	496	5.11	10.09	509	4.81	10.07	495	4.87	10.05	494
	5.46	10.08	489	5.17	10.1	492	5.01	10.09	496	5.01	10.06	494	4.89	10.06	494
	5.7	10.08	496	5.36	10.1	491	4.98	10.09	494	4.76	10.06	498	4.86	10.05	490
	5.57	10.07	494	5.21	10.1	498	4.82	10.09	512	4.91	10.06	502	4.82	10.05	493
	5.8	10.08	496	5.18	10.1	492	5.11	10.09	482	4.8	10.06	500	5	10.06	494
	5.85	10.08	493	5.18	10.1	500	5.12	10.09	493	4.96	10.07	501	4.83	10.05	493
	5.68	10.09	490	5.09	10.09	497	5.11	10.09	508	4.72	10.06	501	4.89	10.05	500
	5.4	10.07	491	5.2	10.1	497	4.96	10.09	511	4.89	10.06	496	5.74	10.05	497
	5.69	10.08	497	5.21	10.09	500	4.87	10.1	512	4.83	10.06	496	4.81	10.05	491
Prom.	5.6515	10.0825	492.8	5.1995	10.0945	496	4.9915	10.086	504.1	4.857	10.0635	498.7	4.953	10.0515	492.25
Des. Est.	0.141	0.010	3.806	0.073	0.005	2.596	0.098	0.007	8.503	0.085	0.006	2.958	0.197	0.007	5.330
% C.V.	2.496	0.101	0.772	1.402	0.051	0.523	1.966	0.067	1.687	1.746	0.058	0.593	3.974	0.067	1.083

Tabla 18 Dimensiones y masa de los comprimidos elaborados con Prosolv® SMCC90 y acetaminofén al 25%.

	Fuerza de compresión (Ton)														
	0.5			1			1.5			2			2.5		
	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)
	5.86	10.09	491	5.17	10.09	504	4.83	10.06	498	4.96	10.06	492	4.9	10.04	494
	6.03	10.09	497	5.23	10.08	498	5.1	10.07	490	4.84	10.08	492	4.95	10.05	497
	5.74	10.09	492	5.12	10.09	495	4.97	10.06	489	4.8	10.08	496	5.13	10.06	493
	6.05	10.09	477	5.16	10.1	499	5.05	10.07	496	4.92	10.07	501	4.96	10.07	491
	5.06	10.09	500	5.33	10.09	495	5.03	10.08	491	4.9	10.08	492	4.99	10.06	495
	5.53	10.09	499	5.41	10.1	494	5.06	10.07	492	4.87	10.08	493	4.95	10.07	487
	5.74	10.1	497	5.17	10.1	493	4.85	10.08	494	5.09	10.07	488	5.05	10.07	493
	5.66	10.1	494	5.33	10.1	499	5.04	10.07	497	4.71	10.08	491	4.93	10.07	499
	5.82	10.1	495	5.07	10.09	500	4.98	10.07	499	4.9	10.07	496	4.92	10.06	496
	5.68	10.1	497	5.53	10.1	496	4.95	10.08	497	4.88	10.08	493	4.87	10.06	495
	5.62	10.1	499	5.31	10.09	495	5.01	10.07	494	4.84	10.07	492	4.92	10.06	497
	5.65	10.1	476	5.18	10.1	496	4.92	10.08	491	4.85	10.08	492	5.03	10.07	503
	5.7	10.1	500	5.24	10.09	504	5.16	10.07	499	4.84	10.07	487	4.84	10.06	494
	5.76	10.1	500	5.32	10.1	497	4.93	10.07	493	4.96	10.08	495	4.86	10.07	496
	5.77	10.1	497	5.35	10.1	499	5.14	10.07	497	5.07	10.07	494	4.99	10.07	496
	5.71	10.1	493	5.38	10.1	501	5.04	10.07	489	4.93	10.08	493	4.89	10.06	496
	5.8	10.1	499	5.09	10.1	497	5.12	10.07	496	4.93	10.08	491	5.04	10.06	496
	6.1	10.1	495	5.32	10.09	498	4.97	10.07	494	4.94	10.08	493	4.88	10.06	491
	5.97	10.1	487	5.18	10.09	492	5.03	10.07	495	4.94	10.08	493	4.95	10.06	495
	5.54	10.11	497	5.22	10.09	498	4.95	10.07	496	5	10.08	495	4.95	10.06	496
Prom.	5.7395	10.0975	494.1	5.2555	10.0945	497.5	5.0065	10.071	494.35	4.9085	10.076	492.95	4.95	10.062	495
Des. Est.	0.226	0.006	6.905	0.118	0.006	3.220	0.089	0.006	3.183	0.088	0.006	2.946	0.073	0.008	3.244
% C.V.	3.937	0.054	1.397	2.241	0.060	0.647	1.774	0.055	0.644	1.791	0.059	0.598	1.466	0.076	0.655

Tabla 19 Dimensiones y masa de los comprimidos elaborados con Prosolv® SMCC90 y acetaminofén al 40%.

	Fuerza de compresión (Ton)														
	0.5			1			1.5			2			2.5		
	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)
	5.67	10.09	493	5.31	10.08	488	5.07	10.06	495	4.92	10.07	490	4.81	10.09	492
	5.53	10.11	489	5.44	10.09	495	5.09	10.08	491	4.77	10.07	491	4.9	10.07	483
	5.61	10.11	491	5.45	10.1	499	5.09	10.06	494	4.95	10.08	485	5.03	10.07	482
	5.93	10.09	486	5.3	10.09	485	5.07	10.07	494	4.85	10.08	493	4.94	10.08	483
	5.78	10.11	482	5.2	10.1	488	4.9	10.06	491	5.05	10.07	486	4.87	10.09	490
	5.76	10.11	488	5.29	10.09	492	4.96	10.07	493	4.82	10.07	491	4.88	10.06	489
	5.67	10.11	484	5.14	10.1	490	5.1	10.08	492	5.01	10.07	489	4.78	10.07	485
	5.92	10.09	494	5.27	10.09	484	5.15	10.07	487	5.06	10.08	489	4.77	10.09	487
	5.76	10.11	484	5.46	10.09	492	4.94	10.07	487	4.89	10.08	491	4.85	10.08	486
	5.99	10.09	489	5.33	10.11	488	4.97	10.08	486	4.92	10.08	495	4.88	10.07	489
	5.58	10.1	486	5.27	10.09	494	5.11	10.07	488	4.96	10.08	491	4.84	10.07	487
	5.82	10.11	495	5.46	10.11	492	5.01	10.08	491	4.89	10.08	493	4.93	10.07	487
	5.73	10.1	497	5.22	10.11	491	5.12	10.07	489	4.95	10.07	495	4.83	10.08	473
	5.66	10.1	489	5.49	10.09	487	4.93	10.08	494	5.01	10.07	488	5.09	10.07	488
	5.82	10.1	490	5.39	10.09	491	5	10.07	495	4.96	10.08	490	4.77	10.07	490
	5.64	10.11	478	5.31	10.11	492	5.2	10.07	497	5.07	10.08	489	4.9	10.07	485
	5.66	10.11	488	5.26	10.09	493	5.07	10.08	499	4.93	10.07	490	5.1	10.08	490
	6.06	10.1	488	5.2	10.09	488	4.97	10.07	496	4.96	10.07	486	4.71	10.07	486
	5.84	10.1	492	5.4	10.09	493	5	10.07	491	4.99	10.07	483	4.89	10.07	488
	5.64	10.1	486	5.44	10.09	488	5.3	10.07	492	5.01	10.08	492	4.8	10.09	487
Prom.	5.7535	10.1025	488.45	5.3315	10.095	490.5	5.0525	10.0715	492.1	4.9485	10.075	489.85	4.8785	10.0755	486.35
Des. Est.	0.142	0.008	4.582	0.104	0.009	3.576	0.099	0.007	3.523	0.079	0.005	3.150	0.103	0.009	4.082
% C.V.	2.472	0.078	0.938	1.943	0.088	0.729	1.962	0.067	0.716	1.592	0.051	0.643	2.111	0.088	0.839

Tabla 20 Dimensiones y masa de los comprimidos elaborados con Avicel® PH102.

