



**Casa abierta al tiempo**  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

DISEÑO Y EVALUACIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS

**“INGENIERÍA DE PARTÍCULAS FARMACÉUTICAS POR LECHO FLUÍDO,  
COPROCESADOS DE CELULOSA MICROCRISTALINA CON AZÚCARES DE USO  
FARMACÉUTICO”**

IDÓNEA COMUNICACIÓN DE RESULTADOS  
PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

PRESENTA

Q.F.I. ANA VANESSA VÉLEZ GODÍNEZ

MATRÍCULA: 2152800347

COMITÉ TUTORIAL

CO-TUTORA: DRA. LUZ MARÍA MELGOZA CONTRERAS

CO-TUTOR: DR. EFRÉN HERNÁNDEZ BALTAZAR

ASESOR: M. EN C. ENRIQUE AMADOR GONZÁLEZ

JULIO 2017

**INGENIERÍA DE PARTÍCULAS FARMACÉUTICAS POR LECHO FLUÍDO,  
COPROCESADOS DE CELULOSA MICROCRISTALINA CON AZÚCARES DE  
USO FARMACÉUTICO**

**Vo. Bo. Del Comité tutorial**

**Co-tutora**

---

**Dra. Luz María Melgoza Contreras**

**Co-tutor**

---

**Dr. Efrén Hernández Baltazar**

**Asesor**

---

**M. en C. Enrique Amador González**

**INGENIERÍA DE PARTÍCULAS FARMACÉUTICAS POR LECHO FLUÍDO,  
COPROCESADOS DE CELULOSA MICROCRISTALINA CON AZÚCARES DE  
USO FARMACÉUTICO**

**JURADO**

**Presidente**

---

**Dra. Elizabeth Piñón Segundo**

**Vocal**

---

**M. en C. Oswaldo Castañeda Hernández**

**Secretario**

---

**Dra. Luz María Melgoza Contreras**

## RESUMEN

Las formas farmacéuticas sólidas han sido ampliamente usadas en la población, debido a la fácil administración, facilidad de manufactura y por tanto un bajo costo de producción. Las tabletas se pueden fabricar por procesos diversos como granulación vía húmeda, granulación vía seca y compresión directa, teniendo esta última una ventaja con respecto a la disminución de tiempo en el proceso y reducción de costos, al requerir menos operaciones unitarias. Sin embargo, dicho procedimiento es altamente influenciado por las características del excipiente y fármaco a utilizar, tales como fluidez, compresibilidad y potencial de disolución, por tal motivo se ha recurrido al uso de nuevos excipientes que prometen disminuir estas limitantes.

Estos nuevos excipientes se pueden obtener por diferentes métodos; en la presente investigación, se coprocesaron dos materiales bajo la hipótesis; que la adición de azúcares proveen una mejora en la funcionalidad; incrementando la fluidez y poder de disolución de la Celulosa Microcristalina (MCC, por sus siglas en inglés). Obteniendo, que los coprocesados que contenían GalenIQ® 800, presentaran mejoras en las propiedades reológicas (fluidez y compresibilidad), en comparación con sus materias primas iniciales, pudiéndose utilizar en la fabricación de tabletas con Acetaminofén, fármaco caracterizado con baja fluidez y compresibilidad; al realizar los controles en proceso y de calidad correspondientes a dichas tabletas, se obtuvieron resultados dentro de especificación farmacopéica.

Por lo que se puede concluir que el coprocesamiento de MCC y GalenIQ® 800, en una proporción 70/30, proporciona un excipiente idóneo para su uso en compresión directa.

### **Agradecimientos institucionales**

Se extiende un profundo agradecimiento al CONACyT por el apoyo brindado a la becaria, para la realización de estos estudios de posgrado, bajo la asignación del CVU 688581.

Al departamento de Tecnología Farmacéutica de la Universidad Nacional Autónoma de México, por el préstamo de sus equipos y donación de materia prima.

## **Agradecimientos personales**

Quiero dedicar este trabajo a mi mamá y hermana, sin su constante apoyo jamás lograría llegar a cada meta que ha iniciado como un proyecto, por su cariño, motivación, paciencia y confianza. Gracias.

A mis amigos: Jesús Juárez, de no haberme motivado a dar un paso más, esto no hubiese sido posible y Alfonso por hacer de mi estancia en el posgrado, un ambiente inigualable.

## ÍNDICE

1. Introducción	1
2. Antecedentes	3
3. Marco Teórico	4
3.1. Sólidos orales: Tabletas	4
3.2. Métodos para la fabricación de tabletas	4
3.2.1. Granulación vía húmeda y granulación vía seca	4
3.2.2. Compresión directa	5
3.2.2.1. Ventajas de la compresión directa	5
3.2.2.2. Limitaciones de la compresión directa	6
3.2.2.3. Requerimientos de excipientes para compresión directa	6
4. Excipientes utilizados en compresión directa	7
4.1. Celulosa Microcristalina	8
4.2. Isomalt	9
4.3. Sorbitol	10
5. Métodos de obtención para nuevos excipientes	11
6. Excipientes coprocesados	12
6.1. Características de un coprocesado	13
6.2. Ventajas de un excipiente coprocesado	14
7. Caracterización reológica	14
8. Compresibilidad de polvos	14
8.1. Modelo de Heckel	15
9. Hipótesis	16
10. Objetivo general	16
11. Objetivos particulares	16
12. Materiales y métodos	17
12.1. Materiales	17
12.2. Equipos	18
12.3. Caracterización de la materia prima	18
12.4. Obtención de los excipientes coprocesados	19
12.5. Caracterización reológica	20

12.6. Compresibilidad de los coprocesados y materias primas, con el modelo de Heckel.	23
12.7. Caracterización reológica de las mezclas físicas	25
12.8. Formulación de los comprimidos	25
12.9. Control de calidad de los comprimidos	27
13. Resultados y discusión	29
13.1. Distribución de tamaño de partícula	28
13.1.1. Avicel® PH101	29
13.1.2. GalenIQ® 800	29
13.1.3. Sorbitol	30
13.2 Caracterización reológica de las materias primas y coprocesados	41
13.3 Compresibilidad de los coprocesados	48
13.4 Elección del coprocesado	60
13.5 Elaboración de tabletas de Acetaminofén vía compresión directa	64
13.5.1 Evaluación de tabletas	66
14. Conclusiones	69
15. Perspectivas	70
16. Referencias	71



## 1. Introducción

En el sector farmacéutico continuamente se pretende realizar una reducción de costos, derivado de una constante inclusión en el mercado de medicamentos genéricos, que eleva el nivel de competencia, conllevando así a la búsqueda de nuevas alternativas, entre estos, el realizar formulaciones que permitan alcanzar dicho objetivo sin dejar de lado la calidad del producto.

Por lo que, en lo referente a la producción de sólidos orales, se busca el tener excipientes que permitan elaborar los comprimidos por compresión directa, pues este tipo de fabricación ofrece diversas ventajas frente al proceso de granulación vía húmeda o granulación vía seca, entre ellas la disminución de costos.

