



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**OPTIMIZACIÓN DE UNA FORMULACIÓN CON
ACETAMINOFÉN POR COMPRESIÓN DIRECTA
APLICANDO UN DISEÑO SIMPLEX CENTROIDE**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A N:

**PATRICIA LILIANA LEÓN BARRETO
ERICK HERNÁNDEZ GONZÁLEZ**

**ASESORES: DRA. RAQUEL LÓPEZ ARELLANO
D.A.R. JUAN JOSÉ DÍAZ ESQUIVEL**



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis :

"Optimización de una formulación con Acetaminofén por compresión directa aplicando un diseño Simplex centroide".

que presenta la pasante: Patricia Liliana León Barreto
con número de cuenta: 40208053-8 para obtener el título de :
Química Farmacéutica Bióloga

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

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 23 de Enero de 2008

PRESIDENTE	DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez	
VOCAL	Dra. Raquel López Arellano	
SECRETARIO	QFB. Héctor Coss Garduño	
PRIMER SUPLENTE	Dr. Roberto Díaz Torres	
SEGUNDO SUPLENTE	QFB. Claudia Mariano Hernández	



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis :

"Optimización de una formulación con Acetaminofén por compresión directa aplicando un diseño Simplex centroide".

que presenta el pasante: Erick Hernández González
con número de cuenta: 30023895-0 para obtener el título de :
Químico Farmacéutico Biólogo

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

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 23 de Enero de 2008.

PRESIDENTE	<u>DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez</u>	
VOCAL	<u>Dra. Raquel López Arellano</u>	
SECRETARIO	<u>QFB. Héctor Coss Garduño</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>Dr. Roberto Díaz Torres</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>QFB. Claudia Mariano Hernández</u>	

PATY:

AGRADECIMIENTOS.

- ♣ *A la Universidad Nacional Autónoma de México, por brindarme los conocimientos que me permitirán desarrollarme como profesional y salir adelante.*
- ♣ *A nuestros asesores, Dra. Raquel López Arellano y D.A.R. Juan José Díaz Esquivel. Gracias a ambos por todo el apoyo y los conocimientos que nos brindaron.*
- ♣ *A Dios, por permitirme llegar a este punto de mi vida, porque en más de una ocasión pensé que nunca lo iba a lograr.*

DEDICATORIAS.

- ♥ *A ti Mamita, por ser la mejor mamá y el mejor papá que la vida me pudo regalar. Porque todos los éxitos, y los buenos momentos que he tenido y que tenga a lo largo de mi vida te los debo a ti.*
- ♥ *A mi Abuelito querido Beny, por quererme y apoyarme no como una nieta si no como a una hija.*
- ♥ *A ustedes Chon y Susi, por estar siempre al pendiente de mí cual si fueran mis padres; porque de no contar con mi mami y con mi abuelito Beny sé que contaría con ustedes en todo momento.*
- ♥ *A ti Erick, por estar siempre conmigo hombro con hombro librando todos los obstáculos que se nos presentaron para que ambos pudiéramos llegar a este momento. Porque sé que junto a ti todo es posible, te amo.*

“Empieza por hacer lo necesario, después lo que es posible, y sin darte cuenta estarás haciendo lo imposible.” Francisco de Assis.

ERICK:

AGRADECIMIENTOS.

- *A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la Universidad Nacional Autónoma de México, por lo conocimientos y experiencias que me permitieron incorporarme al ámbito laboral.*
- *A nuestros asesores, Dra. Raquel y D.A.R. Juan José, por su conocimiento, motivación, apoyo, tiempo y comprensión que siempre nos brindaron.*
- *A la Sra. Lilia y el Sr. Beny, por su apoyo para la realización de esta tesis.*
- *A Dios, por permitirme vivir este momento.*

DEDICATORIAS.

- *A mis padres, Gabriela y Javier, que me dieron vida, educaron y apoyaron, para poder llegar a este punto en mi vida, que me dieron fuerza para continuar luchando por mis metas y me enseñaron que todo es posible con trabajo y disciplina.*
- *A mis hermanos, Ader, Javier y Kevin, que han hecho mi vida más valiosa, sientan este triunfo como suyo, se bien que ustedes también lograran cumplir sus sueños.*
- *A mi tía Vero, que me apoyo tanto durante mi carrera.*
- *A mi princesa, Paty, por librar conmigo esta batalla, compartir mis sueños, impulsarme, ayudarme, llenar mi vida de felicidad y amarme. Gracias por hacer esto posible. Se que juntos lograremos grandes cosas.*

“Los sueños son sumamente importantes. Nada trascendente surge sin que antes te lo imagines.” Steven Spielberg.

PATY Y ERICK:

AGRADECIMIENTOS.

- *A nuestros sinodales, por enriquecer con sus comentarios nuestra tesis.*
- *A Nutrer, por la donación de los excipientes.*
- *Al Laboratorio Experimental Multidisciplinario - Farmacia, por el apoyo para la realización de esta tesis.*
- *Al Laboratorio de Control de Calidad de Nycomed, por las facilidades otorgadas para la realización de este trabajo.*

“Obstáculos son aquellas cosas temerosas que vemos, cuando quitamos los ojos de las metas.” Sydney Smith.

ÍNDICE

1. ÍNDICE GENERAL.

1. ÍNDICE GENERAL.	1
2. ÍNDICE DE TABLAS.	4
3. ÍNDICE DE FIGURAS.	5
4. RESUMEN.	8
5. INTRODUCCIÓN.	11
6. OBJETIVOS.	14
7. ANTECEDENTES.	16
7.1 COMPRIMIDOS (EVOLUCIÓN HISTÓRICA).	16
7.1.1 DEFINICIÓN.	17
7.2 VÍAS DE FABRICACIÓN DE COMPRIMIDOS.	17
7.2.1 CARACTERÍSTICAS DE LAS FORMULACIONES PARA COMPRESIÓN DE ACUERDO A LA VÍA DE FABRICACIÓN.	21
7.3 COMPRESIÓN DIRECTA.	23
7.3.1 ETAPAS DEL PROCESO DE COMPRESIÓN.....	25
7.3.2 CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS DE LOS COMPONENTES DE LA FORMULACIÓN QUE AFECTAN EL DESEMPEÑO DE LA COMPRESIÓN.....	27
7.3.3 INDICADORES DE DESEMPEÑO DE LA MEZCLA A COMPRIMIR	35
7.3.4 FACTORES DEL PROCESO DE FABRICACIÓN QUE AFECTAN LAS CARACTERÍSTICAS DE CALIDAD DE LAS TABLETAS.....	36
7.4 DISEÑOS EXPERIMENTALES	46
7.4.1 IMPORTANCIA Y APLICACIÓN.....	47
7.4.2 DISEÑOS EXPERIMENTALES DE MEZCLAS.	48
7.5 OPTIMIZACIÓN DE PROCESOS FARMACÉUTICOS.	56
7.5.1 ¿POR QUÉ OPTIMIZAR?	58
7.5.2 ¿DÓNDE SE APLICA?	58
7.5.3 FASES DE LA OPTIMIZACIÓN	59
7.6 ESTRATEGIA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS FACTORES CRÍTICOS DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE TABLETAS POR COMPRESIÓN DIRECTA	60
8. DESARROLLO EXPERIMENTAL	62
8.1 ANTECEDENTES DE LOS COMPONENTES DE LA MEZCLA	62
8.1.1 PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS DE ACETAMINOFÉN DC90®.	62
8.1.2 PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS DE PROSOLV HD90® (Celulosa Microcristalina Silicificada de Alta densidad)	63
8.1.3 PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS DE EMDEX® (Dextratos).	66
8.1.4 PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS DE EMCOMPRESS® (Fosfato dibásico de Calcio Dihidratado).	67

8.2 PLANTEAMIENTO DE LA FORMULACIÓN	69
8.3 GENERACIÓN DEL DISEÑO EXPERIMENTAL	69
8.4 CARACTERIZACIÓN FÍSICA DE LOS EXCIPIENTES Y PRINCIPIO ACTIVO	70
8.5 MANUFACTURA DE LAS MEZCLAS	71
8.6 EVALUACIÓN REOLÓGICA DE LAS MEZCLAS	71
8.7 COMPRESIÓN DE LAS MEZCLAS	74
8.8 EVALUACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS	75
8.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	76
9. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	78
9.1 CINÉTICA DE SECADO	78
9.2 CINÉTICA DE CONSOLIDACIÓN	79
9.3 CARACTERIZACIÓN REOLÓGICA	82
9.3.1 DENSIDADES APARENTE Y CONSOLIDADA.....	82
9.3.2 ÍNDICES DE HAUSNER (I.H.) Y CARR (I.C.).....	87
9.3.3 ÁNGULO DE REPOSO.....	88
9.3.4 VELOCIDAD DE FLUJO.....	91
9.4 EVALUACIÓN FARMACOTÉCNICA DE LOS COMPRIMIDOS	93
9.4.1 PESO.....	93
9.4.2 ESPESOR.....	94
9.4.3 RESISTENCIA A LA RUPTURA.....	95
9.4.4 FRIABILIDAD.....	99
9.4.5 TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN.....	101
9.4.6 DISOLUCIÓN.....	104
9.5 OPTIMIZACIÓN	106
10. CONCLUSIONES	111
11. ANEXOS	114
ANEXO 1. Micrografías de los excipientes en estudio	114
ANEXO 2. Cinética de consolidación	115
ANEXO 3. Análisis de Kawakita	115
ANEXO 4. Análisis estadístico para cada una de las respuestas	117
Anexo 4.1. Análisis estadístico: Densidad aparente.....	117
Anexo 4.2. Análisis estadístico: Densidad consolidada.....	119
Anexo 4.3. Análisis estadístico: Angulo de Reposo.....	121
Anexo 4.4. Análisis estadístico: Velocidad de Flujo.....	123
Anexo 4.5. Análisis estadístico: Espesor.....	125
Anexo 4.6. Análisis estadístico: Resistencia a la ruptura.....	126
Anexo 4.7. Análisis estadístico: Friabilidad.....	127
Anexo 4.8. Análisis estadístico: Tiempo de desintegración.....	129
Anexo 4.9. Análisis estadístico: Disolución.....	131

ANEXO 5. Generación del diseño experimental.....	134
12. REFERENCIAS	139

2. ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1. Resultados obtenidos en las formulaciones 2 y 6.	9
Tabla 2. Factores para la selección de la vía de fabricación.....	21
Tabla 3. Co-procesamiento de excipientes para compresión directa.....	29
Tabla 4. Diseño simplex lattice para $p=3$ y $p=4$	52
Tabla 5. Propiedades clásicas del Acetaminofén HD90.....	63
Tabla 6. Propiedades típicas de la celulosa Microcristalina Silicificada.....	65
Tabla 7. Propiedades típicas de Dextratos (Emdex®).....	66
Tabla 8. Propiedades típicas del Fosfato Dibásico de Calcio Dihidratado (Emcompress®).....	68
Tabla 9. Constantes de Kawakita para cada formulación.....	81
Tabla 10. Densidades aparente y consolidada para cada una de las mezclas.....	83
Tabla 11. Ajuste de modelo para Densidad Aparente.....	85
Tabla 12. Ajuste de modelo para Densidad Consolidada.....	86
Tabla 13. Valores e interpretación de la fluidez según su I. H.....	87
Tabla 14. Valores e interpretación de la fluidez según su I. C.....	87
Tabla 15. Índices de Hausner y Carr.....	88
Tabla 16. Relación entre el ángulo de reposo y el flujo de material sólido.....	89
Tabla 17. Angulo de reposo obtenido para cada una de las mezclas.....	89
Tabla 18. Ajuste de modelo para Angulo de Reposo.....	90
Tabla 19. Velocidad de flujo de cada una de las mezclas.....	91
Tabla 20. Ajuste de modelo para Velocidad de Flujo.....	92
Tabla 21. Peso promedio para cada formulación.....	93
Tabla 22. Especificaciones para el peso promedio (Farmacopea Europea).....	94
Tabla 23. Espesor promedio de cada una de las mezclas.....	95
Tabla 24. Dureza promedio de cada una de las formulaciones.....	96
Tabla 25. Ajuste de modelo para Resistencia a la Ruptura.....	97
Tabla 26. Probabilidad de la interacción Prosohv HD90®-Emcompress®.....	98
Tabla 27. Porcentaje de friabilidad para cada formulación.....	99
Tabla 28. Ajuste de modelo para Friabilidad.....	100
Tabla 29. Probabilidad de las interacciones.....	100
Tabla 30. Tiempo de desintegración promedio para cada formulación.....	102
Tabla 31. Ajuste de modelo para tiempo de desintegración.....	102
Tabla 32. Probabilidad de la interacción.....	103
Tabla 33. Ajuste de modelo para Disolución.....	106
Tabla 34. Coeficiente de determinación para el modelo de Densidad Aparente.....	117
Tabla 35. Análisis de Varianza para Densidad Aparente.....	117
Tabla 36. Coeficiente de determinación para el modelo de Densidad Consolidada.....	119
Tabla 37. Análisis de Varianza para Densidad Consolidada.....	119
Tabla 38. Coeficiente de determinación para el modelo de Angulo de Reposo.....	121
Tabla 39. Análisis de Varianza para Angulo de Reposo.....	121
Tabla 40. Coeficiente de determinación para el modelo de Velocidad de Flujo.....	123
Tabla 41. Análisis de Varianza para Velocidad de Flujo.....	123
Tabla 42. Coeficiente de determinación para el modelo de Espesor.....	125
Tabla 43. Análisis de Varianza para Espesor.....	125
Tabla 44. Coeficiente de determinación para el modelo de Resistencia a la ruptura.....	126
Tabla 45. Análisis de Varianza para Resistencia a la ruptura.....	126
Tabla 46. Coeficiente de determinación para el modelo de Friabilidad.....	127
Tabla 47. Análisis de Varianza para Friabilidad.....	128
Tabla 48. Coeficiente de determinación para el modelo de Tiempo de desintegración.....	129
Tabla 49. Análisis de Varianza para Tiempo de desintegración.....	129
Tabla 50. Curva de calibración de Acetaminofén.....	131
Tabla 51. Prueba de linealidad para la curva de calibración.....	132
Tabla 52. Concentración promedio de Acetaminofén a cada tiempo de muestreo.....	133

3. ÍNDICE DE FIGURAS.

Figura 1. Proceso de compresión directa.....	18
Figura 2. Proceso de compresión por granulación seca.....	19
Figura 3. Proceso de compresión por granulación húmeda.....	20
Figura 4. Etapas del proceso de compactación.....	26
Figura 5. Descripción de las formas de las partículas según la definición de la USP.....	30
Figura 6. Polimorfos de Eritromicina.....	31
Figura 7. Mezclador de doble cono.....	38
Figura 8. Mezclador planetario.....	39
Figura 9. Mezclador estático.....	39
Figura 10. Criterios de selección de equipos de mezclado.....	41
Figura 11. Funcionamiento de una tableteadora excéntrica.....	43
Figura 12. Funcionamiento de una tableteadora rotativa.....	44
Figura 13. Formas de los punzones.....	45
Figura 14. Restricciones para un diseño simplex regular.....	50
Figura 15. Región experimental para $p=3$ componentes.....	50
Figura 16. Diseño simplex lattice.....	51
Figura 17. Ejemplos del diseño simplex centroide para $p=3$ y $p=4$	53
Figura 18. Puntos axiales en un diseño simplex centroide.....	53
Figura 19. Esquema representativo de un diseño simplex lattice {3,2} con puntos axiales.....	54
Figura 20. Razones para optimizar.....	58
Figura 21. Aplicaciones de la optimización.....	58
Figura 22. Fases de la optimización.....	59
Figura 23. Factores críticos del proceso de fabricación de tabletas.....	60
Figura 24. Cinética de secado de los componentes en estudio.....	78
Figura 27. Densidad consolidada vs número de asentamientos.....	83
Figura 28. Gráfico de contornos para Densidad Aparente.....	85
Figura 29. Gráfico de contornos para Densidad Consolidada.....	86
Figura 30. Gráfico de contornos para Angulo de Reposo.....	90
Figura 31. Gráfico de contornos para Velocidad de Flujo.....	92
Figura 32. Gráfico de contornos para Resistencia a la Ruptura.....	98
Figura 33. Gráfico de contornos para Friabilidad.....	101
Figura 34. Gráfico de contornos para tiempo de desintegración.....	104
Figura 35. Perfil de disolución para cada formulación.....	105
Figura 36. Área óptima para Resistencia a la Ruptura.....	107
Figura 37. Área óptima para Friabilidad.....	107
Figura 38. Área óptima para Tiempo de Desintegración.....	108
Figura 39. Área óptima para la Formulación.....	108
Figura 40. Prosolv HD90® a 100x (La longitud de la barra corresponde a 100 μm).....	114
Figura 41. Emcompress® a 45x (La longitud de la barra corresponde a 1000 μm).....	114
Figura 42. Emdex® a 45x (La longitud de la barra corresponde a 1000 μm).....	114
Figura 43. Gráfico de superficie de respuesta para Densidad aparente.....	118
Figura 44. Gráfico de residuales para Densidad Aparente.....	118
Figura 45. Gráfico de medias para Densidad aparente.....	118
Figura 46. Gráfico de superficie de respuesta para Densidad Consolidada.....	119
Figura 47. Gráfico de residuales para Densidad Consolidada.....	120
Figura 48. Gráfico de medias para Densidad Consolidada.....	120
Figura 49. Gráfico de superficie de respuesta para Angulo de Reposo.....	121
Figura 50. Gráfico de residuales para Angulo de Reposo.....	122
Figura 51. Gráfico de medias para Angulo de Reposo.....	122
Figura 52. Gráfico de superficie de respuesta para Velocidad de Flujo.....	123
Figura 53. Gráfico de residuales para Velocidad de Flujo.....	124
Figura 54. Gráfico de medias para Velocidad de Flujo.....	124
Figura 55. Gráfico de superficie de respuesta para Espesor.....	125
Figura 56. Gráfico de residuales para Espesor.....	126
Figura 57. Gráfico de superficie de respuesta para Resistencia a la ruptura.....	127
Figura 58. Gráfico de residuales para Resistencia a la ruptura.....	127
Figura 59. Gráfico de superficie de respuesta para Friabilidad.....	128

Figura 60. Gráfico de residuales para Friabilidad	129
Figura 61. Gráfico de superficie de respuesta para Tiempo de desintegración.....	130
Figura 62. Gráfico de residuales para Tiempo de desintegración	130
Figura 63. Coeficiente de determinación de la Curva de calibración de Acetaminofén.	131
Figura 64. Gráfico de predicción de la curva de calibración.....	132

RESUMEN

4. RESUMEN.

Introducción. En la actualidad la fabricación de tabletas por el proceso de compresión directa, ofrece grandes beneficios económicos debido a que se requiere un menor tiempo de elaboración, las necesidades de mano de obra son considerablemente menores y el consumo de energía también disminuye debido a que es poco el equipo necesario para su fabricación.

Por otra parte, las tabletas son la forma farmacéutica más empleada, ya que constituyen el 60% de los medicamentos, esto debido a que presenta las siguientes ventajas:

- Fácil administración.
- Fácil transportación.
- Dosis exacta.
- Existe la posibilidad de enmascarar propiedades organolépticas desagradables.
- Costo de fabricación menor respecto a otras formas de dosificación oral.

El presente trabajo surge como una alternativa para la industria farmacéutica que hace uso escaso de los diseños experimentales para optimizar formulaciones generando así un gasto innecesario de recursos humanos, materiales y energéticos.

Objetivo. Optimizar una formulación de tabletas con Acetaminofén DC90® aplicando un diseño Simplex centroide sobre mezclas con Prosolv HD90®, Emdex® y Emcompress® por el método de compresión directa.

Desarrollo experimental. Diseño experimental Planteamiento del diseño experimental: Paquete estadístico Stat Graphics plus 5.0, Herramienta estadística: Diseño de mezclas, Simplex centroide. Número de formulaciones: 10 formulaciones con proporciones distintas de cada diluyente-aglutinante. Procesos: Pesado, Mezclado, Compresión. Evaluación reológica de las mezclas: Ángulo de reposo, Velocidad de flujo sin vibración, Densidad y cinética de consolidación. Evaluación de los comprimidos: Peso, Diámetro y Espesor, Resistencia a la ruptura, Friabilidad, Tiempo de desintegración,

Disolución. Análisis estadístico: Prueba de ajuste de modelos, gráfico de contornos y de superficie de respuesta, y análisis de residuales.

Resultados y análisis de resultados. De las diez formulaciones elaboradas y evaluadas los resultados obtenidos fueron sumamente variados, siendo Emdex® el excipiente que de manera general afectó de forma más pronunciada las respuestas; de hecho, la mezcla 2 que sólo contiene Emdex®, a pesar de tener propiedades de flujo regulares, en ninguno de los parámetros medidos a los comprimidos elaborados con esta formulación (excepto la disolución) se obtuvieron resultados satisfactorios; presentado una dureza, friabilidad y tiempo de desintegración sumamente altos en comparación con otras formulaciones elaboradas en este proyecto. Por el contrario le mezcla 6 que contiene ProsolvHD90® y Emcompress® en la misma proporción (33.33%) es la formulación que proporciono los mejores resultados, pues los comprimidos elaborados con esta mezcla cumplen con todas las especificaciones de los parámetros evaluados a las tabletas. La zona óptima para producir tabletas de Acetaminofén DC90® fue encontrada al superponer los gráficos de contornos, obteniendo como resultado que la mezcla 6 es la formulación óptima.

Tabla 1. Resultados obtenidos en las formulaciones 2 y 6.

Prueba	Especificación	Resultados Mezcla 2	Resultados Mezcla 6
Dureza	8- 10 Kp	20.4 Kp	10.5 Kp
Friabilidad	No más del 0.8%	1.3048%	0.49%
Tiempo de desintegración	≤ 120 seg	378 seg	32 seg
Disolución	≥ 80% en 30 min ^{USP30}	86.51%	83.04%

Conclusión. La formulación óptima para elaborar tabletas de Acetaminofén DC90® por compresión directa es aquella en donde se utilizan los excipientes Prosolv HD90® y Emcompress® en las mismas proporciones 33.33%.

INTRODUCCIÓN

5. INTRODUCCIÓN.

En el pasado el término compresión directa fue usado ampliamente para identificar la compresión de un solo compuesto cristalino en un compacto sin la adición de ninguna otra sustancia; ahora, este término es usado para definir el proceso mediante el cual las tabletas son comprimidas de manera directa a partir de mezclas del ingrediente activo y excipientes adecuados los cuales deben fluir uniforme y libremente hacia la cavidad de la matriz y convertirse en un compacto firme y estable³. En la actualidad la elaboración de tabletas por el proceso de compresión directa ofrece grandes beneficios económicos debido a que se requiere un menor tiempo de elaboración, las necesidades de mano de obra son considerablemente menores y el consumo de energía también disminuye ya que es poco el equipo necesario para la fabricación. El método de compresión directa ofrece además un bajo potencial de contaminación, ya que no se requiere calor ni humedad durante la fabricación, favoreciendo también la estabilidad de los fármacos empleados.

El presente trabajo surge como una alternativa para la industria farmacéutica que hace uso escaso de los diseños experimentales para optimizar formulaciones generando así un gasto innecesario de recursos humanos, materiales y energéticos.

Este trabajo pretende establecer los aspectos que deben ser tomados en cuenta para llevar a cabo la optimización de una formulación de manera exitosa, obteniendo menores tiempos de desarrollo por la realización de un menor número de experimentos y el manejo adecuado de la información existente del activo y excipientes involucrados en la formulación y por ende la disminución del número de experimentos a realizar.

El objetivo de los diseños experimentales de mezclas es generar un modelo que se ajuste a una función matemática, de tal forma que, se puedan hacer predicciones de las respuestas para cualquier mezcla, así como medir el efecto de cada componente de forma individual y/o interacciones con otros sobre la respuesta evaluada⁸.

Es a través de este trabajo que pretendemos demostrar que para encontrar la mejor formulación o bien una reformulación de algún producto para compresión directa resulta mucho más sencilla y rápida si se sigue un plan de optimización y se hace uso de los diseños experimentales de mezclas; y que los resultados obtenidos a partir del diseño son mucho más confiables.

OBJETIVOS

6. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

- Optimiza una formulación de tabletas con Acetaminofén DC90® aplicando un diseño Simplex centroide sobre mezclas con Prosolv HD90®, Emdex® y Emcompress® por el método de compresión directa.

OBJETIVOS PARTICULARES:

- Establecer un plan que involucre los pasos necesarios para llevar a cabo una optimización exitosa de una formulación por compresión directa.
- Aplicar un diseño experimental de mezclas (Simplex centroide) como herramienta estadística para determinar las proporciones óptimas de los diluentes-aglutinantes en una formulación con Acetaminofén para compresión directa.
- Caracterizar la funcionalidad reológica (ángulo de reposo, velocidad de flujo sin vibración, densidad y cinética de consolidación) de las mezclas generadas a partir del diseño experimental.
- Caracterizar las tabletas elaboradas, mediante la evaluación de los siguientes parámetros: peso, diámetro y espesor, resistencia a la ruptura, friabilidad, tiempo de desintegración y disolución.
- Determinar los modelos que faciliten encontrar las proporciones óptimas de Prosolv HD90®, Emdex® y Emcompress® en la formulación considerando los siguientes criterios de optimización:
 - Resistencia a la ruptura: 8 – 10 Kp
 - Friabilidad : $\leq 0.8 \%$
 - Tiempo de desintegración: ≤ 120 seg.
 - Perfil de disolución: Q = 80%, 30 min.

MARCO TEÓRICO

7. ANTECEDENTES.

7.1 COMPRIMIDOS (EVOLUCIÓN HISTÓRICA).

La preparación de los primeros comprimidos se le atribuye a William Brockedon, en 1843, de bicarbonato de potasio y se considera que fueron resultado del impulso que experimentó la mecánica de la compresión con la introducción del prensado de grafito en la fabricación de minas de lápices²⁴.

El procedimiento de compresión de polvos en la tecnología farmacéutica fue introducido como tal, en ese mismo año, como patente de Brockedon para la producción de “píldoras, pastillas y minas de lápices por presión en matrices; así, las primeras patentes para máquinas de comprimir datan de los años 1874-1876²⁴.

Las farmacopeas por su parte incluyen esta forma farmacéutica hasta 1916 cuando la USP IX reconoce oficialmente el primer comprimido; a partir de entonces, diferentes farmacopeas comienzan a introducir progresivamente diversas monografías sobre comprimidos lo que pone de manifiesto el interés creciente de esta forma de dosificación. Así, la Farmacopea Británica incluye en su edición de 1932, una única monografía de comprimidos (trinitrato de glicerilo), mientras que en la edición de 1988 figuran 276 monografías de esta forma farmacéutica. En 1930, la VIII edición de la Farmacopea Española incluye por primera vez un capítulo monográfico sobre comprimidos, presentando una lista de diez principios activos incorporados a esta forma de dosificación²⁴.

7.1.1 DEFINICIÓN.

Un comprimido o tableta es una forma farmacéutica sólida de dosificación unitaria que contiene principios activos, con o sin excipientes cuyo método de fabricación es por compresión¹³.

7.2 VÍAS DE FABRICACIÓN DE COMPRIMIDOS.

La importancia del proceso tecnológico en la elaboración de comprimidos, hace que estos puedan clasificarse según el método de obtención en :

1. Comprimidos obtenidos por compresión directa del fármaco o de una mezcla de fármaco con excipientes.
 - a. Compresión directa
2. Comprimidos obtenidos por compresión de un granulado.
 - a. Granulación seca
 - b. Granulación húmeda.

En las figuras 1, 2 y 3 se presentan los principales procesos para la obtención de comprimidos³.

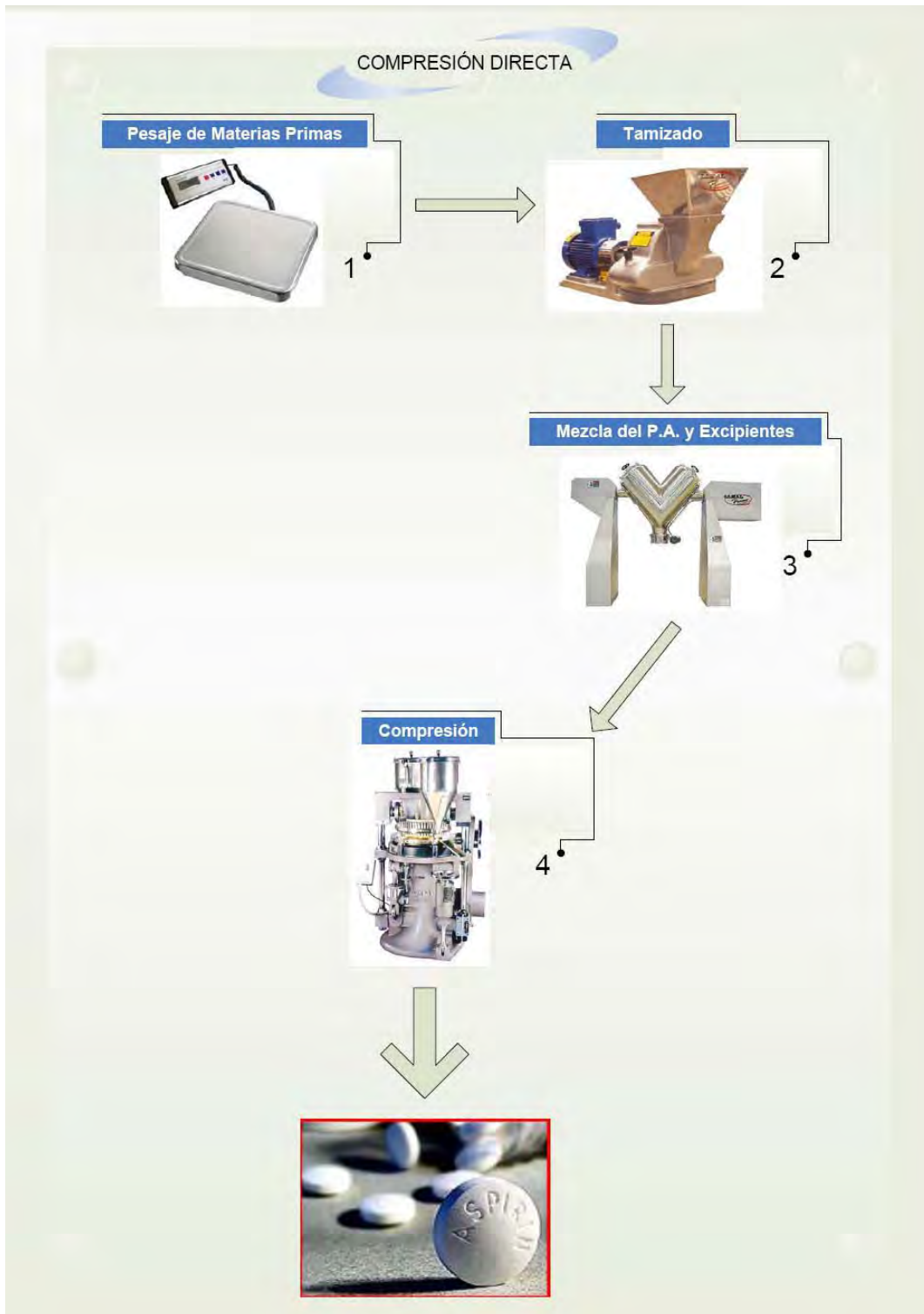


Figura 1. Proceso de compresión directa.