Fuerza de compresión (Ton)																		
0.5			1			1.5			2			2.5			3			
h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	
5.58	10.1	490	4.65	10.08	487	4.47	10.06	489	4.86	10.08	509	4.39	10.09	513	4.31	10.09	502	
5.8	10.1	482	4.89	10.09	481	4.55	10.05	491	4.51	10.09	501	4.32	10.08	500	4.51	10.07	502	
5.91	10.09	487	4.91	10.08	484	4.55	10.08	482	4.57	10.08	501	4.34	10.09	496	4.47	10.08	500	
6	10.08	483	4.65	10.09	500	4.65	10.06	499	4.53	10.09	500	4.43	10.08	500	4.33	10.08	500	
5.35	10.09	480	5.19	10.09	483	4.19	10.05	497	4.49	10.09	495	4.52	10.06	503	4.47	10.09	505	
5	10.1	493	5.12	10.1	481	4.69	10.06	507	4.58	10.09	507	4.4	10.07	507	4.31	10.08	504	
5.66	10.1	484	5.37	10.09	475	4.66	10.08	491	4.6	10.08	508	4.5	10.09	499	4.58	10.08	515	
5.47	10.09	495	5.11	10.07	478	4.76	10.1	494	4.62	10.08	514	4.76	10.08	480	4.38	10.08	510	
5.47	10.08	484	5.1	10.08	489	4.51	10.09	492	4.81	10.08	504	4.28	10.06	508	4.26	10.08	500	
5.6	10.11	462	5	10.08	501	4.48	10.08	493	4.64	10.08	499	4.47	10.08	505	4.31	10.09	506	
6.4	10.1	492	4.98	10.11	492	4.5	10.06	494	4.38	10.08	505	4.37	10.09	496	4.4	10.08	506	
5.72	10.11	482	5.03	10.08	491	5.08	10.08	500	4.47	10.09	499	4.52	10.08	499	4.61	10.08	504	
5.38	10.12	487	5.5	10.08	480	4.46	10.06	498	4.6	10.09	499	4.27	10.08	498	4.45	10.08	505	
5.14	10.11	500	4.79	10.09	480	4.44	10.05	489	4.63	10.08	501	4.52	10.09	498	4.41	10.09	504	
5.27	10.08	496	5.3	10.09	491	4.41	10.06	489	4.63	10.08	496	4.43	10.1	506	4.26	10.09	490	
5.33	10.11	488	5.34	10.09	472	4.47	10.07	463	4.5	10.08	500	4.25	10.09	503	4.3	10.08	487	
5.25	10.09	509	4.92	10.07	499	4.49	10.06	499	4.7	10.07	505	4.37	10.09	496	4.59	10.08	497	
5.25	10.12	487	4.79	10.08	486	4.53	10.1	500	4.66	10.08	499	4.67	10.08	504	4.24	10.1	499	
5.51	10.1	489	4.54	10.07	489	4.67	10.06	469	4.62	10.08	505	4.27	10.08	503	4.56	10.09	499	
5.87	10.1	480	4.88	10.09	491	4.7	10.06	493	4.65	10.08	504	4.36	10.08	513	4.43	10.09	512	
Prom.	5.548	10.099	487.5	5.003	10.085	486.5	4.563	10.069	491.450	4.603	10.083	502.55	4.422	10.082	501.35	4.409	10.084	502.35
Des. Est.	0.334	0.012	9.389	0.257	0.010	8.049	0.177	0.016	10.298	0.111	0.006	4.673	0.133	0.010	7.169	0.118	0.007	6.556
% C.V.	6.027	0.120	1.926	5.131	0.099	1.655	3.880	0.155	2.095	2.409	0.055	0.930	3.011	0.100	1.430	2.686	0.067	1.305

Tabla 21 Dimensiones y masa de los comprimidos elaborados con Avicel® PH102 y acetaminofén al 10%.

Fuerza de compresión (Ton)															
0.5			1			1.5			2			2.5			
h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	
5.61	10.05	499	5.5	10.06	497	4.92	10.05	497	4.83	10.03	495	4.8	10.06	499	
5.47	10.05	498	5.43	10.06	494	5	10.05	496	4.78	10.03	495	4.85	10.07	501	
5.63	10.06	494	4.98	10.06	492	4.83	10.05	491	4.82	10.03	502	4.91	10.07	498	
5.79	10.06	495	5.12	10.06	497	5	10.06	496	4.84	10.03	494	4.75	10.06	495	
5.78	10.06	494	5.35	10.06	498	4.97	10.05	495	4.88	10.04	498	4.81	10.06	500	
5.54	10.06	497	4.94	10.06	494	4.87	10.06	497	4.82	10.04	503	4.93	10.06	493	
5.88	10.06	496	4.94	10.06	500	4.87	10.06	500	4.69	10.04	498	4.8	10.06	501	
5.63	10.06	500	5.16	10.06	500	4.81	10.06	496	4.95	10.04	502	4.9	10.06	501	
5.59	10.07	502	5.06	10.07	498	4.92	10.06	502	4.77	10.04	504	4.82	10.06	499	
5.86	10.07	495	5.07	10.07	498	4.98	10.06	499	4.83	10.05	498	4.88	10.06	500	
5.49	10.07	499	5	10.07	498	4.84	10.05	495	4.8	10.05	489	4.83	10.06	498	
5.37	10.07	498	5.04	10.07	498	4.86	10.05	498	4.79	10.04	501	4.95	10.06	496	
5.47	10.07	493	5.09	10.07	502	4.76	10.05	494	4.8	10.04	494	4.92	10.06	500	
5.63	10.07	498	4.91	10.07	499	4.75	10.05	499	4.87	10.04	497	4.76	10.06	501	
5.38	10.07	497	5.24	10.07	496	4.87	10.05	495	4.78	10.04	496	4.9	10.07	496	
5.36	10.07	496	5.46	10.08	493	4.86	10.05	496	4.85	10.04	495	4.9	10.06	500	
5.63	10.07	501	4.93	10.08	501	4.83	10.05	494	4.8	10.05	497	4.92	10.06	498	
5.46	10.07	499	5.19	10.08	499	4.87	10.05	502	4.77	10.04	500	4.72	10.07	502	
5.67	10.08	498	5.2	10.08	498	4.86	10.05	494	4.94	10.04	495	4.87	10.07	499	
5.58	10.08	498	5.3	10.06	494	4.96	10.05	501	4.9	10.05	499	4.73	10.07	503	
Prom.	5.591	10.066	497.350	5.146	10.068	497.300	4.882	10.053	496.850	4.826	10.040	497.600	4.848	10.063	499
Des. Est.	0.154	0.008	2.390	0.185	0.008	2.716	0.073	0.005	2.925	0.062	0.006	3.691	0.071	0.005	2.492
% C.V.	2.753	0.082	0.481	3.589	0.078	0.546	1.493	0.047	0.589	1.275	0.065	0.742	1.465	0.047	0.499

Tabla 22 Dimensiones y masa de los comprimidos elaborados con Avicel® PH102 y acetaminofén al 25%.

	Fuerza de compresión (Ton)														
	0.5			1			1.5			2			2.5		
	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)
	5.82	10.08	496	5.15	10.08	497	4.69	10.08	500	4.95	10.06	496	4.76	10.03	494
	6.2	10.07	495	5.19	10.08	497	4.87	10.08	497	5.03	10.07	497	5.75	10.04	494
	5.94	10.07	496	5.04	10.09	496	5.15	10.09	499	5.11	10.07	496	4.82	10.04	494
	6.02	10.07	497	5.11	10.09	492	4.77	10.09	495	4.95	10.07	496	4.85	10.05	497
	5.58	10.08	492	5.17	10.09	499	4.75	10.08	496	5.6	10.06	494	4.8	10.05	494
	0.66	10.08	498	5.19	10.08	500	4.81	10.1	502	4.99	10.06	495	4.66	10.05	492
	5.81	10.08	498	5.21	10.08	500	4.91	10.1	494	5.12	10.07	505	4.82	10.05	494
	6.12	10.09	496	5.24	10.08	493	4.94	10.09	492	4.93	10.06	491	4.9	10.04	492
	5.66	10.08	493	5.2	10.08	494	4.8	10.1	496	5.04	10.07	497	4.86	10.05	500
	5.54	10.09	497	5.28	10.08	497	4.79	10.08	513	4.95	10.07	498	4.81	10.04	492
	5.7	10.09	500	5.3	10.08	497	5.01	10.09	498	4.92	10.07	496	4.83	10.04	491
	5.86	10.08	497	5.3	10.08	501	4.8	10.08	499	4.91	10.07	495	4.95	10.04	498
	5.86	10.08	499	5.19	10.09	498	4.71	10.09	496	5.18	10.07	497	4.76	10.04	490
	5.71	10.08	500	5	10.08	498	4.66	10.09	496	4.81	10.07	503	4.98	10.05	495
	5.79	10.08	495	5.19	10.08	499	4.95	10.09	498	4.87	10.07	501	4.88	10.05	496
	5.5	10.09	497	5.22	10.08	495	4.91	10.09	500	5.07	10.07	495	4.81	10.04	493
	6.16	10.08	495	5.51	10.09	500	4.84	10.08	498	5.06	10.08	495	4.83	10.05	493
	5.58	10.08	497	5.21	10.09	494	4.76	10.08	496	4.95	10.08	494	4.72	10.05	500
	5.6	10.08	493	5.06	10.09	497	4.79	10.08	495	4.83	10.08	491	4.81	10.05	497
	6.06	10.09	500	5.19	10.09	498	4.91	10.08	496	5.02	10.08	493	4.85	10.06	493
Prom.	6.100	10.081	496.55	5.198	10.084	497.1	4.841	10.087	497.8	5.015	10.07	496.25	4.873	10.046	494.45
Des. Est.	1.173	0.006	2.305	0.108	0.005	2.490	0.118	0.007	4.262	0.168	0.006	3.492	0.219	0.007	2.781
% C.V.	19.221	0.064	0.464	2.079	0.050	0.501	2.430	0.073	0.856	3.354	0.064	0.704	4.490	0.068	0.562

Tabla 23 Dimensiones y masa de los comprimidos elaborados con Avicel® PH102 y acetaminofén al 40%.