Sin embargo, se debe mencionar que no todos los procesos son realizados vía compresión directa, en gran medida porque dicho proceso depende en mayor parte a los excipientes utilizados que deben proporcionar robustez al proceso en dónde se pueda tener un buen flujo del polvo, baja sensibilidad a los lubricantes y a la humedad, así como un buen desempeño en tableteadoras de alta velocidad; y en el mercado no se encuentra con una alta gama de ellos, pues se estima que menos del 20% de los excipientes pueden ser compresibles de forma directa y en la mayoría de las formulaciones (70-80%) contienen una mayor cantidad de excipientes en relación al principio activo (Marwaha *et al.*, 2010).

Por ello, al paso del tiempo se ha trabajado en el desarrollo de nuevos excipientes que cubran las necesidades de diversos procesos, entre estas alternativas se encuentra: el desarrollo de nuevas moléculas, grados de mayor pureza de los excipientes ya existentes o la combinación de los que se encuentran en el mercado, siendo esta última opción una de las más rentables, pues en las anteriores se recurre al uso de una mayor cantidad de recursos y por lo tanto hace que el costo comercial sea muy elevado en comparación con los que se encuentran en uso, por otro lado en el desarrollo de nueva moléculas también se enfrenta a mayores problemas en cuanto a regulación.

Por lo que el desarrollo de coprocesados se ha convertido en un nicho de oportunidades para la investigación en cuanto a nuevos materiales (Chowdary y Ramya, 2013); siendo el objetivo del presente trabajo; el desarrollar un coprocesado

a base de Celulosa Microcristalina y un azúcar de uso farmacéutico, que mejore las características de las materias primas, en cuanto a fluidez, compresibilidad, mejor potencial de dilución, sensibilidad a los lubricantes y a la humedad (Marwaha *et al.*, 2010).

Para el desarrollo del presente trabajo se realizaron diferentes propuestas de combinaciones entre las materias primas, aglutinándose con dos materiales diferentes. En la elección de dichos aglutinantes, se tomaron en cuenta investigaciones elaboradas en el mismo equipo de trabajo y lo reportado en la bibliografía (Carlin B., 2008), posteriormente se procedió a realizar pruebas en una prensa hidráulica, utilizando un fármaco tipo, que presenta características de mala fluidez y poca compresibilidad, con el objetivo de observar las características de las tabletas obtenidas para determinar la formulación más idónea y probar su desempeño en una tableteadora de alta velocidad, pues es en dónde el verdadero reto comienza, dado que se disminuye en gran medida el tiempo de permanencia del polvo en la matriz para su compresión y expulsión de la tableta, poniéndose de manifiesto tanto el desempeño del polvo, en cuanto a la velocidad de flujo, observado a través de la variación de peso y la compresibilidad, reflejada en la resistencia a la fractura que presentan las tabletas. A los comprimidos obtenidos se les realizaron las pruebas de calidad establecidas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos en su 11<sup>a</sup> edición, buscando con ello en todo momento la objetividad y reproducibilidad de los métodos y resultados.

## 2. Antecedentes

La investigación y uso del proceso de compresión directa comenzó con algunos estudios a finales de 1950; para comienzos de los años 60's la introducción de la lactosa spray-dried y Avicel® fue un hecho que comenzó la apertura a la investigación y aplicación de este método como un proceso para la fabricación de sólidos orales (Gohel M., 2005).

Mientras que la elaboración y uso de excipientes coprocesados en la industria farmacéutica, se remonta a finales de los años ochenta, con la introducción de un coprocesado de Celulosa Microcristalina, observándose que éste presentaba mayores ventajas que la mezcla física de sus componentes individuales. (Marwaha *et al.*, 2010).

Actualmente para poder utilizar el proceso de compresión directa se ha continuado en la búsqueda de excipientes que cubran las necesidades del mismo, llegando así a los coprocesados que representan una buena opción, ya que se busca que éstos posean características reológicas que permitan un buen flujo del polvo, reduciendo así los problemas en cuanto a variación de peso, así como el uso de un menor número de excipientes para el proceso de formulación, pues se requiere que los coprocesados puedan presentar un mejor potencial de dilución, es decir, la habilidad que muestra un excipiente para conservar sus propiedades de compresibilidad, incluso cuando se diluye con algún otro excipiente poco compresible, además de presentar poca o nula sensibilidad a los lubricantes, problema de algunos excipientes vía compresión directa (Nachaegari y Bansal, 2004).

Una vez obtenido el coprocesado, se debe tener cuidado al seleccionar la fracción a utilizar, pues el controlar el tamaño de partícula del producto, nos permite mejorar las propiedades de flujo y evitar la segregación, un problema frecuente en mezclas de polvos para compresión directa (Nachaegari & Bansal, 2004).

### **3. Marco teórico**

#### **3.1 Sólidos orales: Tabletas**

Las tabletas o comprimidos representan el mayor porcentaje en cuanto a sólidos orales, son una de las formas de dosificación más comunes entre la población pues permiten una administración rápida y sencilla en un gran sector de la misma (Castillo & Villafuerte, 1995). Estas formas de dosificación unitaria son obtenidas a través de la compresión mecánica de granulados o mezclas de polvos que pueden ser excipientes o principios activos; las formas que presentan éstas, dependerá de diversos factores, entre ellos la cantidad a dosificar del fármaco (Vila Jato, 2001).

#### **3.2 Métodos para la fabricación de tabletas**

Las tabletas se pueden fabricar por procesos diversos, en general, por granulación vía húmeda, granulación vía seca y compresión directa.

##### **3.2.1 Granulación vía húmeda y granulación vía seca**

La granulación, se puede describir como cualquier proceso por el cuál, partículas pequeñas aumentan de tamaño, mediante la aglomeración de ellas, en donde las partículas originales pueden ser identificadas (Ennis & Litster, 1997), en la granulación farmacéutica, se busca que éstos puedan desintegrarse en un tiempo determinado, de forma tal que permitan la biodisponibilidad del fármaco.

Este proceso de granulación puede dividirse principalmente en dos tipos; la granulación vía húmeda, que utiliza una solución aglutinante adicionada o asperjada a una cama de polvo para la unión de las partículas primarias y la granulación vía seca que prescinde de ésta, ya que utiliza la aplicación de presión para favorecer la unión de las partículas, al disminuir la distancia entre ellas, beneficiando así las fuerzas de Van de Waals. En este proceso se comprime la mezcla de materiales mediante unos rodillos para la obtención de una especie de cinta o banda para después hacerla pasar por un molino que nos permitirá adquirir gránulos, la desventaja de este último paso es la generación de finos. Por otra parte la

granulación vía seca depende en gran medida de las características de los materiales a granular, como la superficie específica y la compresibilidad (Nyström *et al.*, 1993) sumado a la fuerza de compactación empleada, pues ésta podría ser aplicada en demasía o insuficiente para propiciar la unión de los materiales. (Parikh, D., 2005; Mangal *et al.*, 2016).

Es importante mencionar que en ambos tipos de granulación, uno de los excipientes que juega un papel primordial, es el aglutinante a utilizar, pues de éste depende que en el proceso de granulación no se obtenga una gran cantidad de finos, permitiendo así que no se vea afectada la capacidad de fluidez del producto. (Gamble *et al.*, 2010).