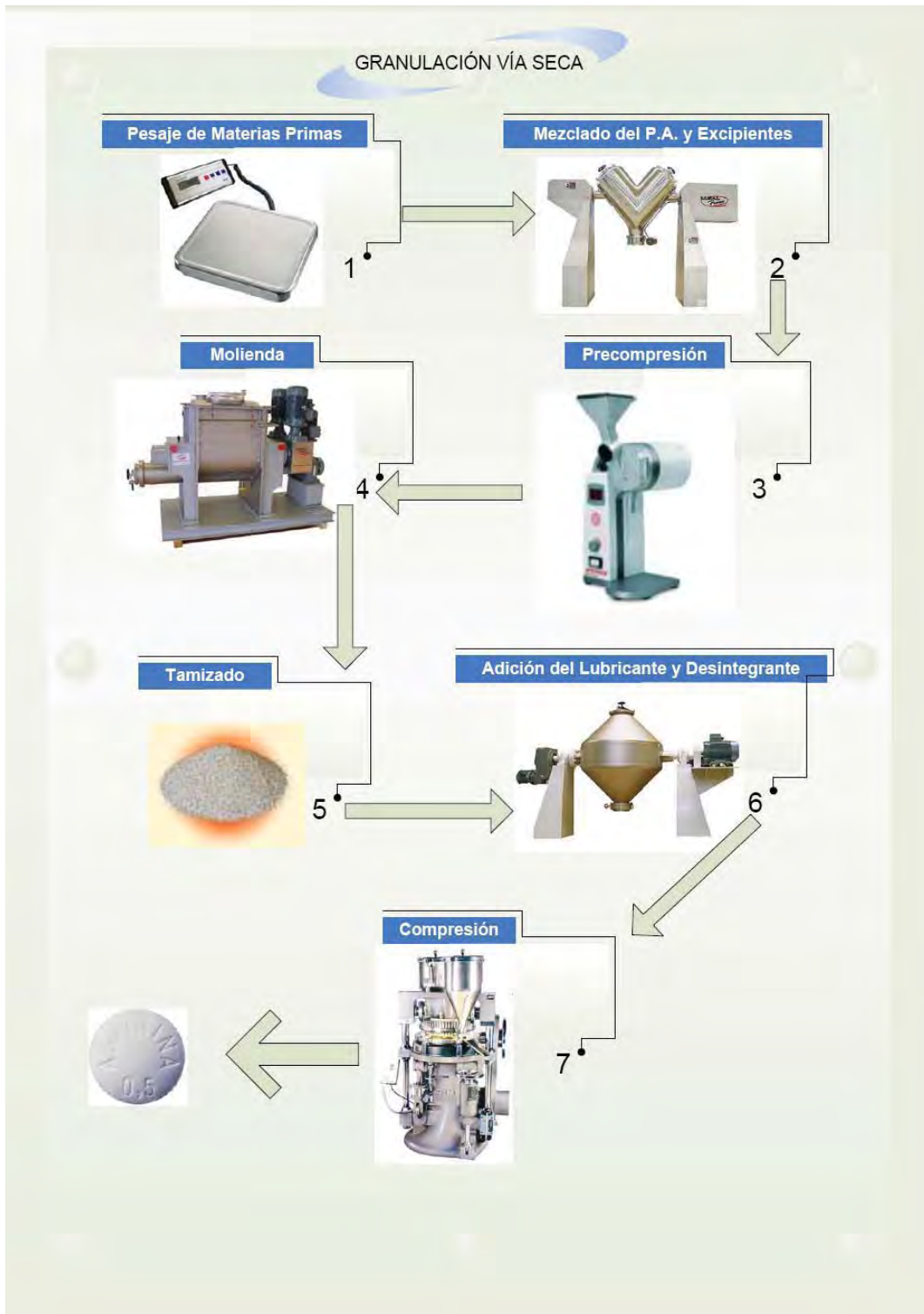


Figura 2. Proceso de compresión por granulación seca.

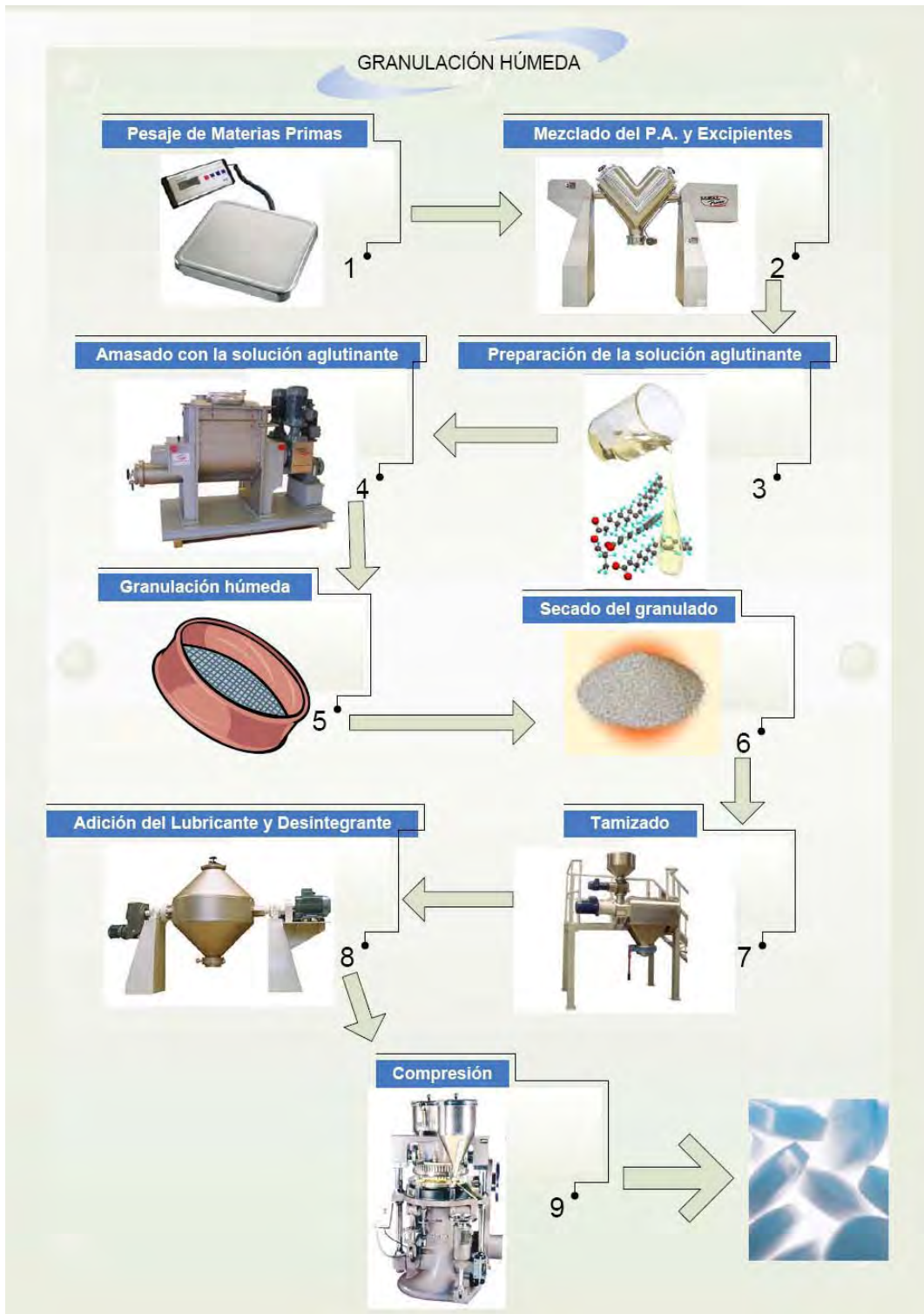


Figura 3. Proceso de compresión por granulación húmeda.

Cada uno de los procesos de las diferentes vías de fabricación requieren que tanto el principio activo como los excipientes utilizados cumplan con ciertas características que deben ser consideradas para elegir la vía de compresión más adecuada.

7.2.1 CARACTERÍSTICAS DE LAS FORMULACIONES PARA COMPRESIÓN DE ACUERDO A LA VÍA DE FABRICACIÓN.

En la tabla 2 se mencionan las características que poseen las formulaciones para compresión de acuerdo a la vía de fabricación utilizada.

Tabla 2. Características de las formulaciones de acuerdo a la vía de fabricación³.

PROPIEDAD	GRANULACIÓN VÍA HÚMEDA	GRANULACIÓN VÍA SECA	COMPRESIÓN DIRECTA
COMPRESIBILIDAD	Tabletas más duras para sustancias pobremente compresibles	Las presiones requeridas para la cohesión pueden producir durezas altas	Problema potencial para fármacos en alta dosis.
FLUIDEZ	Excelente en la mayoría de los casos	Bueno en la mayoría de los casos aunque se genera gran cantidad de finos.	Muchas formulaciones requieren de un deslizante. No micronizar fármacos cuando van en altas dosis.
TAMAÑO DE PARTÍCULA	Más grandes con intervalos mayores	Pequeñas con intervalos estrechos.	Más pequeñas con intervalos estrechos.
UNIFORMIDAD DE CONTENIDO	Inducida por amasado y secado	Puede ocurrir segregación en el transporte entre la tolva y el alimentador	Puede ocurrir segregación en el transporte entre la tolva y el alimentador
MEZCLADO	Alto o bajo corte	Alto o bajo corte	Bajo corte con mezcla ordenada
LUBRICANTE	Menos sensible a la suavización por el lubricante y al sobremezclado		Mezclado mínimo con Estearato de Magnesio.
DESINTEGRACIÓN	Problemas frecuentes con los gránulos.	La compactación de sólidos puede generar problemas	Generalmente buena
DISOLUCIÓN	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fármaco humectado durante el proceso. 2. La disolución del fármaco desde los gránulos puede ser un problema. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. No humectación, puede ser necesario un agente tensoactivo. 	<ol style="list-style-type: none"> 3. No humectación, puede ser necesario un agente tensoactivo. 4. La disolución puede ser menor si se usan cristales de fármaco muy grandes.

DISOLUCIÓN	3. Generalmente es menor que en la compresión directa.	2. Las presiones excesivas requeridas para la precompresión prolongan el tiempo de disolución.	5. Generalmente más rápida que en la granulación húmeda.
COSTOS	Aumenta en equipo, trabajo, tiempo, validación del proceso y limpieza, energía.	Requiere de equipo de precompresión.	Aumenta en materias primas y su control de calidad.
FLEXIBILIDAD DE FORMULACIÓN.	La granulación cubre las imperfecciones de las materias primas	La precompresión mejora las propiedades reológicas.	Las propiedades de las materias primas deben ser cuidadosamente definidas.
ESTABILIDAD DEL FÁRMACO	<ol style="list-style-type: none"> 1. Problemas con fármacos hidrolábiles y termolábiles. 2. La velocidad de disolución puede disminuir con el tiempo. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Problemas con fármacos presentes en alta cantidad. 	<ol style="list-style-type: none"> 2. No se requiere calor o humedad. 3. La velocidad de disolución raramente cambia. 4. Problemas con fármacos que presentan amorficidad

En la actualidad la industria Farmacéutica está enfocada en la obtención de tabletas a través de procesos que generen menor costo y tiempo de fabricación; siendo el proceso de compresión directa el que puede otorgar estos beneficios¹¹.

7.3 COMPRESIÓN DIRECTA.

Hasta finales de los 50's la gran mayoría de las tabletas producidas en el mundo eran fabricadas mediante un proceso que requería la granulación de los ingredientes en polvo antes del tableado. El propósito principal de la etapa de granulación es producir una mezcla de activos y excipientes con un flujo libre que sea compresible³.

La compresión directa surge como una necesidad de reducir las etapas requeridas para elaborar un medicamento en tabletas. Para ello hubo que desarrollar tecnología (máquinas tableadoras, mezcladores diferentes a los existentes hasta entonces), así como excipientes con características especiales que facilitarían la compresión directa del fármaco³.

A pesar de las aparentes grandes ventajas que trae este proceso en la manufactura de tabletas, aún no se ha adoptado como la técnica universal de fabricación de formas farmacéuticas sólidas.

La compresión directa inicialmente fue definida para polvos o cristales que se comprimían directamente sin la adición de ningún otro aditivo; sin embargo pocas sustancias químicas poseen las propiedades de flujo, lubricación y cohesión bajo presión para hacer posibles dichos compactos. Además, la dosis efectiva de la mayoría de los activos es tan pequeña que este tipo de compresión no es práctica³.

Actualmente, el término es usado para definir el proceso por el cual las tabletas son manufacturadas a partir de la compresión directa de mezclas de polvos, las cuales contienen al principio activo y excipientes adecuados (diluentes, aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, etc.)¹¹. Ésta mezcla debe fluir libremente hacia la matriz donde va a ser comprimida, debe tener suficientes propiedades cohesivas para formar tabletas fuertes y resistentes, propiedades lubricantes para prevenir que se pegue a los punzones y matrices, uniformidad en la dosis de principio activo en cada tableta, entrega satisfactoria del principio

activo después de la administración, capacidad de ser procesada a altas velocidades de producción¹¹.

El seguimiento de este proceso se hizo posible por la disponibilidad comercial de excipientes que poseían tanto fluidez como compresibilidad. El primero fue la lactosa spray-dried, que inicio la “revolución de la compresión directa”. Posteriormente fueron introducidos otros excipientes como celulosa microcristalina, el primer diluyente – aglutinante en seco, Avicel®; Starch 1500®, un almidón parcialmente gelatinizado que posee un alto grado de fluidez y compresibilidad, manteniendo sus propiedades desintegrantes; Emcompress®, un fosfato dicálcico compresible de libre flujo; azúcares compresibles como Nutab®, Di-pac®, Emdex®, etc.

Cada vez se van mejorando los excipientes proporcionando mayor variedad de los mismos. Al mismo tiempo, se han tenido mayores avances en las tableteadoras, tales como el alimentador positivo y las etapas de precompresión, que facilitan al tableteo por compresión directa.

A pesar de que puede ser un proceso aparentemente sencillo, la compresión directa no debe ser concebida como una simple modificación del proceso de granulación, ya que requiere un análisis minucioso sobre diversos aspectos importantes: la selección de los excipientes, las propiedades de flujo de las mezclas de polvos, y los efectos de la formulación que influyen sobre la compresibilidad¹¹.

Es importante conocer entonces como se lleva a cabo el proceso de compresión para comprender que otras características del activo y los excipientes pueden afectar la compresión.

7.3.1 ETAPAS DEL PROCESO DE COMPRESIÓN.

- **Llenado.** En esta etapa las partículas son introducidas en la cavidad de la matriz desde la tolva sin cubrir aún los espacios entre las partículas.
- **Rearreglo.** En esta etapa inicial de la compresión las partículas se mueven dentro de la cavidad de la matriz para ocupar los espacios vacíos que existen entre las partículas⁴.
- **Deformación elástica.** Es una deformación reversible del compacto, en el cuál después de remover la fuerza, la masa de polvos se revierte a su forma original, es decir, que se recuperan espontáneamente. Al final de estas etapas comienza una deformación irreversible⁴.
- **Compactación (formación de enlaces).** Después de exceder el límite elástico del material, la deformación que se presenta puede ser plástica o irreversible (fragmentación o fractura frágil). Cualquiera de los dos mecanismos puede ocurrir y es dependiente de las características del material, de la velocidad y presión de la compactación así como del tamaño de partícula. La deformación plástica ayudará al enlazamiento ya que incrementa el área de contacto entre las partículas, y la fragmentación produce nuevas superficies las cuales favorecen la unión fuerte⁴.
- **Reposo o relajación (eyección).** Una vez que la fuerza de compresión cesa (durante el retiro del punzón y eyección de la tableta de la cavidad de la matriz) el compacto experimentará relajación, si estas fuerzas elásticas exceden la fuerza de tensión de la tableta, entonces la integridad de la tableta no se mantendrá⁴.

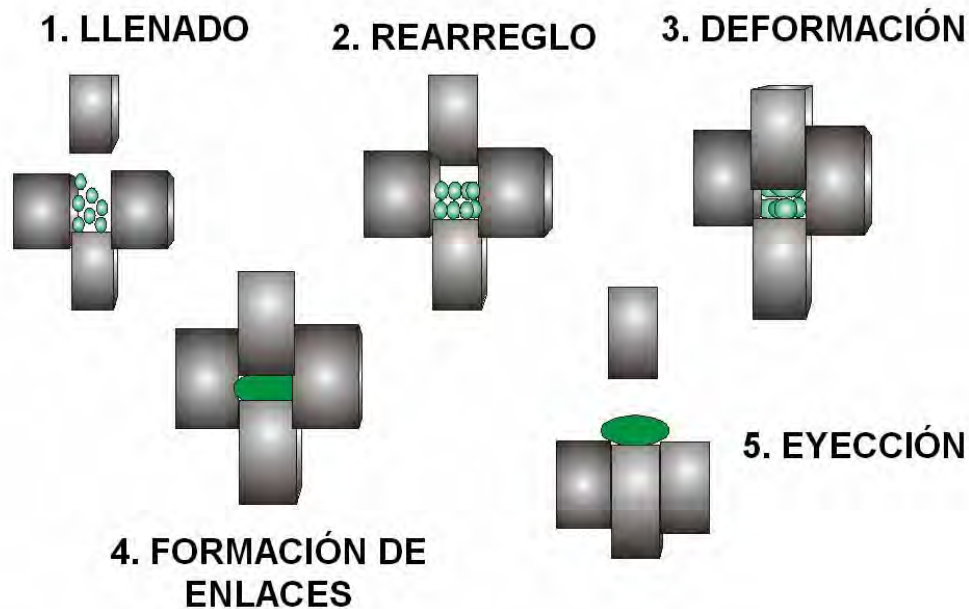


Figura 4. Etapas del proceso de compresión.

Una vez que conocemos como se lleva a cabo el proceso de compresión, el entendimiento del comportamiento de las partículas bajo este proceso es entonces la clave para comprender la formación y las propiedades de las tabletas. Los tres principales procesos de deformación son:

- **Deformación elástica.** Es una deformación reversible del compacto, en el cual, después de remover la fuerza, la masa de polvos se revierte en su forma original, es decir que se recupera espontáneamente. La mayoría de los materiales se someten a una deformación elástica⁵.
- **Deformación plástica.** Después de exceder el límite elástico del material, la deformación se convierte en plástica, esto es, que las partículas se someten a un flujo viscoso. La deformación plástica, es un proceso dependiente del tiempo⁵.
- **Fragmentación.** Al exceder el límite elástico del material, las partículas sufren fractura. Bajo estas condiciones, las partículas son cortadas y fracturadas a partículas más pequeñas⁵.

7.3.2 CARACTERÍSTICAS FISICOQUÍMICAS DE LOS COMPONENTES DE LA FORMULACIÓN QUE AFECTAN EL DESEMPEÑO DE LA COMPRESIÓN.

Dentro de la guía ICH Q8 “Pharmaceutical Development”, se incluyen nuevos conceptos de calidad como son el espacio de diseño, que es la combinación e interacción multidimensional de las variables de los insumos, por ejemplo, las características de los materiales y los procesos que han demostrado proveer garantía de calidad.

Esta guía recomienda que la producción de medicamentos sea realizada por un proceso bien conocido, robusto y adaptable a la variabilidad de los insumos (principio activo, excipientes), por lo que el conocimiento de las propiedades fisicoquímicas del activo y excipientes durante los estudios de desarrollo y procesos de producción del producto nos proporciona la base científica para apoyar el establecimiento del espacio de diseño, las especificaciones y los controles de producción ²⁸.

Por lo anterior, es importante considerar las siguientes características fisicoquímicas de los materiales utilizados en la formulación.

7.3.2.1 PROPORCIÓN DE ACTIVO EN LA FORMULACIÓN

Es importante considerar que los ingredientes activos pueden dividirse en dos categorías, de dosis alta y de dosis baja. Técnicamente es posible tabletear casi todos los fármacos de dosis baja (menores de 50 mg) mediante el método de compresión directa con la apropiada elección de excipientes y equipo, sin embargo los problemas de los activos de dosis baja se centran en su distribución uniforme¹⁴.

Aunque también se debe considerar el origen de los materiales utilizados para la obtención de los comprimidos.

7.3.2.2 ORIGEN DE LAS MATERIAS PRIMAS

El desarrollo de los excipientes en especial de los diluentes-aglutinantes para compresión directa se ha centrado en tres procesos generales:

- 1) La modificación de la forma física por modificación del tamaño de partícula (por molienda micronización o granulación), control sobre la distribución de tamaño de partícula, modificación del proceso de secado.
- 2) La modificación simultánea de la forma física y química por hidrólisis parcial o por reacciones químicas, modificación de la forma polimórfica.
- 3) La adición de impurezas de estructura similar para alterar la cristalización por cocrystalización de azúcares con pequeñas concentraciones de otros materiales como sucrosa y maltodextrinas. (Dextrosa, azúcar compresible)¹⁵.

En cada caso, los cambios han resultado en materiales que se parecen más a micro granulaciones que a partículas cristalinas individuales, optimizando así la fluidez y la compresibilidad.

Las modificaciones deben proporcionar las propiedades requeridas para compresión directa.

En la tabla 3 se muestra un resumen de los principales procesos de obtención de materias primas utilizadas para compresión directa.

Tabla 3. Co-procesamiento de excipientes para compresión directa^{1y7}

TIPO DE MODIFICACIÓN	EJEMPLO	PROPÓSITO
Modificación de la forma física (distribución de tamaño de partícula)	Fosfato dibásico de Calcio dihidratado Emcompress®.	Controlar las propiedades de flujo, y la compactabilidad.
Modificación de la forma física. Secado por aspersion de Lactosa	Fast Flo®, Tablettose®.	Obtención de partículas esféricas de tamaño uniforme porosas.
Modificación Físicoquímica Hidrólisis parcial de la Alfa-celulosa y producir celulosa microcristalina	Avicel®, Emcocel®.	Para remover las porciones amorfas y obtener formas definidas
Co- transformación física (adición de impurezas) Co-cristalización de azúcares con pequeñas concentraciones de otros materiales como sucrosa y maltodextrinas	Dipac®, Microtal®, Emdex®.	Proporcionar libre flujo a los excipientes siempre y cuando se obtenga el polimorfo requerido.

Las propiedades del fármaco y de los excipientes dependen en gran medida de su origen.

7.3.2.3 POROSIDAD

La porosidad es un parámetro de gran importancia ya que condiciona la velocidad y magnitud de la dispersión de los gránulos en un medio acuoso y por lo tanto influye en la velocidad de disolución. Además condiciona otras propiedades relacionadas con la fragmentación y la integridad del granulado.

Una forma de obtener información a cerca de este parámetro es comparando la densidad aparente con la densidad compactada del material que se va a comprimir.

Ahora bien, la forma de las partículas, está directamente relacionada con el grado de porosidad que poseen²⁴.

7.3.2.4 FORMA

La forma de las partículas puede condicionar muchas de las propiedades de los sólidos pulverulentos tales como el flujo que depende en gran medida de la forma de las partículas que componen la mezcla a comprimir; de igual manera, la forma de las partículas pueden favorecer la segregación ocasionando un efecto significativo sobre la uniformidad de contenido del producto.

En la figura 5 se muestran algunas de las diferentes formas que pueden poseer las partículas²⁴.

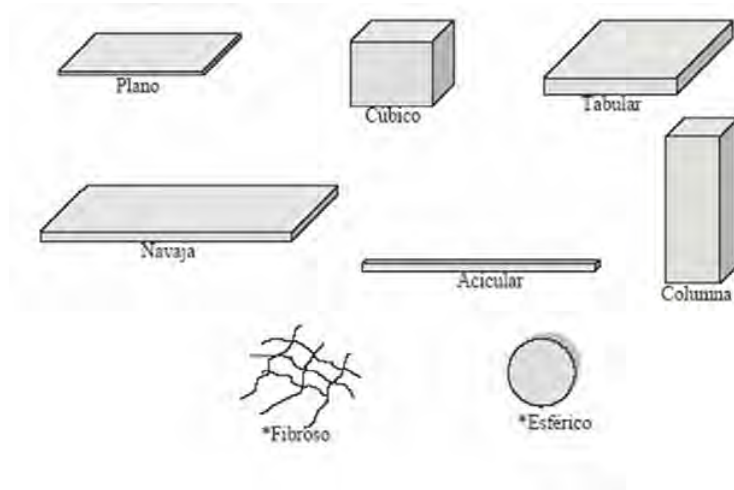


Figura 5. Descripción de las formas de las partículas según la definición de la USP.

La forma cristalina de las partículas puede estar relacionada con las distintas formas polimórficas que presenta un compuesto.

7.3.2.5 POLIMORFISMO

Algunos fármacos presentan más de un tipo de celda unitaria, esta se determina durante el proceso de cristalización.

Los polimorfos presentan diferentes propiedades físicas que pueden impactar significativamente sobre el desempeño de la mezcla a comprimir como son:

- Diferencias en solubilidad y porcentaje de disolución (afecta la biodisponibilidad)
- Estabilidad en estado sólido (afecta la potencia)
- Tamaño de partícula y forma (afecta el flujo y la densidad del polvo)
- Características de deformación (afecta la compactabilidad)²⁵

En la figura 6 se muestran algunos polimorfos de Eritromicina obtenidos a partir de diferentes solventes.

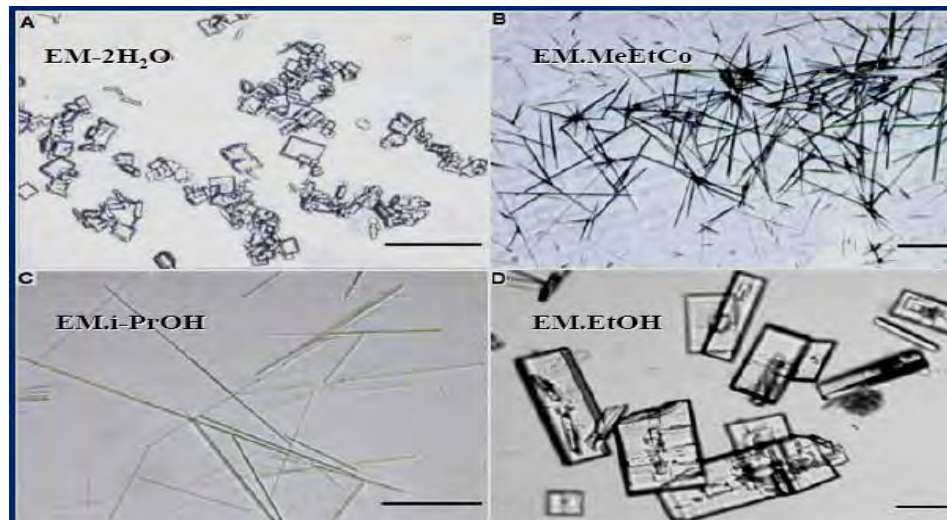


Figura 6. Polimorfos de Eritromicina.

Tanto la porosidad, la forma y el polimorfismo que presenten las partículas van a afectar en su tamaño.

7.3.2.6 TAMAÑO DE PARTÍCULA.

Una diferencia significativa en el tamaño de partícula entre los componentes de una mezcla puede ocasionar segregación, lo que podría causar algún efecto en la uniformidad de contenido del producto final. Este parámetro también puede afectar la estabilidad del fármaco ya que a menor tamaño de partícula el área disponible para la oxidación y la hidrólisis se ve incrementada.

Cuando el tamaño de partícula es menor se pueden presentar interacciones electrostáticas entre las partículas afectando así el flujo de la mezcla.

En conjunto, todas las propiedades de forma y tamaño de las partículas van a condicionar el área superficial de las mismas²⁴.

7.3.2.7 ÁREA SUPERFICIAL

La superficie de las partículas que constituyen un sólido pulverulento es un parámetro que presenta gran importancia ya que condiciona propiedades relevantes como son: la velocidad de disolución y propiedades de flujo.

El área superficial de las partículas es crítica cuando se presentan interacciones con excipientes o la humedad del ambiente afectando la estabilidad del fármaco²⁴.

7.3.2.8 HUMEDAD.

La humedad es sin duda un factor importante a considerar en el desarrollo de una formulación para compresión directa debido a que una alta cantidad de agua presente en los excipientes de la formulación afectará la estabilidad del fármaco. Una cantidad considerable de agua afecta también el flujo provocando una mayor cohesión entre las partículas impactando sobre la compresión y consolidación del granulado¹⁴.

La principal causa de inestabilidad en tabletas es la humedad, la cual juega un papel significativo no sólo en la estabilidad del activo sino en las características de compresibilidad. Mientras algunos excipientes para compresión directa aparentemente contienen altos niveles de humedad, esta humedad en la mayoría de los casos se encuentra fuertemente enlazada, ya sea como agua de hidratación (Lactosa monohidratada) o mediante puentes de hidrógeno a las superficies (Celulosa microcristalina) y no está disponible para la degradación química¹⁴.

Ahora bien, el agua, no es el único solvente utilizado para la obtención de los materiales para compresión directa por lo que la presencia de otros solventes que pueden ser tóxicos puede afectar las características de los comprimidos y la seguridad del consumidor.

7.3.2.9 SOLVENTES RESIDUALES

Es importante considerar que durante el proceso de manufactura de los excipientes se emplean diversos solventes. Estos pueden permanecer en el producto final como solventes residuales. De acuerdo a la guía ICH para solventes residuales estos se dividen en tres clases:

Clase 1. Solventes que deben evitarse. Todos aquellos que sean carcinogénicos y peligrosos para el ambiente.

Clase 2. Solventes de uso limitado. Estos incluyen aquellos que son tóxicos pero no causan cáncer.

Clase 3. Solventes de baja toxicidad. Aquellos que son permitidos sólo en pequeñas cantidades.

El hecho de que estos solventes estén presentes de manera excesiva en los componentes de la formulación o bien que no sean eliminados en su totalidad pueden provocar inestabilidad, cambios fisicoquímicos y / o presencia de impurezas en el producto final y poner en riesgo la seguridad del consumidor²⁷.

7.3.2.10 IMPUREZAS

Durante el proceso de manufactura de los excipientes y fármacos se generan sustancias relacionadas con estos últimos que permanecen en el producto en forma de impurezas; estas impurezas pueden afectar la calidad y desempeño por la posibilidad de interacción con el resto de los componentes de la formulación aumentando la probabilidad de inestabilidad o degradación del producto final.

Un ejemplo de esto puede ocurrir en la Lactosa que es uno de los excipientes más utilizados en la elaboración de tabletas, esta se encuentra disponible en diversas formas, una de ellas es la Lactosa Spray Dried® de la cual se ha reportado que puede generar una reacción de reducción produciendo una impureza en forma de aldehído que da lugar a una reacción potencial con grupos amino primarios, formándose una base de Schiff que desarrolla color.

Es importante mencionar también que algunos excipientes pueden presentar interacciones con algunas impurezas o bien con el mismo fármaco provocando degradación o inestabilidad²⁷.

7.3.2.11 INTERACCIÓN FÁRMACO-EXCIPIENTE

El conocimiento de la interacción del fármaco con los excipientes es esencial para iniciar el desarrollo de la formulación de un producto.

La degradación puede ser causada por la interacción entre grupos funcionales de los excipientes y los fármacos.

Los grupos aminos secundarios o terciarios son propensos a la interacción con grupos aldehídos en azúcares o aldehídos volátiles presentes como residuos. Las interacciones físicas entre los componentes pueden comprometer la calidad del producto.

Un ejemplo de estas interacciones es la del Cloranfenicol y la Sílica coloidal que al estar en contacto provocan una transformación polimórfica.

La interacción química puede resultar en la degradación del fármaco ó se pueden generar compuestos químicos que comprometan la salud²⁶.

7.3.2.12 ESTABILIDAD.

Los componentes de una formulación pueden perder su calidad a lo largo del tiempo; esta pérdida de propiedades estará en función de los siguientes factores:

I. Factores ambientales:

- Calor
- Humedad
- Luz
- Oxígeno
- Otras condiciones físicas (por ejemplo, vibraciones o congelación).

II. Factores relacionados con el producto:

- Las propiedades químicas y físicas del fármaco y de los elementos auxiliares (como excipientes) utilizados (por ejemplo, la presencia de ciertas impurezas, la forma particular polimórfica o cristalina, el tamaño de las partículas y la posible presencia de agua o de otro solvente).
- La forma farmacéutica y su composición.
- El proceso de fabricación utilizado (inclusive condiciones ambientales y procesos tecnológicos).

- La naturaleza del contenedor o de los envases con los que el producto puede entrar en contacto directo o que de cualquier otra forma puede influir sobre la estabilidad²⁵.

7.3.3 INDICADORES DE DESEMPEÑO DE LA MEZCLA A COMPRIMIR

Una vez que se tiene toda la información de los componentes de la formulación es necesario conocer las propiedades de flujo de la mezcla para asegurar que posee las características adecuadas para su compresión.

7.3.3.1 DENSIDAD

La densidad esta definida como la relación de masa entre volumen de una sustancia expresada en g/ml, es una propiedad del material que no depende de la cantidad de masa pero que si depende del empaquetamiento molecular, de la estructura del cristal y del grado de cristalinidad. Las propiedades de empaquetamiento tales como la densidad aparente y consolidada pueden entonces afectar el flujo, el mezclado y el tableteado.

El conocer la densidad de la mezcla a comprimir resulta de gran importancia durante el proceso de manufactura ya que nos permite²⁴:

- Anticipar problemas en las mezclas de polvos que pueden sufrir segregación por las diferencias en sus densidades
- Anticipar problemas en las propiedades de flujo
- Identificar diferencias lote a lote entre material

7.3.3.2 COMPACTABILIDAD

La formulación debe ser dirigida a la obtención de tabletas con dureza adecuada sin la aplicación de demasiada fuerza de compresión para asegurar al mismo tiempo la rápida desintegración de la tableta y la disolución del fármaco. Cuando el fármaco conforma la mayor parte de la tableta, es importante establecer las propiedades funcionales del mismo, el efecto del tamaño de partícula sobre la compactación, así como de su forma cristalina. Puede llegar a ser necesario granular el principio activo para aumentar su fluidez y su densidad. Es recomendable emplear tableteadoras que tengan

estaciones de precompresión para reducir los problemas operacionales de las mezclas de polvos¹¹.

7.3.3.3 PROPIEDADES DE FLUJO.

Son importantes no solamente por uniformidad del llenado de la matriz y de ahí el peso de la tableta, sino también por el papel que juega en la uniformidad del mezclado.