Fuerza de compresión (Ton)															
0.5			1			1.5			2			2.5			
h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	
5.76	10.09	495	5.2	10.07	499	5.08	10.06	498	4.9	10.08	496	4.91	10.07	492	
5.98	10.1	497	5.26	10.07	496	5	10.07	498	4.9	10.09	497	4.77	10.08	490	
5.6	10.1	499	5.25	10.09	500	5.07	10.08	500	4.04	10.09	498	4.83	10.08	491	
5.67	10.1	499	5.41	10.09	501	5.09	10.07	502	4.92	10.08	497	4.94	10.08	488	
6.05	10.1	498	5.17	10.07	496	5.01	10.08	499	4.92	10.08	491	4.76	10.08	493	
5.59	10.09	501	5.27	10.09	502	5.04	10.08	501	4.83	10.08	496	4.76	10.08	490	
5.9	10.09	498	5.25	10.07	497	4.98	10.07	501	4.95	10.08	495	4.97	10.07	488	
5.76	10.09	496	5.25	10.07	501	5.08	10.07	499	4.81	10.08	500	5.13	10.07	486	
6.1	10.09	494	5.45	10.08	497	5.22	10.07	500	4.96	10.09	496	4.81	10.07	492	
5.7	10.09	488	5.19	10.08	500	5.21	10.07	503	4.89	10.09	495	4.73	10.07	506	
5.78	10.09	499	5.38	10.08	498	5.06	10.07	502	4.94	10.09	493	4.81	10.08	493	
5.7	10.09	498	5.32	10.08	500	5.1	10.08	495	5.09	10.08	495	4.88	10.07	486	
5.81	10.09	495	5.29	10.08	500	5.11	10.07	497	4.94	10.08	495	4.83	10.07	485	
5.78	10.1	496	5.22	10.08	503	4.99	10.07	496	4.88	10.09	498	4.87	10.07	493	
5.98	10.09	497	5.33	10.08	502	5.15	10.08	498	4.9	10.09	495	4.82	10.07	490	
5.7	10.09	493	5.45	10.08	500	4.89	10.08	500	4.82	10.09	493	4.81	10.07	493	
5.77	10.09	499	5.4	10.08	497	5.05	10.08	502	4.96	10.1	490	4.8	10.08	491	
5.56	10.1	496	5.26	10.08	498	5.15	10.08	496	5.06	10.1	494	4.83	10.08	482	
5.88	10.1	494	5.25	10.08	497	4.93	10.08	499	4.86	10.1	495	4.82	10.08	495	
5.74	10.1	494	5.28	10.08	500	5.02	10.08	498	4.84	10.1	499	4.88	10.08	495	
Prom.	5.7905	10.094	496.3	5.2940	10.079	499.2	5.0615	10.0745	499.2	4.8705	10.088	495.40	4.848	10.075	490.950
Des. Est.	0.1503	0.0050	2.9037	0.0840	0.0064	2.0926	0.0844	0.0060	2.2384	0.2081	0.0077	2.4794	0.0900	0.0051	4.9362
% C.V.	2.5953	0.0498	0.5851	1.5868	0.0636	0.4192	1.6682	0.0600	0.4484	4.2724	0.0761	0.5005	1.8566	0.0509	1.0054

Tabla 24 Dimensiones y masa de los comprimidos elaborados con la mezcla física Avicel® PH102/Aerosil® 200.

	Fuerza de compresión (Ton)																	
	0.5			1			1.5			2			2.5			3		
	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)
4.93	10.11	492	4.94	10.07	497	4.52	10.05	484	4.5	10.05	501	4.22	10.05	498	4.27	10.06	486	
5.97	10.09	485	4.99	10.07	480	4.73	10.07	492	4.55	10.06	489	4.49	10.06	493	4.38	10.06	498	
5.11	10.1	495	5.14	10.06	496	4.83	10.07	504	4.8	10.05	488	4.5	10.06	493	4.4	10.05	488	
5.64	10.1	505	5.26	10.08	493	4.44	10.06	462	4.81	10.08	494	4.46	10.06	499	4.34	10.05	484	
5.1	10.11	497	5.47	10.08	503	4.59	10.06	501	4.69	10.05	495	4.48	10.06	490	4.3	10.07	489	
5.59	10.09	503	6.06	10.1	497	4.74	10.06	489	4.83	10.06	495	4.33	10.07	488	4.32	10.05	495	
5.6	10.08	495	5.04	10.07	488	4.45	10.07	495	4.75	10.07	500	4.29	10.05	493	4.26	10.06	490	
5.27	10.09	494	4.88	10.09	495	4.62	10.05	497	4.5	10.06	506	4.49	10.06	494	4.32	10.07	485	
6.9	10.09	492	4.78	10.08	489	4.67	10.06	494	4.46	10.06	493	4.39	10.06	490	4.31	10.08	487	
5.8	10.1	475	4.56	10.06	502	4.86	10.06	495	4.64	10.06	494	4.56	10.06	499	4.45	10.05	501	
5.96	10.09	502	5.27	10.09	471	5.28	10.06	505	4.54	10.06	495	4.35	10.05	490	4.31	10.06	484	
5.62	10.11	500	5.1	10.09	494	4.86	10.05	485	4.6	10.08	491	4.63	10.08	491	4.22	10.06	497	
5.46	10.09	502	4.78	10.09	493	4.76	10.07	488	4.69	10.06	488	4.34	10.06	492	4.22	10.06	499	
6.11	10.08	499	4.93	10.08	507	4.73	10.06	492	4.57	10.06	491	4.37	10.06	493	4.35	10.06	494	
5.68	10.12	489	4.91	10.07	479	4.75	10.07	495	4.38	10.08	490	4.6	10.06	491	4.22	10.06	487	
5.34	10.12	498	4.99	10.08	496	4.68	10.08	489	4.4	10.06	488	4.53	10.06	498	4.22	10.06	488	
5.85	10.12	503	4.93	10.07	494	4.54	10.06	481	4.44	10.06	491	4.24	10.06	502	4.35	10.06	486	
5.37	10.09	489	5.59	10.1	488	4.61	10.06	498	4.67	10.06	500	4.46	10.06	480	4.26	10.06	481	
5.57	10.1	496	5.32	10.07	496	4.66	10.07	492	4.53	10.05	491	4.36	10.07	492	4.32	10.07	491	
6.85	10.09	489	5.34	10.08	498	4.73	10.06	475	4.65	10.06	499	4.46	10.06	503	4.31	10.08	489	
Prom.	5.686	10.099	495.000	5.114	10.079	492.800	4.703	10.063	490.650	4.600	10.062	493.950	4.428	10.061	493.450	4.307	10.062	489.950
Des. Est.	0.509	0.013	7.284	0.336	0.012	8.526	0.182	0.008	10.017	0.136	0.009	5.021	0.114	0.007	5.286	0.063	0.009	5.596
% C.V.	8.960	0.126	1.471	6.576	0.116	1.730	3.880	0.078	2.042	2.951	0.093	1.016	2.577	0.068	1.071	1.467	0.087	1.142

Tabla 25 Dimensiones y masa de los comprimidos elaborados con la mezcla física Avicel® PH102/Aerosil® 200 y acetaminofén al 10%.

Fuerza de compresión (Ton)															
0.5			1			1.5			2			2.5			
h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	
5.56	10.1	504	5.4	10.09	501	5.13	10.07	500	4.77	10.08	492	4.84	10.02	500	
5.58	10.1	497	5.43	10.11	501	5.14	10.07	489	4.84	10.08	493	4.93	10.04	499	
5.88	10.14	504	5.34	10.1	496	5.5	10.07	497	4.78	10.1	497	4.91	10.02	502	
5.98	10.13	498	5.13	10.1	499	4.91	10.1	502	5	10.08	496	4.86	10.03	499	
5.99	10.13	510	5.16	10.1	505	5.05	10.09	500	4.81	10.09	500	4.76	10.04	499	
5.76	10.12	500	5.31	10.1	501	5.08	10.1	499	4.94	10.09	493	4.68	10.03	498	
5.92	10.13	504	5.46	10.1	502	5.11	10.09	500	4.81	10.09	498	4.87	10.03	503	
6.34	10.12	499	5.11	10.1	502	5.09	10.1	502	4.82	10.09	494	4.75	10.02	495	
5.73	10.12	497	5.4	10.12	498	4.86	10.09	500	4.94	10.08	495	4.86	10.03	498	
5.57	10.12	494	5.36	10.12	489	4.94	10.08	498	4.86	10.08	495	4.87	10.02	501	
5.61	10.12	501	5.39	10.12	498	4.9	10.08	501	4.82	10.08	501	4.91	10.02	504	
5.7	10.12	497	5.42	10.11	505	4.78	10.08	499	4.97	10.08	494	4.8	10.03	499	
5.7	10.11	495	5.22	10.11	501	5.09	10.08	501	4.79	10.08	491	4.83	10.03	498	
7.4	10.11	505	5.35	10.13	503	4.77	10.08	501	4.92	10.08	499	4.79	10.02	497	
5.53	10.11	490	5.1	10.12	502	4.93	10.08	502	5	10.08	498	4.67	10.02	498	
5.73	10.11	495	5.24	10.11	498	4.98	10.08	496	4.83	10.08	495	4.98	10.03	498	
7.5	10.11	493	5.33	10.11	499	4.92	10.08	502	4.86	10.08	501	4.82	10.03	501	
5.93	10.11	497	5.42	10.11	500	4.94	10.08	497	4.82	10.08	500	4.9	10.03	499	
6.96	10.11	502	6.17	10.11	499	5.01	10.08	501	4.88	10.08	501	4.77	10.03	498	
6.02	10.12	502	5.39	10.11	501	4.97	10.08	501	4.9	10.08	501	4.75	10.03	498	
Prom.	6.0195	10.117	499.2	5.3565	10.109	500	5.005	10.083	499.4	4.868	10.083	496.7	4.8275	10.0275	499.2
Des. Est.	0.5884	0.0103	4.8406	0.2229	0.0097	3.4641	0.1593	0.0092	3.0332	0.0722	0.0057	3.3261	0.0818	0.0064	2.1176
% C.V.	9.7745	0.1019	0.9697	4.1610	0.0957	0.6928	3.1826	0.0916	0.6074	1.4822	0.0567	0.6696	1.6947	0.0637	0.4242

Tabla 26 Dimensiones y masa de los comprimidos elaborados con la mezcla física Avicel® PH102/Aerosil® 200 y acetaminofén al 25%.