### **3.2.2 Compresión directa**

El proceso de compresión directa (DC, por sus siglas en inglés), es la aplicación de presión a una mezcla de excipientes sin un proceso de granulación o aglomeración previo, siendo éste el proceso de elección cuando se tiene un fármaco termolábil o sensible a la humedad. A pesar de presentar un número menor de operaciones unitarias en comparación con la granulación vía húmeda o seca, se debe considerar que el proceso presenta diversos requerimientos, entre los que se distingue el desempeño de los excipientes durante el proceso de compresión; pues este proceso depende en gran medida de las características de los materiales empleados (Davies P., 2009).

#### **3.2.2.1 Ventajas de la compresión directa**

Dado el menor número de operaciones unitarias involucradas en el proceso de compresión directa el costo del proceso se disminuye en gran medida, al utilizar menor cantidad de energía y disminución en tiempos de fabricación, ofrece mayores ventajas en cuanto a estabilidad del fármaco, pues no se tiene la presencia de procesos de secado o adición de soluciones que puedan afectar al principio activo.

Por otra parte, el uso de compresión directa puede aumentar la velocidad de disolución, pues al desintegrarse la tableta se libera el fármaco de manera inmediata, en comparación con aquellas tabletas que han sido elaboradas mediante granulación vía húmeda, que al desintegrarse la tableta se obtienen gránulos que contienen el fármaco y que a su vez, éstos tendrían que desintegrarse (Jivraj *et al.*, 2000).

### **3.2.2.2 Limitaciones de la compresión directa**

En el proceso de compresión directa se debe tener presente el tamaño de partícula de los componentes de la formulación, dado que una gran diferencia éstos, puede ocasionar problemas de segregación.

A pesar de las ya mencionadas ventajas del proceso de compresión directa, éste enfrenta diversos desafíos, debido a que la mezcla que contenga el excipiente y el fármaco debe de fluir libremente para asegurar una uniformidad de contenido y disminuir las variaciones de masa, añadido a lo anterior dicha mezcla debe ser compresible para poder proporcionar tabletas consistentes que no sean frágiles. Por lo que los fármacos que se han caracterizado como poco compresibles o que poseen problemas en cuanto a velocidad de flujo, no son una opción para comprimirlos mediante este proceso.

Por otra parte, el contenido del fármaco en formulaciones para compresión directa, se encuentra limitado a un 30% del total del peso de la tableta. Además, se debe tener cuidado en el proceso de mezclado, pues durante éste, pueden desarrollarse cargas estáticas que afecten al fármaco o a los excipientes ocasionando una aglomeración de partículas, produciendo así un mezclado ineficiente (Jivraj *et al.*, 2000).

### **3.2.2.3 Requerimientos de excipientes para compresión directa**

Como se ha mencionado el proceso de compresión directa depende en gran medida de las características de los excipientes, en lo que refiere principalmente a los diluentes, que son aquellos que se encontraran en mayor proporción en la formulación, por lo que se espera un gran desempeño por parte de éstos, entre los que destaca que deben de presentar un flujo libre, para el adecuado llenado de la matriz.

Los excipientes usados en compresión directa deben presentar características de alta compresibilidad y compactabilidad, para poder fabricar tabletas de durezas considerables con bajas fuerzas de compactación, lo que disminuye el desgaste en las tableteadoras y aumenta la posibilidad de comprimir a altas velocidades, al disminuir el tiempo de permanencia de los materiales en la matriz (Du *et al.*, 2012; Rakesh y Mansi, 2009)

Además dichos materiales deben tener una apropiada distribución de tamaño de partícula para disminuir la probabilidad de segregación, así como poseer una alta densidad aparente, poseer potencial de dilución, es decir, que el excipiente mantenga en la mayor medida de lo posible sus propiedades, incluso después de adicionar el fármaco u otros excipientes.

El uso de materias primas inadecuadas, podría ocasionar problemas en la uniformidad de contenido, friabilidad, así como en las pruebas de disolución. (Davies P., 2009)

## **4. Excipientes utilizados en compresión directa**

En el proceso de compresión directa los excipientes que juegan un papel fundamental son aquellos utilizados como diluentes, empleados para incrementar el volumen o peso de la forma farmacéutica, (*United State Pharmacopeia*, USP30-NF25, 2007) añadido a que son aquellos que se encuentran en mayor cantidad (Lekshmi *et al.*, 2016).

Algunos diluentes como la celulosa microcristalina pueden ser también considerados como aglutinantes secos, incrementando las propiedades de compactabilidad de las mezclas.

Una característica que prevalece en los excipientes utilizados para compresión directa es que éstos ofrecen un flujo superior comparado con aquellos grados usados en técnicas de granulación (Thoorens *et al.*, 2014).

#### **4.1 Celulosa Microcristalina**

La Celulosa Microcristalina fue descubierta en 1955 por Battista y Smith, comercializada por primera vez bajo el nombre de Avicel®, pero no fue hasta 1964 cuando se introdujo el Avicel® PH, como un excipiente para compresión directa (FMC, 2017).

La celulosa consiste en una cadena lineal de unidades  $\beta$ -1,4-D anhidroglucopiranosil, siendo el Avicel® una celulosa purificada, parcialmente despolimerizada por un tratamiento de la celulosa alfa (tipo I $\beta$ ), obteniendo una pulpa de la parte fibrosa de plantas, a través de tratamientos con ácidos minerales, siendo ésta manufacturada a través de un proceso de *spray drying*, en dónde se lleva a cabo el secado del subproducto obtenido de la hidrólisis parcial de la celulosa, en este paso se pueden obtener los diferentes grados de MCC al modificar las condiciones de proceso, para controlar el grado de aglomeración (distribución del tamaño de partícula) y contenido de humedad; mientras que la densidad se logra a través de la elección de las materias primas de origen natural, entre éstas la madera o algodón. (Thoorens *et al.*, 2014 y Thoorens *et al.*, 2015).

La MCC se utiliza como diluyente y aglutinante en formulaciones para compresión directa (Bolhuis *et al.*, 2006).

A pesar de la baja densidad aparente de la MCC, la fluidez que presenta es menor en comparación con otros diluentes utilizados, como algunos grados de lactosa o el



fosfato di básico de calcio, que son más densos. Por supuesto la fluidez de la MCC puede ser mejorada mediante: la selección de grados con un mayor tamaño de partícula, la combinación con otros excipientes que presenten flujo libre o la adición de deslizantes (Hwang R. y Peck, 2001).

Sin embargo, a pesar de las propiedades de la MCC, ésta presenta una sensibilidad mayor a los lubricantes en comparación con otros excipientes. Las partículas de ésta al encontrarse lubricadas se deforman bajo la aplicación de presión y no se fracturan, por lo que, al tener la presencia de altos niveles de lubricantes hidrofóbicos, como el estearato de magnesio, el uso de tiempos largos y altas velocidades de mezclado, podrían dar como resultado tabletas con durezas bajas.

Por lo que la adición de un material quebradizo o un dióxido de silicio coloidal a la mezcla que contenga la MCC, podría prevenir el uso de lubricantes sobre la superficie de las partículas de MCC y en consecuencia aminorar la influencia negativa de los lubricantes sobre la dureza de las tabletas (Garzón y Villafuerte, 2002).