Es importante que se establezcan las especificaciones de fluidez de cada uno de los componentes de la formulación. La fluidez de los ingredientes activos llega a ser un factor crítico cuando se han micronizado para mejorar la velocidad de disolución. Hay ocasiones en que el fármaco conforma una gran proporción de la tableta y se deben utilizar agentes deslizantes para mejorar la fluidez, en proporciones del 0.1 al 0.25%.

Actualmente, la mayoría de los excipientes para compresión directa están diseñados para proporcionar buenas propiedades de flujo.

Algunas de las pruebas más utilizadas para evaluar las propiedades de flujo son las siguientes²⁴:

- Ángulo de reposo
- Índice de Carr
- Índice de Hausner²⁴

7.3.4 FACTORES DEL PROCESO DE FABRICACIÓN QUE AFECTAN LAS CARACTERÍSTICAS DE CALIDAD DE LAS TABLETAS

La calidad de las tabletas no sólo depende de las propiedades de los componentes de la formulación; también está en función del proceso de manufactura; por lo que, para obtener tabletas de calidad es conveniente tomar en cuenta los siguientes aspectos del proceso:

7.3.4.1 MEZCLADO

El mezclado de sólidos pulverulentos es una de las operaciones básicas que se aplican con mayor frecuencia en el campo de la tecnología farmacéutica.

Por otra parte la importancia de esta operación resulta obvia en relación con algunos aspectos, así, la uniformidad de contenido del principio activo de numerosas formas de dosificación depende, directamente, del proceso de mezclado²⁴.

7.3.4.1.1 ORDEN DE ADICIÓN DE LOS COMPONENTES

Un factor importante dentro del proceso de mezclado y que pocas veces es considerado es el orden en que se adicionan los componentes en el mezclador debido a que dependiendo del orden de adición se pueden disminuir los problemas de segregación de la mezcla a comprimir.

Mezclas ordenadas, que se refiere al mezclado de los ingredientes en un orden específico en lugar de colocar todos los excipientes en el mezclador al mismo tiempo. El ingrediente activo micronizado se mezcla primero con el excipiente de mayor tamaño de partícula. El ingrediente activo queda atrapado físicamente en los huecos e irregularidades de la superficie de las partículas del diluyente o es retenido por fuerzas de van der Waals y electrostáticas en tal grado que se impide la segregación de la mezcla³.

Otro factor importante dentro del proceso de mezclado es el tiempo y la velocidad con que se lleva a cabo el mezclado.

7.3.4.1.2 TIEMPO Y VELOCIDAD DE MEZCLADO.

El estudio de la cinética de mezclado encierra un interés considerable, ya que proporciona información de utilidad a la hora de establecer el tiempo necesario para obtener mezclas con un grado de homogeneidad adecuado, compara la eficacia de distintos aparatos y técnicas de mezclado y profundizar en el conocimiento de los mecanismos básicos del proceso.

La cinética de mezclado es uno de los aspectos menos desarrollado desde un punto de vista teórico, debido a que, hasta el momento, se han utilizado casi exclusivamente ecuaciones empíricas para su caracterización, una de las más empleadas es la exponencial propuesta por Lacey,

$$M = A(1 - e^{-k*t})$$

Ecuación 1. Ecuación de Lacey.

Donde **K** representa la constante de velocidad de mezclado, y el valor **A** corresponde al grado máximo de la mezcla que puede alcanzarse.

En términos generales, si se incrementa excesivamente la velocidad de rotación, las partículas comienzan a moverse en consonancia con el mezclador y la acción del mezclado se detiene. La velocidad óptima de rotación (que se sitúa entre 30 y 100 rpm) será menor entre mayor sea el tamaño del mezclador.

En el proceso de mezclado es importante considerar el tipo de mezclador que se va a utilizar²⁴.

7.3.4.1.3 TIPO DE MEZCLADOR

Los equipos de mezclado, en función de las características del dispositivo que induce los movimientos relativos de las partículas de los componentes de la mezcla, suelen clasificarse en tres categorías²⁴:

- Mezcladores móviles. En estos equipos el proceso tiene lugar como consecuencia del movimiento de rotación de los recipientes que contiene los componentes de la mezcla.



Figura 7. Mezclador de doble cono.

- Mezcladores estáticos con agitación interna. Están constituidos por recipientes fijos que contienen en su interior los elementos necesarios para impulsar los movimientos del material a mezclar.



Figura 8. Mezclador planetario.

- Mezcladores estáticos. Este tipo carece de elementos móviles; el mezclado se produce por la progresión del material en su interior.



Figura 9. Mezclador estático.

Finalmente, considerando el tipo de mezclador que se va a utilizar, es importante tomar en cuenta la carga del mezclador.

7.3.4.1.4 PORCENTAJE DE CARGA DEL MEZCLADOR.

La carga del mezclador es uno de los principales factores que condicionan la eficacia del mezclado. Sin importar la forma geométrica del mezclador, la mayor eficacia se alcanza cuando los componentes de la mezcla ocupan $1/3$ del volumen del recipiente.

Considerando los puntos anteriores es posible resumir los factores que se deben tomar en cuenta para llevar a cabo una buena operación de mezclado.

7.3.4.1.5 FACTORES DE SELECCIÓN DEL TIPO DE MEZCLADOR.

La presencia de un componente en la formulación en muy pequeña proporción (inferior al 0.5% - 1.0%) puede hacer necesario desarrollar el proceso en dos etapas. En la primera de ellas, deberá procederse a mezclar este componente con una parte de los restantes, de manera que la proporción de aquel no resulte inferior al 3%²⁴.

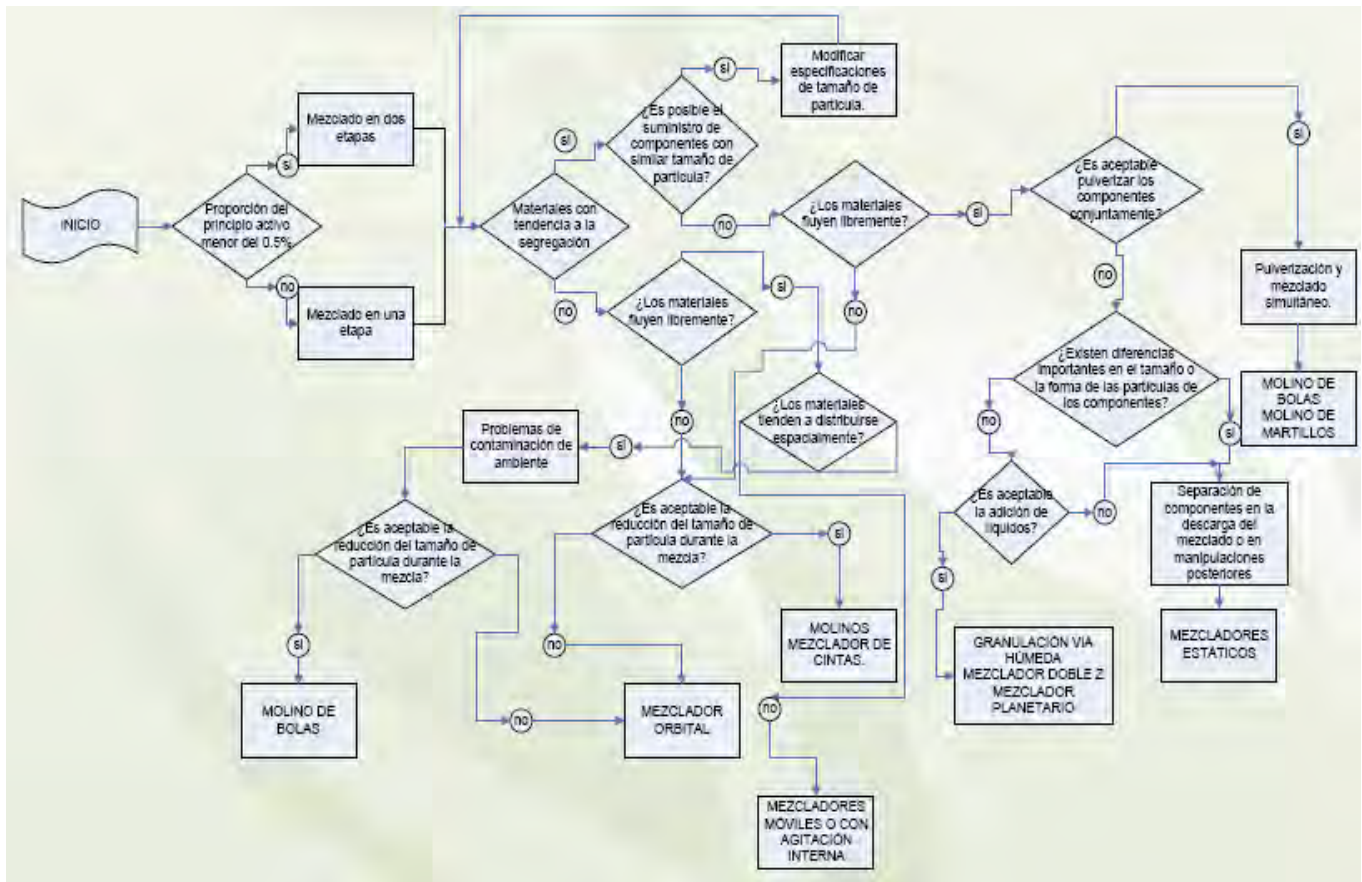


Figura 10. Criterios de selección de equipos de mezclado²⁴.

Una vez obtenida la mezcla es importante controlar el tiempo que se deja en reposo antes de su compresión.

7.3.4.1.6 TIEMPO DE ALMACENAMIENTO DE LA MEZCLA A COMPRIMIR

Los problemas de segregación de los componentes de la mezcla pueden deberse a:

- Las diferencias entre las densidades, forma y tamaño de las partículas que conforman la mezcla.
- Al tiempo que la mezcla permanece en reposo antes de ser comprimida; cuando el tiempo de reposo es demasiado largo entonces puede ocurrir lo que se conoce como demezclado; este proceso se divide en dos etapas:
 - Demezclado radial. En esta primera etapa los gránulos de mayor tamaño segregan hacia el centro produciendo un núcleo central de gránulos que se diferencia del resto de la mezcla
 - Demezclado axial. En esta etapa, los gránulos de mayor tamaño migran hacia las orillas de la mezcla formándose como consecuencia una serie de bandas que en conjunto con el demezclado radial generan finalmente la separación de los compuestos cuya diferencia en su tamaño de partícula es mayor²⁵.

7.3.4.2 COMPRESIÓN

La compresión es uno de los pasos más importantes en el proceso de fabricación de tabletas por lo que es importante considerar los siguientes factores.

7.3.4.2.1 TIPOS DE TABLETEADORA

Existen dos tipos de máquinas para comprimir:

- **Excéntricas:** Poseen una única matriz y dos punzones, superior e inferior. La matriz permanece fija, siendo móvil la tolva de alimentación, la cual se desliza hacia delante y hacia atrás sobre la matriz, encargándose del llenado continuo de la misma.

Para regular el peso del comprimido, debe ajustarse el volumen de la cámara de compresión, fijando la posición del punzón inferior. La dureza del comprimido se ajusta regulando el recorrido del punzón superior, de manera que cuanto más desciende este mayor será la dureza del comprimido obtenido²⁴.

El rendimiento de este tipo de máquinas se sitúa en 150 y 200 comprimidos por minuto, de manera que su uso queda limitado a producciones en pequeña escala. El hecho de que este equipo tenga tolva móvil facilita el desmoronamiento del granulado, produciendo gran cantidad de polvo, lo que constituye un gran inconveniente; además, al producirse la compresión por impacto energético del punzón superior no se elimina con facilidad el aire interpuesto entre las partículas, lo que puede originar comprimidos defectuosos. Presentan la ventaja de ser capaces de desarrollar altas presiones (de 3 a 50 ton/cm²) por lo que constituyen el sistema ideal para la producción de comprimidos de gran tamaño¹⁵.

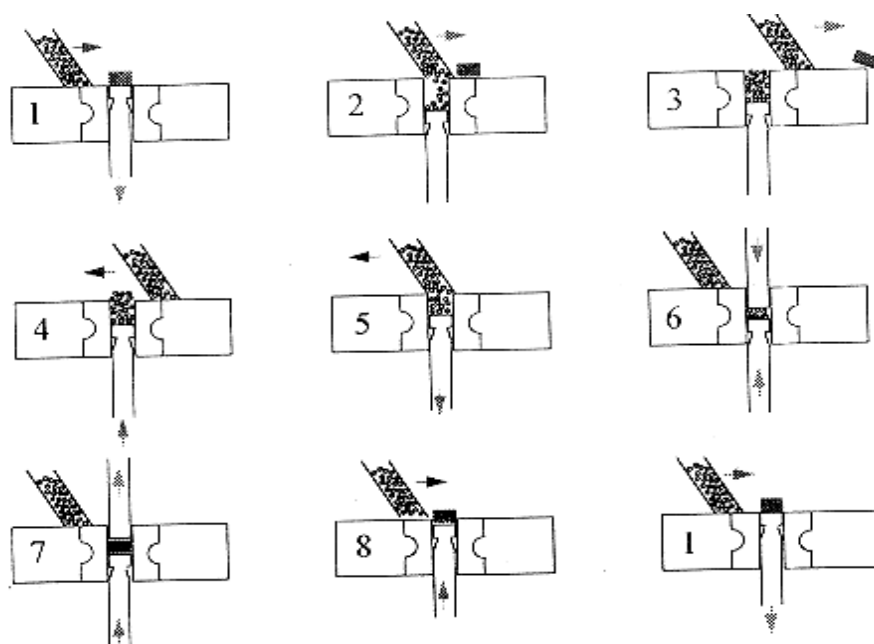


Figura 11. Funcionamiento de una tableteadora excéntrica.

- **Rotativas:** a diferencia de las excéntricas, presentan el sistema de alimentación o tolva fijo, mientras que la matriz es móvil. Disponen de

una platina horizontal cilíndrica y giratoria en la que se eligen las matrices y sus correspondientes punzones inferiores. Sobre ella se sitúa un tambor que gira a igual velocidad, donde se encuentran los punzones superiores. A cada matriz le corresponde un punzón inferior y otro superior. Al girar la platina, las matrices pasan sucesivamente bajo el sistema de llenado. La compresión tiene lugar a medida que los punzones superiores e inferiores pasan entre un par de rodillos que les imprimen a ambos la misma presión, con lo que la masa resulta comprimida simétricamente por ambas caras. El ajuste de la dureza se realiza, por lo tanto, regulando la separación entre los dos rodillos. El hecho de que la presión se aplique progresivamente facilita la salida del aire ocluido en la mezcla²⁴.

La fuerza máxima de compresión de estas máquinas es muy diversa; en general, oscila entre 4 y 10 ton/cm². Su rendimiento está condicionado por una serie de factores, como el número de matrices, la velocidad de giro de la platina, el tipo de punzones (simples a múltiples) y el número de ciclos de llenado y compresión por giro. En cualquier caso, proporcionan rendimientos mucho más elevados que las máquinas excéntricas; en modelos especiales, se alcanza la cifra de un millón de comprimidos por hora, lo que hace que este sea el equipo de elección de las industrias farmacéuticas que fabrican a gran escala¹⁵.

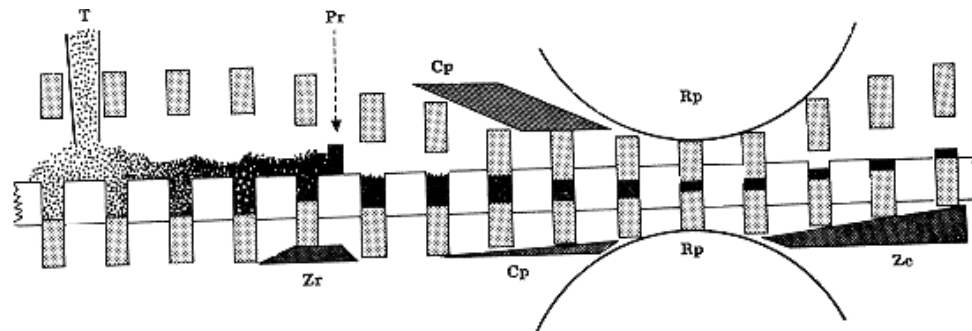


Figura 12. Funcionamiento de una tableteadora rotativa.

Además del tipo de tableteadora es importante considerar la forma de los punzones.

7.3.4.2.2 FORMA DE LOS PUNZONES

Un elemento fundamental en una máquina tableteadora son los punzones que son los elementos a través de los cuales se va a aplicar fuerza axial sobre la mezcla a comprimir. Los punzones son piezas metálicas de acero inoxidable y habitualmente de forma cilíndrica cuya superficie puede ser plana o cóncava lo que da lugar a diferentes formas de los comprimidos; pueden también tener impresiones en sus caras para producir comprimidos que tengan ranuras o un determinado logotipo²⁴.

Dependiendo de la forma de los punzones estará dada la forma geométrica de las tabletas; y es precisamente esta forma geométrica la que aumenta o disminuye el área superficial disponible para llevar a cabo la liberación del activo al momento de la disolución; siendo las tabletas convexas las que presentan una mayor área superficial disponible por acercarse más a la forma esférica en comparación con aquellas que son planas²⁴.



Figura 13. Formas de los punzones.

7.4 DISEÑOS EXPERIMENTALES

Los investigadores realizan experimentos virtualmente en todos los campos del saber, por lo general para describir algo acerca de un proceso o sistema en particular. Literalmente, un experimento es una prueba o ensayo. Un experimento diseñado es una prueba o serie de pruebas en las cuales se inducen cambios deliberados en las variables de entrada de un proceso o sistema, de manera que sea posible observar e identificar las causas de los cambios en las respuestas de salida¹⁶.

Entre los objetivos de un experimento se pueden listar:

1. Determinar cuales variables tienen mayor influencia en la respuesta, Y.
2. Determinar el mejor valor de las X que influyen en Y, de modo que Y tenga casi siempre un valor cercano al valor normal esperado.
3. Determinar el mejor valor de las X que influyen en Y, de modo que la variabilidad de Y sea pequeña.
4. Determinar el mejor valor de las X que influyen en Y, de modo que se minimicen los efectos de las variables incontrolables¹⁶.

Los métodos de un diseño experimental tienen un importante contenido en el desarrollo de procesos y en la depuración de procesos para mejorar el rendimiento. En muchos casos el objetivo puede ser desarrollar un proceso consistente o robusto, esto es, un proceso afectado de manera poco significativa por fuentes de variabilidad externas¹⁶.

Así pues, los diseños experimentales se definen como una prueba o series de pruebas en las cuales el investigador realiza cambios deliberados en las variables de entrada de un proceso de tal forma que se puedan identificar los cambios resultantes en la respuesta, este cambio aplicado a la variable debe producir información que conduzca a mejorar el proceso o a conocerlo con más detalle¹⁶.

El uso de diseños experimentales y el análisis estadístico tiene como fin ser eficiente y efectivo en el desarrollo de la formulación, el proceso y útil en la validación de este último¹⁶.

7.4.1 IMPORTANCIA Y APLICACIÓN

La enorme importancia que tiene el aplicar un diseño experimental reside en los beneficios que se pueden obtener a partir de este, dentro de estos beneficios se pueden mencionar:

- Establecer el número de corridas o experiencias que deben realizarse, además de tener la posibilidad de realizar un número menor de corridas a través de diseños especializados en caso de no contar con los recursos para realizar el diseño completo.
- Determinar el mecanismo por el cuál las variables independientes afectan las propiedades del producto y el comportamiento del proceso.
- Es posible establecer la combinación de factores que de solución al problema que se presente.
- Es una buena base para establecer estrategias que tengan como objetivo la optimización²³.

Los métodos del diseño experimental tienen una aplicación muy amplia en diversas disciplinas; es posible considerar a la experimentación como parte del proceso científico y una forma de aprender acerca de la forma en como funcionan los sistemas o bien, los procesos.

El diseño experimental es de vital importancia para mejorar el rendimiento de un proceso de manufactura, también se emplea extensamente en el desarrollo de nuevos procesos.

La aplicación de un diseño experimental en una fase temprana de cualquier proceso puede dar como resultado:

- Mejora en el rendimiento del proceso.
- Menor variabilidad y mayor apego a los requerimientos nominales u objetivo.
- Disminución en el tiempo de desarrollo.
- Menor costo global a lo largo del proceso²³.

Es importante resaltar que los métodos del diseño experimental juegan también un papel importante en el diseño de ingeniería, en el cuál se desarrollan nuevos productos y se mejoran otros ya existente.

7.4.2 DISEÑOS EXPERIMENTALES DE MEZCLAS.

Es común en la industria farmacéutica enfrentarse a la optimización de mezclas de excipientes con el objetivo de obtener un producto que cumpla con los parámetros requeridos. Para estos casos el planteamiento de diseños experimentales de mezclas es una herramienta útil que permite analizar las propiedades de unión de cada mezcla de componentes y estimar un modelo empírico para las respuestas de interés como una función de las proporciones de los excipientes¹⁶.

Este tipo de diseños han sido aplicados en el estudio de muchas formulaciones como tabletas de liberación controlada, geles, mucoadhesivos y en la granulación en mezcladores de alto corte, así como en los estudios de solubilidad de ingredientes activos¹⁶.

Un experimento de mezclas es un tipo especial de experimento de superficie de respuesta en el que los factores son los componentes o ingredientes de una mezcla, y la respuesta es una función de las proporciones de cada ingrediente.

En este tipo de diseños los niveles de los factores no son independientes, ya que al aumentar o disminuir uno de ellos será necesario aumentar o disminuir algún otro componente de la mezcla.

El principal objetivo de este tipo de diseños es:

- Modelar el área experimental de las combinaciones de la mezcla asociada a una ecuación matemática para:
 - Predecir alguna respuesta debida a uno o algunos de los componentes de la mezcla.
 - Obtener una medida de la influencia de cada componente o de sus combinaciones en la respuesta¹⁶.

Para los diseños de mezclas es importante tener en cuenta las siguientes consideraciones:

Las proporciones de los factores pueden ser dadas en volumen, peso, fracción mol o porcentaje.

Si la proporción del *i*-ésimo componente es x_i y hay k componentes en la mezcla, las proporciones deben satisfacer las siguientes restricciones:

$$1) 0.0 \leq X_i \leq 1.0 \qquad 2) \sum_{i=1}^k x_i = 1.0$$

Debido a lo anterior la región experimental en un simplex regular con $(p-1)$ dimensiones, por ejemplo un triángulo para $p=3$ y un tetraedro para $p=4$.

Las restricciones anteriores pueden ser representadas de la siguiente forma para $p=2$ y $p=3$.

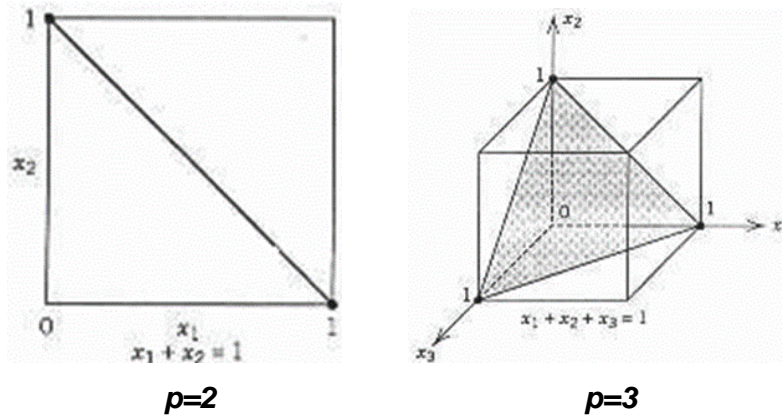


Figura 14. Restricciones para un diseño simplex regular¹⁶

De igual manera la región experimental del sistema simplex para una mezcla donde $p=3$ componentes se representa de la siguiente manera:

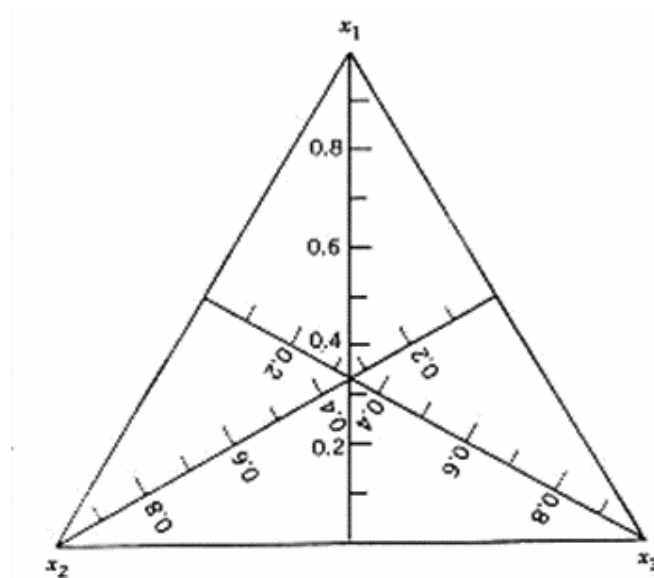


Figura 15. Región experimental para $p=3$ componentes¹⁶.

En donde, los vértices representan a los componentes individuales puros, los lados son mezclas de dos de los tres componentes y los puntos dentro del triángulo representan mezclas de los tres componentes en diferentes

proporciones y el punto central del triángulo esta dado por la mezcla de los tres componentes en la misma proporción¹⁶.

7.4.2.1 DISEÑO SIMPLEX Y SIMPLEX CENTROIDE

Estos diseños se usan para estudiar los efectos de los componentes de una mezcla sobre las variables de respuesta. Un diseño simplex (p, m) para p componentes consta de puntos definidos por las siguientes condiciones de coordenadas: las proporciones asumidas para cada componente toman los $m + 1$ valores que están separados por una distancia igual de 0 a 1¹⁶.

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

Y se emplean todas las combinaciones posibles (mezclas) de las proporciones de la ecuación 1, por ejemplo para $p=3$ y $m=2$ tenemos:

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

Y el diseño simplex lattice consiste en las seis corridas siguientes:

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

La ecuación anterior se representa de la siguiente manera:

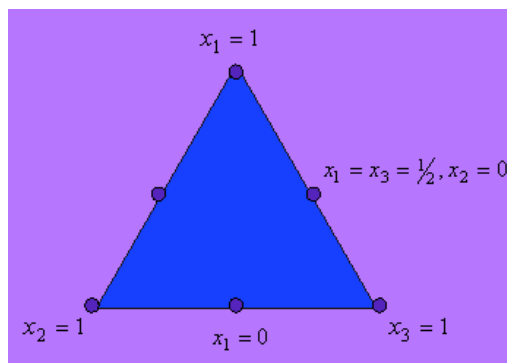


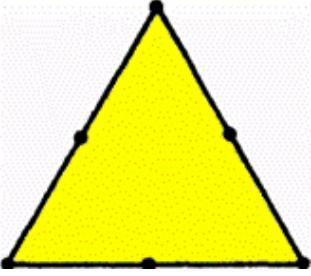
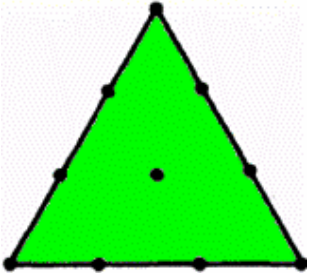
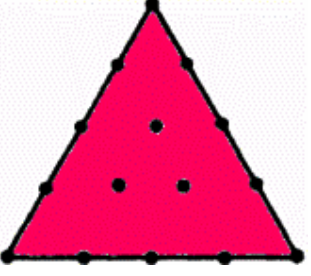
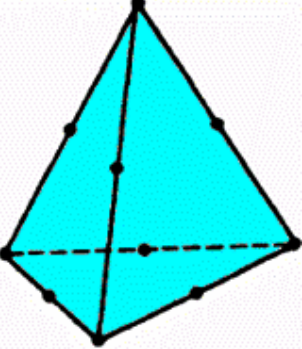
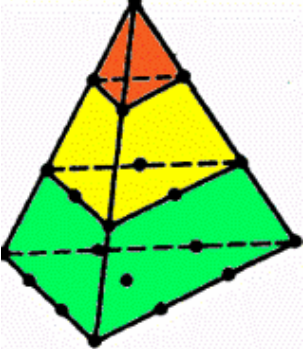
Figura 16. Diseño simplex lattice.

En general, el número de puntos en un diseño simplex es:

Ecuación 3.
$$k = \frac{(p + m - 1)!}{m!(p - 1)!}$$

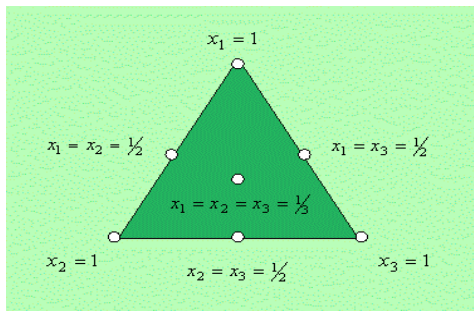
Otros ejemplos para diseños simplex lattice para $p=3$ y $p=4$ componentes son los siguientes:

Tabla 4. Diseño simplex lattice para $p=3$ y $p=4$ ¹⁶

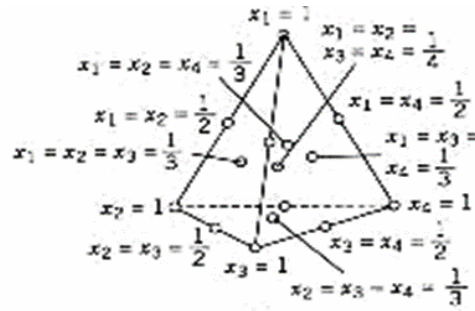
p			
3	Cuadrático	Cúbico	Cuártico
			
4	Cuadrático	Cúbico	
			

En lo que respecta a los diseños Simplex centroide con p componentes, hay $2^p - 1$ puntos que corresponden a las p permutaciones de $(1, 0, 0, \dots, 0)$, las $\binom{p}{2}$ permutaciones de $(\frac{1}{2}, \frac{1}{2}, 0, \dots, 0)$, las $\binom{p}{3}$ permutaciones de $(\frac{1}{3}, \frac{1}{3}, \frac{1}{3}, 0, \dots, 0)$, y el centroide global $(\frac{1}{p}, \frac{1}{p}, \dots, \frac{1}{p})$ ¹⁶

Estos son ejemplos del diseño simplex centroide para $p=3$ y $p=4$



p=3



p=4

Figura 17. Ejemplos del diseño simplex centroide para p=3 y p=4.

Ahora bien, es necesario mencionar que en los diseños Simplex antes descritos las corridas experimentales se hacen en la frontera de la región y en consecuencia, sólo se incluyen **p-1** de los **p** componentes. Sueles ser deseable aumentar la red con puntos extra en el interior de la región en donde las mezclas consistirán de todos **p** componentes.

Para aumentar los diseños simplex ordinarios se deben hacer corridas axiales e incluir el centroide global si es que aún no es ya un punto del diseño.

El eje del componente **i**, es la recta que va del punto base $x_i = 0, x_j = 1/(p-1)$, al vértice opuesto $x_i = 1, x_j = 0$ (para $j \neq i$); y su longitud es igual a una unidad.

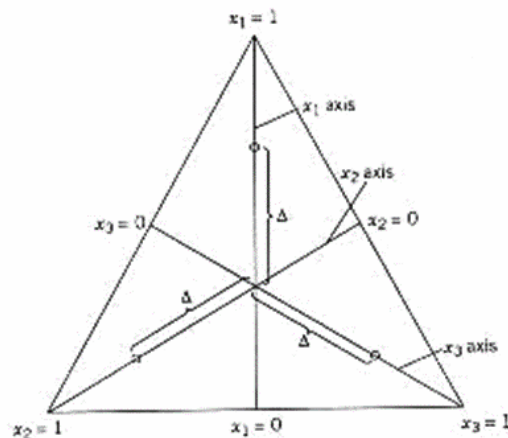


Figura 18. Puntos axiales en un diseño simplex centroide¹⁶.

Los puntos axiales se sitúan sobre el eje de los componentes a una distancia Δ del centroide, y su valor máximo es $(p-1)/p$.

El diseño aumentado consta de 10 puntos, cuatro de los cuales se encuentran dentro del simplex¹⁶.

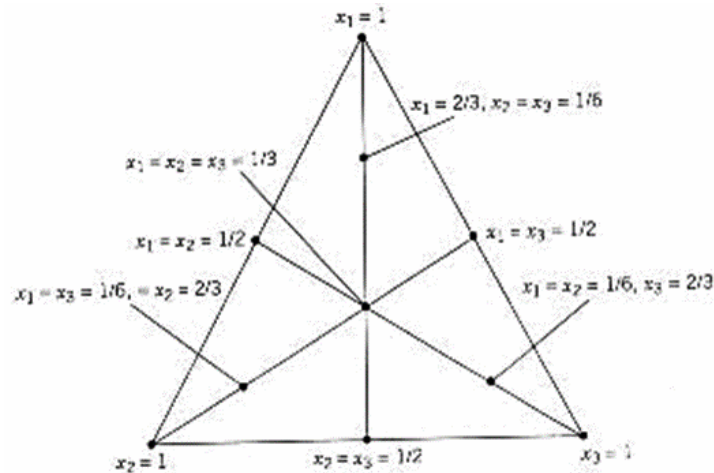


Figura 19. Esquema representativo de un diseño simplex lattice {3,2} con puntos axiales.