Fuerza de compresión (Ton)															
0.5			1			1.5			2			2.5			
h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	
6.2	10.13	493	6.8	10.12	494	5.01	10.04	489	5.15	10.11	490	4.87	10.1	480	
6.19	10.15	491	5.78	10.13	465	5.12	10.07	491	4.97	10.08	499	4.73	10.1	501	
6.12	10.2	497	5.96	10.13	496	5.18	10.07	498	5.02	10.11	496	4.91	10.08	497	
5.67	10.14	495	5.56	10.14	493	4.94	10.06	495	4.9	10.1	497	4.79	10.1	495	
5.95	10.16	471	5.32	10.13	500	4.95	10.06	496	4.95	10.1	493	4.75	10.08	491	
5.89	10.18	484	5.71	10.13	489	5.09	10.06	494	4.3	10.1	496	4.86	10.08	495	
6.68	10.15	495	5.42	10.14	494	5.46	10.06	474	4.93	10.1	494	4.68	10.08	496	
6.08	10.16	472	5.49	10.14	491	5.05	10.06	492	4.86	10.09	500	4.94	10.09	496	
6.35	10.15	495	5.52	10.13	494	5.14	10.05	465	4.85	10.09	496	4.76	10.09	493	
6.44	10.16	488	5.37	10.14	498	5.65	10.05	496	4.94	10.09	490	4.93	10.09	497	
7.1	10.16	491	5.32	10.13	493	4.76	10.05	495	4.97	10.09	497	4.85	10.09	500	
6.56	10.19	487	5.69	10.14	491	5.44	10.05	502	4.97	10.09	491	5.05	10.09	501	
5.9	10.2	489	5.67	10.13	494	0.93	10.05	498	5.17	10.09	496	4.73	10.09	499	
6.6	10.17	489	5.7	10.14	493	5.2	10.05	488	4.79	10.09	496	5.06	10.09	499	
6.39	10.13	470	5.88	10.13	494	5.21	10.05	496	5.08	10.09	492	4.88	10.09	497	
5.96	10.16	493	5.91	10.14	496	5.04	10.05	496	5.11	10.1	495	4.73	10.09	492	
7.05	10.17	492	5.58	10.14	501	5.67	10.05	491	5	10.09	502	4.82	10.09	490	
7.08	10.2	495	5.72	10.14	503	5.31	10.05	488	4.88	10.09	499	4.85	10.09	489	
6.23	10.16	486	5.71	10.14	493	5	10.05	495	4.94	10.09	498	4.84	10.09	492	
6.28	10.16	490	5.92	10.14	488	5.26	10.05	498	4.98	10.09	494	4.66	10.09	496	
Prom.	6.336	10.164	488.15	5.7015	10.135	493	4.9705	10.054	491.85	4.938	10.094	495.55	4.8345	10.0895	494.8
Des. Est.	0.410	0.021	8.132	0.324	0.006	7.588	0.979	0.008	8.580	0.179	0.008	3.268	0.110	0.006	4.959
% C.V.	6.465	0.208	1.666	5.686	0.060	1.539	19.698	0.075	1.744	3.634	0.075	0.660	2.274	0.060	1.002

Tabla 27 Dimensiones y masa de los comprimidos elaborados con la mezcla física Avicel® PH102/Aerosil® 200 y acetaminofén al 40%.

	Fuerza de compresión (Ton)														
	0.5			1			1.5			2			2.5		
	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)	h (mm)	D (mm)	m (mg)
	5.82	10.13	493	5.4	10.09	493	5.46	10.08	498	4.85	10.08	489	4.86	10.07	494
	6.02	10.11	495	5.52	10.1	502	5.25	10.1	501	5.15	10.06	499	4.85	10.09	494
	6.07	10.11	497	5.49	10.09	488	5.12	10.09	498	4.89	10.07	493	4.8	10.08	498
	6.19	10.13	489	5.28	10.1	495	5.16	10.09	497	5.01	10.07	492	4.76	10.07	500
	6.09	10.11	493	5.23	10.09	500	5.23	10.08	501	5.21	10.06	501	4.86	10.08	498
	5.9	10.12	495	5.37	10.1	497	5.28	10.1	495	5.2	10.06	493	5	10.08	499
	6.17	10.12	493	5.56	10.11	498	5.14	10.1	498	5.17	10.07	491	5.07	10.08	494
	5.98	10.12	492	5.37	10.1	498	5.25	10.09	497	5.12	10.06	497	4.96	10.09	492
	6.14	10.12	491	5.53	10.1	499	5.28	10.09	499	5.15	10.07	497	4.87	10.08	495
	6.2	10.12	495	5.52	10.1	493	5.19	10.1	498	5.1	10.07	498	4.92	10.08	497
	5.81	10.11	497	5.48	10.11	501	5.11	10.1	497	5.11	10.07	496	5.01	10.09	493
	6.17	10.12	489	5.5	10.11	501	5.16	10.09	509	5.04	10.06	501	4.98	10.09	500
	5.99	10.12	495	5.44	10.11	502	5.2	10.1	499	4.91	10.07	494	5.18	10.09	498
	6.43	10.12	494	5.51	10.11	496	5.06	10.09	503	5	10.07	495	4.83	10.08	495
	6.36	10.12	494	5.37	10.11	499	5.11	10.1	503	4.97	10.07	505	5.01	10.08	496
	5.98	10.12	493	5.62	10.11	495	5.26	10.09	502	5.16	10.07	501	4.83	10.08	495
	6.45	10.12	498	5.36	10.11	498	5.13	10.09	501	5.15	10.07	506	4.82	10.09	495
	6.61	10.12	492	5.73	10.11	500	5.46	10.09	501	4.93	10.07	495	4.76	10.09	498
	6.29	10.11	494	5.43	10.11	495	5.26	10.09	499	4.98	10.07	498	4.95	10.09	498
	5.95	10.12	499	5.34	10.11	497	5.24	10.09	496	5.14	10.07	489	4.82	10.09	496
Prom.	6.131	10.1185	493.9	5.4525	10.104	497.35	5.2175	10.0925	499.6	5.062	10.068	496.5	4.907	10.0835	496.25
Des. Est.	0.2151	0.0059	2.6537	0.1178	0.0075	3.5135	0.1053	0.0064	3.1689	0.1114	0.0052	4.7738	0.1105	0.0067	2.3141
% C.V.	3.5078	0.0580	0.5373	2.1609	0.0746	0.7064	2.0177	0.0633	0.6343	2.2013	0.0520	0.9615	2.2510	0.0665	0.4663

3 Compactabilidad, compresibilidad, tableteabilidad, desintegración y friabilidad.

Tabla 28 Compactabilidad comprimidos elaborados con tableteadora excéntrica Korsch®.