#### **4.2 Isomalt**

Hoy en día se ha incrementado el interés en el uso de sustitutos de azúcares en las formulaciones, llegando así al uso de polioles, debido a diferentes razones, entre ellas el sabor, reducido contenido calórico y características no cariogénicas, además la mayoría de estos polioles pueden ser consumidos por personas que presentan diabetes sin un incremento significativo en las concentraciones de glucosa, insulina o ácido láctico, en comparación con otros sacáridos (Bolhuis *et al.*, 2009).

Isomalt es una mezcla de dos alcoholes disacáridos, derivados de la hidrogenación de la isomaltulosa. Los componentes principales son el 6-O- $\alpha$ -D-glucopiranosil-D-sorbitol y 1-O- $\alpha$ -D-glucopiranosil-D-manitol dihidrato. (Bolhuis *et al.*, 2009) El isomalt

ofrece una baja sensibilidad a los lubricantes y potencial de dilución (Barrios y Villafuerte, 2013).

Actualmente descrito en la Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica (USP, por sus siglas en inglés), disponible en diversos tamaños de partícula y solubilidades; esta última propiedad debido al aumento de la proporción de 6-O- $\alpha$ -D-glucopiranosil-D-sorbitol. Posee diversos atributos, entre los que se encuentra, un bajo valor energético, pues no es absorbido en el intestino delgado, sus enlaces glicosídicos son estables, lo que lo vuelve resistente a la degradación química.

Sus propiedades de compactación, presentan una recuperación plástica en la matriz, por lo que puede compararse con el comportamiento que presenta el sorbitol, sin embargo, a diferencia de éste último presenta una menor higroscopicidad. (Ndindayino *et al.*, 2002; Bolhuis *et al.*, 2006)

Recientemente isomalt se ha comercializado como diluyente-aglutinante, para compresión directa, consistiendo en pequeños aglomerados que presentan una excelente fluidez, baja adherencia a los punzones y ofreciendo una buena compactabilidad, además, debido a sus características organolépticas, ofrece ser una opción en la fabricación de tabletas masticables y trociscos. Uno de los inconvenientes que presenta dicho material es que después de una fusión del mismo, se transforma en una forma amorfa que a su vez tiende a la aglomeración, en la presencia de humedad atmosférica. Por lo que aún se encuentra en investigación el poder prevenir o retrasar este proceso, que conlleva al deterioro de sus propiedades iniciales. (Bolhuis *et al.*, 2006; Ndindayino *et al.*, 2002)

### **4.3 Sorbitol**

El sorbitol es ampliamente usado en formulaciones farmacéuticas, alimenticias y cosméticas. En general es usado como diluyente en tabletas fabricadas vía granulación húmeda o compresión directa, particularmente útil en tabletas masticables debido a su sabor dulce, agradable y la sensación de frescura al

paladar. Por otro lado, el uso del sorbitol no se limita al uso en tabletas, también empleado en cápsulas como plastificante y líquidos orales como vehículo en aquellos preparados libres de azúcar, además de prevenir la cristalización en jarabes (Rowe *et al.*,2009).

Uno de los inconvenientes, es que se considera un excipiente altamente higroscópico, por lo que no puede ser usado con fármacos sensibles a humedad, como el ácido ascórbico. Por lo que en general las tabletas que lo contienen pueden presentar problemas de estabilidad. (Guyot y Draguet, 2008)

Las tabletas que contienen sorbitol como diluyente, presentan características como:

- Mayor resistencia a la fractura
- Mayor tiempo de desintegración y disolución (Guyot y Draguet, 2008)

## **5. Métodos de obtención para nuevos excipientes**

Las opciones de excipientes recomendados para uso en compresión directa representan un número muy reducido en comparación con aquellos utilizados para otros procesos farmacéuticos. (Hauschild y Picker., 2004). Asimismo, la creciente coacción regulatoria sobre la pureza, seguridad y estandarización de los excipientes utilizados, promovieron la formación de la *International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC)*, participando Estados Unidos, Europa y Japón, como organismo mediador en la armonización de los requerimientos para nuevos excipientes; por lo que el desarrollo de éstos se fundamenta en la demanda del mercado y no de forma inversa (Marwaha *et al.*, 2010).

Otros factores que conducen a la búsqueda de nuevos excipientes son:

- La creciente necesidad por implementar el proceso de compresión directa como primera elección, por las ventajas que esto representa.

- El incremento en el uso de tableteadoras de alta velocidad, que necesitan de excipientes que ofrezcan buena compresibilidad, fluidez, baja variación de masa, incluso en tiempos cortos de permanencia en la matriz.
- El que los excipientes actualmente usados en compresión directa, no representen una solución completa a las demandas del proceso.
- La creciente expectativa en cuanto al desempeño de los excipientes (Skreekanth *et al.*, 2013).

Por lo que se han recurrido a diferentes métodos para la obtención de nuevos excipientes, entre ellos: el desarrollo de nuevas moléculas, nuevos grados de los materiales existentes o combinación de ellos, siendo de primera elección ésta última debido a las ventajas que ofrece (Tabla 1) (Nachaeagari y Bansal, 2004).

**Tabla 1. Alternativas en el desarrollo de nuevos excipientes**

MÉTODO	VENTAJAS Y LIMITACIONES
Desarrollo de nuevas moléculas	El desarrollo es costoso y precisa de tiempo. Se requiere realizar estudios de toxicidad y seguridad. Debe de cumplir y aprobar los requerimientos regulatorios.
Nuevos grados de materiales existentes	Se pueden obtener ventajas en cuanto al desempeño del excipiente (Ej. Almidón pre-gelatinizado) Los procesos de purificación son costosos Podría verse afectada la molécula, en algunos casos ésta puede presentar polimorfos.
Combinación de materiales existentes	Es una opción asequible, no requiere de estudios toxicológicos, los requerimientos regulatorios no son tan rigurosos en comparación con una molécula nueva.

## 6. Excipientes coprocesados

El coprocesamiento se basa principalmente en el concepto de unir dos o más excipientes, de forma tal que puedan interactuar a un nivel subparticular, el objetivo principal es el proveer una funcionalidad en sinergia (Marwaha *et al.*, 2010), logrando enmascarar las propiedades indeseables de los componentes

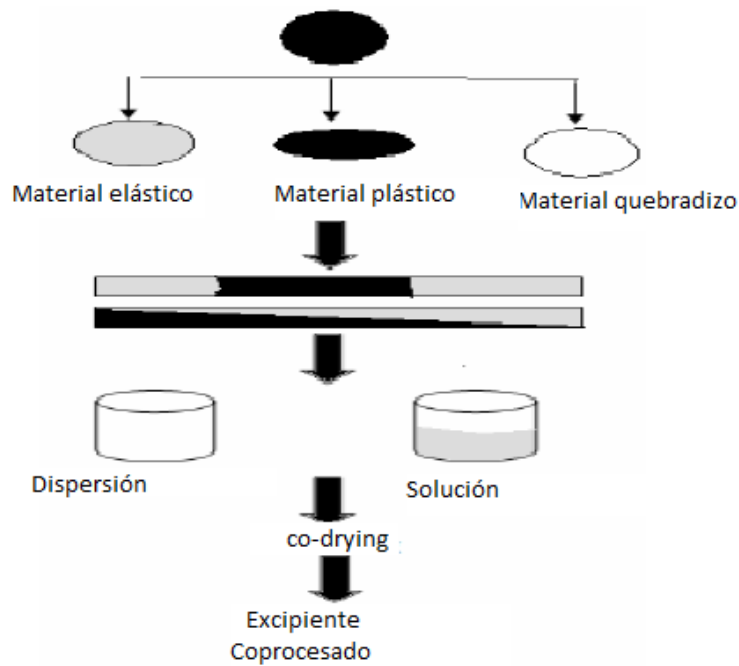
individuales, por lo que las posibilidades pueden ser tan amplias como la disponibilidad de excipientes en el mercado, abriendo un nicho de oportunidad en la investigación de éstos.