7.4.2.2 MODELOS PARA LOS DISEÑOS DE MEZCLAS

Para ajustar un modelo matemático que describa la respuesta como una función de las variables del proceso y los componentes de la mezcla, se debe aplicar un modelo para cada diseño¹⁶.

Los modelos de mezclas difieren de los polinomios usuales empleados en el trabajo con superficies de respuesta.

Las formas más comunes de los modelos de mezclas son:

- Modelo lineal. Se usa en los casos en que la mezcla de los componentes sea aditiva y la calidad del producto se defina como una combinación lineal de sus proporciones.

$$Y = \sum_{i=1}^k \beta_i X_i$$

Ecuación 4.

- Modelo cuadrático. Se emplea cuando existe interacción (antagonismo o sinergismo) entre los constituyentes de la mezcla, y por consiguiente la calidad fue superior o inferior a la que se hubiera obtenido con la combinación lineal de sus proporciones.

$$Y = \sum_{i=1}^k \beta_i X_i + \sum_{i < j}^k \sum \beta_{ij} X_i X_j + \varepsilon$$

Ecuación 5.

- Modelo cúbico especial.

$$Y = \sum_{i=1}^k \beta_i X_i + \sum_{i < j}^k \sum \beta_{ij} X_i X_j + \sum_{i < j < k}^k \sum \beta_{ijk} X_i X_j X_k + \varepsilon$$

Ecuación 6.

- Modelo cúbico completo.

$$Y = \sum_{i=1}^k \beta_i X_i + \sum_{i < j}^k \sum \beta_{ij} X_i X_j + \sum_{i < j}^k \sum \gamma_{ij} X_i X_j (X_i - X_j) + \sum_{i < j < k}^k \sum \beta_{ijk} X_i X_j X_k + \varepsilon$$

Ecuación 7.

Donde β_i representa la respuesta esperada para la mezcla pura $x_i = 1, x_j = 0$

(para $j \neq i$). A la porción $Y = \sum_{i=1}^k \beta_i X_i$ se le denomina porción de la mezcla lineal.

Cuando hay curvatura derivada de una mezcla no lineal entre pares de componentes, los parámetros β_{ij} representan una mezcla sinérgica o bien antagónica. Los términos de órdenes superiores suelen ser necesarios en estos diseños ya que los fenómenos estudiados pueden ser complejos y la región experimental con frecuencia es la región de operabilidad completa y, en consecuencia es grande y requiere de un modelo elaborado.

Una vez establecido el diseño experimental de mezclas con el modelo adecuado (lineal, cuadrático, cúbico y cúbico especial) se está optimizando el

tiempo en el trabajo experimental a desarrollar, para obtener las mejores respuestas minimizando errores¹⁶.

7.5 OPTIMIZACIÓN DE PROCESOS FARMACÉUTICOS.

El concepto de optimización puede definirse como la mejor forma de llevar a cabo una operación, por lo cual, se deben de tomar en cuenta restricciones tales como: tiempo, recursos económicos y humanos²¹.

La optimización experimental es una clase especial de diseños de experimentos que nos permiten alcanzar condiciones optimas establecidas de operación permitiendo cambiar mas de un factor a la vez.

La optimización de una función puede o no encontrar una repuesta máxima o una mínima según lo requiera. Normalmente el máximo buscado no es el máximo global, más bien será un máximo de una región específica en el rango de los factores¹⁸.

El desarrollo de una formulación farmacéutica involucra distintas variables, las cuales pueden ser divididas matemáticamente en dos grupos:

1. **Variables Independientes.** Son aquellas que son independientes de la formulación y del proceso, y están bajo el control del formulador en su totalidad. Estas pueden incluir niveles y elección de un ingrediente dado o bien el tiempo de mezclado para un proceso determinado. Algunos ejemplos de variables independientes son:
 - a. Concernientes a la formulación
 - i. Concentración de excipientes.
 - ii. Tipo de excipientes.
 - iii. Tipo de cristal del principio activo.
 - b. Concernientes al proceso.
 - i. Tipo de equipo.
 - ii. Forma de los punzones
 - iii. Temperatura
 - iv. Velocidad de mezclado

- v. Fuerza de compresión
- vi. Duración del mezclado²³.

2. **Variables Dependientes.** Son las respuestas o las características de un material en proceso, son el resultado directo de cualquier cambio en la formulación o el proceso. Algunos ejemplos de variables dependientes en un proceso de compresión son:

- a. Generales.
 - i. Rendimiento
 - ii. Costos
 - iii. Tiempo de producción.
- b. Fisicoquímicas y farmacotécnicas.
 - i. Distribución del tamaño de partícula
 - ii. Velocidad de flujo
 - iii. Friabilidad
 - iv. Dureza
 - v. Disolución
 - vi. Estabilidad
 - vii. Velocidad de sedimentación
 - viii. Uniformidad de contenido.
- c. Biológicas.
 - i. Biodisponibilidad
 - ii. Tiempo de vida media
 - iii. Dosis letal 50²³.

Una vez que conocemos lo que es la optimización es importante ahora saber cuales son sus aplicaciones y las razones por las cuales se debe optimizar.

7.5.1 ¿POR QUÉ OPTIMIZAR?



Figura 20. Razones para optimizar (López R.).

7.5.2 ¿DÓNDE SE APLICA?



Figura 21. Aplicaciones de la optimización (López R.).

7.5.3 FASES DE LA OPTIMIZACIÓN



Figura 22. Fases de la optimización (López R.).

Una vez que conocemos la importancia de la optimización y que manejamos toda la información acerca de los componentes de nuestra formulación es necesario identificar los factores críticos del proceso de fabricación de tabletas en este caso por compresión directa.

7.6 ESTRATEGIA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS FACTORES CRÍTICOS DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE TABLETAS POR COMPRESIÓN DIRECTA

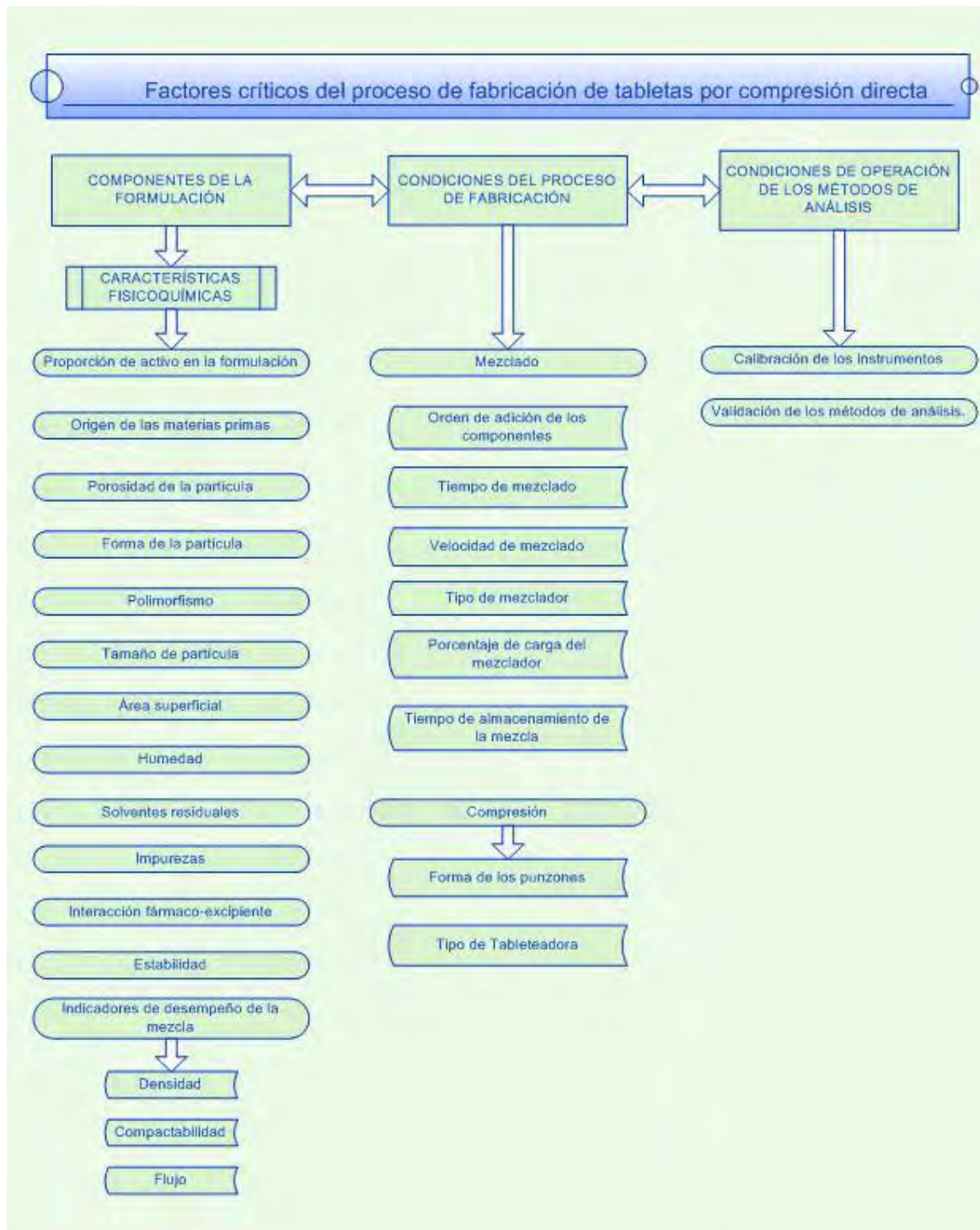


Figura 23. Factores críticos del proceso de fabricación de tabletas.

DESARROLLO EXPERIMENTAL

8. DESARROLLO EXPERIMENTAL

8.1 ANTECEDENTES DE LOS COMPONENTES DE LA MEZCLA

8.1.1 PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE ACETAMINOFÉN.

El paracetamol (Acetaminofén) es principalmente usado por sus propiedades analgésicas. Usualmente, éste es formulado en tabletas que contienen de 300 a 500 mg de activo. Sin embargo, el paracetamol es un ejemplo de un fármaco que exhibe pobres propiedades de flujo y pobre capacidad de compresión⁹.

Para superar los problemas generados por sus pobres propiedades durante la compresión, ciertos procedimientos son llevados a cabo, tales como la granulación húmeda, y el uso de "Paracetamol para compresión directa"⁹.

El Paracetamol es un fármaco caracterizado por ser de dosis alta, de pobres propiedades de flujo y compactabilidad. Este principio activo es un sólido farmacéutico que produce tabletas poco resistentes y que muestran laminado. Durante la compactación el paracetamol fragmenta intensamente. Un gran número de puntos de contacto son creados, junto con propiedades muy débiles de unión, tal como, las fuerzas de van der Waals. Se ha reportado que el responsable del rompimiento de las uniones interparticulares que generan laminación en las tabletas es un comportamiento de recuperación elástica. Así, se ha llegado a la conclusión de que el paracetamol, ya sea en forma de material sólido o en su forma directamente comprimible, presenta pobres propiedades de compresión debido a su alta recuperación elástica⁶.

Ahora bien, las propiedades de compresión del Paracetamol pueden ser mejoradas por la adición de un aglutinante que lo recubra de manera seca o húmeda, el cual modifica sus características plásticas y elásticas. La función del aglutinante es la de formar uniones más fuertes entre las partículas en la tableta. Dichas uniones pueden ser suficientemente fuertes para permitir la

relajación de la fuerza de tensión y la recuperación elástica ocurra sin llegar el rompimiento⁶.

Tabla 5. Propiedades clásicas del Acetaminofén DC90®¹⁰

PROPIEDADES	ESPECIFICACIONES.
Descripción	Gránulos de color blanco
Pérdida por secado	No más del 1.5%
Metales pesados	No más de 20 ppm
Ensayo base seca	87.75% - 92.25%
Densidad consolidada	0.40 – 0.70g/ml
Tamaño de partícula	Retención en malla 100 (150µm) mínimo 80%
Residuos de ignición	No más del 0.2%
Espectro UV	En solución ácida 254nm y en solución Básica 257 nm
Nombre químico	4-acetamidofenol, 4 – hidroxiacetanilida
Fórmula empírica	C ₈ H ₉ NO ₂
Peso molecular	151.16g/mol
pKa	9.5 (25°C)
Toxicidad	Dosis mínima letal 10g. Síntomas: Necrosis hepática.

8.1.2 PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE PROSOLV HD90® (Celulosa Microcristalina Silicificada de Alta densidad)

La celulosa microcristalina es un derivado de α- celulosa de madera a la que por hidrólisis ácida se le removieron las porciones amorfas de las fibras de celulosa. Los microcristales son liberados de dichas fibras, su estructura empaquetada y fuerza mecánica son debidas a sus puentes de hidrógeno generados por un proceso de secado por aspersión (spray- drying)²². El Prosolv HD90® es un producto coprocesado, el cual ha sido fabricado a partir de un 98% de celulosa microcristalina que ha sido silicificada con un 2% de dióxido de silicio coloidal. Los dos ingredientes son unidos por un proceso de spray –drying para producir microcristales aglomerados los cuales son formados como resultado de una fuerte asociación física entre los dos excipientes².

La celulosa microcristalina silicificada presenta una baja sensibilidad al lubricante cuando es mezclada con estearato de magnesio, produciendo tabletas de una resistencia a la ruptura aceptable. No se han encontrado

diferencias en cuanto al tiempo de desintegración, la friabilidad y el perfil de disolución. Este excipiente presenta buenas propiedades de compresibilidad, ya que tiene la más alta capacidad de dilución, formando compactos fuertes al comprimir bajo un comportamiento plástico impartido por la celulosa microcristalina y un comportamiento quebradizo impartido por el dióxido de silicio¹⁷.

El uso frecuente de la celulosa microcristalina en compresión directa se debe a sus buenas propiedades aglutinantes. También actúa como un desintegrante, un lubricante, como un diluyente en tabletas elaboradas por medio de granulación húmeda, actúa como un diluyente en cápsulas, y en la producción de esferas⁶.

Es importante mencionar que durante la compactación, la celulosa microcristalina pasa a través de un proceso de deformación por varios mecanismos. A bajas fuerzas de compresión, inicialmente domina una fase ligeramente elástica, esto ha sido explicado por su estructura microfibrosa. A altas fuerzas de compresión, existe una mayor deformación o deformación permanente por un flujo plástico no específico. Por todo lo anterior, la alta resistencia a la ruptura presente en los comprimidos se explica a partir de que al aplicar ciertas fuerzas de compresión, las partículas de la celulosa microcristalina son deformadas plásticamente debido a la presencia de planos que se deslizan y dislocan a microescala, a la deformación de los aglomerados secados por aspersión a nivel microescala, y a las extensas superficies de contacto libres creadas durante dicha deformación plástica⁶.

La compactabilidad de este excipiente depende en su mayor parte de su contenido de humedad. Se ha sugerido que su humedad de equilibrio se alcanza a un 5%, la mayoría del agua permanece en la estructura porosa de la celulosa microcristalina y una considerable porción de esta humedad se espera que se una a la parte hidrogenada de pequeñas partes de celulosa dentro de la partícula⁵. Durante la deformación plástica la humedad que se encuentra en los poros puede actuar como un lubricante interno y facilitar el deslizamiento y fluidez de los microcristales individuales. La presencia de una cantidad óptima

de agua previene la recuperación elástica por la formación de uniones con los puentes de hidrógeno. Por lo tanto, la compactabilidad de la celulosa microcristalina disminuye con una reducción del contenido de humedad, así se considera que para obtener compactos más resistentes se requiere de un contenido de humedad del 7.3% aproximadamente⁶.

La celulosa microcristalina presenta un alto potencial de dilución que se define como la capacidad que tiene cierta cantidad de excipiente para unir una cantidad específica de un ingrediente activo que produzca una tableta que posea condiciones aceptables. Este alto potencial de dilución es atribuido a una baja densidad aparente que impacta en un alto poder de recubrimiento. Finalmente, además de sus propiedades aglutinantes, la celulosa microcristalina presenta propiedades desintegrantes que se atribuyen a la penetración de agua en la matriz hidrofóbica de la tableta por acción capilar en los poros y por un subsecuente rompimiento de los puentes de hidrógeno⁶.

Tabla 6. Propiedades típicas de la celulosa Microcristalina Silicificada (Prosolv HD90®)¹²

PROPIEDADES	ESPECIFICACIONES
Densidad	Densidad aparente: 0.35- 0.50g/ml Densidad compactada: 0.45- 0.68g/ml Densidad verdadera: 1.58g/ml
pH	5.0 – 7.0
Pérdida por secado	No más del 6.0%
Solubilidad	Insoluble en H ₂ O, ácidos diluidos y la mayoría de los solventes orgánicos, ligeramente soluble en 5% w/w de solución de NaOH.
Intervalo de Fusión	260-270°
Estabilidad	Estable, Higroscópico
Tamaño de partícula.	Retenido en malla 60 (250µm): No más del 8.0% Retenido en malla 200 (75µm): De 45-80.0%
Incompatibilidad	Con agentes oxidantes fuertes y con preparaciones de dietilestilbestrol.
Apariencia	Polvo blanco, sin olor y sin sabor.
Área superficial específica	1.06 – 1.12m ² /g
Condiciones del almacenaje	Almacenar en contenedores bien cerrados y en un lugar seco.

8.1.3 PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE EMDEX® (Dextratos).

Emdex, es cristalizado por aspersion y consiste de 90 a 92% de dextrosa, de 3 a 5% de maltosa y el resto de polisacáridos de glucosa, que la proveen de propiedades como mayor fluidez y excelente compresibilidad; entonces, bajo la fuerza de compactación, cada partícula se deforma a lo largo de muchos planos, lo cual hace que el material sea más compresible. Se encuentra disponible en forma anhidra y monohidratada (9% de humedad). El más frecuentemente usado es el monohidrato y el agua de hidratación parece no afectar la estabilidad del fármaco. A una humedad relativa aproximada de 75%, Emdex® llega a ser higroscópico y al 80% de humedad relativa, licua; lo anterior se debe a su gran área superficial y a la presencia de los polisacáridos²².

Las tabletas elaboradas con dextrosa tienden a mostrar endurecimiento con el tiempo, sin alterar los resultados de la disolución. Debido a que el tamaño de partícula es relativamente grande, tiende a haber problemas de mezclado con ingredientes de tamaño de partícula menor.

Se ha encontrado a partir de perfiles de compactación que los dextratos presentan buenas propiedades aglutinantes y una pequeña sensibilidad al lubricante. La compactación se lleva a cabo por deformación plástica de las partículas porosas que deforman a lo largo de muchos planos⁶.

Tabla 7. Propiedades típicas de Dextratos (Emdex ®)¹²

PROPIEDADES	ESPECIFICACIONES.
Densidad	Densidad aparente: 0.68 g/cm ³ Densidad compactada: 0.72 g/cm ³ Densidad verdadera: 1.539g/cm ³
pH	3.8 – 5.8
Pérdida por secado	7.8 – 9.2%
Solubilidad	Soluble 1 parte en 1 de H ₂ O; insoluble en etanol y propanol.
Intervalo de fusión	141°C
Tamaño de partícula	Retenido en malla 20(850µm): no más de 3.0%. Pasa a través de la malla 200 (75µm): No más del 16.0%. Tamaño de partícula medio: 190-220µm.
Dextrosa	93-99%
Apariencia	Polvo blanco sin olor y sin sabor-
Incompatibilidades	A alta temperatura y humedad, puede reaccionar con sustancias que contengan un grupo amino primario, también es incompatible con agentes oxidantes

Área superficial específica.		0.70m ² /g
Condiciones almacenaje	de	Puede ser almacenado en contenedores bien cerrados en condiciones que no excedan los 25°C y 60% de humedad relativa. En contenedores bien cerrados presenta un tiempo de anaquel de 3 años.

8.1.4 PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE EMCOMPRESS® (Fosfato dibásico de Calcio Dihidratado).

Emcompress consiste en agregados de libre flujo de pequeños microcristales, preparado por la adición de una suspensión de cal ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) a una solución de ácido fosfórico al 30-40% a una temperatura de 40°C o menos. El fosfato dibásico de calcio ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) precipita y es separado del líquido madre por centrifugación. El fosfato dibásico de calcio consiste de agregados cristalizados²².

Estos agregados de cristales bajo una fuerza de compresión se deforman por fractura, creando numerosas superficies limpias de unión durante el proceso de consolidación y compactación. Una de las principales ventajas del uso de fosfato dibásico de calcio como diluyente o aglutinante es que lubricantes como el estearato de magnesio prácticamente no presentan ningún efecto sobre sus propiedades aglutinantes o de unión, gracias a que sus agregados de cristales se fragmentan durante la compactación.

Este excipiente no es costoso y posee un alto grado de estabilidad química y física. No es higroscópico en humedades relativas hasta 80%; pierde pequeñas cantidades de humedad cuando se expone a temperaturas de 40°C a 60°C, esta pérdida provoca que las tabletas se endurezcan. Posee una buena fluidez y generalmente no se requieren deslizantes.

Emcompress® es poco soluble en agua, por la naturaleza hidrofílica del material.

El tipo de uniones formadas durante la compactación de fosfato dibásico de calcio dihidratado no se rompen cuando entran en contacto con el agua.

La correlación entre el tiempo de desintegración y las fuerzas cinéticas de desintegración indica que, en la desintegración de tabletas con este excipiente es importante incluir en la formulación un desintegrante con un mecanismo como el hinchamiento e incluir las fuerzas necesarias de desintegración para romper la tableta⁶.

No se recomienda usarlo en combinación con fármacos de baja solubilidad en agua. Es alcalino, pH de 7.0 a 7.4, lo que podría tener efecto sobre fármacos sensibles a la alcalinidad, como por ejemplo el ácido ascórbico¹¹.

Tabla 8. Propiedades típicas del Fosfato Dibásico de Calcio Dihidratado (Emcompress®)

PROPIEDADES	ESPECIFICACIONES.
Densidad	Densidad aparente: 0.915g/cm ³ Densidad compactada: 1.17g/cm ³ Densidad verdadera: 2.389 g/cm ³
pH	7.0 – 7.4
Pérdida por Secado	19.5 – 22.0%
Intervalo de Fusión	100°C
Incompatibilidades	No debe ser usado en formulaciones que contengan tetraciclinas, es incompatible con indometacina, aspirina, aspartame, ampicilina, cefalexina y eritromicina. No debe ser usado con fármacos sensibles a la alcalinidad
Tamaño de partícula	Retenido en malla 40 (420µm): No más de 2.0% Pasa a través de la malla 200(75µm): no más de 16.0%
Apariencia	Polvo blanco, sin olor y sin sabor
Estabilidad	No higroscópico, material relativamente estable.
Condiciones de almacenaje	Debe ser almacenado en contenedores bien cerrados, en un lugar seco y alejado del calor.
Área superficial específica	0.44-0.46m ² /g.
Solubilidad	Prácticamente insoluble en etanol, éter y agua; soluble en ácidos diluidos.

8.2 PLANTEAMIENTO DE LA FORMULACIÓN

Se planteo el desarrollo de una formulación para compresión directa con un principio activo común como lo es el Acetaminofén, así también se escogieron tres diluentes aglutinantes, accesibles en el mercado cuya estructura química es diferente y que presentan buenas características reológicas y propiedades de compresión.

Diluentes-Aglutinantes utilizados en la formulación

Componente	Descripción
(X1) <i>ProSolv HD90</i> ®	Celulosa Microcristalina Silicificada
(X2) <i>Emdex</i> ®	Dextratos
(X3) <i>Emcompress</i> ®	Fosfato Dibásico de Calcio Dihidratado

Ingredientes de la formulación

Componente	Función	%
<i>Acetaminofén DC90</i> ®	Principio Activo	31.34
<i>Prosolv HD90</i> ® X1	Diluyente-Aglutinante	66.66
<i>Emdex</i> ® X2		
<i>Emcompress</i> ® X3		
<i>Estearato de Magnesio</i>	Lubricante	0.50
<i>Aerosil</i> ®	Deslizante	0.50
<i>Ac-Di-So</i> ®/	Desintegrante	1.00
TOTAL		100.00

8.3 GENERACIÓN DEL DISEÑO EXPERIMENTAL

El diseño experimental de mezclas se genero utilizando el software estadístico Statgraphics Plus Versión 5.0 (Ver Anexo 5).

Como resultado del diseño experimental de mezclas creado, se obtuvieron 10 mezclas con diferentes proporciones de cada Diluyente-Aglutinante. Lo que representa 10 formulaciones diferentes.

Proporciones de cada Diluyente-Aglutinante para cada sistema.

Mezcla	ProSolv HD90®	Emdex®	Emcompress®
1	0.66	0	0
2	0	0.66	0
3	0	0	0.66
4	0.33	0.33	0
5	0	0.33	0.33
6	0.33	0	0.33
7	0.11	0.11	0.44
8	0.44	0.11	0.11
9	0.11	0.44	0.11
10	0.22	0.22	0.22

8.4 CARACTERIZACIÓN FÍSICA DE LOS EXCIPIENTES Y PRINCIPIO ACTIVO

CINÉTICA DE SECADO. Esta prueba es utilizada para determinar el agua libre que se encuentra en un material sólido, esto es, el agua que está rodeando a las partículas del material.

Para evaluar la cinética se utilizó una Termobalanza de Halógeno Mettler Toledo HR73, mediante un programa de secado estándar, en el cual la muestra es calentada rápidamente a 80°C (temperatura teórica de desecación) y se mantiene constante.

En una charola de aluminio se colocaron aproximadamente 2.0 g de la muestra y se determinó la humedad perdida expresada en porcentaje. Se registró el porcentaje de pérdida por secado a intervalos de 10 segundos, hasta llegar a peso constante. Esta determinación fue realizada por triplicado para cada uno de los excipientes y el principio activo.



8.5 MANUFACTURA DE LAS MEZCLAS

Los materiales fueron pesados en una Balanza analítica Mettler Toledo modelo AB-204-S, se prepararon 500.0 g de cada mezcla con diferentes proporciones de los diluentes aglutinantes, según el diseño experimental.

El proceso de mezclado se llevo a cabo utilizando un recipiente de vidrio adaptado a un cabezal Erweka a una velocidad de 25-30 rpm durante 10 minutos.

Posterior a esto se efectuaron las pruebas para evaluar las características funcionales de las mezclas elaboradas.

8.6 EVALUACIÓN REOLÓGICA DE LAS MEZCLAS

DENSIDAD APARENTE CONSOLIDADA Y CINÉTICA DE CONSOLIDACIÓN.

Se coloca en una probeta de vidrio de 100 mL, previamente tarada, la cantidad de la mezcla a evaluar necesaria para llevar a la marca de 100 mL, la probeta es colocada en el asentador de polvos Vankel 50-100, y se realizan lecturas de volúmenes a los 0, 10, 20, 30, 60, 120, 240 y 360 asentamientos.

Con los datos obtenidos se calculó el Índice de Hausner y el Índice de Carr, además se obtuvieron las constantes **a** y **b** de la ecuación de Kawakita de cada formulación. Esta cinética se realizo por triplicado para cada una de las mezclas.

$$Da = M / V_0$$

$$Dc = M / V_f$$

Ecuación 8.
$$IH = \frac{Dc}{Da}$$

Ecuación 9.
$$IC = \left(\frac{Dc - Da}{Dc} \right) * 100$$

Donde:

Da = Densidad aparente

Dc = Densidad consolidada

M = Masa

V₀ = Volumen inicial

V_f = Volumen final

IH = Índice de Hausner

IC = Índice de Carr

Densidad aparente: Es la masa de un material dividida entre el volumen que ocupa el mismo incluyendo poros y espacios ocupados por el aire.

Densidad consolidada: Es la masa que ocupa el material dividida entre el volumen que ocupa el mismo excluyendo los espacios ocupados por el aire interparticular (volumen final).

La ecuación de Kawakita nos permite establecer la relación entre la reducción del volumen de una columna de material sólido y la presión aplicada en forma de golpes o asentamientos¹³.

Esta ecuación presenta dos constantes (**a** y **b**) que son características del polvo evaluado.

Ecuación 10.
$$\frac{N}{C} = \frac{N}{a} + \frac{1}{ab}$$

Donde:

N = Número de golpes o asentamientos

a, b = Constantes características del material

C = Reducción de volumen

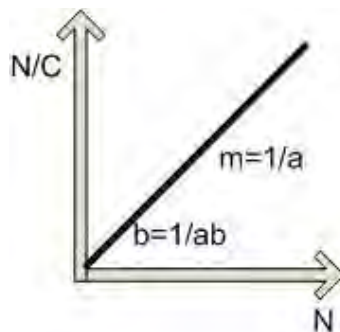
Ecuación 11.
$$C = \frac{V_0 - V_N}{V_0}$$

Donde:

V_0 = Volumen inicial

V_N = Volumen a n número de golpes o asentamientos.

Con los datos obtenidos se construyó un grafico de N en el eje X y N/C en el eje Y, de acuerdo a la ecuación de Kawakita linealizada¹³.



Las constantes **a** y **b** han sido asociadas con ciertas propiedades del material. La constante **a** esta relacionada con el tamaño de partícula, la compactabilidad, la fluidez y la porosidad inicial de la cama de polvos; mientras que la constante **b** ha sido relacionada con la facilidad de compresión, y **1/b** representa las fuerzas interparticulares que se resisten a la reducción de volumen, por ejemplo las fuerzas de atracción y de fricción, así como también ha sido usada para la medición de fuerzas cohesivas entre las partículas del sólido¹⁹.

ÁNGULO DE REPOSO.

Que está definido como el ángulo que existe entre la horizontal y la pendiente de una pila de material. Se determina midiendo el ángulo de la pendiente formada por la generatriz del cono que se produce cuando se vierte libremente el polvo.

Se pesaron aproximadamente 50 gramos de cada una de las mezclas colocando esta cantidad dentro de un cilindro hueco de un diámetro de 54.65 mm, cerrado con un tapón de hule. El ángulo de reposo estático se midió con un transportador en tres puntos de referencia, realizando la medición por triplicado para cada una de las mezclas.

VELOCIDAD DE FLUJO ESTÁTICO.

Mediante esta prueba se determina la capacidad intrínseca del material para fluir a través de un orificio de un diámetro determinado por efecto de la fuerza de gravedad, proporcionando información a cerca de las propiedades de flujo del material.

Esta prueba se realizó con la ayuda del equipo Flodex, modelo 21-100-004 con un disco de 8 mm de apertura. Este equipo cuenta con un recipiente cilíndrico metálico en el cual se colocaron 30 gramos de cada una de las mezclas.

Con la ayuda de un cronómetro se determinó el tiempo durante el cual el material es capaz de fluir a través del orificio del disco, esta prueba se realizó por triplicado para cada una de las mezclas.

8.7 COMPRESIÓN DE LAS MEZCLAS.

Esta se llevó a cabo a través de compresión directa utilizando una prensa hidráulica Carver Press modelo C. Se pesó de forma individual 60 muestras de 600 mg cada una para todas las mezclas; la matriz fue llenada de manera

manual, y se utilizaron punzones planos de 11 mm de diámetro, con un tiempo de compresión de 3 segundos aproximadamente, a 1 tonelada de presión.

8.8 EVALUACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS.

PESO PROMEDIO.

Se determinó el peso de 20 comprimidos y se calculó el peso promedio de este conjunto de datos para cada una de las formulaciones. Para esta prueba se utilizó una balanza analítica Mettler Toledo modelo AB-204-S.

DIÁMETRO Y ESPESOR.

Se midió el diámetro y espesor de 20 comprimidos y se calculó el diámetro y espesor promedio de este conjunto de datos para cada una de las formulaciones. Para esta prueba se utilizó un Vernier calibrador Mitutoyo digital modelo CD-6"CS.

RESISTENCIA A LA RUPTURA.

Se determinó la dureza de 10 comprimidos y se calculó la dureza promedio de este conjunto de datos para cada una de las formulaciones. Se utilizó un Durómetro VanderKamp modelo VK 200, realizándose las determinaciones en Kp.

FRIABILIDAD.

Se determinó el peso de 10 comprimidos y estos fueron sometidos a un fragilizador Elecsa modelo FE.30-A a condiciones de operación de 25rpm durante un tiempo de cuatro minutos, transcurrido el tiempo nuevamente fueron pesados los comprimidos desgastados y se calculó el porcentaje de friabilidad. Esta prueba fue realizada para cada una de las formulaciones.

TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN.

Se midió el tiempo de desintegración de seis comprimidos. Para realizar esta prueba se utilizó un desintegrador Elecsa modelo DES-30, empleando como medio de desintegración agua destilada a una temperatura de $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Esta prueba fue realizada para cada una de las formulaciones.

PERFIL DE DISOLUCIÓN.