Tensión a la fractura (MPa)	hc (mm)	hp (mm)	he (mm)	D (mm)	$\pi h e \left(\frac{d^2}{4} + \frac{h e^2}{3} \right)$	$\frac{\pi d^2 h p}{4}$	Volumen (cm ³)	Densidad verdadera (g/cm ³)	Masa (mg)	Masa (g)	Porosidad	LnT	% Friabilidad	Densidad (g/cm ³)	% Porosidad	Densidad relativa (g/cm ³)
Avicel® SMCC90																
0.0316	7.7255	5.9435	1.7820	11.2200	182.1380	587.6494	0.7698	1.5777	503.7000	0.5037	0.5852	3.4539	0.6933	0.6543	58.5246	0.4148
0.0944	6.6570	4.7040	1.9530	11.1950	200.0626	463.0265	0.6631	1.5777	506.6500	0.5067	0.5157	2.3603	0.1224	0.7641	51.5688	0.4843
0.1587	6.1535	4.1235	2.0300	11.1810	208.1029	404.8719	0.6130	1.5777	505.5500	0.5056	0.4772	1.8409	0.0000	0.8247	47.7230	0.5228
0.2432	5.7465	3.7855	1.9610	11.1700	200.0852	370.9539	0.5710	1.5777	506.1000	0.5061	0.4382	1.4137	0.0000	0.8863	43.8228	0.5618
0.4069	5.3135	3.1710	2.1425	11.1515	219.5803	309.7085	0.5293	1.5777	505.6500	0.5057	0.3945	0.8993	0.0000	0.9553	39.4455	0.6055
Prosolv® SMCC90																
0.0359	7.1820	5.5860	1.5960	11.2250	162.2174	552.7948	0.7150	1.5477	503.0000	0.5030	0.5455	3.3257	0.5838	0.7035	54.5467	0.4545
0.0931	6.5630	4.4680	2.0950	11.2110	216.4600	441.0545	0.6575	1.5477	504.2000	0.5042	0.5045	2.3744	0.1225	0.7668	50.4540	0.4955
0.1567	6.0605	3.8635	2.1970	11.1900	227.1944	379.9544	0.6071	1.5477	503.2500	0.5033	0.4645	1.8533	0.0920	0.8289	46.4450	0.5355
0.2451	5.6280	3.4460	2.1820	11.1820	225.1864	338.4111	0.5636	1.5477	502.9500	0.5030	0.4234	1.4062	0.0614	0.8924	42.3410	0.5766
0.4138	5.1870	2.9370	2.2500	11.1595	232.0259	287.2657	0.5193	1.5477	503.5000	0.5035	0.3735	0.8824	0.0460	0.9696	37.3532	0.6265
Avicel® PH102																
0.05038	6.5005	4.2665	2.2340	11.2375	233.27361	423.15697	0.65643	1.45815	496.7500	0.49675	0.48102	2.9881	0.57453	0.75674	48.10240	0.51898
0.10385	5.8805	3.7220	2.1585	11.2095	223.57458	367.31545	0.59089	1.45815	496.2500	0.49625	0.42404	2.2648	0.26492	0.83983	42.40404	0.57596
0.18059	5.4300	3.200	2.2245	11.1920	230.39973	315.65145	0.54605	1.45815	498.0000	0.49800	0.37455	1.7115	0.13979	0.91200	37.45477	0.62545
0.25687	5.1505	2.8635	2.2870	11.1735	236.80517	280.77989	0.51759	1.45815	496.4500	0.49645	0.34220	1.3591	0.17113	0.95917	34.22029	0.65780
0.49856	4.6635	2.4310	2.2325	11.1415	229.33390	237.00780	0.46634	1.45815	498.6500	0.49865	0.26669	0.6960	0.09298	1.06928	26.66864	0.73331
Mezcla física Avicel® PH102/Aerosil® 200																
0.0330	7.4515	5.6840	1.7675	11.2275	180.7944	562.7436	0.7435	1.4730	503.2500	0.5033	0.5405	3.4123	0.6418	0.6768	54.0496	0.4595
0.0822	6.4925	4.5790	1.9135	11.2030	195.9795	451.3668	0.6473	1.4730	505.2000	0.5052	0.4702	2.4987	0.1679	0.7804	47.0171	0.5298
0.1527	5.9235	3.9610	1.9625	11.1890	200.9052	389.4733	0.5904	1.4730	504.9500	0.5050	0.4193	1.8790	0.0305	0.8553	41.9334	0.5807
0.2268	5.5590	3.6025	1.9565	11.1765	199.8131	353.4321	0.5532	1.4730	503.1000	0.5031	0.3826	1.4836	0.0000	0.9094	38.2630	0.6174
0.4425	5.0260	3.0665	1.9595	11.1530	199.3360	299.5827	0.4989	1.4730	504.9500	0.5050	0.3129	0.8153	0.0000	1.0121	31.2888	0.6871

Tabla 29 Compresibilidad de comprimidos elaborados a base de Avicel® SMCC90 con prensa hidráulica Carver®.

Lote	InP	Presión (MPa)	Densidad (g/cm ³)	Diámetro (mm)	Altura (mm)	Volumen (cm ³)	Masa (g)	Masa (mg)	Densidad tableta (g/cm ³)	Densidad relativa	In1/ε	Porosidad
L1	4.13378485	62.4137032	1.57765002	10.094	6.043	0.483581961	0.4811	481.1	0.99486755	0.630600915	0.995877688	0.36939909
	4.82693203	124.827406	1.57765002	10.0845	5.343	0.426761086	0.49635	496.35	1.16306293	0.737212255	1.336408626	0.26278774
	5.23239714	187.24111	1.57765002	10.053	4.5715	0.362861579	0.50205	502.05	1.38358545	0.876991364	2.095500716	0.12300864
	5.52007921	249.654813	1.57765002	10.042	4.37	0.346108901	0.4991	499.1	1.44203168	0.914037752	2.453847055	0.08596225
	5.74322277	312.068516	1.57765002	10.0425	4.4165	0.349826587	0.5003	500.3	1.43013716	0.906498358	2.369776286	0.09350164
	5.92554432	374.482219	1.57765002	10.043	4.2665	0.337978888	0.49305	493.05	1.45881893	0.92467842	2.585988604	0.07532158
L2	4.13378485	62.4137032	1.54804541	10.06	5.92	0.47055302	0.4991	499.1	1.06066687	0.685165217	1.155707276	0.31483478
	4.82693203	124.827406	1.54804541	10.047	5.2905	0.419430898	0.5003	500.3	1.19280674	0.770524381	1.471958492	0.22947562
	5.23239714	187.24111	1.54804541	10.034	4.9315	0.389958263	0.49305	493.05	1.26436608	0.81674999	1.696903886	0.18325001
	5.52007921	249.654813	1.54804541	10.0045	5.2135	0.409836894	0.4956	495.6	1.20926155	0.781153798	1.519386069	0.2188462
L3	4.13378485	62.4137032	1.5053463	10.0995	6.4815	0.519237642	0.49405	494.05	0.95149111	0.632074567	0.99987499	0.36792543
	4.82693203	124.827406	1.5053463	10.0825	5.496	0.438807541	0.4942	494.2	1.12623406	0.748156133	1.378945959	0.25184387
	5.23239714	187.24111	1.5053463	10.074	5.1605	0.411326388	0.4948	494.8	1.20293765	0.799110248	1.60499902	0.20088975
	5.52007921	249.654813	1.5053463	10.069	5.0465	0.401840639	0.49455	494.55	1.23071176	0.817560559	1.701336989	0.18243944
	5.74322277	312.068516	1.5053463	10.072	4.8735	0.388296344	0.4979	497.9	1.28226806	0.851809357	1.909255707	0.14819064
L4	4.13378485	62.4137032	1.4616855	10.0745	5.7745	0.460311988	0.4961	496.1	1.0777473	0.737331866	1.33686389	0.26266813
	4.82693203	124.827406	1.4616855	10.068	5.2215	0.415692887	0.49845	498.45	1.19908234	0.820342229	1.716701513	0.17965777
	5.23239714	187.24111	1.4616855	10.072	4.9765	0.396502874	0.4953	495.3	1.24917127	0.854610157	1.928336568	0.14538984
	5.52007921	249.654813	1.4616855	10.0745	4.855	0.387014408	0.49395	493.95	1.27630907	0.873176256	2.064956999	0.12682374
	5.74322277	312.068516	1.4616855	10.0705	4.768	0.379777482	0.4953	495.3	1.30418475	0.892247168	2.227915266	0.10775283

Tabla 30 Compresibilidad de comprimidos elaborados a base de Prosolv® SMCC90 con prensa hidráulica Carver®.

Lote	InP	Presión (MPa)	Densidad (g/cm ³)	Diámetro (mm)	Altura (mm)	Volumen (cm ³)	Masa (g)	Masa (mg)	Densidad tableta (g/cm ³)	Densidad relativa	In1/d	Porosidad
L5	4.13378485	62.4137032	1.5477078	10.0555	5.673	0.450516832	0.49425	494.25	1.09707333	0.708837501	1.233873752	0.2911625
	4.82693203	124.827406	1.5477078	10.0425	5.1785	0.410183851	0.49475	494.75	1.20616645	0.779324399	1.511061527	0.2206756
	5.23239714	187.24111	1.5477078	10.029	4.428	0.34979514	0.4914	491.4	1.40482226	0.907679254	2.382486398	0.09232075
	5.52007921	249.654813	1.5477078	10.0285	4.275	0.337675051	0.48975	489.75	1.45035886	0.937101213	2.766228398	0.06289879
	5.74322277	312.068516	1.5477078	10.0455	4.3515	0.344883963	0.48545	485.45	1.40757487	0.909457761	2.401938813	0.09054224
	5.92554432	374.482219	1.5477078	10.05	4.3175	0.342495892	0.4865	486.5	1.42045499	0.917779826	2.498354576	0.08222017
L6	4.13378485	62.4137032	1.52148052	10.0825	5.6515	0.451222856	0.4928	492.8	1.09214326	0.71781613	1.2651964	0.28218387
	4.82693203	124.827406	1.52148052	10.0945	5.1995	0.416123367	0.496	496	1.19195421	0.783417334	1.529782976	0.21658267
	5.23239714	187.24111	1.52148052	10.086	4.9915	0.398804362	0.5041	504.1	1.2640283	0.830788358	1.776605025	0.16921164
	5.52007921	249.654813	1.52148052	10.0635	4.857	0.386328815	0.4987	498.7	1.29086928	0.848429714	1.88670583	0.15157029
L7	4.13378485	62.4137032	1.48346	10.0975	5.7395	0.459613399	0.4941	494.1	1.07503393	0.724680095	1.289821566	0.27531991
	4.82693203	124.827406	1.48346	10.0945	5.2555	0.420605127	0.4975	497.5	1.18281963	0.797338404	1.596217706	0.2026616
	5.23239714	187.24111	1.48346	10.071	5.0065	0.398813921	0.49435	494.35	1.23955051	0.835580678	1.805335271	0.16441932
	5.52007921	249.654813	1.48346	10.076	4.9085	0.391395664	0.49295	492.95	1.2594672	0.84900651	1.890518558	0.15099349
	5.74322277	312.068516	1.48346	10.062	4.95	0.39360873	0.495	495	1.25759406	0.847743828	1.882190835	0.15225617
L8	4.13378485	62.4137032	1.44482542	10.1025	5.7535	0.461190903	0.48845	488.45	1.05910589	0.733033813	1.32063327	0.26696619
	4.82693203	124.827406	1.44482542	10.095	5.3315	0.426729785	0.4905	490.5	1.14943933	0.795555865	1.587460517	0.20444414
	5.23239714	187.24111	1.44482542	10.0715	5.0525	0.402518211	0.4921	492.1	1.22255338	0.846159936	1.871841764	0.15384006
	5.52007921	249.654813	1.44482542	10.075	4.9485	0.39450688	0.48985	489.85	1.2416767	0.859395664	1.96180546	0.14060434
	5.74322277	312.068516	1.44482542	10.0755	4.8785	0.388964908	0.48635	486.35	1.25036987	0.865412425	2.005540175	0.13458758