El desarrollo de excipientes coprocesados comprende, de forma general, los siguientes pasos: (Rakesh y Mansi, 2009)

- Identificación del grupo de excipientes a coprocesar, incluyendo la caracterización y requerimientos funcionales de éstos.
- Elección de las proporciones en las que se utilizará los excipientes a coprocesar
- Evaluación del tamaño de partícula requerido
- Selección del proceso de secado (*Spray* o *Flash drying*)
- Optimización del proceso

### **6.1 Características de un coprocesado**

En general un coprocesado se encuentra conformado por la combinación de un material frágil o quebradizo y otro plástico, lo que permite obtener un coprocesado que presente características reológicas superiores a los componentes individuales o a la simple mezcla física de ellos, dependerá, entre otros factores, de la proporción elegida y de las condiciones de proceso. Figura 1 (Rakesh y Mansi, 2009)



**Figura 1. Esquema del método general de coprocesamiento** (Rakesh y Mansi, 2009)

## 6.2 Ventajas de un excipiente coprocesado

El coprocesado obtenido carece de un cambio en la estructura química de los componentes, por lo que las propiedades fisicoquímicas son similares y se reducen los requerimientos regulatorios. Durante el proceso de coprocesamiento se puede controlar el tamaño de partícula, asegurando una capacidad de flujo superior sin el requerimiento de deslizantes, además de que en su mayoría presentan una estructura esférica. Por otro lado, puede aumentarse la compresibilidad del producto, en comparación con la presentada por los componentes individuales o la simple mezcla física de ellos. (Rakesh y Mansi, 2009)

## 7. Caracterización reológica

La caracterización de los fármacos y excipientes es un paso muy importante durante la fase de desarrollo de un producto, a pesar de que el realizar dicha caracterización

puede representar tiempo y costos adicionales, el no hacerlo podría conllevar a consecuencias aún más graves durante la fabricación del producto.

La ausencia de dicha información, ocasiona que el formulador posea un margen reducido en cuanto a la toma de decisiones cuando surge algún problema durante el proceso de fabricación.

El método de caracterización dependerá en gran medida de la naturaleza del material utilizado y del producto a obtener. Por ejemplo, conocer el tamaño de partícula podrá ser de mayor o menor importancia dependiendo del producto a obtener, que podría ser una solución, una tableta o un inhalante. (Chan y Heng, 2005)

## **8. Compresibilidad de polvos**

Una forma de caracterizar la compresibilidad de nuevos excipientes es mediante la evaluación de tres parámetros que cambian durante el proceso de compresión: tiempo, presión y volumen. Éste último puede ser expresado como porosidad. La mayoría de los modelos describen el cambio en el volumen con el incremento de la presión, entre ellos el de Heckel (Hauschild y Picker, 2004; Denny P., 2002).

### **8.1 Modelo de Heckel**

Durante las últimas décadas diversos autores han descrito las fases o etapas durante la compresión de los polvos en la matriz.

La mayoría de las ecuaciones usadas para describir este proceso de compresión, explican la relación entre la densidad relativa o la porosidad del comprimido y la fuerza de compresión aplicada para obtenerlo, siendo frecuentemente utilizada la ecuación de Heckel, ésta se basa en la suposición que la densificación del polvo sigue una cinética de primer orden. Aunque la función de Heckel tiene como limitación el no poder describir la densificación a muy bajas o altas fuerzas de compresión, sin embargo, es la más útil en cuanto a obtención de datos sobre los

comportamientos de densificación. Siguiendo la siguiente expresión matemática (Ecuación 1) (Ilkka y Paronen, 1993).

$$\ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = kP + A \quad (1)$$

Donde  $D$  es la densidad relativa del comprimido,  $P$  es la presión de compactación,  $k$  es la pendiente obtenida en los gráficos de Heckel y  $A$  es la ordenada al origen de los mismos gráficos.

Para conocer la presión de deformación o transición ( $P_y$ ), se recurre al uso de una regresión por mínimos cuadrados, en donde el recíproco de la pendiente de la porción lineal de la gráfica nos proporcionará el valor de  $P_y$ . (Ecuación 2)

$$P_y = \frac{1}{K} \quad (2)$$

Los polvos que son poco compresibles serán aquellos que posean un valor de  $P_y$  notablemente alto. Sin embargo, dicho dato, sólo podrá ser de utilidad cuando se considera que el material es fragmentable (Ilkka & Paronen, 1993; Mahmoodi *et al.*, 2013).

## 9. Hipótesis

Si conocemos que Galen IQ posee mayor poder de desintegrabilidad en comparación con MCC, y que los coprocesados que incluyen polioles como lo es el caso del sorbitol presentan una gran fluidez y disolución, entonces al realizar un coprocesado en donde se incluyan Celulosa microcristalina-Galen IQ y Celulosa microcristalina-Sorbitol, obtendremos un excipiente con las características de la MCC pero con una mayor fluidez, desintegrabilidad y poder de dilución que las materias primas solas.



## **10. Objetivo general**

Obtener coprocesados de interés farmacéutico a base de Celulosa microcristalina, incorporando Galen IQ y Sorbitol.

## **11. Objetivos particulares**

- Determinar la proporción de Celulosa microcristalina y Galen IQ que se debe de utilizar para la obtención del mejor coprocesado.
- Determinar la proporción de Celulosa microcristalina y Sorbitol que se debe de utilizar para la obtención del mejor coprocesado.
- Realizar la caracterización reológica de los coprocesados obtenidos
- Comparar las propiedades de los coprocesados con las de las materias primas iniciales
- Probar la funcionalidad de los coprocesados en la elaboración de tabletas por compresión directa, utilizando un fármaco que se haya reportado con características de baja fluidez.

## 12. Materiales y métodos

### 12.1 Materias primas

En la elaboración del presente trabajo se recurrió al uso de material de laboratorio, materias primas, equipos y técnicas de experimentación, cuya breve descripción se encuentra a continuación.