Se elaboro una curva de calibración por triplicado, para determinar la concentración en $\mu\text{g/mL}$ de Acetaminofén para cada tiempo de muestreo en el espectrofotómetro Agilent 8453, a una longitud de onda de 243 nm (Anexo 4.9).

Para realizar esta prueba se colocaron tres tabletas en tres de los seis vasos del Disolutor Hanson Research SR8 Plus que previamente contenían 900 mL de medio de disolución, que para el caso del Acetaminofén es una solución amortiguadora de Fosfatos a pH 5.8 (preparada según USP 30). Se empleo el aparato II que son las paletas manteniendo una temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ y se programó el equipo para que llevara a cabo la disolución durante un tiempo de 45 minutos realizando muestreos manuales de cada uno de los seis vasos a los siguientes tiempos 3, 6, 9, 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40 y 45 minutos. La alícuota tomada en cada uno de los muestreos fue de 5 mL, estas fueron inmediatamente filtradas y llevadas al espectrofotómetro Agilent para llevar a cabo la detección a 243 nm con una celda de 0.1 cm de longitud de paso óptico.

Los valores obtenidos se transformaron a porcentaje de activo liberado a partir de una interpolación en la curva de calibración elaborada y finalmente se construyo el perfil de disolución.

8.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó utilizando el paquete estadístico Statgraphics versión 5.0 realizando las siguientes pruebas.

- Prueba de ajuste de modelos.
- Gráficos de contorno y de superficie de respuesta.
- Análisis de residuales.

Lo anterior se llevo a cabo para cada una de las respuestas obtenidas de la evaluación de las formulaciones.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

9. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

9.1 CINÉTICA DE SECADO.

La humedad es la presencia de un solvente (comúnmente agua), en el polvo. La presencia de humedad en un polvo o granulado para compresión directa tiene importancia fundamentalmente por su influencia sobre las características de flujo, compresión y consolidación del polvo o granulado, además, también puede afectar de manera significativa la estabilidad de algunos fármacos²⁴.

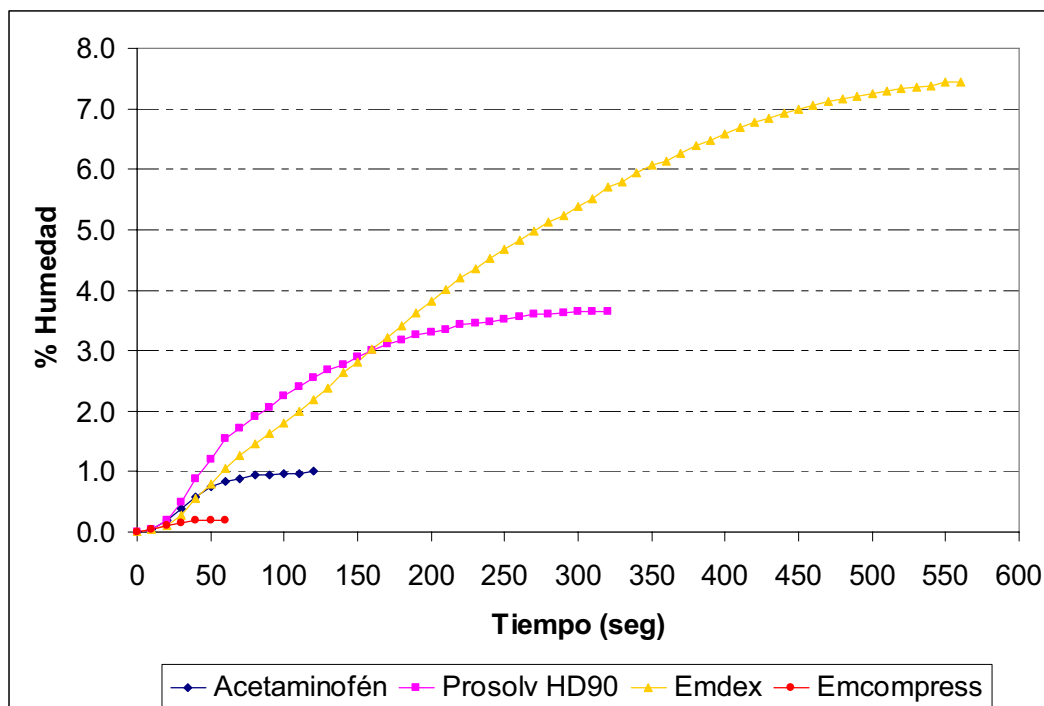


Figura 24. Cinética de secado de los componentes en estudio.

En la figura 24 se puede observar que el excipiente con una mayor cantidad de humedad es Emdex®, 7.44%, esto es debido a su área superficial y a la presencia de polisacáridos. Le sigue Prosolv HD90® con 3.65%, ya que es una celulosa microcristalina silicificada obtenida mediante un proceso spray-drying. Acetaminofén DC90 presento una humedad de 1.00%, por tratarse de un activo ha sido coprocesado (granulado). Emcompress® fue el excipiente con menor humedad, 0.20%, ya que es un compuesto inorgánico no higroscópico.

9.2 CINÉTICA DE CONSOLIDACIÓN.

Las propiedades de flujo de los materiales son de vital importancia para lograr un buen proceso de tableteo, por lo que la cinética de consolidación es una determinación útil en la evaluación de las propiedades del flujo de los polvos o granulados, esta prueba consiste en llevar a cabo un seguimiento de la densidad aparente del sólido sometiéndolo a una serie de asentamientos que van a ser controlados ya sea por el número de estos o bien que estarán en función del tiempo.

Esta prueba de algún modo pretende reflejar la primera etapa de la compresión, en la que los sólidos reducen su volumen sin llegar a deformarse⁷.

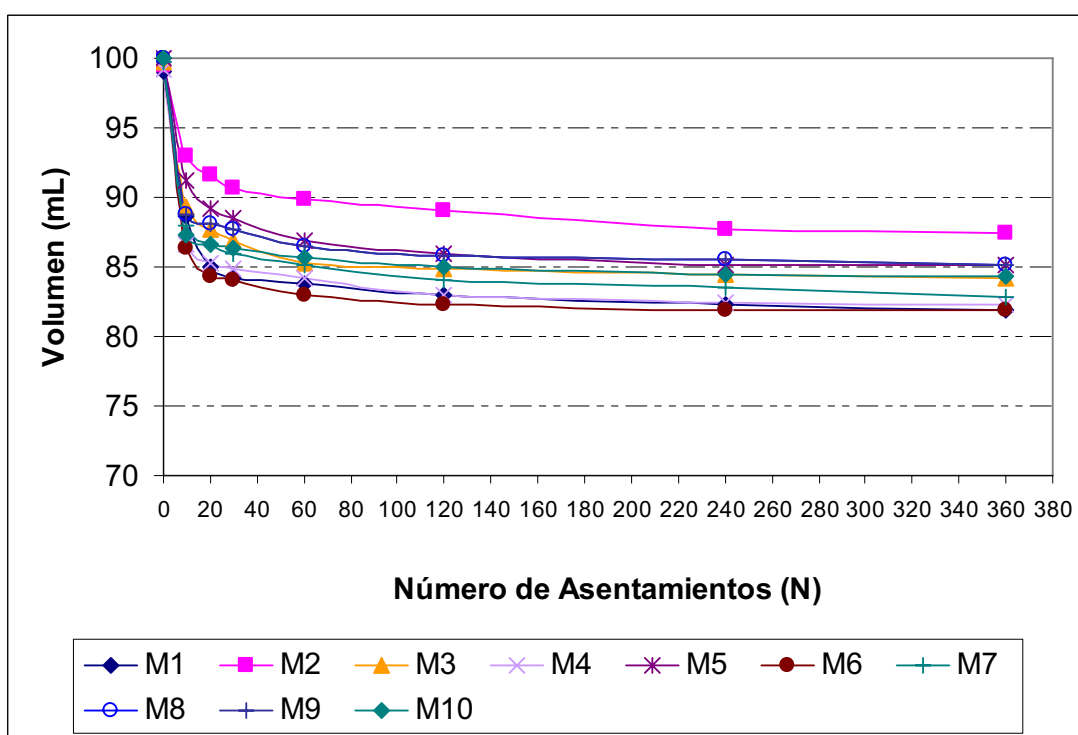


Figura 25. Gráfico de consolidación.

De acuerdo con la figura 25 la mezcla 2 es la que presenta un mayor volumen lo que implica que es la mezcla que contiene menos aire interparticular en la columna de sólidos. Esto se debe a que esta mezcla solamente contiene Emdex® y de acuerdo con la monografía de este excipiente, su rango de

tamaño de partícula es de 75 a 850 μm y sólo un 16% de este tiene una talla de partícula de 75 μm , recordemos que, generalmente los sólidos con mayor cantidad de finos forman un mejor empaquetamiento, esto debido a que las partículas pequeñas ocupan los espacios interparticulares que dejan las partículas grandes¹³ por lo que la presencia de gruesos que contiene este excipiente impidió un buen empaquetamiento y por lo tanto la disminución de su volumen.

Después de la mezcla 2, las mezclas 5 y 8 son las que ocuparon menos volumen; la mezcla 5 contiene Emcompress® y Emdex® en las mismas proporciones, los tamaños de partícula de estos excipientes van de los 75 a los 850 μm , y para ambos el porcentaje de finos es de aproximadamente el 16% por lo que en el caso de esta mezcla debió facilitarse un poco la compactación debido al aumento del número de finos.

Las mezclas 1 y 6 son las que ocuparon un menor volumen, es decir, son estas dos últimas las que presentan un reacomodo más rápido de sus partículas. En el caso de la mezcla 1 sólo está presente Prosolv HD90® que tiene un tamaño de partícula que va de 75 a 250 μm , y hasta el 80% puede estar constituido por finos, por lo que el volumen disminuyó considerablemente, de hecho en la figura 15 se observa como al final ambas mezclas ocupan prácticamente el mismo volumen.

Finalmente, la mezcla seis tiene proporciones iguales de Prosolv HD90® y Emcompress®, sin embargo la enorme cantidad de finos presentes en Prosolv HD90® debió permitir que se cubrieran los espacios interparticulares que dejan los gruesos de Emcompress® permitiendo así un buen empaquetamiento. Además Emcompress® posee la densidad más alta de los tres excipientes utilizados lo que debió generar una menor cantidad de aire interparticular atrapado.

Ahora bien, para conocer la densificación de las mezclas Kawakita introdujo una ecuación que describe la relación que existe entre la reducción de volumen de los sólidos y la presión aplicada en forma de un cierto número de golpes. Y

a partir de esta ecuación se obtienen las constantes a y b^7 . En la tabla que sigue se muestran las constantes obtenidas para cada una de las mezclas.

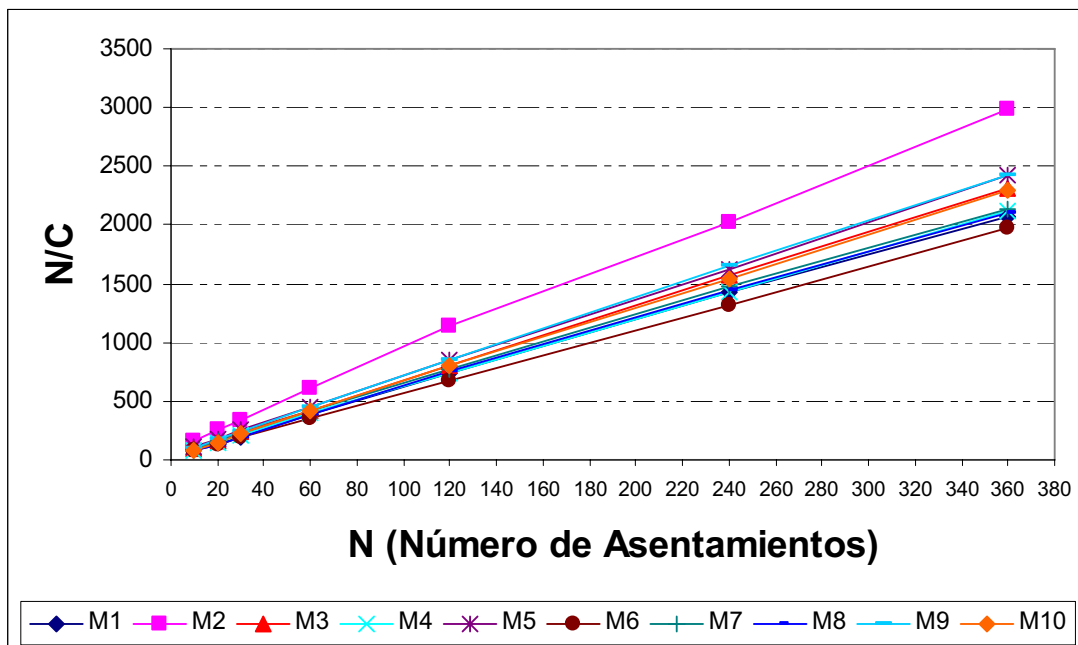


Figura 26. Grafico de Kawakita linealizado.

Tabla 9. Constantes de Kawakita para cada formulación.

MEZCLA	a	b	$1/b$	r^2
M1	0.1754	0.1402	7.1344	0.9996
M2	0.1246	0.0736	13.5918	0.9990
M3	0.1575	0.1593	6.2763	0.9999
M4	0.1721	0.1764	5.6679	0.9999
M5	0.1523	0.1151	8.6861	0.9999
M6	0.1839	0.2440	4.0978	0.9999
M7	0.1707	0.1272	7.8603	0.9994
M8	0.1727	0.1808	5.5296	0.9995
M9	0.1499	0.1717	5.8225	0.9998
M10	0.1582	0.2170	4.6075	0.9994

La constante a , es inherente al material y se interpreta como la porosidad inicial del material y nos da idea de la compresibilidad del polvo¹⁴.

Es necesario mencionar que para la constante a no existe una relación definida con el porcentaje de cada diluyente-aglutinante sin embargo es la mezcla 6 la que presentó un mayor valor de a lo que nos indica que tiene una mayor capacidad de compactación, este resultado coincide con la cinética de

consolidación pues recordemos que es precisamente esta mezcla la que ocupa un menor volumen.

La constante ***b*** está relacionada con la facilidad de compresión del material sólido, es decir, a medida que incrementa el valor de esta constante aumenta la facilidad de compresión¹. Son las mezclas 6 y 10 las que presentan los valores mayores, por lo que son las que más fácilmente se comprimen y son las mezclas que tienen una mayor cantidad de Emcompress®, por lo que su alta densidad puede estar contribuyendo a estas buenas propiedades de compactación.

La constante ***1/b*** representa las fuerzas interparticulares que se resisten a la reducción del volumen ya sean fuerzas atractivas o de fricción y es usada como una descripción de las propiedades de cohesividad de los polvos y a medida que aumenta su valor aumentan las fuerzas involucradas¹⁴; son precisamente las mezclas 2 y 5 las que posiblemente presentan más fuerzas cohesivas, por lo que sus propiedades de flujo se ven disminuidas; cabe mencionar que estos resultados concuerdan con los obtenidos en la cinética de consolidación.

9.3 CARACTERIZACIÓN REOLÓGICA

9.3.1 DENSIDADES APARENTE Y CONSOLIDADA.

La densidad aparente de un polvo o mezcla de polvos está definida como la relación que existe entre una cantidad determinada del mismo y el volumen aparente que ocupa dicha cantidad, este volumen viene determinado fundamentalmente, por el tamaño, forma y textura de las partículas, las películas que lo rodean y la presencia de cargas electrostáticas, con el tiempo, y debido a las vibraciones a que se ve sometido durante su procesado su volumen puede cambiarse significativamente (densidad compactada)²⁴. Por lo tanto las densidades aparente y consolidada de una mezcla de polvos o granulado pueden afectar el flujo, el mezclado y el tableteado.

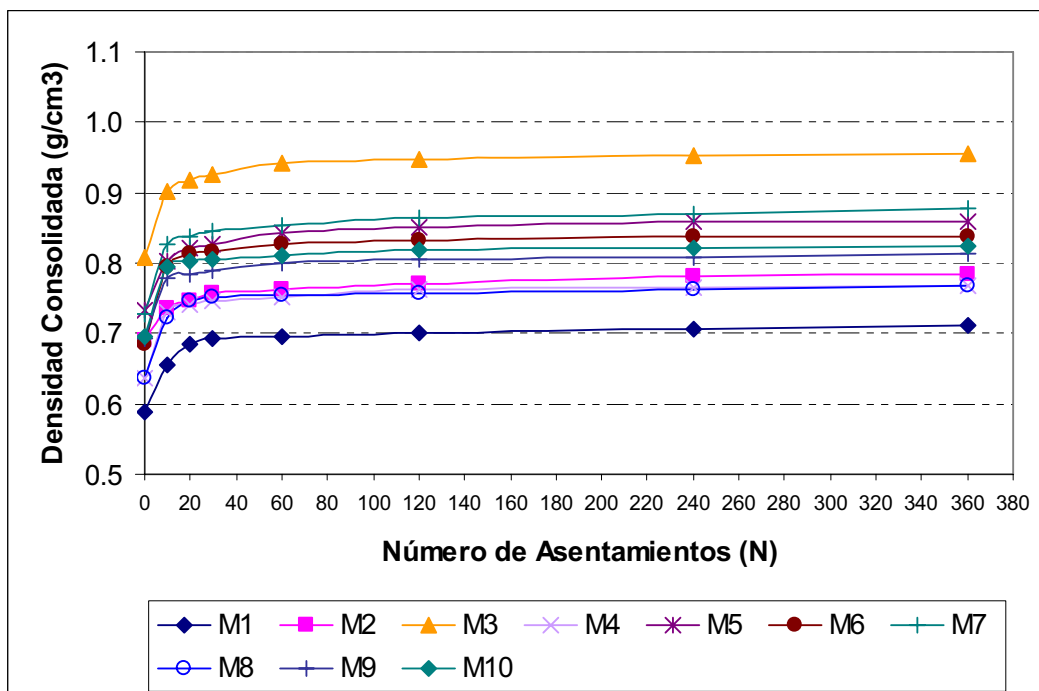


Figura 27. Densidad consolidada vs número de asentamientos.

Tabla 10. Densidades aparente y consolidada para cada una de las mezclas.

MEZCLA	Densidad Aparente (g/cm ³)	Densidad Consolidada(g/cm ³)	V _{in} - V ₃₆₀
M1	0.5880	0.7114	17.1666
M2	0.6898	0.7844	12.0000
M3	0.8071	0.9558	15.5000
M4	0.6374	0.7677	16.8333
M5	0.7319	0.8594	14.8333
M6	0.6858	0.8380	18.1666
M7	0.7288	0.8770	16.8333
M8	0.6364	0.7683	17.1666
M9	0.6917	0.8076	14.8333
M10	0.6916	0.8201	15.6666

En la figura 27 y en la tabla 10 se muestra la densidad consolidada de las mezclas estudiadas, las mezclas que tienen una mayor densidad son la 3, 5 y 7 que son las mezclas en las que Emcompress® esta presente en una proporción considerable, inclusive en el caso de la mezcla 3 es el único excipiente que se utilizó. Emcompress® es un material muy denso con respecto al resto de los excipientes utilizados pues de acuerdo con sus

propiedades típicas su Densidad Aparente es de aproximadamente 0.915 g/cm^3 y su densidad compactada es de 1.17 g/cm^3 mientras que para Prosolv HD90® y Emdex® sus densidades consolidadas son de apenas 0.68 g/cm^3 y 0.72 g/cm^3 respectivamente, razón por la cual estas tres mezclas presentan una mayor densidad que el resto.

Son las mezclas 1, 8 y 4 las que presentan una menor densidad al contener una mayor cantidad de Prosolv HD90® que de acuerdo con sus propiedades típicas es el excipiente menos denso de los tres utilizados.

La relación entre la densidad aparente y la consolidada de los materiales sólidos también puede ser expresada mediante la diferencia entre sus volúmenes aparente y consolidado.

De acuerdo con lo anterior, una diferencia muy grande entre el volumen final del sólido y su volumen inicial nos está indicando una mayor cantidad de aire interparticular presente en la mezcla; De esta manera, la densidad aparente o de bulbo de un material depende de ciertos factores como el tamaño, la forma y cohesión de las partículas¹³; así, las mezclas 1, 4, 6 y 8 son las que presentaron una diferencia mayor entre sus volúmenes inicial y final esto debido a que en su composición hay una mayor proporción de Prosolv HD90® pues si bien es cierto que este excipiente permite una buena consolidación del material debido a la presencia de finos que contiene, también es cierto que sus partículas de forma irregular y porosas inicialmente le confiere a la columna de sólidos mayor cantidad de aire interparticular, mayor volumen y menor densidad aparentes. (Anexo 1)

La densidad aparente posee un doble significado farmacéutico; se relaciona con la facilidad para el inicial acomodo de las partículas al ser depositadas sobre un lecho, y también es una medida de la capacidad del material para mezclarse de manera efectiva con el principio activo, el cual se introduce en los espacios de aire libres dejados por el diluyente aglutinante⁷. De acuerdo con lo anterior son las mezclas 3, 5, y 7 las que permiten la introducción del ingrediente activo en los espacios libres dejados por las partículas gruesas de Emcompress®.

El modelo matemático que mejor se ajusta al comportamiento de los datos obtenidos y explica la densidad aparente de las mezclas, es un modelo lineal y fue obtenido por el software estadístico Statgraphics.

Tabla 11. Ajuste de modelo para Densidad Aparente.

Estimated Full Model Effects for Den_apar

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Mean	4.74556	1	4.74556		
Linear	0.0326004	2	0.0163002	248.62	0.0000
Quadratic	0.000251155	3	0.0000837182	1.61	0.3202
Special Cubic	0.0000390354	1	0.0000390354	0.69	0.4659
Error	0.000168755	3	0.0000562517		
Total	4.77862	10			

$$\text{Den_apar} = 0.585502 \cdot \text{ProsolvHD90} + 0.687169 \cdot \text{Emdex} + 0.793969 \cdot \text{Emcompress}$$

De acuerdo con la tabla anterior es el modelo lineal el que posee la más alta probabilidad y explica adecuadamente el comportamiento de los datos con un coeficiente de determinación de 0.9822. (Anexo 4.1)

En este análisis también se incluye el gráfico de contornos obtenido por el modelo.

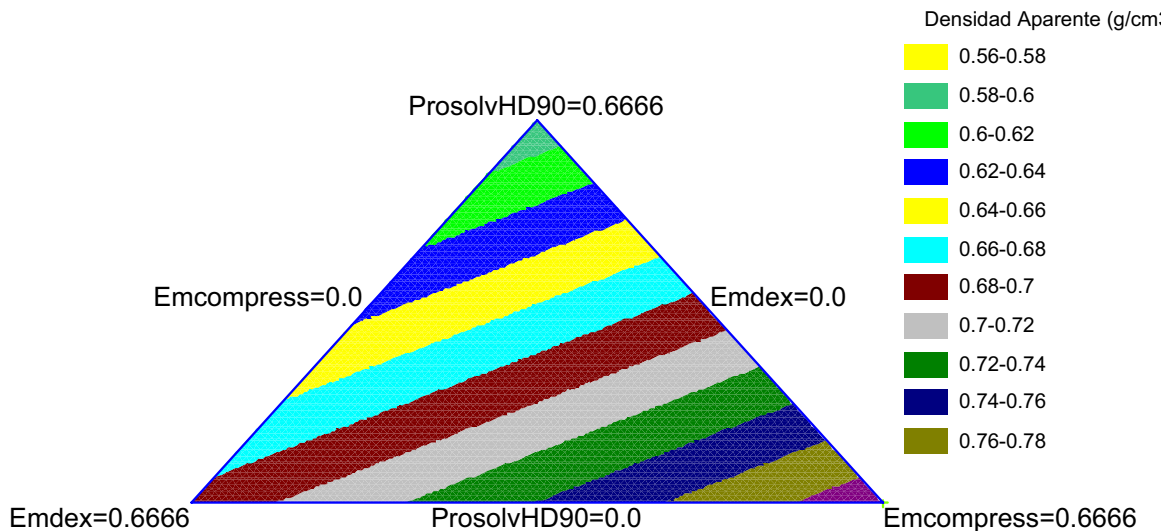


Figura 28. Gráfico de contornos para Densidad Aparente.

En este tipo de gráficos cada uno de los colores representa la zona en la cual la respuesta tiene el intervalo de valores indicado en las leyendas que

aparecen en la parte derecha del gráfico mostrándonos así las proporciones de los excipientes a las cuales se obtienen las respuestas.

De acuerdo con la figura 28 son las mezclas que solo contienen Emcompress® las que presentan una mayor densidad aparente, debido a que este material consiste de aglomerados compactos de cristales inorgánicos que son de alta densidad. (Anexo 1)

Son las mezclas binarias que contienen Prosolv HD90® y Emdex® las que presentan una menor densidad aparente. Esto se puede apreciar también en el gráfico de superficie de respuesta. (Anexo 4.1)

En cuanto a la densidad consolidada, el modelo obtenido por el software, también es un modelo lineal, ya que presenta la más alta probabilidad, aunque no presenta el mayor coeficiente de determinación. (Anexo 4.2)

Tabla 12. Ajuste de modelo para Densidad Consolidada.

Estimated Full Model Effects for Den_cons

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Mean	6.66623	1	6.66623		
Linear	0.0334698	2	0.0167349	172.07	0.0000
Quadratic	0.000560604	3	0.000186868	6.22	0.0549
Special Cubic	0.0000451557	1	0.0000451557	1.81	0.2717
Error	0.0000750365	3	0.0000250122		
Total	6.70038	10			

$$\text{Den_cons} = 0.724226 * \text{ProsolvHD90} + 0.793492 * \text{Emdex} + 0.931692 * \text{Emcompress}$$

El gráfico de contornos obtenido por el modelo es el siguiente:

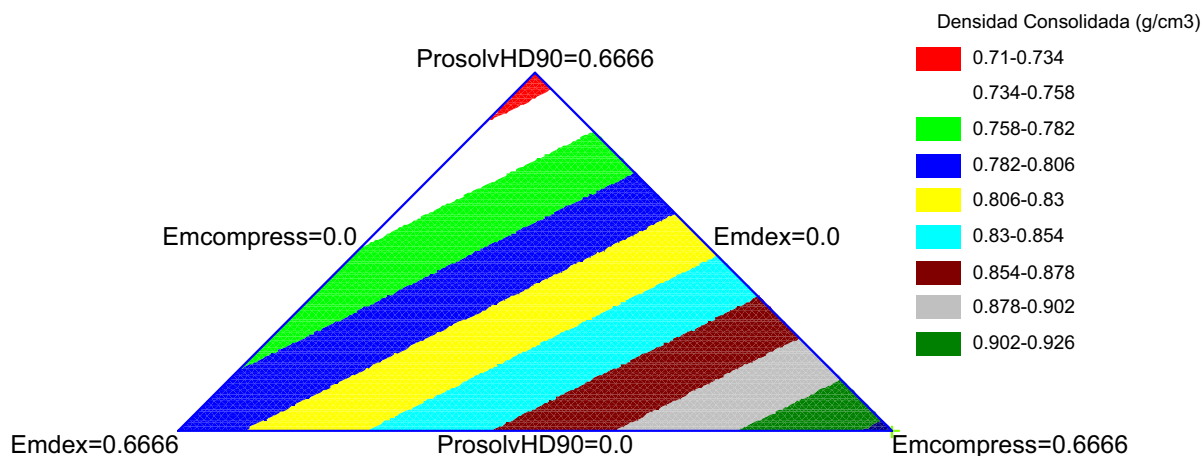


Figura 29. Gráfico de contornos para Densidad Consolidada.

En donde, nuevamente la mezclas que contienen Emcompress® tienen una mayor densidad consolidada, mientras que las mezclas binarias de Prosoolv HD90® y Emdex® poseen las menores densidades. Esto también puede apreciarse en el grafico de superficie de respuesta (Anexo 4.2).

9.3.2 ÍNDICES DE HAUSNER (I.H.) Y CARR (I.C.)

El índice de Hausner es considerado una medición confiable de la fricción interparticular, ya que valores muy cercanos a la unidad indican buena fluidez, y por el contrario altos valores indican alta cohesión interparticular la cual reduce las propiedades de flujo. Un polvo que presente valores altos del I.H. se le puede relacionar con la formación de aglomerados, una molienda excesiva, etc.

Tabla 13. Valores e interpretación de la fluidez según su I. H.¹⁴

I. H.	Interpretación
> 1.25	Pobre fluidez
1.25	Regular
1.18-1.19	Bueno
1.14	Muy bueno
1.1-1.09	Excelente

El Índice de Carr evalúa la tendencia del polvo a modificar su densidad bajo el efecto de una serie de asentamientos.

Tabla 14. Valores e interpretación de la fluidez según su I. C.¹⁴

I. C. (%)	Interpretación
5 – 15	Excelente
12 – 16	Bueno
18 – 21	Regular
23 – 35	Pobre
35 – 38	Muy pobre
> 46	Sumamente pobre

La evaluación de los índices de Hausner y Carr, son mediciones de las interacciones interparticulares. En un sólido de libre flujo, las interacciones son

generalmente insignificantes, y la densidad aparente y consolidada son de valores muy cercanos. Sin embargo, para materiales de pobre flujo, existen frecuentemente más interacciones interparticulares, existiendo una marcada diferencia entre las densidades aparente y consolidada¹⁹.

Tabla 15. Índices de Hausner y Carr.

Mezcla	I.H	I.C.
M1	1.21	17.34
M2	1.14	12.06
M3	1.18	15.56
M4	1.20	16.98
M5	1.17	14.85
M6	1.22	18.16
M7	1.20	16.89
M8	1.21	17.17
M9	1.17	14.36
M10	1.19	15.67

Según la clasificación de Hausner, son las mezclas 1, 4, 7 y 8 las que presentan una fluidez pobre; las mezclas 3, 6 y 10 presentan un buen flujo; y la mezcla 2 presenta un muy buen flujo; este último resultado es lógico, ya que es precisamente la mezcla 2 la que presenta una menor diferencia entre los valores de densidades aparente y consolidada, por lo que podemos considerar a la mezcla 2 como un sólido de libre flujo.

De acuerdo con el índice de Carr únicamente la mezcla 6 presenta un flujo regular y el resto de las mezclas pueden considerarse de buen flujo.

9.3.3 ÁNGULO DE REPOSO

El ángulo de reposo junto con la densidad constituye una de las medidas más habituales para conocer la capacidad de flujo de un polvo o granulado²⁴. También es considerado como una medida relativa de la fricción entre las partículas del material sólido, es decir, es una medida de la cohesión de las partículas finas. Hay varios factores que modifican el ángulo de reposo, como el tamaño de la partícula, la forma, el contenido de humedad, el área

superficial, etc. A pesar de todo lo anterior se puede generalizar con respecto a este parámetro⁷.

Tabla 16. Relación entre el ángulo de reposo y el flujo de material sólido²⁵

Angulo de Reposo	Flujo
< 25	Excelente
25 – 30	Bueno
30 – 40	Regular
> 40	Muy pobre

Valores altos de ángulo de reposo, usualmente significan flujo pobre del material y las partículas tienen una talla de partícula entre 75 y 100 μm .

Valores bajos de ángulo de reposo, usualmente significan buenas propiedades de flujo y las partículas tienen un tamaño de alrededor de 250 μm ²⁵.

Tabla 17. Angulo de reposo obtenido para cada una de las mezclas.

Mezcla	Angulo de Reposo Promedio	Desviación Estándar	Coefficiente de Variación (%)
M1	53.77	0.5095	0.95
M2	30.22	0.6926	2.29
M3	40.33	3.2783	8.13
M4	37.89	0.5095	1.34
M5	37.11	1.0180	2.74
M6	46.11	2.8591	6.20
M7	42.67	0.6650	1.58
M8	45.67	3.2146	7.69
M9	38.67	1.4499	3.75
M10	43.11	0.8404	1.95

De acuerdo con los resultados de la tabla anterior es la mezcla 2 la que posee buen flujo, este resultado concuerda con los valores arrojados por el índice de Hausner y Carr; las mezclas 3, 4, 5, y 9 presentan un flujo regular y el resto tienen un flujo muy pobre.

El modelo que se ajusto mejor a los datos obtenidos en el ángulo de reposo es un modelo lineal, a pesar de que el coeficiente de determinación obtenido no es el más alto, la probabilidad si es mayor en comparación con los otros modelos. (Anexo 4.3)

Tabla 18. Ajuste de modelo para Ángulo de Reposo.