Tabla 31 Compresibilidad de comprimidos elaborados a base de Avicel® PH102 con prensa hidráulica Carver®.

Lote	InP	Presión (MPa)	Densidad (g/cm ³)	Diámetro (mm)	Altura (mm)	Volumen (cm ³)	Masa (g)	Masa (mg)	Densidad tableta (g/cm ³)	Densidad relativa	In1/d	Porosidad
L9	4.13378485	62.4137032	1.45814873	10.099	5.548	0.444410277	0.4875	487.5	1.09695933	0.752295911	1.395520433	0.24770409
	4.82693203	124.827406	1.45814873	10.085	5.003	0.399643915	0.4665	466.5	1.16728913	0.800528168	1.612082246	0.19947183
	5.23239714	187.24111	1.45814873	10.0685	4.563	0.363304615	0.49145	491.45	1.3527216	0.927697956	2.626902878	0.07230204
	5.52007921	249.654813	1.45814873	10.0825	4.6025	0.367469379	0.50255	502.55	1.36759694	0.937899483	2.779000971	0.06210052
	5.74322277	312.068516	1.45814873	10.082	4.422	0.353023016	0.50135	501.35	1.42016236	0.973948903	3.647695392	0.0260511
5.92554432	374.482219	1.45814873	10.084	4.409	0.352124846	0.50235	502.35	1.42662469	0.978380778	3.834172449	0.02161922	
L10	4.13378485	62.4137032	1.44143757	10.066	5.591	0.444932614	0.49735	497.35	1.11780972	0.775482574	1.493801953	0.22451743
	4.82693203	124.827406	1.44143757	10.0675	5.1455	0.409601705	0.4973	497.3	1.21410627	0.842288489	1.846987792	0.15771151
	5.23239714	187.24111	1.44143757	10.053	4.8815	0.387467745	0.49685	496.85	1.28230028	0.88959821	2.203628935	0.11040179
	5.52007921	249.654813	1.44143757	10.04	4.8255	0.382032792	0.4976	497.6	1.30250599	0.903615956	2.339414614	0.09638404
5.74322277	312.068516	1.44143757	10.063	4.8475	0.385534866	0.499	499	1.29430576	0.897927035	2.282067379	0.10207296	
L11	4.13378485	62.4137032	1.41636563	10.081	6.1	0.486886756	0.49655	496.55	1.019847	0.720045012	1.273126447	0.27995499
	4.82693203	124.827406	1.41636563	10.084	5.1975	0.415098409	0.4971	497.1	1.19754735	0.845507211	1.867607855	0.15449279
	5.23239714	187.24111	1.41636563	10.087	4.841	0.386856609	0.4978	497.8	1.28678169	0.908509541	2.391520587	0.09149046
	5.52007921	249.654813	1.41636563	10.07	5.0145	0.399371872	0.49625	496.25	1.24257624	0.877299067	2.098005326	0.12270093
	5.74322277	312.068516	1.41636563	10.0455	4.8725	0.386176517	0.49445	494.45	1.28037304	0.903984829	2.343249069	0.09601517
L12	4.13378485	62.4137032	1.39133899	10.094	5.7905	0.463376029	0.4963	496.3	1.07105238	0.769799732	1.468805617	0.23020027
	4.82693203	124.827406	1.39133899	10.079	5.294	0.422386204	0.4992	499.2	1.18185678	0.849438412	1.893383057	0.15056159
	5.23239714	187.24111	1.39133899	10.0745	5.0615	0.403475474	0.4992	499.2	1.23724992	0.889251241	2.200491076	0.11074876
	5.52007921	249.654813	1.39133899	10.088	4.8705	0.389291205	0.4954	495.4	1.27256921	0.914636344	2.460834837	0.08536366
	5.74322277	312.068516	1.39133899	10.075	4.848	0.386494767	0.49095	490.95	1.270263	0.912978795	2.441603449	0.08702121

Tabla 32 Compresibilidad de comprimidos elaborados a base de la mezcla física Avicel® PH102/Aerosil® 200 con prensa hidráulica Carver®.

Lote	InP	Presión (MPa)	Densidad (g/cm ³)	Diámetro (mm)	Altura (mm)	Volumen (cm ³)	Masa (g)	Masa (mg)	Densidad tableta (g/cm ³)	Densidad relativa	In1/d	Porosidad
L13	4.13378485	62.4137032	1.4729609	10.0985	5.686	0.455419363	0.495	495	1.08691031	0.737908457	1.339061437	0.26209154
	4.82693203	124.827406	1.4729609	10.079	5.114	0.408024753	0.4928	492.8	1.20776986	0.819960571	1.714579401	0.18003943
	5.23239714	187.24111	1.4729609	10.0625	4.7025	0.373965456	0.49065	490.65	1.31201958	0.890736187	2.213990017	0.10926381
	5.52007921	249.654813	1.4729609	10.0615	4.6	0.365741458	0.49395	493.95	1.35054419	0.916890724	2.487598959	0.08310928
	5.74322277	312.068516	1.4729609	10.0605	4.4275	0.351956182	0.49345	493.45	1.40202112	0.951838652	3.033198496	0.04816135
5.92554432	374.482219	1.4729609	10.0615	4.3065	0.342405563	0.48995	489.95	1.43090549	0.971448387	3.556041842	0.02855161	
L14	4.13378485	62.4137032	1.45628403	10.117	6.0195	0.483899101	0.4992	499.2	1.03162002	0.708392044	1.232344995	0.29160796
	4.82693203	124.827406	1.45628403	10.109	5.3565	0.429920743	0.5	500	1.16300506	0.798611425	1.602519029	0.20138857
	5.23239714	187.24111	1.45628403	10.083	5.005	0.399645119	0.4994	499.4	1.24960866	0.858080315	1.952493977	0.14191969
	5.52007921	249.654813	1.45628403	10.083	4.868	0.388705782	0.4967	496.7	1.27783023	0.877459485	2.099313572	0.12254051
5.74322277	312.068516	1.45628403	10.0275	4.8275	0.381240053	0.4992	499.2	1.30941121	0.899145489	2.294076289	0.10085451	
L15	4.13378485	62.4137032	1.43115353	10.164	6.336	0.514085528	0.48815	488.15	0.94955017	0.663485887	1.089115189	0.33651411
	4.82693203	124.827406	1.43115353	10.135	5.7015	0.459967908	0.493	493	1.07181391	0.74891609	1.381968095	0.25108391
	5.23239714	187.24111	1.43115353	10.054	4.9705	0.394610591	0.49185	491.85	1.24641865	0.870918895	2.047314349	0.12908111
	5.52007921	249.654813	1.43115353	10.094	4.938	0.395156002	0.49555	495.55	1.25406168	0.876259362	2.089567533	0.12374064
5.74322277	312.068516	1.43115353	10.0895	4.8345	0.386528704	0.4948	494.8	1.28011192	0.894461627	2.248680671	0.10553837	
L16	4.13378485	62.4137032	1.43968274	10.1185	6.131	0.493008589	0.4939	493.9	1.00180811	0.695853382	1.190245398	0.30414662
	4.82693203	124.827406	1.43968274	10.104	5.4525	0.437193047	0.49735	497.35	1.13759815	0.790172803	1.561470957	0.2098272
	5.23239714	187.24111	1.43968274	10.0925	5.2175	0.417398487	0.4996	499.6	1.19693773	0.831389931	1.780166512	0.16861007
	5.52007921	249.654813	1.43968274	10.068	5.062	0.402994809	0.4965	496.5	1.2320258	0.85576201	1.936290633	0.14423799
	5.74322277	312.068516	1.43968274	10.0835	4.907	0.39185876	0.49625	496.25	1.26640017	0.879638362	2.117254415	0.12036164

Tabla 33 Tableteabilidad de comprimidos elaborados a base de la Avicel® SMCC90 con prensa hidráulica Carver®.