**Tabla 2. Materias primas empleadas en el desarrollo del presente proyecto**

Reactivo	Proveedor	No. de Lote
Celulosa Microcristalina (Avicel® PH-101)	FMC	P106817006
Isomalt (GalenIQ® 800)	DVA	L1213924H4/L1215933E4
Sorbitol	CEDROSA	2XD303
Almidón pre-gelatinizado (Starch® 1500)	Colorcon	IN525414
Plasdone® K25	Ashland	1715996
Estearato de Magnesio	ADy Farm	C908704
Dióxido de Silicio (HDK N20 Pharma)	Wacker	60080926-C
Crospovidona (Polyplasdone XL)	ISP	03900230712
Lactosa monohidratada (FlowLac 100)	Meggle	L10490
Acetaminofén USP	Helm de México	0874/11
Fosfato de Potasio monobásico	Química Meyer	M0813381
Hidróxido de Sodio, perlas	Macron	55319

## 12.2 Equipos

**Tabla 3. Equipos empleados en el desarrollo del presente proyecto**

<b>Equipo</b>	<b>Modelo</b>
Tableteadora	Riva Piccola B-10
Balanza analítica Mettler Toledo	<i>AB204-S</i>
Lecho fluido	<i>Aeromatic Fielder STREA 1</i>
Bomba peristáltica	<i>Watson Marlow CSI-323 DU</i>
Equipo de tamizado por vibración	<i>Restch AS 200</i>
Friabilizador <i>Temsa</i>	<i>JTR-04</i>
Desintegrador	<i>Mayasa 2513</i>
Durómetro <i>Pharma Alliance group</i>	<i>PAH-01.</i>
Parrilla de agitación	Gmare
Espectrofotómetro UV-Vis	Cary 50
Disolutor	Hanson Research 72L
Vernier digital	VWR Stainless hardened
Prensa hidráulica	Carver, mod.3912
Flujómetro	Erweka SUM 22
Determinador de Densidad compactada	Erweka SVM 22
Determinador de tamaño de partícula por difracción de rayo Láser - Horiba	LA-950

### **Desarrollo experimental:**

#### **12.3 Caracterización de la materia prima**

Se realizó un tamizado en cascada para conocer la distribución del tamaño de partícula de los excipientes utilizados, una vez conocido se procedió a la recolección de aquella fracción en donde se encontraba una mayor población, posteriormente se realizó la caracterización reológica, mediante la medición de:

- Ángulo de reposo
- Densidad aparente y compactada
- Velocidad de flujo

#### 12.4 Obtención de los excipientes coprocesados

En la elaboración de los excipientes coprocesados, se eligió a la Celulosa Microcristalina (Avicel® PH101), como excipiente base; Sorbitol e Isomalt (GalenIQ® 800) como los azúcares que se añadieron en proporciones menores (ver tabla 4 y 5); como aglutinantes para el proceso de granulación se eligieron: Polivinilpirrolidona (Plasdone® K25) y Almidón pregelatinizado (Starch® 1500).

**Tabla 4. Proporciones de Avicel® PH 101 y GalenIQ® 800 empleadas en la fabricación de coprocesados**

Formulación	% Avicel® PH101	%GALENIQ® 800
1	90	10
2	80	20
3	70	30
4	60	40

**Tabla 5. Proporciones de Avicel PH® 101 y Sorbitol empleadas en la fabricación de coprocesados**

Formulación	Avicel® PH101	%SORBITOL
5	90	10
6	80	20
7	70	30
8	60	40

Los lotes que se prepararon fueron de 100g, debido a la capacidad máxima del equipo de lecho fluido. Para el proceso de aglutinación se emplearon

Polivinilpirrolidona (Plasdone® K25) y almidón pre-gelatinizado (Starch® 1500), como aglutinantes en una concentración del 5 y 10% p/v, respectivamente, añadidos a un volumen de 200mL de una solución hidroalcohólica en una proporción 75:25, durante los procesos se empleó una temperatura de  $32^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ .

#### *Micrografías*

Los coprocesados obtenidos se observaron mediante un microscopio digital, se tomaron las micrografías de los mismos para su posterior análisis en cuanto al comportamiento del proceso de aglomeración, dependiente de las proporciones en las que se encontraban presentes los azúcares.

#### *Distribución de tamaño de partícula*

Una vez obtenido el coprocesado se determinó el tamaño de partícula promedio, con un equipo de tamizado por vibración, y las condiciones de operación del equipo fueron, 10 minutos de vibración del conjunto de tamices que fueron colocados en orden descendente de acuerdo a la abertura de la malla (No. de mallas 40, 50, 60,70, 100, 120, 140, 170, 250) que contenían al granulado bruto (CP). Al final del proceso se determinó la fracción retenida de los materiales en cada uno de los tamices por diferencia de pesos y se tomó la fracción del coprocesado en dónde se presentaba mayor población.

### **12.5 Caracterización reológica**

Las pruebas a continuación descritas se les realizaron a los dieciséis coprocesados obtenidos, así como a Avicel® PH101, GalenIQ® 800 y Sorbitol.

#### *Densidad aparente y compactada*

La densidad aparente de un polvo es la relación de la masa de una muestra de éste sin asentar y su volumen, incluida la contribución del volumen del espacio vacío entre las partículas. La densidad compactada se obtiene después de golpear mecánicamente un recipiente de medición graduado que contiene la misma muestra

de polvo utilizada en la prueba de densidad aparente, siendo su valor mayor a esta última, por la reducción de volumen que se obtiene debido el asentamiento mecánico de la muestra de polvo, cuando se levanta la probeta o recipiente que lo contiene y se impacta desde una altura específica (FEUM, 2014; MGA 1031).

Para ello se utilizó un equipo de determinación de densidad compactada, en el que se colocaron dos probetas con un volumen determinado del polvo, el equipo realizó movimientos ascendentes y descendentes de forma tal que el polvo se fuera compactando en la probeta, observado a través de la disminución del volumen, por lo que después de 500 golpes, no se tuvo cambio en el mismo. Una vez conocido el volumen final y el peso del polvo, se calculó la densidad compactada con la ecuación 3.

$$\rho_c = \frac{m}{V_c} \quad (3)$$

En donde  $m$  es la masa del polvo y  $V_c$  es el volumen final; mientras que para conocer la densidad aparente se utilizó el valor del volumen inicial, sin compactar. (Ecuación 4)

$$\rho_a = \frac{m}{V_a} \quad (4)$$

Con estos valores se procedió al cálculo de los índices de Carr y Hausner (ecuaciones 5 y 6), tal y como se indica en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, estos índices pueden dar un indicativo del flujo de un polvo. En las tablas 6 y 7 se muestran los criterios para la clasificación de los materiales según el índice de Carr y de Hausner.

$$\text{Índice de Carr} = \frac{(V_o - V_f)}{V_o} \quad (5)$$

$$\text{Índice de Hausner} = \frac{V_o}{V_f} \quad (6)$$

Donde  $V_o$  es el volumen inicial del polvo y  $V_f$  es el volumen posterior a su asentamiento.