Estimated Full Model Effects for Ang_Reposo

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Mean	17268.2	1	17268.2		
Linear	331.889	2	165.944	38.52	0.0002
Quadratic	15.881	3	5.29365	1.48	0.3465
Special Cubic	7.91488	1	7.91488	3.73	0.1489
Error	6.36036	3	2.12012		
Total	17630.2	10			

$$\text{Ang_Reposo} = 51.9728 * \text{ProsolvHD90} + 30.9394 * \text{Emdex} + 41.7528 * \text{Emcompress}$$

El grafico de contornos obtenido por el modelo es el siguiente:

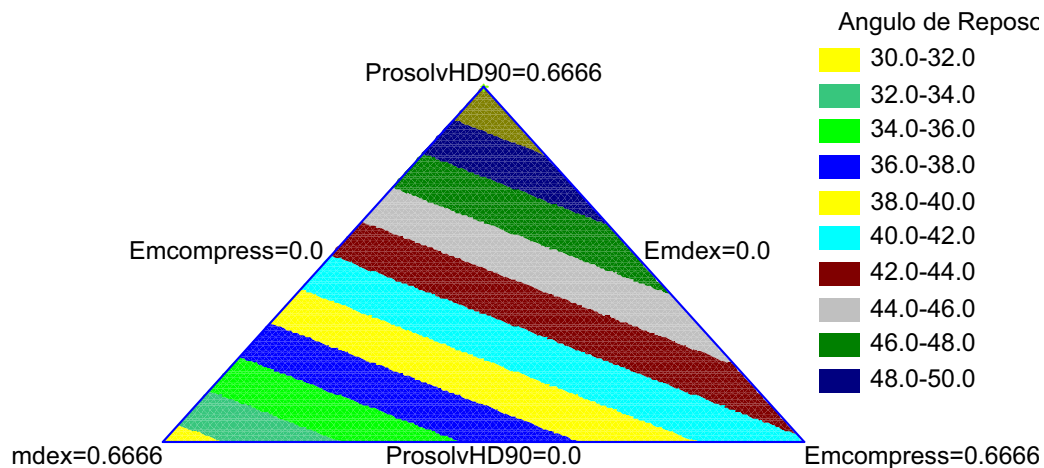


Figura 30. Gráfico de contornos para Ángulo de Reposo.

De acuerdo con la figura 30 son las mezclas que contienen una mayor proporción de Emdex® las que poseen un menor ángulo de reposo y por lo

tanto un mejor flujo, inclusive la mezcla 2 únicamente contiene Emdex® y es esta última la que presenta un libre flujo. Esto también puede apreciarse en el gráfico de superficie de respuesta (Anexo 4.3).

9.3.4 VELOCIDAD DE FLUJO

La fluidez de los sólidos farmacéuticos se define como la facilidad que tienen de desplazarse libremente, en relación al cambio de posición de las partículas individuales formando un lecho de sólidos. Dentro de las variables que alteran el flujo de los sólidos se encuentran la porosidad interparticular, la forma y tamaño de la partícula, la humedad y la presencia de cargas electrostáticas⁷.

Las fuerzas fundamentales que pueden afectar el flujo de los sólidos son la cohesión y la fricción. La cohesión es la atracción mutua y resistencia a la separación de las partículas de un mismo material en contacto, mientras que la fricción es la resistencia ejercida por una partícula contra el movimiento de otra partícula.

Tabla 19. Velocidad de flujo de cada una de las mezclas.

Mezcla	Velocidad de Flujo Promedio (g/seg)	Desviación Estándar	Coefficiente de Variación (%)
M1	5.6666	0.3038	5.36
M2	8.8704	0.3805	4.29
M3	10.1735	0.7418	7.29
M4	7.4727	0.2905	3.89
M5	10.2960	0.0898	0.87
M6	8.2368	0.0452	0.55
M7	9.6045	0.1655	1.72
M8	7.4182	0.1202	1.62
M9	9.2239	0.1190	1.29
M10	8.4539	0.2298	2.72

De acuerdo con la tabla 19 son las mezclas 3, 5 y 7 las que poseen una mayor velocidad de flujo estático debido a que estas contienen una mayor cantidad de Emcompress®, que es el excipiente con mayor densidad de los tres utilizados.

Aunque la mezcla 2 presenta buenas propiedades de flujo de acuerdo al ángulo de reposo e índices de Hausner y Carr, para esta prueba la baja densidad del Emdex® afecto su velocidad de flujo estático.

El modelo que mejor se ajusta a los datos obtenidos es un modelo lineal. (Anexo 4.4)

Tabla 20. Ajuste de modelo para Velocidad de Flujo.

Estimated Full Model Effects for Vel_Flujo

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Mean	729.598	1	729.598		
Linear	17.5694	2	8.7847	95.22	0.0000
Quadratic	0.464072	3	0.154691	3.40	0.1337
Special Cubic	0.0299936	1	0.0299936	0.59	0.4973
Error	0.151741	3	0.0505804		
Total	747.813	10			

$$\text{Vel_Flujo} = 5.84211 * \text{ProsolvHD90} + 9.26627 * \text{Emdex} + 10.5166 * \text{Emcompress}$$

El grafico de contornos obtenido por el modelo es el siguiente:

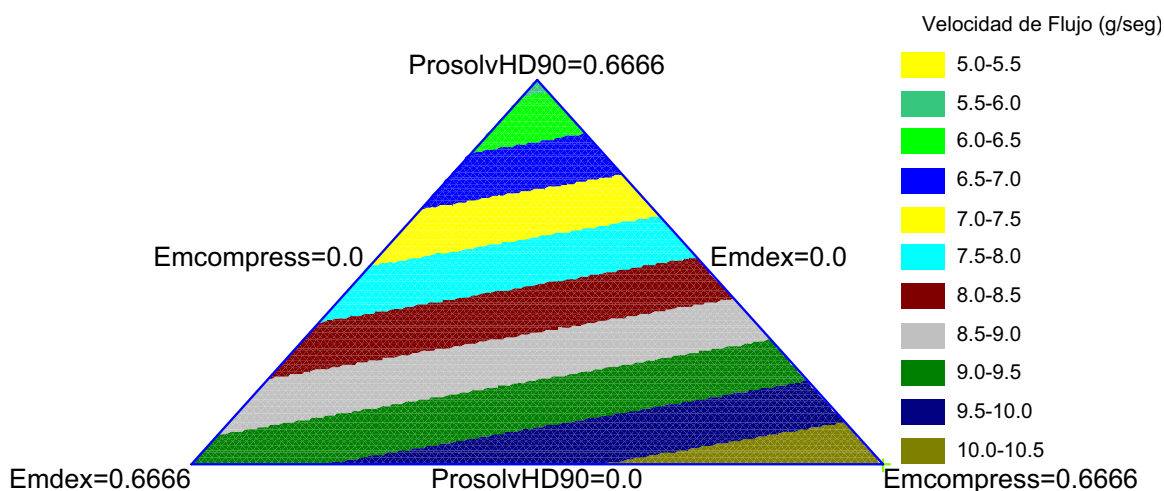


Figura 31. Gráfico de contornos para Velocidad de Flujo.

En donde las mayores velocidades de flujo se obtienen a partir de las mezclas que mayoritariamente contienen Emcompress®; mientras que las menores se obtienen con las mezclas que contienen en su mayoría Prosoolv HD90® que es el excipiente de menor densidad y con una mayor cantidad de finos. Esto también puede apreciarse en el grafico de superficie de respuesta. (Anexo 4.4)

9.4 EVALUACIÓN FARMACOTÉCNICA DE LOS COMPRIMIDOS

Los controles que habitualmente se realizan sobre muestras tomadas al azar de lotes de comprimidos terminados, son múltiples y de diferente naturaleza, incluyendo características físicas, químicas e indicadores de las propiedades biofarmacéuticas²⁴.

9.4.1 PESO.

El peso de la tabletas es la cantidad de sólidos que contiene cada comprimido y que debe ser la cantidad rotulada de componente terapéutico; se espera pues que cada una de las tabletas obtenidas tengan un peso individual razonablemente igual, medido manual o electrónicamente como una evaluación de rutina para asegurar que contengan la dosis declarada de activo.

Tabla 21. Peso promedio para cada formulación

Mezcla	Peso Promedio (mg)	Desviación Estándar	Coefficiente de Variación (%)
M1	605	2.7429	0.45
M2	606	2.2355	0.37
M3	604	2.8335	0.47
M4	605	2.5874	0.43
M5	605	3.0435	0.50
M6	603	2.4165	0.40
M7	602	1.8496	0.31
M8	602	2.6157	0.43
M9	603	1.7614	0.29
M10	603	1.9967	0.33

De acuerdo con la tabla 21, para esta respuesta no existe diferencia entre los datos de masa obtenidos para cada una de las mezclas elaboradas.

Ahora bien, los requerimientos de las Farmacopeas en lo que se refiere a la variación de peso, especifican un porcentaje de desviación del peso teórico de

una muestra de comprimidos. Los límites de tolerancia están asociados con márgenes preestablecidos de pesos. Así, de acuerdo con la Farmacopea Europea, se pesan un total de 20 comprimidos y los valores de aceptación son los siguientes²⁴:

Tabla 22. Especificaciones para el peso promedio (Farmacopea Europea)²⁴

Peso del comprimido	Desviación máxima para 18 comprimidos	Desviación máxima para 20 comprimidos.
<80 mg	10%	20%
80 – 250 mg	7.5%	15%
> 250 mg	5%	10%

Considerando los límites anteriores, el peso teórico de nuestros comprimidos es de 600 mg y la prueba se realizó con un total de 20 tabletas por cada mezcla, lo que significa que el peso promedio real debe estar entre 540 y 660 mg de acuerdo con lo establecido por la Farmacopea Europea; observando la tabla 22 podemos ver que todos los comprimidos cumplen con esta especificación.

9.4.2 ESPESOR.

El espesor puede modificarse sin alteración del peso a causa de una diferencia en la densidad de la formulación y en la presión aplicada sobre las tabletas, así como la velocidad de compresión. La importancia del control del espesor es el de producir tabletas de aspecto idéntico, esto se refleja en la etapa de acondicionamiento de las mismas⁷.

Tabla 23. Espesor promedio de cada una de las mezclas.

Mezcla	Espesor Promedio (mm)	Desviación Estándar	Coefficiente de Variación (%)
M1	5.05	0.0807	1.60
M2	5.05	0.0671	1.33
M3	4.26	0.1027	2.41
M4	5.13	0.0685	1.34
M5	4.73	0.0875	1.85
M6	4.66	0.0828	1.78
M7	4.54	0.0753	1.66
M8	5.01	0.0660	1.32
M9	4.98	0.0734	1.52
M10	4.84	0.0701	1.40

En la tabla 23 se observa que el espesor de las tabletas de cada una de las mezclas son aproximadamente cercanos entre sí, debido a que la presión de compresión utilizada para las 10 mezclas fue la misma (1 Ton) y el tiempo de residencia también fue el mismo (3 seg) por lo que era de esperarse que los espesores de las 10 mezclas resultaran aproximadamente iguales, las pequeñas diferencias obtenidas entre cada mezcla deben ser resultado de la diferencia de densidades y de la posible variación en el tiempo de residencia entre los comprimidos, pues los tres segundos medidos estuvieron sujetos al error del ojo humano. Sin embargo, cabe mencionar que son las mezclas 3, 5, 6 y 10 las que presentaron un menor espesor, esto debido a que son las mezclas que en su mayoría contienen Emcompress®, que es el excipiente más denso de los tres utilizados y por lo tanto la compresión debió facilitarse.

9.4.3 RESISTENCIA A LA RUPTURA.

Durante el transporte y manipulación de los comprimidos por parte del paciente, éstos están sometidos a tensiones mecánicas que pueden suponer un deterioro en su estructura. Para evaluar la resistencia, los comprimidos se someten a una serie de controles, entre los que destaca la resistencia a la ruptura por la aplicación de presión²⁴. Esta resistencia a la ruptura de los comprimidos depende de la dureza de los mismos, por lo que dependiendo de

la dureza del comprimido serán bien o mal soportados los procesos de manipulación y acondicionamiento antes mencionados.

Tabla 24. Dureza promedio de cada una de las formulaciones.

Mezcla	Dureza Promedio (Kp)	Desviación Estándar	Coefficiente de Variación (%)
M1	28.0	2.5308	9.86
M2	20.4	2.5156	11.22
M3	5.2	0.5061	9.12
M4	22.1	9.4936	7.81
M5	10.3	0.9452	8.62
M6	10.5	1.6017	14.06
M7	7.1	1.2965	16.19
M8	16.8	1.7270	9.31
M9	14.5	2.6248	16.78
M10	13.0	0.9417	7.23

En la tabla 24 se observan las resistencias a la ruptura para cada una de las formulaciones, siendo las mezclas 1 y 4 las que presentan una mayor resistencia debido a que contienen en su mayoría Prosolv HD90® que posee un comportamiento plástico por la celulosa microcristalina y también presenta una deformación por fractura atribuida al dióxido de silicio por lo que al momento de ser comprimido se obtendrán tabletas con alta resistencia a la ruptura; las mezclas 3 y 7 reportaron las menores resistencias debido a la presencia mayoritaria de Emcompress® que por ser un material que al ser comprimido fragmenta se obtendrán tabletas con una menor resistencia a la ruptura; las mezclas 5, 8, 9 y 10 presentan valores de resistencia a la ruptura intermedio con respecto a los otros dos excipientes debido a la presencia de Emdex® que consolida por deformación plástica obteniéndose tabletas con durezas intermedias.

En lo que respecta a la mezcla 2, podemos considerar que se encuentra dentro de los valores intermedios más altos de resistencia, sin embargo al sólo contener Emdex® la dureza debió haberse visto incrementada en comparación con el resto de las mezclas que en su mayoría contienen este excipiente; algo

similar debió haber sucedido con la mezcla 6 que a pesar de contener Prosolv HD90® no reporta una de las resistencias más elevadas ya que también contiene Emcompress® en la misma proporción lo que debió disminuir su resistencia a la ruptura.

De acuerdo con lo anterior, son las mezclas 1, 2, 4 y 8 las que tienen una mayor facilidad de transformación en un compacto coherente siendo estas últimas las que tienen una mayor proporción Prosolv HD90® y en su caso Emdex®. Por otro lado, para el resto de las mezclas les es más difícil esta transformación.

Para el caso de resistencia a la ruptura el modelo que mejor ajustó a los datos obtenidos fue el modelo cuadrático.

Tabla 25. Ajuste de modelo para Resistencia a la Ruptura.

Estimated Full Model Effects for Dureza					
Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Mean	2187.44	1	2187.44		
Linear	403.114	2	201.557	26.47	0.0005
Quadratic	47.7445	3	15.9148	11.47	0.0196
Special Cubic	0.653867	1	0.653867	0.40	0.5717
Error	4.89615	3	1.63205		
Total	2643.85	10			

$$\text{Dureza} = 26.7786 * \text{ProsolvHD90} + 17.9733 * \text{Emdex} + 4.41189 * \text{Emcompress} - 26.1476 * \text{ProsolvHD90} * \text{Emcompress}$$

En la tabla anterior se puede observar que el modelo lineal posee una mayor probabilidad que el modelo cuadrático sin embargo es este último el que posee un coeficiente de determinación más alto (Anexo 4.6), y considerando que, si bien este modelo tiene una probabilidad menor también es cierto que no es inferior al 95 % por lo que podemos considerar que el modelo cuadrático es el que ajusta mejor; además observando el modelo obtenido existe una interacción entre Prosolv HD90® y Emcompress®, lo que implica que uno en presencia del otro está provocando un antagonismo en las respuesta (signo negativo); esto lo podemos confirmar con la respuesta obtenida en la mezcla 6.

Una vez que se considera la interacción entre Prosolv HD90® y Emcompress® la probabilidad del modelo aumenta, debido a la alta probabilidad de la interacción.

Tabla 26. Probabilidad de la interacción Prosolv HD90®-Emcompress®.

Quadratic Model Fitting Results for Dureza

Parameter	Estimate	Standard Error	T Statistic	P-Value
A:ProsolvHD90	26.7786	1.51278		
B:Emdex®	17.9733	1.30617		
C:Emcompress®	4.41189	1.51278		
AC	-26.1476	7.84429	-3.33332	0.0157

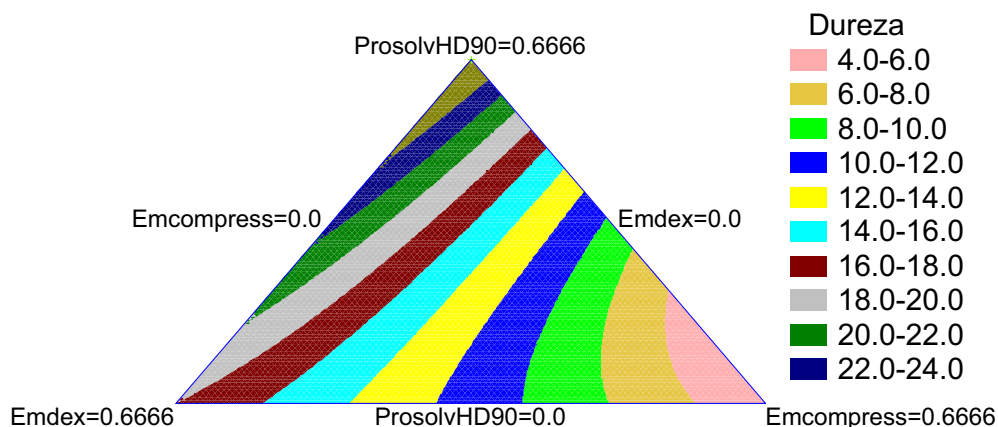


Figura 32. Gráfico de contornos para Resistencia a la Ruptura.

La figura anterior nos muestra el gráfico de contornos obtenidos por el modelo en donde confirmamos que las mezclas con un mayor contenido de Emcompress® presentan una menor resistencia a la ruptura mientras que las que contienen Prosolv HD90® en su mayoría presentan una mayor resistencia. Lo anterior también puede observarse en el gráfico de superficie de respuesta. (Anexo 4.6)

Un rango considerado como óptimo de resistencia a la ruptura va de 8 a 10 Kp⁷ por lo que únicamente las mezclas 5 y 6 cumplen con esta consideración.

9.4.4 FRIABILIDAD.

La otra prueba utilizada para evaluar la resistencia mecánica de los comprimidos es la resistencia a la abrasión (friabilidad) en la cual se evalúa la capacidad de la tableta para soportar el desgaste durante el empaque, manipulación y transporte; los resultados de esta prueba generalmente se expresan en porcentaje e indica la resistencia de los comprimidos a la fricción; de manera general una pérdida menor al 0.8% se considera satisfactoria²⁰.

Tabla 27. Porcentaje de friabilidad para cada formulación.

Mezcla	Friabilidad (%)
M1	0.1159
M2	1.3048
M3	7.0315
M4	0.2748
M5	0.5636
M6	0.4983
M7	0.6807
M8	0.3139
M9	3.4770
M10	0.3821

De acuerdo con los resultados de la tabla 27 son las mezclas 2, 3, y 9 las que no cumplen con la especificación requerida para esta prueba, cabe mencionar que son estas mezclas las que contienen una mayor cantidad de Emcompress® o Emdex®; mientras que las mezclas 1, 4, 8 y 10 que son las que presentan un menor porcentaje de friabilidad por contener Prosolv HD90® en mayor proporción.

El modelo que mejor explica los datos obtenidos es un modelo cuadrático pues presenta la probabilidad más alta y es el que mejor se ajusta a los resultados obtenidos. (Anexo 4.7)

Tabla 28. Ajuste de modelo para Friabilidad.

Estimated Full Model Effects for Friabilidad

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Mean	15.6583	1	15.6583		
Linear	23.0685	2	11.5343	4.96	0.0455
Quadratic	15.4564	3	5.15212	25.56	0.0045
Special Cubic	0.357529	1	0.357529	2.39	0.2199
Error	0.448883	3	0.149628		
Total	54.9896	10			

$$\text{Friabilidad} = 0.177094 \cdot \text{ProsolvHD90} + 1.26119 \cdot \text{Emdex} + 6.83942 \cdot \text{Emcompress} - 11.1743 \cdot \text{ProsolvHD90} \cdot \text{Emcompress} - 13.5005 \cdot \text{Emdex} \cdot \text{Emcompress}$$

La probabilidad de las interacciones calculadas en el modelo es mayor al 95%

Tabla 29. Probabilidad de las interacciones.

Quadratic Model Fitting Results for Friabilidad

Parameter	Estimate	Standard Error	T Statistic	P-Value
A:ProsolvHD90	0.177094	0.345691		
B:Emdex®	1.26119	0.345691		
C:Emcompress®	6.83942	0.387578		
AC	-11.1743	1.78889	-6.2465	0.0015
BC	-13.5005	1.78889	-7.54686	0.0006

Observando el modelo calculado encontramos que existen dos interacciones que están provocando una disminución en la respuesta, la primera es de Prosolv HD90® con Emcompress®; dicho antagonismo lo podemos observar con el porcentaje de Friabilidad obtenido en la mezclas, 8 y 10 que a pesar de contener Emcompress® ambas friabilidades se mantienen bajas aún cuando este excipiente por sí sólo aumenta la respuesta. La segunda interacción que disminuye la friabilidad de los comprimidos es la de Emdex® con Emcompress®; esto se puede observar en la mezcla 5 que contiene ambos excipientes en la misma proporción y sin embargo su porcentaje de friabilidad se mantiene considerablemente bajo en comparación con el de la mezcla 9 por ejemplo que a pesar de contener ambos excipientes, su enorme proporción de Emdex® (44.44%) en comparación con la de Emcompress® (11.11%) elevó considerablemente su porcentaje de friabilidad; siendo Emcompress® el que por separado genera una mayor friabilidad en los comprimidos.

El gráfico de contornos obtenido por el modelo es el siguiente:

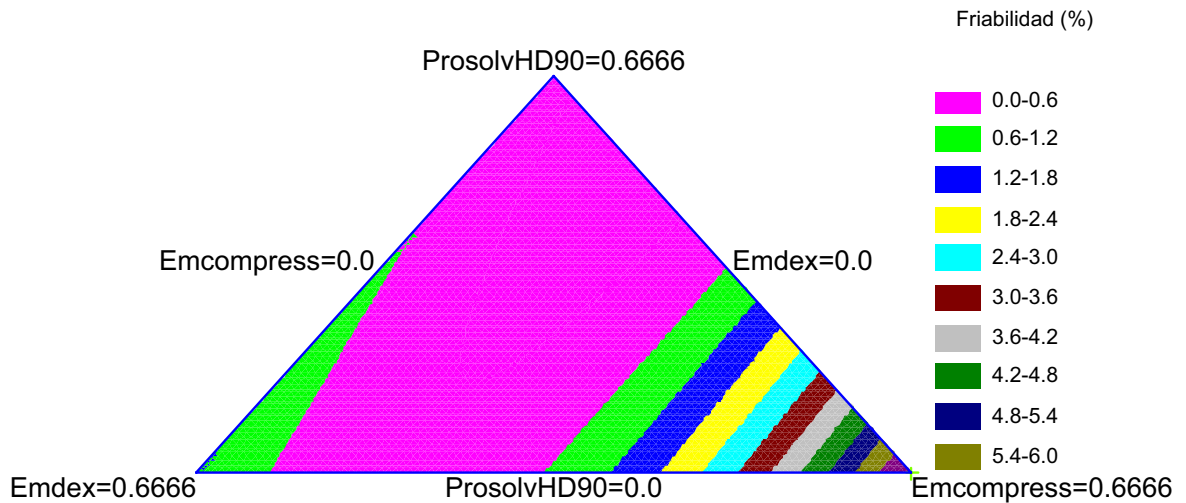


Figura 33. Gráfico de contornos para Friabilidad.

9.4.5 TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN

Una liberación efectiva del principio activo requiere una fácil desintegración del comprimido en el tracto gastrointestinal o en fluidos, dependiendo de la vía de administración a la que se destine. Un comprimido que no se desintegra adecuadamente limitará la disolución y absorción del fármaco y, en consecuencia, la respuesta terapéutica no será la esperada²⁴.

La desintegración de un comprimido es el proceso a través del cual este último se disgrega en unidades menores cuando se pone en contacto con el agua⁷.

Tabla 30. Tiempo de desintegración promedio para cada formulación.

Mezcla	Tiempo de Desintegración Promedio (seg.)	Desviación Estándar	Coefficiente de Variación (%)
M1	140	7.2125	4.80
M2	378	40.7294	11.23
M3	29	1.5275	5.33
M4	411	3.8184	0.96
M5	136	35.6382	29.31
M6	32	2.5166	7.78
M7	41	6.0828	14.84
M8	79	11.9737	16.73
M9	205	5.3392	2.74
M10	117	19.5612	17.75

En la tabla 30 se observa que las mezclas 1, 2, 4 y 9 son las que tienen los tiempos más largos de desintegración y contienen mayores cantidades de Emdex® y Prosolv mientras que las mezclas 3, 6, y 7 son las que registraron un menor tiempo de desintegración y son estas ultimas las que contienen Emcompress® en mayor proporción.

El modelo que mejor explica los datos obtenidos es un modelo cuadrático, pues a pesar de que el modelo lineal tiene una probabilidad mayor, el coeficiente de determinación del modelo cuadrático es mayor. (Anexo 4.8)

Tabla 31. Ajuste de modelo para tiempo de desintegración.

Estimated Full Model Effects for T_desint

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Mean	152029.0	1	152029.0		
Linear	75515.1	2	37757.6	10.69	0.0074
Quadratic	21186.6	3	7062.2	8.01	0.0363
Special Cubic	2976.48	1	2976.48	16.24	0.0275
Error	549.898	3	183.299		
Total	252257.0	10			

$$T_desint = 127.453*ProsolvHD90 + 362.787*Emdex - 7.56301*Emcompress - 615.146*ProsolvHD90*Emdex$$

La probabilidad de la interacción del modelo cuadrático es:

Tabla 32. Probabilidad de la interacción.

Quadratic Model Fitting Results for T_desint

Parameter	Estimate	Standard Error	T Statistic	P-Value
A:ProsolvHD90	127.453	26.0916		
B:Emdex®	362.787	26.0916		
C:Emcompress®	-7.56301	22.5282		
AB	-615.146	135.294	-4.54673	0.0039

De acuerdo con el modelo calculado existe una interacción entre Prosoolv HD90® y Emdex® que esta disminuyendo la respuesta, lo que de entrada nos haría pensar que no es congruente con los resultados obtenidos sin embargo, analizando, la mezcla 4 es la que presentó un mayor tiempo de desintegración y es la que contiene a ambos excipientes en la misma proporción, así, al estar presentes en la misma proporción y ambos aumentar la respuesta por sí solos, el tiempo de desintegración se vio aumentado; sin embargo cuando estos dos se encuentran en diferentes proporciones en la formulación si se ve disminuida la respuesta; tal es el caso de la mezcla 8 que a pesar de contener el 44.44% de Prosoolv HD90® y 11.11 % de Emdex®, es decir a pesar de que más del 50% de la formulación esta conformada por los excipientes que aumentan la respuesta y sólo el 11.11% lo conforma Emcompress®, su tiempo de desintegración es considerablemente pequeño (79 seg), por lo que el antagonismo calculado por el modelo para estos dos excipientes es factible cuando estos se encuentran presentes en diferentes proporciones, siendo aparentemente Prosoolv HD90® el que mas disminuye la respuesta.

El gráfico de contornos obtenido por el modelo es el siguiente:

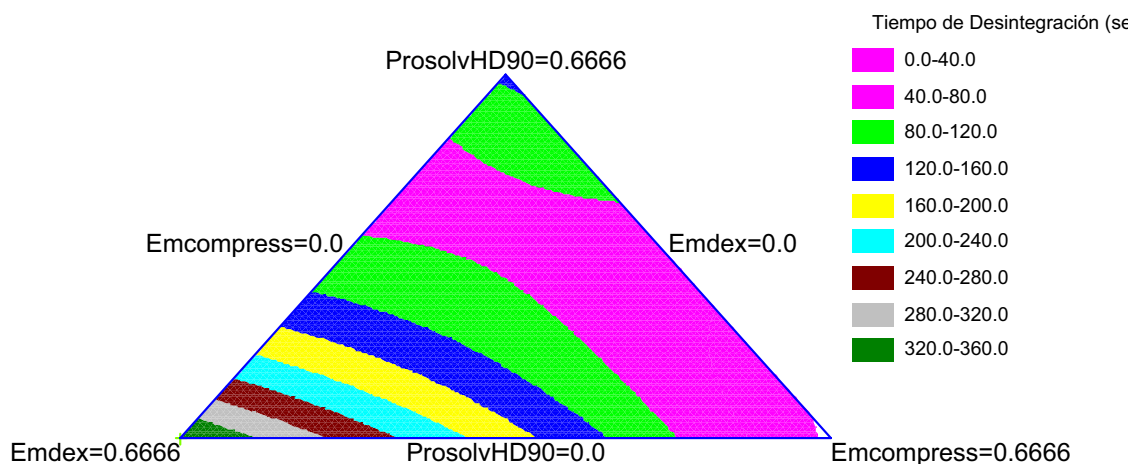


Figura 34. Gráfico de contornos para tiempo de desintegración.

De manera general, para comprimidos ordinarios, el tiempo máximo de disgregación suele fijarse en 15 min como máximo²⁴ por lo que podemos decir que el tiempo de desintegración de todas las mezclas se mantuvo dentro de especificaciones, pues ningún comprimido se desintegró después de 7 minutos lo que consideramos bastante aceptable.

9.4.6 DISOLUCIÓN

Se ha demostrado que el mismo principio activo, incorporado a comprimidos formulados de diferente forma, y que cumplen todos ellos con los requerimientos de disgregación establecidos, no siempre presenta la misma actividad terapéutica. Lo anterior pone de manifiesto la necesidad de realizar estudios sobre la velocidad de disolución del principio activo, proceso condicionante de su absorción²⁴.

Esta prueba se basa en la determinación cuantitativa del principio activo que se encuentra en disolución, después de un tiempo de agitación de la forma farmacéutica en un medio de disolución adecuado. Un perfil de disolución está definido como la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto

a diferentes tiempos, en condiciones de experimentación controladas a partir de una determinada forma farmacéutica.

Los factores que determinan la velocidad de disolución son de dos tipos:

- Los que dependen del sistema:
 - Medio de Disolución
 - Temperatura del medio
 - Sistema de agitación
- Los que dependen del proceso tecnológico:
 - Tamaño de partícula de los polvos
 - Fuerza de compresión
 - Método de fabricación
 - Porosidad de la masa o el comprimido⁷

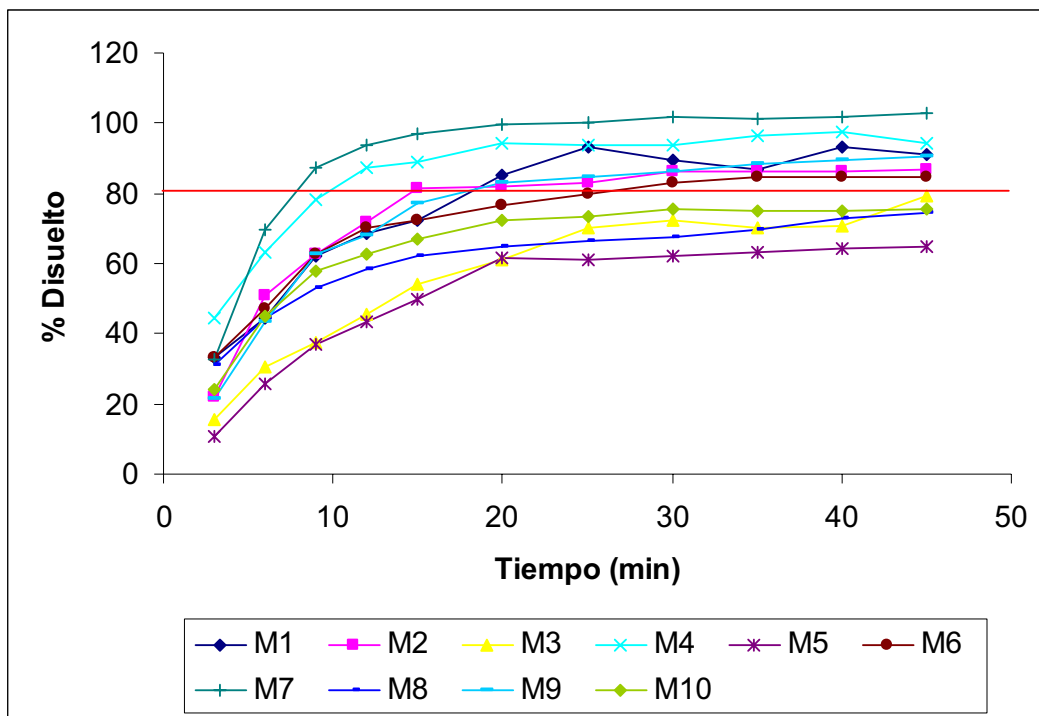


Figura 35. Perfil de disolución para cada formulación.

La monografía de Acetaminofén tabletas indica que en un tiempo de 30 minutos debe existir en solución al menos el 80% de activo liberado, de acuerdo con el perfil de disolución son las mezclas 1, 2, 4, 6, 7, y 9 las que

cumplen con esta especificación, mientras que las mezclas 3, 5, 8 y 10 no alcanzan a liberar el 80% del activo en 30 minutos.