Fuerza de compresión (MPa)			
Tensión a la fractura (MPa)	62.4137032	124.827406	187.24111
	0.71904027	1.6982978	3.51257561
	0.68684444	1.75767884	3.32573648
	0.88001944	2.1258413	2.95205822
	1.01953471	1.8408123	3.35064836
	0.8478236	1.8408123	3.41292807
	0.72977221	1.53203088	2.85241069
	0.85855555	1.8408123	2.92714634
	0.90148332	1.92394576	3.0641617
	0.71904027	2.07833647	3.53748749
Prom.	0.79952985	1.85387613	3.17501958
Des. Est.	0.11985339	0.17287035	0.28138362
% C. V.	14.9904837	9.32480592	8.86242157

Tabla 34 Tableteabilidad de comprimidos elaborados a base de la Prosolv® SMCC90 con prensa hidráulica Carver®.

Fuerza de compresión (MPa)					
Tensión a la fractura (MPa)	62.4137032	124.827406	187.24111	249.654813	312.068516
	0.52632185	1.45000859	2.57652947	3.79437541	3.73431296
	0.655217	1.1484068	2.92006673	2.70490128	3.46757632
	0.53706311	1.07880639	2.14710789	3.86951156	2.7816821
	0.54780438	1.10200653	2.02441601	3.18076355	3.83592692
	0.96671361	1.53120907	2.30660733	2.80508281	4.1153653
	0.73040584	1.04400618	3.26360399	3.44374006	3.11192747
	0.45113302	1.7052101	2.39249165	2.69237859	3.49297981
	0.42965049	1.64720976	3.09183536	4.14501076	4.16617228
	0.54780438	1.48480879	2.79737485	3.05553664	3.44217283
Prom.	0.60258481	1.42448844	2.66732146	3.30599046	3.5882429
Des. Est.	0.15692294	0.33063248	0.4410162	0.51099809	0.42664966
% C. V.	26.0416359	23.2106119	16.5340477	15.4567322	11.8902111

Tabla 35 Tableteabilidad de comprimidos elaborados a base de la mezcla física Avicel® PH102/Aerosil® 200 con prensa hidráulica Carver®.

Fuerza de compresión (MPa)					
Tensión a la fractura (MPa)	62.4137032	124.827406	187.24111	249.654813	312.068516
	0.4913543	1.53280254	2.41201377	2.57948921	3.28504827
	0.55544399	1.43919628	2.14265182	2.57948921	2.58202238
	0.51271753	1.24028297	2.73035061	2.68114395	2.6714984
	0.72634984	1.4274955	2.0814332	2.75738501	3.59182321
	0.87589245	1.46259784	2.42425749	2.4905413	3.27226598
	0.55544399	1.21688141	2.10592065	2.73197133	2.786539
	0.73703145	1.61470802	2.46098866	2.52866183	2.63315153
	0.7690763	1.25198376	2.179383	1.86790598	3.27226598
	0.67294176	1.54450332	2.04470202	2.79550554	3.57904092
Prom.	0.66760096	1.41345456	2.29447401	2.5312032	3.07925342
Des. Est.	0.1311371	0.13743094	0.21926563	0.275595	0.3842939
% C. V.	19.6430367	9.72305322	9.55624811	10.887905	12.4800997

Tabla 36 Tableteabilidad de comprimidos elaborados a base de la mezcla física Avicel® PH102/Aerosil® 200 con prensa hidráulica Carver®.

	Fuerza de compresión (MPa)			
	62.4137032	124.827406	187.24111	249.654813
Tensión a la fractura (MPa)	0.45287814	2.20984543	3.40280435	4.03038792
	0.19121522	1.99452716	2.9285459	4.28764672
	0.76486086	1.81320651	2.73884252	3.62612409
	0.79505274	2.03985732	2.6558473	3.41786696
	0.32204668	1.98319462	2.51356976	4.28764672
	0.70447711	1.49589537	2.51356976	3.90788373
	0.6340294	2.18718035	2.91668944	4.28764672
	0.57364565	1.35990488	2.6558473	4.26314589
	0.89569232	2.18718035	3.53322542	3.49136948
	0.70447711	2.15318273	2.27644054	3.57712241
Prom.	0.60383752	1.94239747	2.81353823	3.91768406
Des. Est.	0.22166109	0.29907794	0.39620415	0.36137237
% C. V.	36.7087301	15.3973605	14.0820603	9.22413254

Tabla 37 Friabilidad de comprimidos elaborados a base de Avicel® SMCC90 con prensa hidráulica Carver®.

Formulación	Fuerza de compresión (MPa)	Masa Inicial (g)	Masa final (g)	% Friabilidad	Porosidad
L1	62.41370317	6.305	6.287	0.28548771	0.36939909
	124.8274063	6.443	6.43	0.20176936	0.26278774
	187.2411095	6.538	6.521	0.26001835	0.12300864
	249.6548127	6.462	6.445	0.26307645	0.08596225
	312.0685159	6.472	6.448	0.37082818	0.09350164
374.482219	6.374	6.357	0.2667085	0.07532158	
L2	62.41370317	6.493	6.486	0.10780841	0.31483478
	124.8274063	6.53	6.513	0.26033691	0.22947562
	187.2411095	6.47	6.449	0.32457496	0.18325001
	249.6548127	6.453	6.438	0.23245002	0.2188462
	312.0685159	6.42	6.395	0.3894081	0.1638404
L3	62.41370317	6.43	6.415	0.23328149	0.36792543
	124.8274063	6.451	6.43	0.32553093	0.25184387
	187.2411095	6.446	6.429	0.26372944	0.20088975
	249.6548127	6.421	6.404	0.26475627	0.18243944
	312.0685159	6.412	6.396	0.24953213	0.14819064
L4	62.41370317	6.406	6.308	1.5298158	0.26266813
	124.8274063	6.48	6.441	0.60185185	0.17965777
	187.2411095	6.432	6.411	0.32649254	0.14538984
	249.6548127	6.416	6.388	0.43640898	0.12682374
	312.0685159	6.425	6.402	0.35797665	0.10775283

Tabla 38 Friabilidad de comprimidos elaborados a base de Prosolv® SMCC90 con prensa hidráulica Carver®.

Formulación	Fuerza de compresión (MPa)	Masa Inicial (g)	Masa final (g)	% Friabilidad	Porosidad
L5	62.41370317	6.501	6.489	0.18458699	0.2911625
	124.8274063	6.382	6.365	0.26637418	0.2206756
	187.2411095	6.343	6.323	0.31530821	0.09232075
	249.6548127	6.413	6.39	0.3586465	0.06289879
	312.0685159	6.359	6.34	0.29878912	0.09054224
L6	374.482219	6.342	6.315	0.42573321	0.08222017
	62.41370317	6.401	6.376	0.39056397	0.28218387
	124.8274063	6.428	6.406	0.34225264	0.21658267
	187.2411095	6.477	6.457	0.30878493	0.16921164
	249.6548127	6.385	6.376	0.14095536	0.15157029
L7	312.0685159	6.384	6.352	0.50125313	0.17681329
	62.41370317	6.395	6.369	0.40656763	0.27531991
	124.8274063	6.412	6.375	0.57704304	0.2026616
	187.2411095	6.405	6.379	0.40593286	0.16441932
	249.6548127	6.378	6.348	0.47036689	0.15099349
L8	312.0685159	6.428	6.403	0.38892346	0.15225617
	62.41370317	6.296	6.288	0.1270648	0.26696619
	124.8274063	6.36	6.305	0.86477987	0.20444414
	187.2411095	6.386	6.327	0.92389602	0.15384006
	249.6548127	6.352	6.313	0.61397985	0.14060434
	312.0685159	6.31	6.261	0.77654517	0.13458758

Tabla 39 Friabilidad de comprimidos elaborados a base de Avicel® PH102 con prensa hidráulica Carver®.