**Tabla 6. Propiedades de flujo de acuerdo a IC e IH (FEUM, 2014)**

Índice de compresibilidad	Propiedades de flujo	Índice de Hausner
5 a 11	Excelentes	1.00 a 1.11
12 a 17	Buenas	1.12 a 1.18
18 a 22	Aceptables	1.19 a 1.34
26 a 31	Pobres	1.35 a 1.45
35 a 38	Muy pobres	1.46 a 1.59
>38	Extremadamente malas	>1.60

**Tabla 7. Capacidad de flujo y su correspondiente ángulo de reposo (FEUM, 2014)**

Ángulo de reposo ( $\theta$ )	Capacidad de flujo
25° a 30°	Excelente
31° a 35°	Buena
36° a 40°	Adecuada (no necesita ayuda)
41° a 45°	Aceptable (puede demorarse)
46° a 55°	Pobre (es necesario someter a vibración)
56° a 65°	Muy pobre
>66°	Extremadamente pobre

### *Ángulo de reposo*

El ángulo de reposo es una expresión de la fricción entre partículas y de la resistencia al movimiento, se define como aquel que corresponde al ángulo máximo formado entre la superficie de un cono de polvo y el plano horizontal (FEUM, 2014). Para la determinación, se colocó un embudo a una distancia fija con respecto al plano horizontal y se hizo pasar la muestra a través de éste, al término se midió con un vernier digital el diámetro de la base y la altura del cono, (7) calcular el ángulo de reposo a través de la ecuación 7.

$$\text{Ángulo de reposo} = \tan^{-1} \frac{2h}{D}$$

Donde  $h$  es la altura del montículo y  $D$  es el diámetro de éste.

#### *Velocidad de flujo*

En esta prueba se colocó una masa determinada de la muestra en un embudo de metal y se hace pasar a través de un orificio, midiendo el tiempo que tardó en caer el polvo. (Ecuación 8)

$$\text{Velocidad de flujo} = \frac{\text{masa del polvo (g)}}{\text{tiempo requerido (s)}} \quad (8)$$

### **12.6 Compresibilidad de los coprocesados y materias primas, con el modelo de Heckel.**

Para ello se elaboraron tabletas de los dieciséis coprocesados y tres materias primas, mediante una prensa hidráulica, a ocho diferentes fuerzas de compresión, (35.5, 70.2, 105.6, 141, 176.5, 211.8, 247.1, 282.3 MPa), con tiempos de compresión de 5 segundos, utilizando punzones de 13mm de diámetro y con un peso de 500mg. Previo a la compactación de los polvos se lubricaron los punzones y la matriz con estearato de magnesio, se realizaron tres comprimidos, y sus respectivas mediciones se realizaron 24 horas después de haber sido elaborados. Se determinó la densidad relativa de estos comprimidos a través de la ecuación 9.

$$\rho_{relativa} = \frac{\rho_a}{\rho_r} \quad (9)$$

Posteriormente se graficaron los datos de acuerdo al modelo de Heckel, mediante la ecuación 10 y mediante el método de mínimos cuadrados, se determinó la ecuación de la recta.

$$\ln \frac{1}{1 - \rho_{relativa}} = kP + A \quad (10)$$



Para la determinación de la presión de deformación ( $P_y$ ), se calculó el inverso de la pendiente. (Ecuación 11).

$$P_y = \frac{1}{K} \quad (11)$$

A los mismos comprimidos se les determinó la resistencia a la ruptura diametral (dureza) y con ésta se realizaron las curvas de esfuerzo de tensión como función de la presión de compactación. El esfuerzo de tensión ( $\sigma_T$ ) fue evaluado de acuerdo a la ecuación 12.

$$\sigma_T = \frac{2F}{\pi * d * h} \quad (12)$$

Donde  $F$  representa la resistencia a la ruptura,  $d$  es el diámetro de la tableta y  $h$  es la altura o espesor.

Posteriormente se realizaron tabletas de los coprocesados, para evaluar parámetros de calidad y así conocer su desempeño, entre los que se encuentran: friabilidad, resistencia a la ruptura y tiempo desintegración. Una vez conocidos estos parámetros se pudo elegir un coprocesado por cada uno de los grupos, para después compararlos con las propiedades reológicas de las mezclas físicas de éstos.

### **12.7 Caracterización reológica de las mezclas físicas**

Para ello, se hicieron las mezclas de los excipientes en las mismas proporciones que se emplearon para la elaboración de los coprocesados, pero sin un proceso de aglomeración, y se les determinó sus características reológicas.

### **12.8 Formulación de los comprimidos**

Se realizaron tabletas con los cuatro coprocesados, que presentaron mejores las características en cuanto a flujo, compresibilidad y características reológicas, mediante una prensa hidráulica, esta vez añadiendo el acetaminofén como fármaco

tipo, es decir, debido a su baja compresibilidad, flujo pobre y tabletas con tendencia al laminado. (Govedarica *et al.*, 2011; Eraga *et al.*, 2015). Para ello se procedió a determinar cómo se modificaban las características reológicas de los coprocesados en presencia del acetaminofén. Se realizaron tabletas en prensa hidráulica conteniendo el fármaco, para realizarle pruebas de friabilidad, tiempo de desintegración y resistencia a la ruptura. Durante este proceso observamos que sólo un coprocesado lograba proporcionar tabletas con una pérdida de peso por friabilidad menor al 1%, logrando así cumplir con las especificaciones farmacopeicas. Por lo que se eligió éste para realizar el proceso en una tableteadora rotativa.

Posteriormente se procedió a realizar el proceso en una tableteadora rotativa de alta velocidad, Riva Piccola de diez punzones cóncavos, diámetro de 12 mm y con peso total de la tableta de 600mg.

Teniendo así la siguiente formulación:

<b>Componente</b>	<b>Porcentaje</b>
Acetaminofén	30%
Coprocesado	50%
Lactosa monohidratada	16%
Crospovidona	2%
Dióxido de Silicio	1%

El diagrama de proceso se muestra en la figura 2.