Al realizar la prueba de ajuste de modelos se encontró que ninguno explica los datos obtenidos de disolución, sin embargo, el hecho de que la mayoría de las mezclas hayan liberado el porcentaje establecido de activo nos hace pensar que la formulación optimizada cumplirá con la prueba de disolución.

Tabla 33. Ajuste de modelo para Disolución.

Estimated Full Model Effects for % Disuelto					
Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Mean	66889.6	1	66889.6		
Linear	87.7291	2	43.8646	0.24	0.7909
Quadratic	147.434	3	49.1446	0.18	0.9075
Special Cubic	0.304864	1	0.304864	0.00	0.9790
Error	1117.52	3	372.507		
Total	68242.6	10			

9.5 OPTIMIZACIÓN

Optimizar un experimento de mezclas es hacer que sea tan efectivo o funcional como sea posible. Para ello se busca encontrar un conjunto de mezclas que cumplan con los siguientes requisitos:

- Peso : 600 ± 15 mg
- Resistencia a la ruptura: 8 – 10 Kp
- Friabilidad : ≤ 0.8 %
- Tiempo de desintegración: ≤ 120 seg
- Disolución: Q = 80%, 30 min.
- Además de poseer buenas propiedades de flujo.

A continuación se presentan las zonas óptimas para cada una de las repuestas medidas a los comprimidos.

a) Resistencia a la ruptura

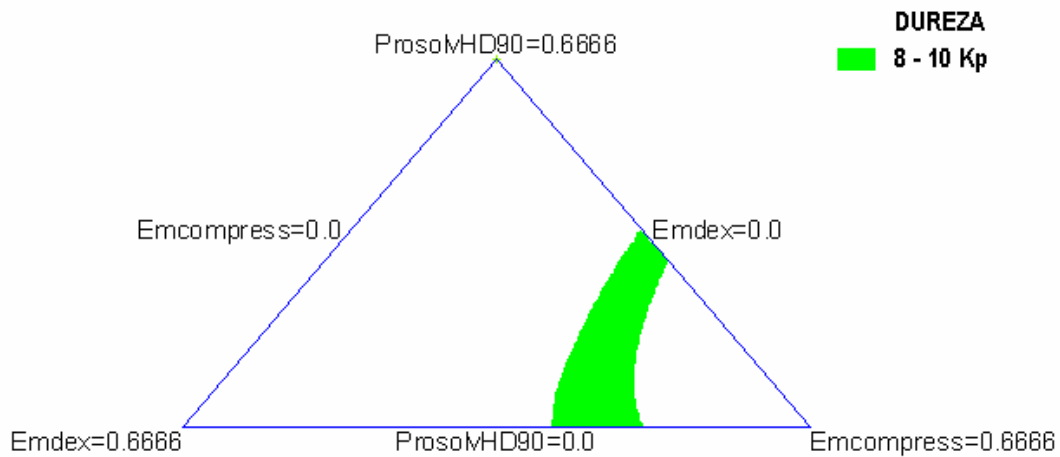


Figura 36. Área óptima para Resistencia a la Ruptura.

b) Friabilidad

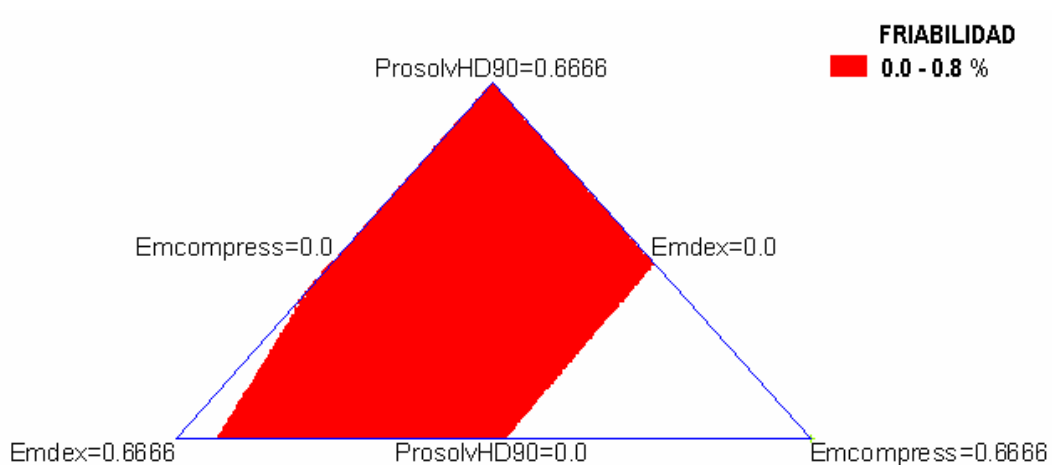


Figura 37. Área óptima para Friabilidad.

c) Tiempo de Desintegración

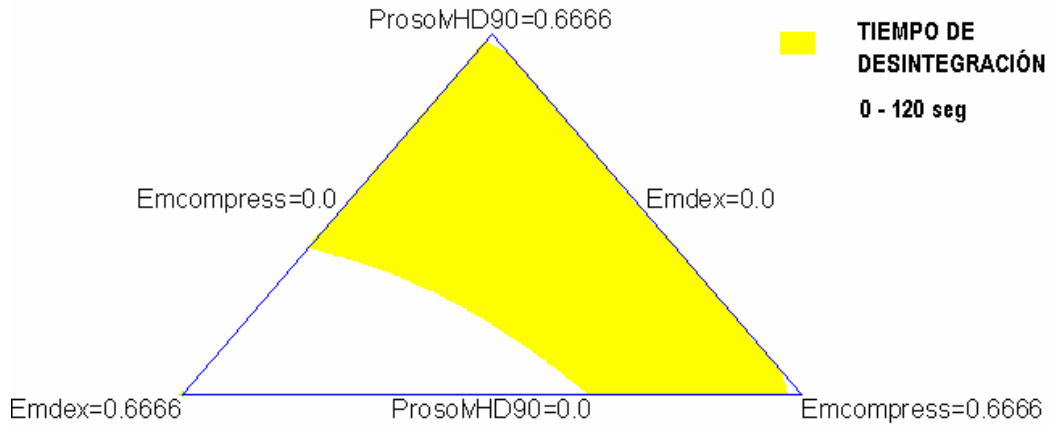


Figura 38. Área óptima para Tiempo de Desintegración.

Superponiendo las áreas óptimas de cada uno de los parámetros, obtenemos la región optimizada de la formulación.

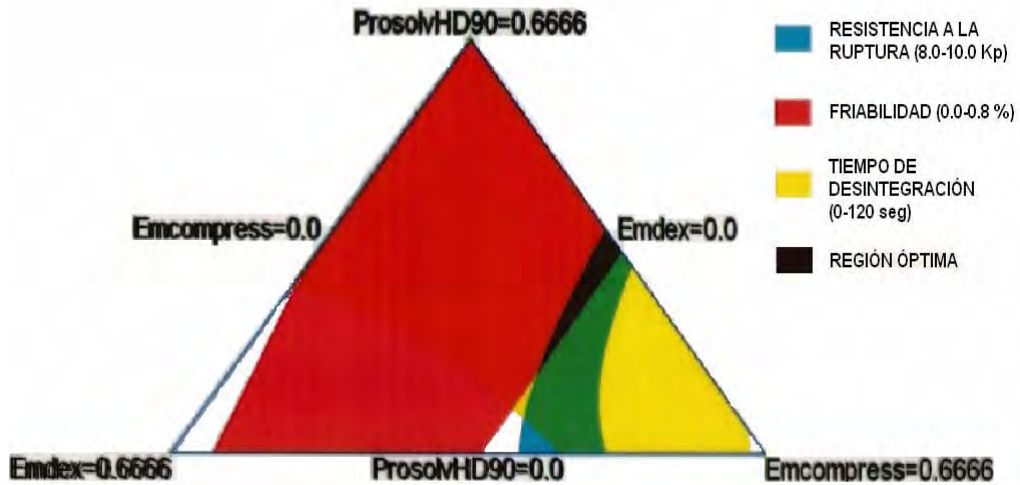


Figura 39. Área óptima para la Formulación.

De acuerdo con la figura 39 la mezcla que teóricamente nos permite obtener tabletas que cumplan con las especificaciones de tiempo de desintegración, resistencia a la ruptura y friabilidad es la que contiene aproximadamente el 33.33 % de Prosolv HD90® y 33.33 % de Emcompress®; aunque también se puede observar que el área óptima se extiende hacia zonas que incluyen una pequeña proporción de Emdex®; sin embargo para fines prácticos centraremos nuestra atención en la mezcla binaria de Prosolv HD90® y Emcompress® debido a que es más rentable trabajar con dos excipientes por cuestiones económicas y de tiempo del proceso de fabricación.

La mezcla óptima encontrada coincide con las proporciones de la mezcla 6, y los resultados que se obtuvieron son los siguientes:

- Ⓢ Resistencia a la ruptura = 10.5 Kp
- Ⓢ Friabilidad = 0.4983 %
- Ⓢ Tiempo de desintegración = 32 seg
- Ⓢ Disolución = 83.05 %

De acuerdo con lo anterior en la teoría y en la práctica la mezcla 6 es la formulación mas adecuada para la producción de tabletas de Acetaminofén DC90; además de que, de manera general, las propiedades de flujo de esta mezcla son buenas como puede verse en los resultados obtenidos.

CONCLUSIONES

10. CONCLUSIONES

- La formulación óptima para elaborar tabletas de Acetaminofén DC90® por compresión directa es aquella en donde se utilizan los excipientes Prosolv HD90® y Emcompress® en las mismas proporciones 33.33%.
- El plan que permite llevar a cabo una optimización exitosa involucra los siguientes pasos de manera general:
 1. Investigación documental de los componentes de la formulación
 2. Investigación documental del proceso a través del cual se lleva a cabo la fabricación.
 3. Elaboración del diseño experimental
 4. Elaboración de las mezclas de acuerdo al diseño obtenido
 5. Evaluación reológica de las mezclas
 6. Elaboración de los comprimidos
 7. Evaluación farmacotécnica de los comprimidos
 8. Análisis estadístico de los resultados obtenidos de acuerdo al diseño experimental.
- El diseño experimental utilizado (Simplex centroide) permitió conocer las proporciones ideales de diluentes aglutinantes para la optimización de la formulación.
- Las evaluaciones de flujo realizadas a cada una de las mezclas nos permitieron caracterizar su funcionalidad reológica a partir del diseño experimental obteniendo como resultado propiedades de flujo aceptables para la mayoría de las mezclas.
- El modelo que permitió encontrar las proporciones ideales de diluentes aglutinantes para la optimización de la formulación fue el modelo cuadrático que es el que mejor explica el comportamiento de los datos

obtenidos para la friabilidad, resistencia a la ruptura y tiempo de desintegración.

ANEXOS

11. ANEXOS

ANEXO 1. Micrografías de los excipientes en estudio⁷.

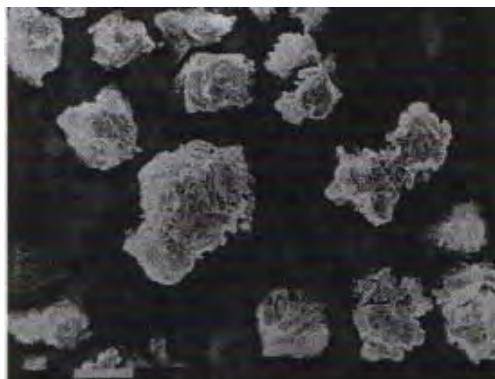


Figura 40. Prosolv HD90® a 100x (La longitud de la barra corresponde a 100 μm)⁷.

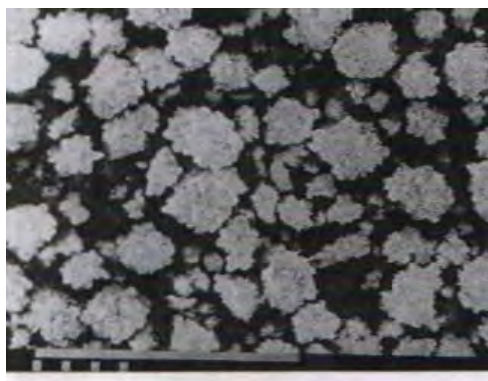


Figura 41. Emcompress® a 45x (La longitud de la barra corresponde a 1000 μm)⁷.

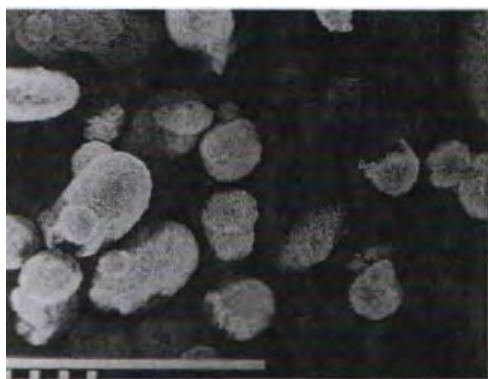


Figura 42. Emdex® a 45x (La longitud de la barra corresponde a 1000 μm)⁷.

ANEXO 2. Cinética de consolidación.

Número de Asentamientos	Volumen Promedio (mL)				
	M1	M2	M3	M4	M5
0	99.0	99.5	99.7	99.2	100.0
10	88.7	93.0	89.3	86.7	91.2
20	85.0	91.7	87.7	85.3	89.2
30	84.2	90.7	86.8	84.8	88.5
60	83.8	89.8	85.3	84.2	86.8
120	83.0	89.0	84.8	83.0	86.0
240	82.3	87.7	84.5	82.5	85.2
360	81.8	87.5	84.2	82.3	85.2

Número de Asentamientos	Volumen Promedio (mL)				
	M6	M7	M8	M9	M10
0	100.0	99.7	100.0	100.0	100.0
10	86.3	88.0	88.0	88.8	87.3
20	84.3	86.7	85.2	88.2	86.7
30	84.0	86.0	84.7	87.7	86.3
60	83.0	85.2	84.5	86.5	85.7
120	82.3	84.0	84.0	85.8	85.0
240	81.8	83.5	83.3	85.5	84.5
360	81.8	82.8	82.8	85.2	84.3

ANEXO 3. Análisis de Kawakita.

Número de Asentamientos	Mezcla 1			Mezcla 2		
	Volumen (mL)	$C = \frac{V_0 - V_N}{V_0}$	N/C	Volumen (mL)	$C = \frac{V_0 - V_N}{V_0}$	N/C
0	99.0	0.0000	0.0000	99.5	0.0000	0.0000
10	88.7	0.1044	95.8065	93.0	0.0653	153.0769
20	85.0	0.1414	141.4286	91.7	0.0787	254.0426
30	84.2	0.1498	200.2247	90.7	0.0888	337.9245
60	83.8	0.1532	391.6484	89.8	0.0972	617.5862
120	83.0	0.1616	742.5000	89.0	0.1055	1137.1429
240	82.3	0.1684	1425.6000	87.7	0.1189	2018.0282
360	81.8	0.1734	2076.1165	87.5	0.1206	2985.0000

Número de Asentamientos	Mezcla 3			Mezcla 4		
	Volumen (mL)	$C = \frac{V_0 - V_N}{V_0}$	N/C	Volumen (mL)	$C = \frac{V_0 - V_N}{V_0}$	N/C
0	99.7	0.0000	0.0000	99.2	0.0000	0.0000
10	89.3	0.1037	96.4516	86.7	0.1261	79.3333
20	87.7	0.1204	166.1111	85.3	0.1395	143.3735
30	86.8	0.1288	232.9870	84.8	0.1445	207.5581
60	85.3	0.1438	417.2093	84.2	0.1513	396.6667
120	84.8	0.1488	806.2921	83.0	0.1630	736.0825
240	84.5	0.1522	1577.1429	82.5	0.1681	1428.0000
360	84.2	0.1555	2314.8387	82.3	0.1697	2120.7921

Número de Asentamientos	Mezcla 5			Mezcla 6		
	Volumen (mL)	$C = \frac{V_0 - V_N}{V_0}$	N/C	Volumen (mL)	$C = \frac{V_0 - V_N}{V_0}$	N/C
0	100.0	0.0000	0.0000	100.0	0.0000	0.0000
10	91.2	0.0883	113.2075	86.3	0.1367	73.1707
20	89.2	0.1083	184.6154	84.3	0.1567	127.6596
30	88.5	0.1150	260.8696	84.0	0.1600	187.5000
60	86.8	0.1317	455.6962	83.0	0.1700	352.9412
120	86.0	0.1400	857.1429	82.3	0.1767	679.2453
240	85.2	0.1483	1617.9775	81.8	0.1817	1321.1009
360	85.2	0.1483	2426.9663	81.8	0.1817	1981.6514

Número de Asentamientos	Mezcla 7			Mezcla 8		
	Volumen (mL)	$C = \frac{V_0 - V_N}{V_0}$	N/C	Volumen (mL)	$C = \frac{V_0 - V_N}{V_0}$	N/C
0	99.7	0.0000	0.0000	100.0	0.0000	0.0000
10	88.0	0.1171	85.4286	88.0	0.1200	83.3333
20	86.7	0.1304	153.3333	85.2	0.1483	134.8315
30	86.0	0.1371	218.7805	84.7	0.1533	195.6522
60	85.2	0.1455	412.4138	84.5	0.1550	387.0968
120	84.0	0.1572	763.4043	84.0	0.1600	750.0000
240	83.5	0.1622	1479.5876	83.3	0.1667	1440.0000
360	82.8	0.1689	2131.4851	82.8	0.1717	2097.0874

Número de Asentamientos	Mezcla 9			Mezcla 10		
	Volumen (mL)	$C = \frac{V_0 - V_N}{V_0}$	N/C	Volumen (mL)	$C = \frac{V_0 - V_N}{V_0}$	N/C
0	100.0	0.0000	0.0000	100.0	0.0000	0.0000
10	88.8	0.1117	89.5522	87.3	0.1267	78.9474
20	88.2	0.1183	169.0141	86.7	0.1333	150.0000
30	87.7	0.1233	243.2432	86.3	0.1367	219.5122
60	86.5	0.1350	444.4444	85.7	0.1433	418.6047
120	85.8	0.1417	847.0588	85.0	0.1500	800.0000
240	85.5	0.1450	1655.1724	84.5	0.1550	1548.3871
360	85.2	0.1483	2426.9663	84.3	0.1567	2297.8723

ANEXO 4. Análisis estadístico para cada una de las respuestas.

Anexo 4.1. Análisis estadístico: Densidad aparente.

Tabla 34. Coeficiente de determinación para el modelo de Densidad Aparente

Full Model Results

Model	SE	R-Squared	Adj. R-Squared
Linear	0.00809713	98.61	98.22
Quadratic	0.00720747	99.37	98.59
Special Cubic	0.00750011	99.49	98.47

Tabla 35. Análisis de Varianza para Densidad Aparente

ANOVA for Den_apar

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Linear Model	0.0326004	2	0.0163002	248.62	0.0000
Total error	0.000458945	7	0.0000655636		
Total (corr.)	0.0330593	9			

R-squared = 98.6118 percent
R-squared (adjusted for d.f.) = 98.2151 percent
Standard Error of Est. = 0.00809713
Mean absolute error = 0.005184
Durbin-Watson statistic = 1.32842
Lag 1 residual autocorrelation = 0.32033

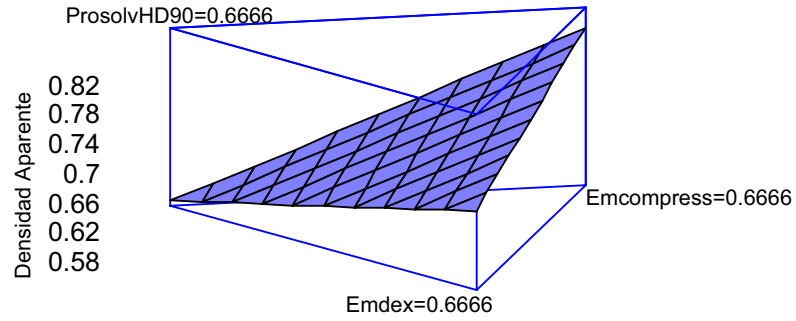


Figura 43. Gráfico de superficie de respuesta para Densidad aparente.

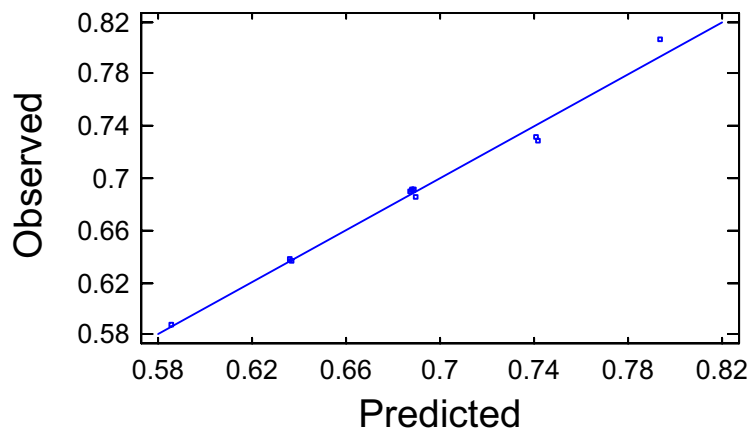


Figura 44. Gráfico de residuales para Densidad Aparente

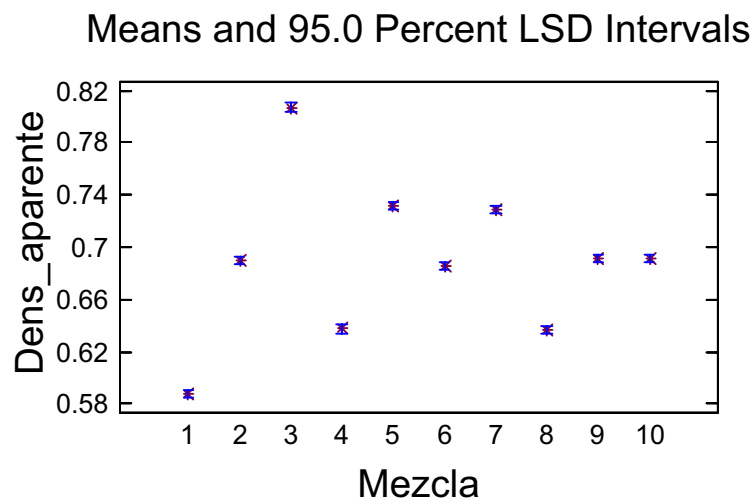


Figura 45. Gráfico de medias para Densidad aparente

Anexo 4.2. Análisis estadístico: Densidad consolidada.

Tabla 36. Coeficiente de determinación para el modelo de Densidad Consolidada

Full Model Results

Model	SE	R-Squared	Adj. R-Squared
Linear	0.00986188	98.01	97.44
Quadratic	0.00548161	99.65	99.21
Special Cubic	0.00500122	99.78	99.34

Tabla 37. Análisis de Varianza para Densidad Consolidada

ANOVA for Den_cons

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Linear Model	0.0334698	2	0.0167349	172.07	0.0000
Total error	0.000680797	7	0.0000972567		
Total (corr.)	0.0341506	9			

R-squared = 98.0065 percent
R-squared (adjusted for d.f.) = 97.4369 percent
Standard Error of Est. = 0.00986188
Mean absolute error = 0.00725
Durbin-Watson statistic = 1.46483
Lag 1 residual autocorrelation = 0.136555

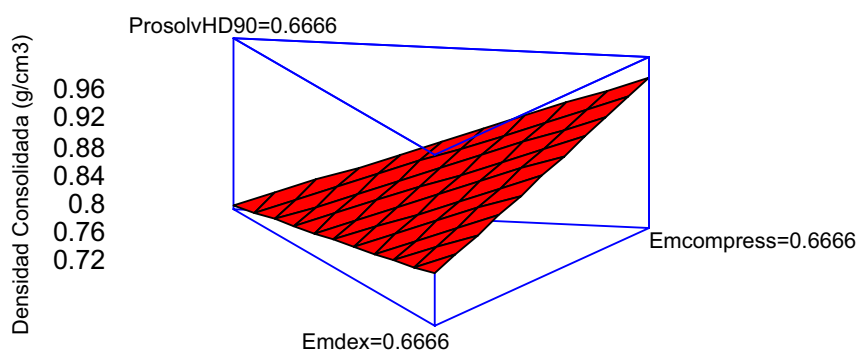


Figura 46. Gráfico de superficie de respuesta para Densidad Consolidada

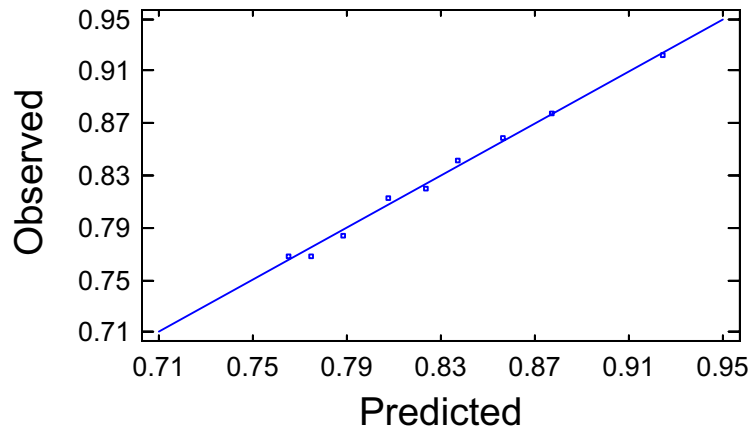


Figura 47. Gráfico de residuales para Densidad Consolidada

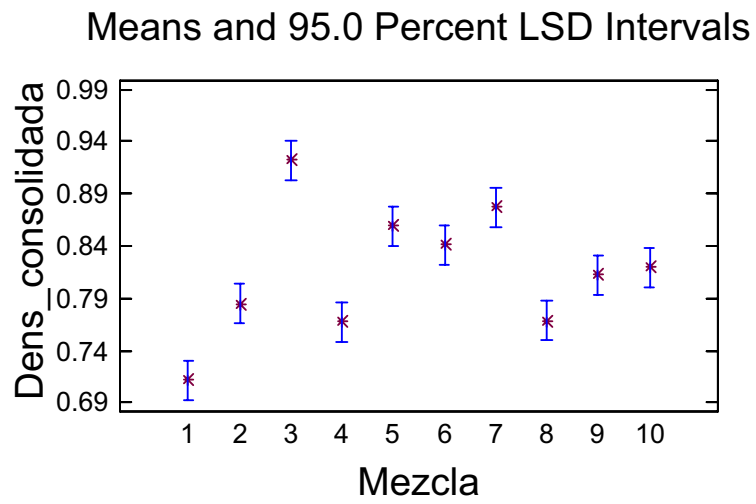


Figura 48. Gráfico de medias para Densidad Consolidada

Anexo 4.3. Análisis estadístico: Angulo de Reposo.

Tabla 38. Coeficiente de determinación para el modelo de Angulo de Reposo

Full Model Results

Model	SE	R-Squared	Adj. R-Squared
Linear	2.07558	91.67	89.29
Quadratic	1.88913	96.06	91.13
Special Cubic	1.45606	98.24	94.73

Tabla 39. Análisis de Varianza para Angulo de Reposo

ANOVA for Ang_Reposo

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Linear Model	331.889	2	165.944	38.52	0.0002
Total error	30.1562	7	4.30803		
Total (corr.)	362.045	9			

R-squared = 91.6706 percent
R-squared (adjusted for d.f.) = 89.2908 percent
Standard Error of Est. = 2.07558
Mean absolute error = 1.511
Durbin-Watson statistic = 1.76323
Lag 1 residual autocorrelation = 0.0247376

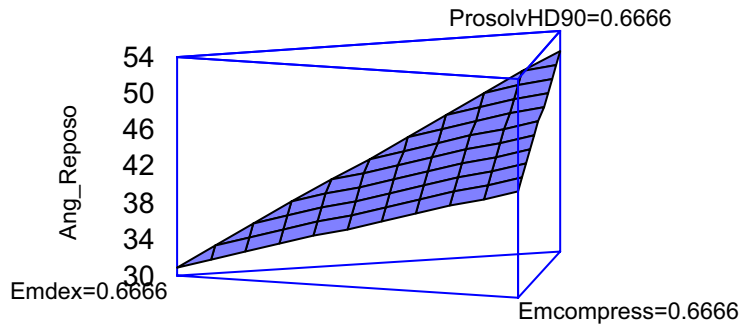


Figura 49. Gráfico de superficie de respuesta para Angulo de Reposo

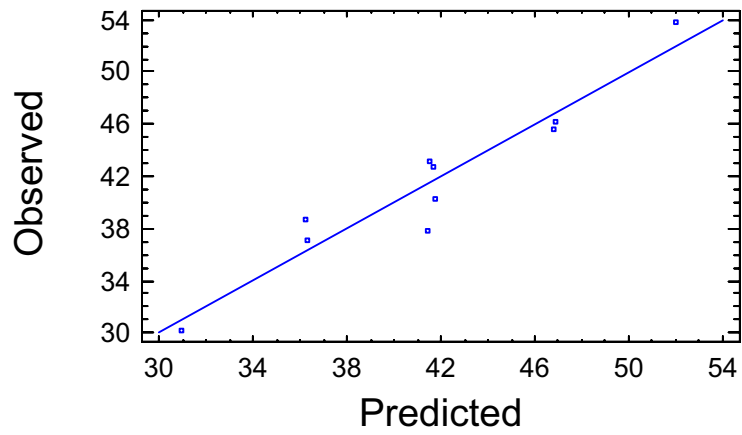


Figura 50 Gráfico de residuales para Angulo de Reposo

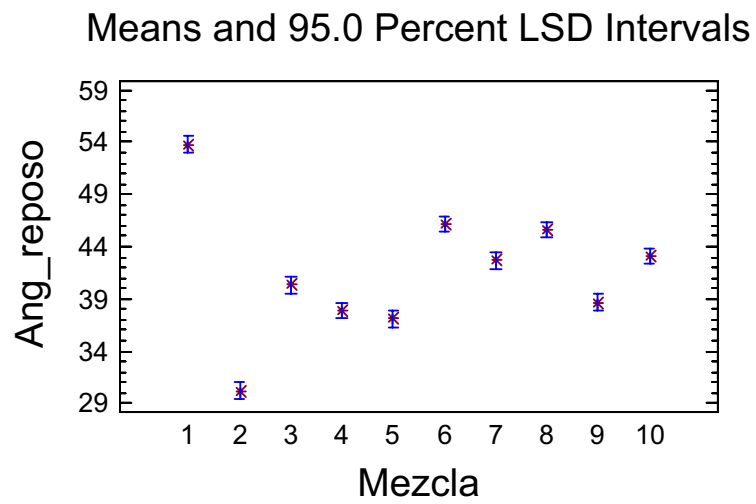


Figura 51. Gráfico de medias para Angulo de Reposo

Anexo 4.4. Análisis estadístico: Velocidad de Flujo.

Tabla 40. Coeficiente de determinación para el modelo de Velocidad de Flujo

Full Model Results			
Model	SE	R-Squared	Adj. R-Squared
Linear	0.30374	96.45	95.44
Quadratic	0.213152	99.00	97.76
Special Cubic	0.224901	99.17	97.50

Tabla 41. Análisis de Varianza para Velocidad de Flujo

ANOVA for Vel_Flujo					
Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Linear Model	17.5694	2	8.7847	95.22	0.0000
Total error	0.645807	7	0.0922582		
Total (corr.)	18.2152	9			

R-squared = 96.4546 percent
R-squared (adjusted for d.f.) = 95.4416 percent
Standard Error of Est. = 0.30374
Mean absolute error = 0.216738
Durbin-Watson statistic = 1.04459
Lag 1 residual autocorrelation = 0.447896

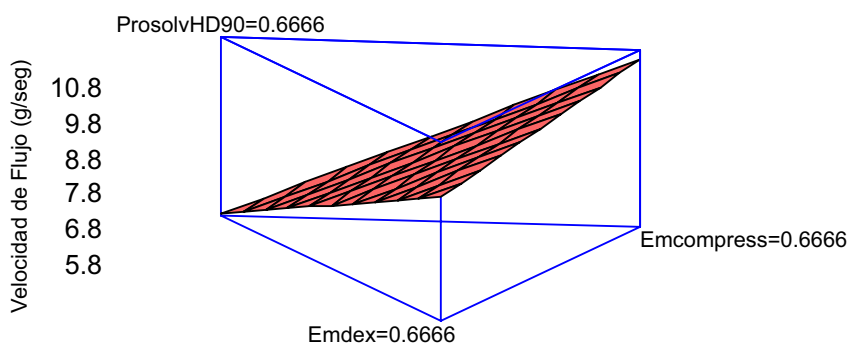


Figura 52. Gráfico de superficie de respuesta para Velocidad de Flujo

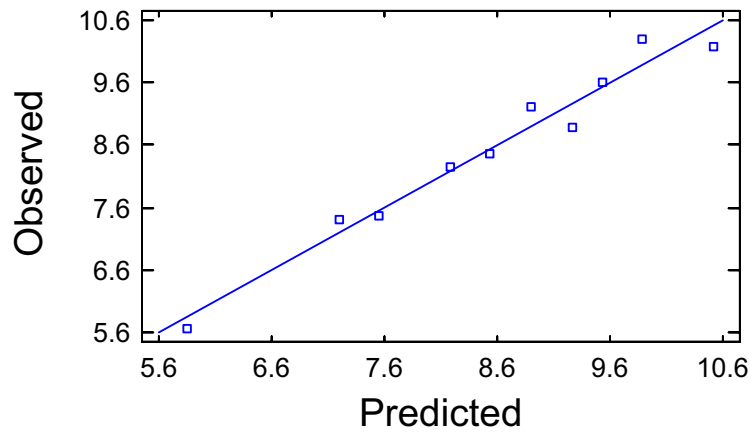


Figura 53. Gráfico de residuales para Velocidad de Flujo

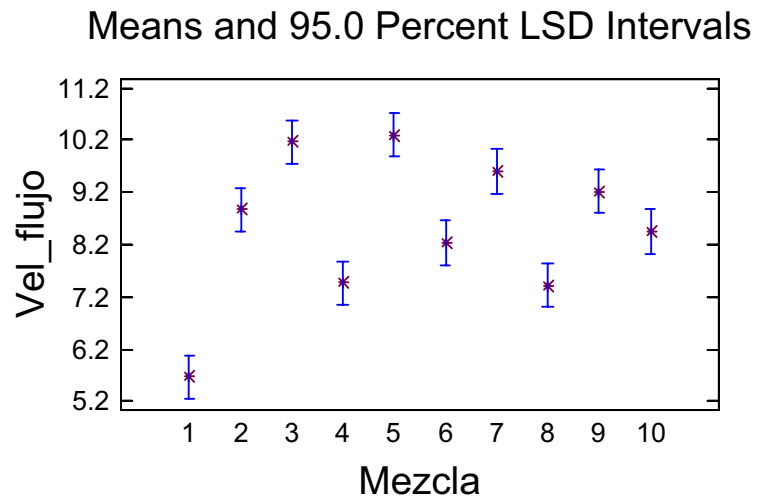


Figura 54. Gráfico de medias para Velocidad de Flujo

Anexo 4.5. Análisis estadístico: Espesor.