Formulación	Fuerza de compresión (MPa)	Masa inicial (g)	Masa final (g)	% Friabilidad	Porosidad
L9	62.41370317	6.329	6.311	0.28440512	0.24770409
	124.8274063	6.32	6.313	0.11075949	0.19947183
	187.2411095	6.405	6.394	0.17174083	0.07230204
	249.6548127	6.524	6.486	0.58246475	0.06210052
	312.0685159	6.524	6.491	0.50582465	0.0260511
	374.482219	6.494	6.459	0.53895904	0.02161922
L10	62.41370317	6.445	6.431	0.21722265	0.22451743
	124.8274063	6.452	6.437	0.23248605	0.15771151
	187.2411095	6.44	6.43	0.1552795	0.11040179
	249.6548127	6.44	6.422	0.27950311	0.09638404
	312.0685159	6.458	6.438	0.3096934	0.10207296
L11	62.41370317	6.427	6.373	0.84020538	0.27995499
	124.8274063	6.429	6.406	0.35775393	0.15449279
	187.2411095	6.457	6.421	0.55753446	0.09149046
	249.6548127	6.415	6.384	0.4832424	0.12270093
	312.0685159	6.412	6.385	0.42108546	0.09601517
L12	62.41370317	6.423	6.329	1.46349058	0.23020027
	124.8274063	6.466	6.433	0.51036189	0.15056159
	187.2411095	6.46	6.406	0.83591331	0.11074876
	249.6548127	6.427	6.375	0.80908667	0.08536366
	312.0685159	6.38	6.348	0.5015674	0.08702121

Tabla 40 Friabilidad de comprimidos elaborados a base de la mezcla física Avicel® PH102/Aerosil® 200 con prensa hidráulica Carver®

Formulación	Fuerza de compresión (MPa)	Masa inicial (g)	Masa final (g)	% Friabilidad	Porosidad
L13	62.41370317	6.449	6.432	0.26360676	0.26209154
	124.8274063	6.412	6.397	0.23393637	0.18003943
	187.2411095	6.406	6.393	0.20293475	0.10926381
	249.6548127	6.409	6.39	0.29645811	0.08310928
	312.0685159	6.415	6.4	0.23382697	0.04816135
	374.482219	6.38	6.362	0.28213166	0.02855161
L14	62.41370317	6.468	6.422	0.71119357	0.29160796
	124.8274063	6.452	6.436	0.24798512	0.20138857
	187.2411095	6.473	6.457	0.2471806	0.14191969
	249.6548127	6.439	6.424	0.23295543	0.12254051
	312.0685159	6.486	6.452	0.52420598	0.10085451
L15	62.41370317	6.534	6.42	1.74471993	0.33651411
	124.8274063	6.38	6.302	1.22257053	0.25108391
	187.2411095	6.354	6.334	0.31476235	0.12908111
	249.6548127	6.432	6.416	0.24875622	0.12374064
	312.0685159	6.397	6.371	0.40644052	0.10553837
L16	62.41370317	6.38	6.289	1.42633229	0.30414662
	124.8274063	6.432	6.376	0.87064677	0.2098272
	187.2411095	6.464	6.429	0.5414604	0.16861007
	249.6548127	6.447	6.402	0.69799907	0.14423799
	312.0685159	6.428	6.405	0.35780958	0.12036164

Tabla 41 Tiempo de desintegración de los comprimidos elaborados con prensa hidráulica Carver®.

Lote	Fuerza de compresión (MPa)	Tiempo de desintegración (s)	Porosidad	Lote	Fuerza de compresión (MPa)	Tiempo de desintegración (s)	Porosidad	Lote	Fuerza de compresión (MPa)	Tiempo de desintegración (s)	Porosidad	Lote	Fuerza de compresión (MPa)	Tiempo de desintegración (s)	Porosidad
L1	62.414	29	0.369	L5	62.414	29	0.291	L9	62.414	7	0.248	L13	62.414	11	0.262
	124.827	81	0.263		124.827	143	0.221		124.827	21	0.199		124.827	60	0.180
	187.241	445	0.123		187.241	260	0.092		187.241	105	0.072		187.241	168	0.109
	249.655	723	0.086		249.655	448	0.063		249.655	180	0.062		249.655	300	0.083
	312.069	1002	0.094		312.069	526	0.091		312.069	216	0.026		312.069	450	0.048
	374.482	1379	0.075		374.482	694	0.082		374.482	240	0.022		374.482	598	0.029
L2	62.414	15	0.315	L6	62.414	4	0.282	L10	62.414	17	0.225	L14	62.414	0	0.292
	124.827	23	0.229		124.827	8	0.217		124.827	47	0.158		124.827	34	0.201
	187.241	95	0.183		187.241	34	0.169		187.241	87	0.110		187.241	58	0.142
	249.655	326	0.219		249.655	266	0.152		249.655	260	0.096		249.655	141	0.123
	312.069	396	0.164		312.069	331	0.177		312.069	238	0.102		312.069	159	0.101
L3	62.414	4	0.368	L7	62.414	4	0.275	L11	62.414	8	0.280	L15	62.414	0	0.337
	124.827	12	0.252		124.827	16	0.203		124.827	10	0.154		124.827	0	0.251
	187.241	18	0.201		187.241	25	0.164		187.241	14	0.091		187.241	19	0.129
	249.655	29	0.182		249.655	222	0.151		249.655	18	0.123		249.655	70	0.124
	312.069	38	0.148		312.069	74	0.152		312.069	67	0.096		312.069	120	0.106
L4	62.414	3	0.263	L8	62.414	5	0.267	L12	62.414	4	0.230	L16	62.414	0	0.304
	124.827	5	0.180		124.827	10	0.204		124.827	8	0.151		124.827	0	0.210
	187.241	8	0.145		187.241	7	0.154		187.241	11	0.111		187.241	19	0.169
	249.655	16	0.127		249.655	15	0.141		249.655	14	0.085		249.655	29	0.144
	312.069	22	0.108		312.069	37	0.135		312.069	17	0.087		312.069	42	0.120

4 Caracterización de los materiales y pruebas estadísticas.

Tabla 42 Características de los materiales en bulto y comportamiento reológico.

	Densidad aparente (g/cm ³)			Densidad consolidada (g/cm ³)		
	Avicel® SMCC90	Prosolv® SMCC90	Avicel® PH102	Avicel® SMCC90	Prosolv® SMCC90	Avicel® PH102
	0.39473684	0.39263158	0.37578947	0.47468354	0.47820513	0.46973684
	0.39473684	0.39263158	0.37578947	0.48701299	0.48441558	0.46363636
	0.39893617	0.39680851	0.37978723	0.48701299	0.49078947	0.46363636
Promedio	0.39613662	0.39402389	0.37712206	0.48290317	0.48447006	0.46566986
Des. Est.	0.00242448	0.00241155	0.00230811	0.00711841	0.00629235	0.00352211
% C.V.	0.61203209	0.61203209	0.61203209	1.47408579	1.29881083	0.75635406
	Velocidad de flujo (g/s)			Ángulo de reposo (grados)		
	Avicel® SMCC90	Prosolv® SMCC90	Avicel® PH102	Avicel® SMCC90	Prosolv® SMCC90	Avicel® PH102
	11.1386111	11.6394667	11.3	49.4748	40.9555	41.5
	12.60875	11.6289552	11.05	49.4748	42.1658	40.2
	12.0363636	11.4878981	10.87	50.3709	43.3316	39.53
Promedio	11.9279082	11.58544	11.0733333	49.7735	42.1509667	40.41
Des. Est.	0.74104589	0.08463711	0.21594752	0.51736358	1.18811945	1.00164864
% C.V.	6.21270619	0.7305472	1.95015826	1.0394358	2.81872408	2.47871478
	Índice de Carr			Índice Hausner		
	Avicel® SMCC90	Prosolv® SMCC90	Avicel® PH102	Avicel® SMCC90	Prosolv® SMCC90	Avicel® PH102
	18.75	17.8947368	20	1.23076923	1.21794872	1.25
	18.0851064	18.0851064	18.0851064	1.22077922	1.22077922	1.22077922
	18.9473684	18.9473684	18.9473684	1.23376623	1.23376623	1.23376623
Promedio	18.5941583	18.3090705	19.0108249	1.22843823	1.22416472	1.23484848
Des. Est.	0.45176204	0.56091735	0.95902265	0.00680006	0.00843473	0.01464042
% C.V.	2.42959123	3.06360362	5.04461353	0.55355321	0.68901923	1.18560467

Tabla 43 Análisis de varianza de una vía de la velocidad de flujo.

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	1.10983602	2	0.55491801	2.761034	0.141209	5.14325285
Dentro de los grupos	1.20589158	6	0.20098193			
Total	2.3157276	8				

Tabla 44 Análisis de varianza de una vía del ángulo de reposo.

ANÁLISIS DE VARIANZA						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	148.809112	2	74.4045558	83.20817	4.2142E-05	5.14325285
Dentro de los grupos	5.36518579	6	0.89419763			
Total	154.174297	8				

Tabla 45 Análisis de varianza de una vía de la densidad aparente.

ANÁLISIS DE VARIANZA						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	0.00065169	2	0.00032584	57.43078	0.00012235	5.14325285
Dentro de los grupos	3.4042E-05	6	5.6737E-06			
Total	0.00068573	8				

Tabla 46 Análisis de varianza de una vía de la densidad consolidada.

ANÁLISIS DE VARIANZA						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	0.00065289	2	0.00032645	9.5386070	0.0136967	5.14325285
Dentro de los grupos	0.00020534	6	3.4224E-05	3		
Total	0.00085823	8				

Tabla 47 Análisis de varianza de una vía del índice de Carr.

ANÁLISIS DE VARIANZA						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	0.74734534	2	0.37367267	0.779328	0.50017269	5.14325285
Dentro de los grupos	2.8768833	6	0.47948055			
Total	3.62422863	8				

Tabla 48 Análisis de varianza de una vía del índice de Hausner.

ANÁLISIS DE VARIANZA						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	0.0001735	2	8.6748E-05	0.784515	0.49811858	5.14325285
Dentro de los grupos	0.00066345	6	0.00011058			
Total	0.00083695	8				