Tabla 42. Coeficiente de determinación para el modelo de Espesor

Full Model Results

Model	SE	R-Squared	Adj. R-Squared
Linear	0.0404243	98.34	97.87
Quadratic	0.0258272	99.61	99.13
Special Cubic	0.0293756	99.62	98.87

Tabla 43. Análisis de Varianza para Espesor

ANOVA for Espesor

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Linear Model	0.678011	2	0.339006	207.45	0.0000
Total error	0.0114389	7	0.00163413		
Total (corr.)	0.68945	9			

R-squared = 98.3409 percent
R-squared (adjusted for d.f.) = 97.8668 percent
Standard Error of Est. = 0.0404243
Mean absolute error = 0.03
Durbin-Watson statistic = 1.16939
Lag 1 residual autocorrelation = 0.325482

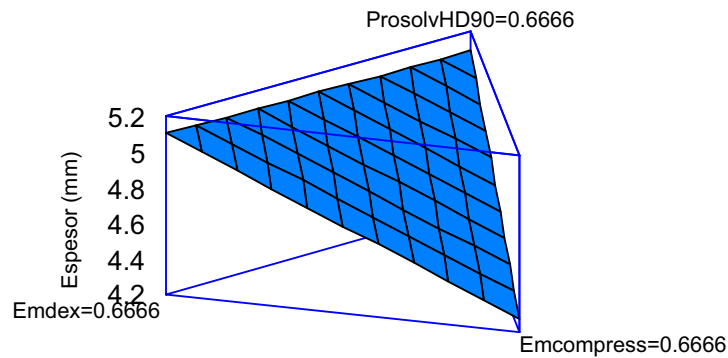


Figura 55. Gráfico de superficie de respuesta para Espesor

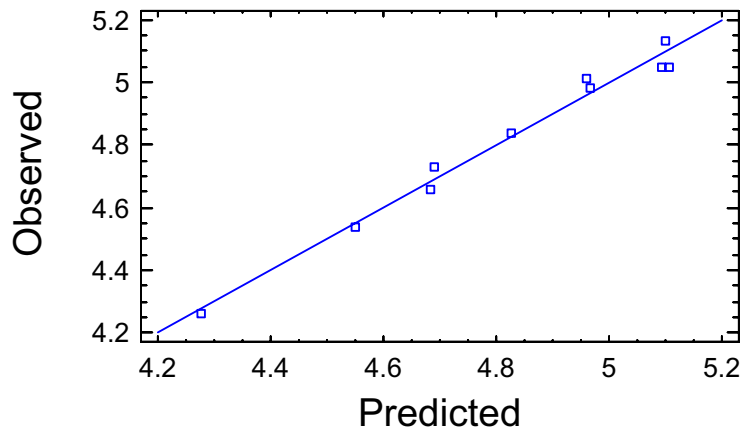


Figura 56. Gráfico de residuales para Espesor

Anexo 4.6. Análisis estadístico: Resistencia a la ruptura.

Tabla 44. Coeficiente de determinación para el modelo de Resistencia a la ruptura

Full Model Results

Model	SE	R-Squared	Adj. R-Squared
Linear	2.75926	88.32	84.99
Quadratic	1.17792	98.78	97.26
Special Cubic	1.27752	98.93	96.78

Tabla 45. Análisis de Varianza para Resistencia a la ruptura

ANOVA for Dureza

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Quadratic Model	437.721	3	145.907	46.85	0.0001
Total error	18.6878	6	3.11463		
Total (corr.)	456.409	9			

R-squared = 95.9055 percent
R-squared (adjusted for d.f.) = 93.8582 percent
Standard Error of Est. = 1.76483
Mean absolute error = 1.17559
Durbin-Watson statistic = 1.00829
Lag 1 residual autocorrelation = 0.449706

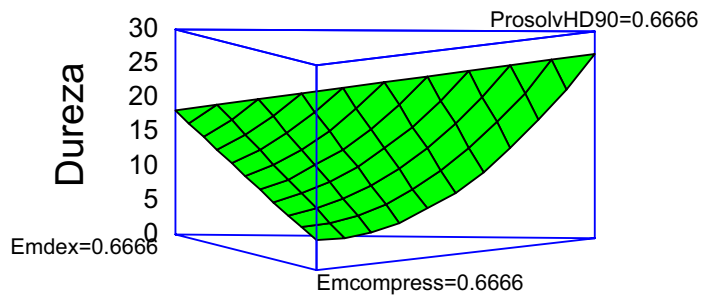


Figura 57. Gráfico de superficie de respuesta para Resistencia a la ruptura

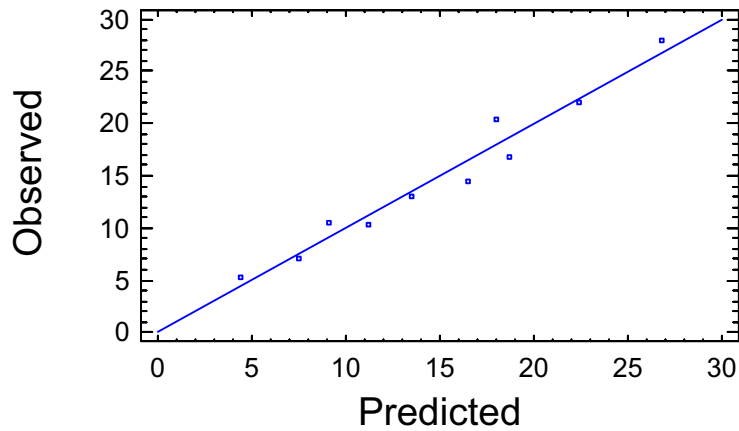


Figura 58. Gráfico de residuales para Resistencia a la ruptura

Anexo 4.7. Análisis estadístico: Friabilidad.

Tabla 46. Coeficiente de determinación para el modelo de Friabilidad.

Full Model Results

Model	SE	R-Squared	Adj. R-Squared
Linear	1.52422	58.65	46.84
Quadratic	0.449002	97.95	95.39
Special Cubic	0.386817	98.86	96.58

Tabla 47. Análisis de Varianza para Friabilidad

ANOVA for Friabilidad

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Quadratic Model	38.5214	4	9.63036	59.46	0.0002
Total error	0.809879	5	0.161976		
Total (corr.)	39.3313	9			

R-squared = 97.9409 percent
R-squared (adjusted for d.f.) = 96.2936 percent
Standard Error of Est. = 0.402462
Mean absolute error = 0.242095
Durbin-Watson statistic = 1.77284
Lag 1 residual autocorrelation = 0.0292399

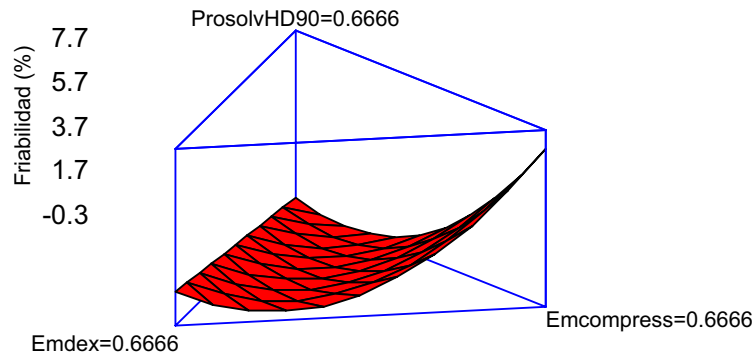


Figura 59. Gráfico de superficie de respuesta para Friabilidad

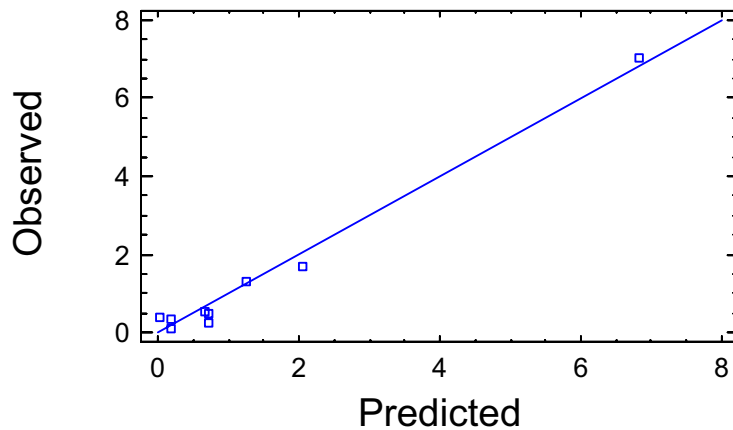


Figura 60. Gráfico de residuales para Friabilidad

Anexo 4.8. Análisis estadístico: Tiempo de desintegración.

Tabla 48. Coeficiente de determinación para el modelo de Tiempo de desintegración.

Full Model Results

Model	SE	R-Squared	Adj. R-Squared
Linear	59.4174	75.34	68.30
Quadratic	29.6917	96.48	92.08
Special Cubic	13.5388	99.45	98.35

Tabla 49. Análisis de Varianza para Tiempo de desintegración

ANOVA for T_desint

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Quadratic Model	94668.9	3	31556.3	34.06	0.0004
Total error	5559.15	6	926.526		
Total (corr.)	100228.0	9			

R-squared = 94.4535 percent
 R-squared (adjusted for d.f.) = 91.6802 percent
 Standard Error of Est. = 30.4389
 Mean absolute error = 20.6935
 Durbin-Watson statistic = 0.869116
 Lag 1 residual autocorrelation = 0.497484

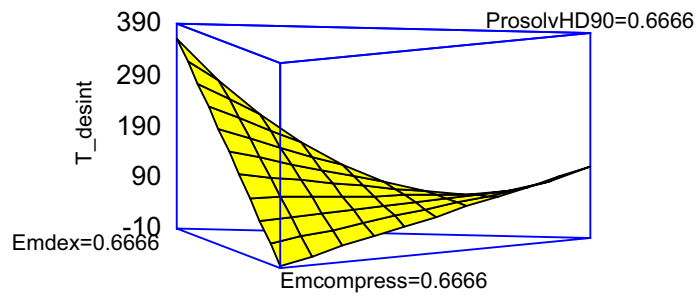


Figura 61. Gráfico de superficie de respuesta para Tiempo de desintegración

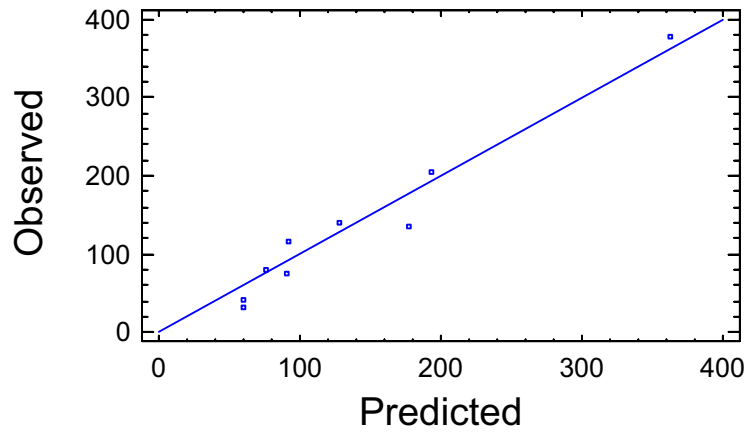


Figura 62. Gráfico de residuales para Tiempo de desintegración

Anexo 4.9. Análisis estadístico: Disolución.

Tabla 50. Curva de calibración de Acetaminofén.

Sistema	Absorbancia	Concentración (mcg/mL)
1	0.39613	52.54950
1	0.39627	52.54950
1	0.39703	52.54950
2	0.69130	100.14150
2	0.69155	100.14150
2	0.69100	100.14150
3	0.99301	150.70800
3	0.99390	150.70800
3	0.99412	150.70800
4	1.33730	200.28300
4	1.33730	200.28300
4	1.33730	200.28300
5	1.63110	249.85800
5	1.63130	249.85800
5	1.63160	249.85800
6	1.91520	295.46700
6	1.91630	295.46700
6	1.91700	295.46700
7	2.24250	349.99950
7	2.24410	349.99950
7	2.24480	349.99950

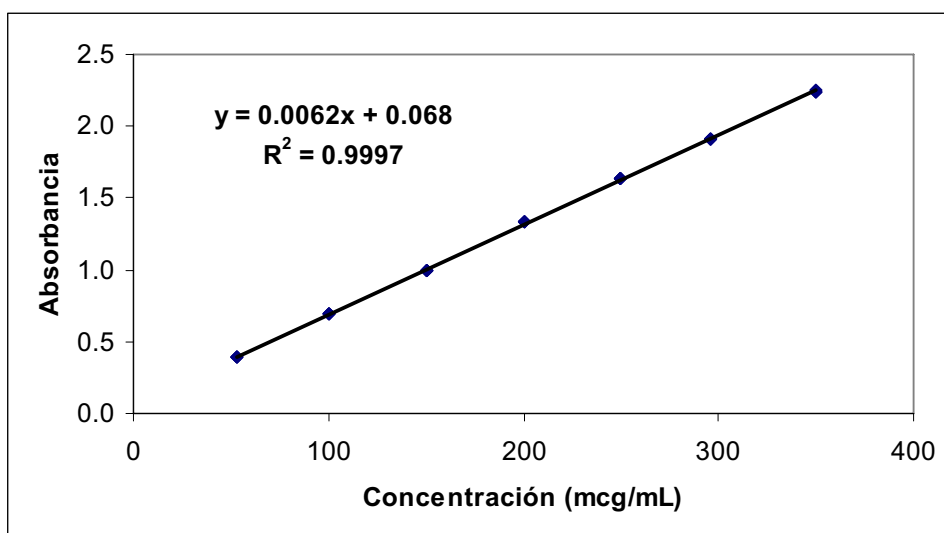


Figura 63. Coeficiente de determinación de la Curva de calibración de Acetaminofén.

Tabla 51. Prueba de linealidad para la curva de calibración.

Analysis of Variance for Absorbancia

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
Model	7.97965	1	7.97965	71654.34	0.0000
Residual	0.0021159	19	0.000111363		
Total (Corr.)	7.98177	20			

R-Squared = 99.9735 percent
 R-Squared (adjusted for d.f.) = 99.9721 percent
 Standard Error of Est. = 0.0105529
 Mean absolute error = 0.00753064
 Durbin-Watson statistic = 0.854346 (P=0.0007)

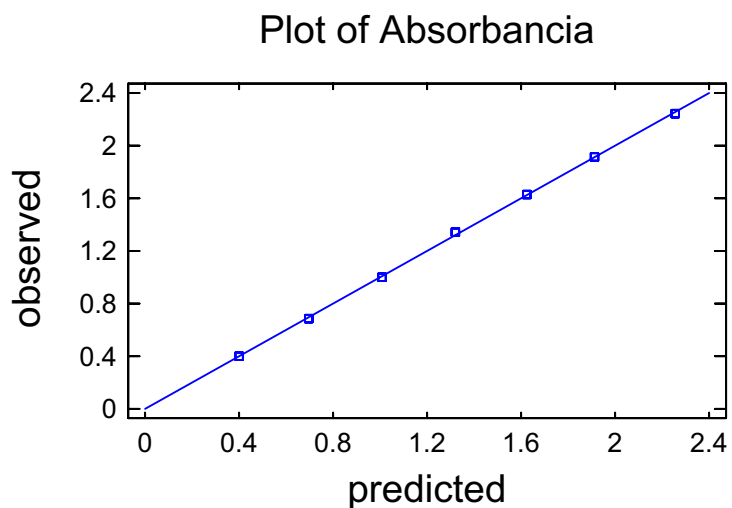


Figura 64. Gráfico de predicción de la curva de calibración.

Tabla 52. Concentración promedio de Acetaminofén a cada tiempo de muestreo.

Tiempo (min)	Concentración (mcg/mL)				
	M1	M2	M3	M4	M5
3	33.45524	22.01768	15.64557	44.45077	10.55596
6	44.72719	50.95653	30.69181	63.47788	25.72996
9	62.37397	62.84007	37.63092	78.45426	37.02242
12	68.64008	71.77967	45.6637	87.54618	43.57204
15	72.36958	81.58518	54.29428	88.92607	50.02903
20	85.25553	82.21187	61.01803	94.08531	61.457
25	93.33318	83.1672	70.14219	93.48736	61.04971
30	89.25224	86.50704	72.33413	93.84	62.3849
35	86.52652	86.00262	70.18817	96.46945	63.46208
40	93.43271	86.01026	70.96225	97.45837	64.18939
45	90.93668	86.62932	79.30773	94.16197	64.78043

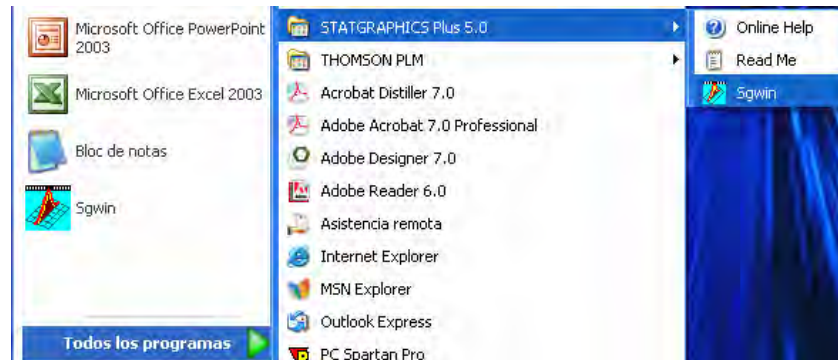
Tiempo (min)	Concentración (mcg/mL)				
	M6	M7	M8	M9	M10
3	32.97009	32.67995	31.01243	21.22851	23.89029
6	47.29843	69.78457	44.36623	43.3787	45.16554
9	62.7491	87.26922	52.83508	62.61165	57.95329
12	69.95783	93.7915	58.18553	68.08482	62.69923
15	72.42527	97.1566	62.32108	77.0087	66.71744
20	76.85774	99.62074	65.07556	82.92771	72.57993
25	79.97661	100.4447	66.2689	84.84947	73.45597
30	83.0417	101.6537	67.42917	86.14858	75.2695
35	84.49358	101.4072	69.86049	88.43931	75.20803
40	84.39372	101.9232	72.78577	89.42325	74.84686
45	84.87768	102.7471	74.20917	90.33032	75.79205

ANEXO 5. Generación del diseño experimental.

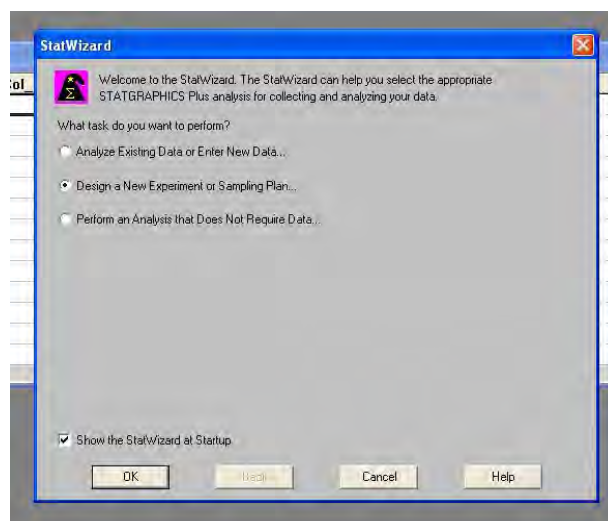
El diseño experimental de mezclas se genero utilizando el software estadístico Statgraphics Plus Versión 5.0, de la siguiente manera:

1. Se ingreso al programa mediante la siguiente ruta:

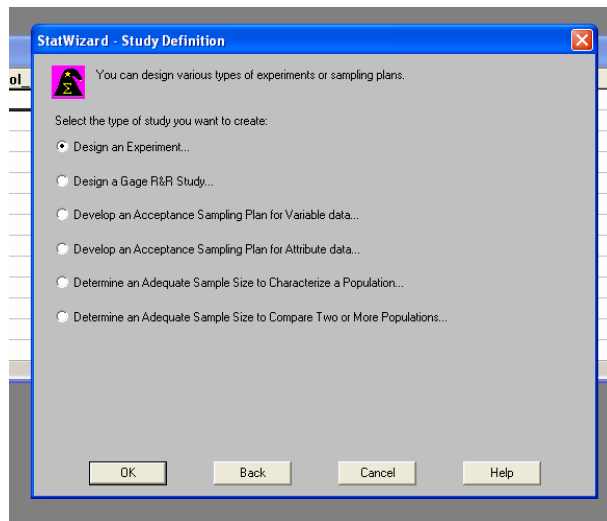
Menú Inicio/Programas/STATGRAPHICS Plus 5.0/Sgwin.



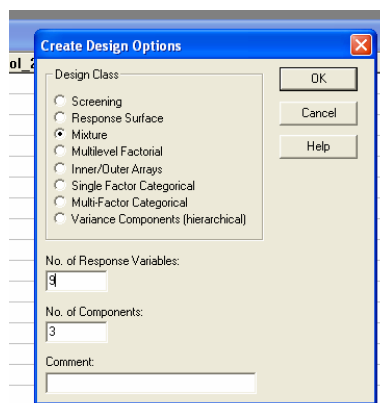
2. Apareció un cuadro de dialogo del asistente (Statwizard) en el que se solicito la tarea a realizar. Se selecciono: *Design a New Experiment or Sampling Plan...*, y se dio click en el botón *OK*



3. Apareció el cuadro de dialogo de *Definición del estudio*, en el cual se selecciono la opción *Design an Experiment...* y se dio click en el botón *OK*.

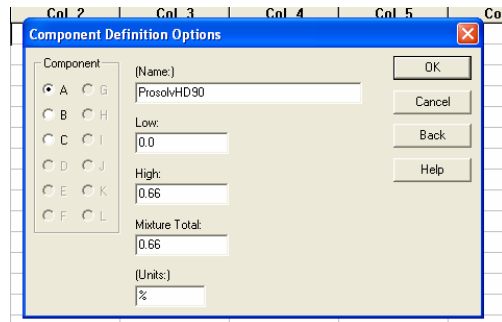


4. La siguiente ventana que apareció es la de Opciones para Crear el Diseño, en el cual se eligió el diseño **Mixture**.
5. Se establecieron **10** variables de respuesta (Ángulo de reposo, Velocidad de flujo, Densidad aparente, Densidad consolidada, Peso, Espesor, Dureza, Friabilidad, Desintegración y Disolución).
6. Se establecieron **3** componentes (Prosolv HD 90, Emdex y Emcompress). Posteriormente se dio click en el botón **OK**.



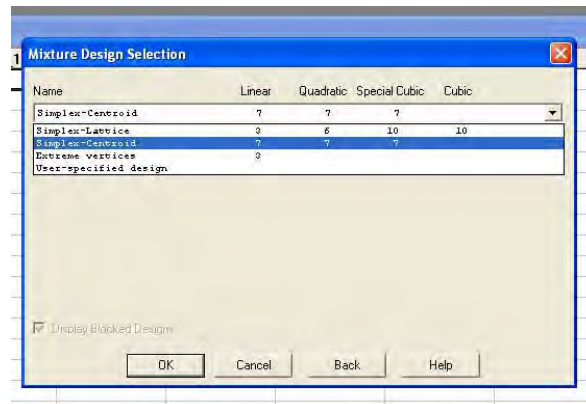
7. Apareció el cuadro de dialogo de *Definición del Componente*, en el cual se definieron los factores y las variables de respuesta. Por ejemplo, para el componente A, se indico lo siguiente: Nombre (*ProsolvHD90*), Nivel bajo (*0.0*), Nivel alto (*0.66*), Total de la mezcla (*0.66*), y en las unidades

se indicó porcentaje. Se realizó lo mismo para los otros dos componentes B (Emdex) y C (Emcompress). Se dio click en el botón *OK*.

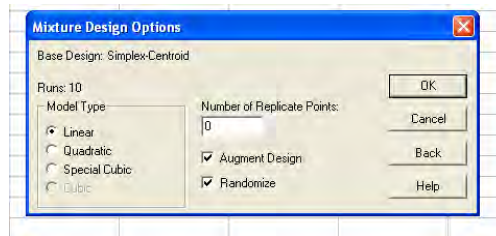


8. Posteriormente apareció el cuadro de Definición de la respuesta, en el cual se definieron cada una de las respuestas así como sus unidades. Por ejemplo, para la respuesta 1, se indicó lo siguiente: Nombre: (*Angulo de Reposo*), Unidades (*Grados*). Y así posteriormente para cada una de las variables de respuesta. Se dio click en el botón *OK*.

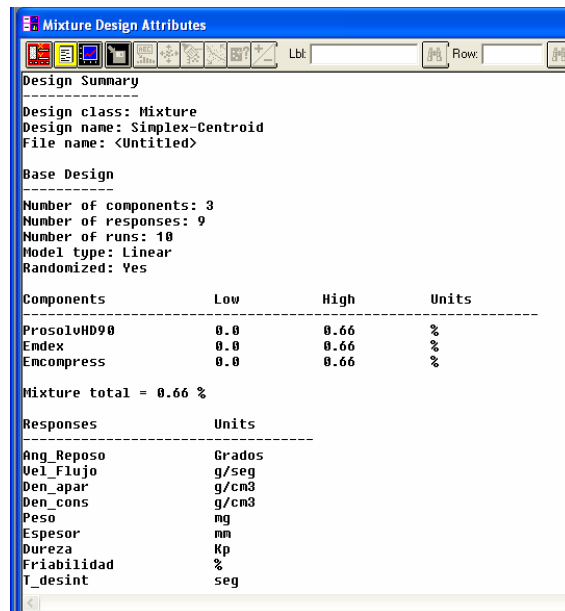
9. Apareció el cuadro de *Selección del Diseño de Mezclas*, en el que se selecciono el diseño *Simplex-Centroide*. Se dio click en el botón *OK*.



10. Apareció el cuadro de *Opciones del Diseño de Mezclas* en el cual se eligió lo siguiente: Tipo de modelo (*Lineal*), Se considero el *diseño aumentado* y *aleatorizado* y no se consideraron *replicas*. Se dio click en el botón *OK*.



11. Apareció una ventana de *Atributos del Diseño*, donde se mostró un resumen del diseño creado.



12. Para guardar el diseño generado se selecciono: File/Save As/Save Design File As., eligiendo la ubicación y el nombre del archivo.

REFERENCIAS

12. REFERENCIAS

1. Abdullah E.C., Geldart, D. "The use of bulk density measurements of flowability indicators". Powder Technology. Vol. 102 (1999).
2. Álvarez, G. Tesis de licenciatura: "Desarrollo y validación de procesos farmacéuticos: Caracterización física y funcional de la celulosa microcristalina silicificada en compresión directa." Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM (2003).
3. Álvarez, M. Tesis de Licenciatura: "Caracterización reológica y funcional de excipientes para compresión directa", Facultad de estudios Superiores Cuautitlán, UNAM (2003)
4. Amador, E. Tesis de licenciatura: Caracterización física y mecánica de lactosa para compresión directa." Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM (1995).
5. Bagda, M. "Tablet compression: Machine Theory, Desing and Process Troubleshooting" En Swarbrick James and Boylan C. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Marcel Dekker. 2a edición. Vol. 3. USA (2002).
6. Bolhius, G., Chowman, Z. "Material for direct compactation". En Goran Alderborn y Christer Nyström. Pharmaceutical Powder Compaction Technology. Vol 71. Marcel Dekker. USA (1996).
7. Carrasco, E. Tesis de Licenciatura: "Optimización de una formulación con tres diluentes-aglutinantes (Prosolv HD90®, Emdex® y Emcompress®) para compresión directa aplicando un diseño simplex centroide", Facultad de estudios Superiores Cuautitlán, UNAM (2005)
8. Duineveld C.A., Smilde A.K. and Doornbos, D.A. "Designs for mixture and process variables applied in tablet formulations". Analytica Chemical Acta. Vol 277 (1993)
9. Fachaux, M., Conflant, P. "Pure Paracetamol for direct compression part 1 development of sintered-like crystals of Paracetamol". Powder Technology. Vol. 82 (1995).
10. Helm de México. Certificado de Análisis: Acetaminofén DC90.
11. Hernández, M.E. "Compresión Directa". Informacéutico. Vol 9. Núm 4. Septiembre (2002)
12. Kibbe, A. Hanbook of Pharmaceutical Excipients. Pharmaceutical Press. 3a edición. USA (2004).
13. Magaña, B. Tesis de licenciatura: "Sistema computacional multimedia: "Elaboración de comprimidos farmacéuticos". Facultad de estudios Superiores Cuautitlán, UNAM (2001)
14. Mendoza, S. Tesis de licenciatura: "Manual básico para la caracterización de sólidos farmacéuticos". Facultad de estudios Superiores Cuautitlán, UNAM (2000)
15. Montero, V. "Tecnología Farmacéutica: Texto para el Ingeniero Farmacéutico". 4a edición. España (1971)
16. Montgomery, D. "Diseño y análisis de experimentos". Limusa-Wiley. 2ª edición. México (2002)
17. Nachaegari, S. "Excipientes coprocesados para formas farmacéuticas sólidas". Pharmaceutical Technology. Vol 2. Núm 1. Marzo-Abril (2004)

18. Queb, R. Tesis de licenciatura: "Desarrollo y optimización de una formulación en lecho fluido de un analgésico antipirético en tabletas". Facultad de estudios Superiores Cuautitlán, UNAM (1995)
19. Rouge, S., Wilson, D. "Tapping characterization of high shear mixer agglomerates made with ultralight viscosity binders". Powder Technology. Vol 132. (2003)
20. Schüssele, A., Bauer, A. "Note on the measurement of flowability according to the European Pharmacopoeia". International Journal of Pharmaceutics. Vol 257 (2003)
21. Schwartz, J., O'Connor, R. "optimization techniques in pharmaceutical formulation and processing". En Banker Gilbert S. Modern Pharmaceutics. Marcel Dekker. 3a edición. USA (1996)
22. Shangrawn, R. Wallace, J. Browsers, F. "Morphology and functionality in tablet excipients for direct compression: Part 1". Pharmaceutical Technology. Vol 5. Núm 9. Septiembre (1981)
23. Ventura, M. Tesis de licenciatura: "Diseños experimentales, un herramienta estadística para la investigación en farmacia". Facultad de estudios Superiores Cuautitlán, UNAM (1996)
24. Vila J., "Tecnología Farmacéutica: Formas Farmacéuticas". Vol 2. Síntesis. España (2001)
25. Welles, J. "Pharmaceutical preformulation. Ellis Horwood Limited. England (1988)
26. Zellhofer, M. Augsburger, L. "Tablet formulation". En Swarbrick James and Boylan C. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Marcel Dekker. 2a edición. Vol. 3. USA (2002).
27. Zteinberg, Marshall. "Excipients-Safety Testing". Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Marcel Dekker. 2a edición. Vol. 3. USA (2002).
28. ICH Topic Q 8 Pharmaceutical Development. European Medicines Agency. May 2006. EMEA/CHMP/167068/2004 – ICH.