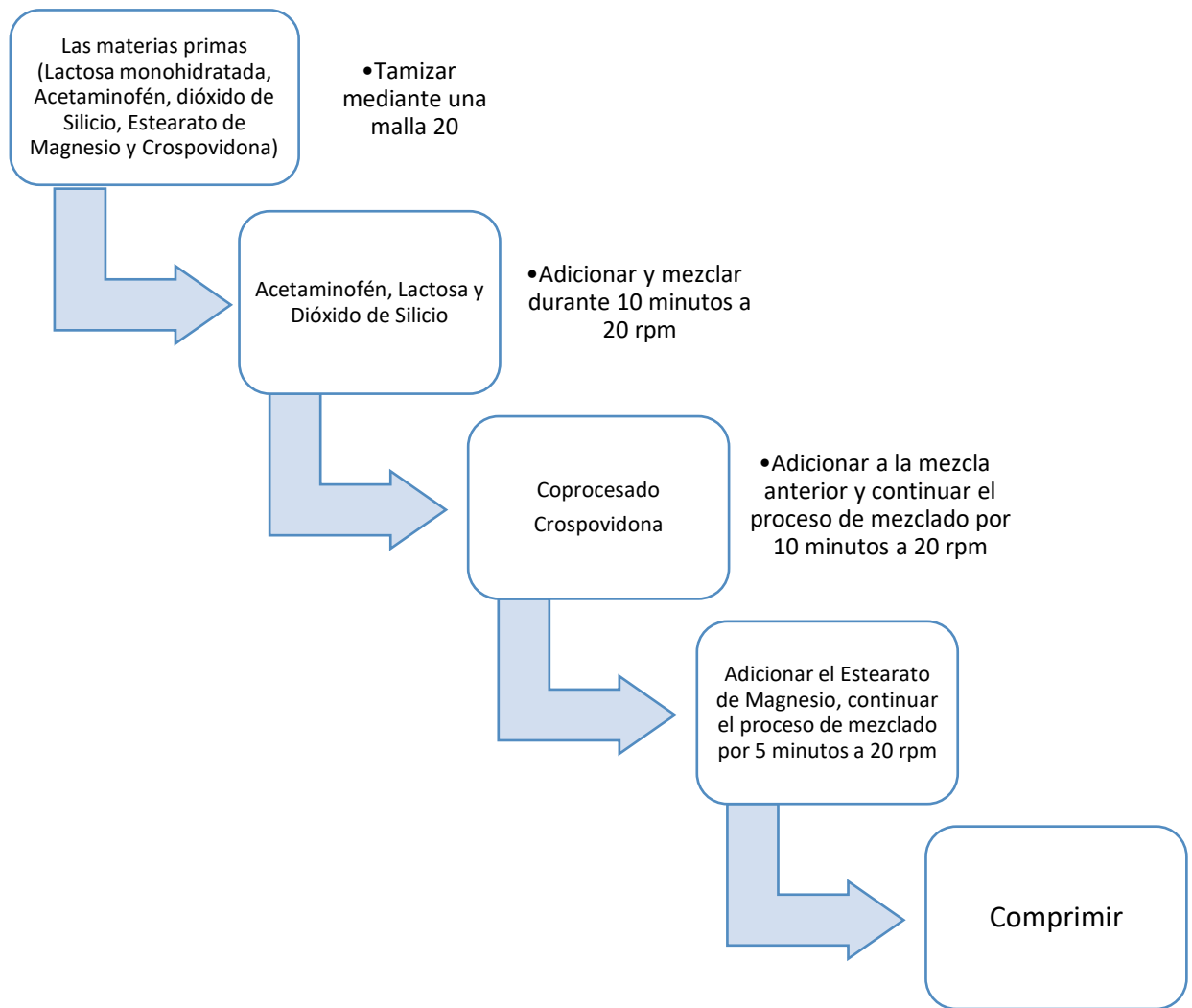


Figura 2. Diagrama de proceso

## 12.9 Control de calidad de los comprimidos

### *Resistencia a la ruptura (dureza)*

Se realizó la prueba a diez unidades, reportando el valor máximo, mínimo y el promedio de las determinaciones.

### *Friabilidad o índice de abrasión*

Se colocaron en el interior del tambor de un friabilizador, una cantidad definida de unidades libres de polvo, las cuales se pesaron con exactitud, habiéndoles determinado su peso promedio antes de la prueba. Una vez cerrada la tapa del

tambor, se hizo girar éste a  $25 \pm 1$  rpm durante 4 minutos. Las unidades se deslizaron, rodaron e impactaron entre sí y con las paredes del tambor por la acción de vertido del deflector con cada giro del tambor. Para el caso las unidades utilizadas, al poseer un peso menor a 650 mg, se utilizó una cantidad para que el peso total se acercara a 6.5 g; no excediendo de 25 unidades.

Después del ciclo de rotaciones, se pesaron las unidades calculando la pérdida de masa por astillamiento o abrasión, debiendo éste corresponder a un peso promedio no mayor que 1.0% (Ecuación 13).

$$\% \text{ Pérdida por friabilidad} = \left( \frac{\text{Peso inicial} - \text{peso final}}{\text{Peso inicial}} \right) * 100 \quad (13)$$

#### *Tiempo de desintegración*

En un desintegrador, se colocaron 6 unidades en cada una de los tubos, se midió el tiempo que tardaron en desintegrarse, utilizando como medio, agua destilada a una temperatura de  $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ .

#### *Disolución*

En esta prueba se utilizó como medio de disolución, 900 mL por vaso de una solución de fosfatos pH 5.8, aparato 2 a 50 rpm, durante 30 minutos. Se determinó la absorbancia de las muestras a través de un espectrofotómetro UV visible, a 243 nm. La cuantificación de Acetaminofén disuelta en cada tiempo se calculó mediante la interpolación de las absorbancias en una curva de calibración, utilizando como blanco el medio de disolución.

#### *Curva de calibración*

Para la solución *stock*, se pesaron 180mg de Acetaminofén, se llevaron a un aforo de 900mL, obteniendo una solución de concentración de 0.2mg/mL de Acetaminofén.

De la solución *stock*, se tomaron alícuotas de 5, 4, 3, 2, 1 y 0.5 mL; se aforaron con medio de disolución a un volumen final de 100mL; para la obtención de soluciones con concentraciones de 10, 8, 6, 4, 2 y 1 mg/mL, respectivamente.

## **13. Resultados y discusión**

### **13.1 Distribución de tamaño de partícula**

Las operaciones de manipulación y procesamiento de un material dependen de sus propiedades, entre ellos el tamaño de partícula, que afecta muchas de las características de un producto, entre éstas: la compresibilidad, velocidad de disolución, contenido de fármaco a “cargar” y la uniformidad de contenido (Jaklič *et al.*, 2015), por lo que la distribución de tamaño de partícula fue el primer parámetro que se determinó en cada una de las materias primas utilizadas en el proyecto, así como en los coprocesados elaborados. Los gramos obtenidos del tamizado en cascada se convirtieron en una distribución de peso acumulado, y los datos presentados como porcentaje de la muestra retenida en cada tamiz.

#### **13.1.1 Avicel® PH101**

Tras realizar la distribución de tamaño de partícula (DTP) del Avicel® PH101, a través de la cascada de tamices (tabla 8), se observó que el mayor porcentaje del total del polvo se retuvo en las mallas 250 a 270, además de conocer el tamaño promedio de partícula (TTP) que fue de 69  $\mu\text{m}$ .

**Tabla 8. Distribución de tamaño de partícula de Avicel® PH101**

No. de Malla	Apertura (µm)	Peso polvo (g)	Apertura promedio $\bar{A}$ (µm)	(g* $\bar{A}$ )	% Peso
60	250	0	250	0	0.00
70	212	0.2	231	46.2	0.20
100	150	1.4	181	253.4	1.40
120	125	4.2	137.5	577.5	4.19
140	106	5.5	115.5	635.25	5.49
170	90	9.9	98	970.2	9.88
<b>250</b>	<b>62</b>	<b>23.2</b>	<b>76</b>	<b>1763.2</b>	<b>23.15</b>
<b>270</b>	<b>53</b>	<b>20.3</b>	<b>57.5</b>	<b>1167.25</b>	<b>20.26</b>
<b>400</b>	<b>38</b>	<b>19.1</b>	<b>45.5</b>	<b>869.05</b>	<b>19.06</b>
Base		16.4	<38	623.2	16.37
TPP= 69 µm					

**13.1.2 GalenIQ® 800**

En la tabla 9 se presentan los resultados del tamizado en cascada del Isomalt.

**Tabla 9. Distribución de tamaño de partícula de GalenIQ® 800**

No. de Malla	Apertura (µm)	Peso polvo (g)	Apertura promedio $\bar{A}$ (µm)	(g* $\bar{A}$ )	%Peso
60	250	0.3	250	75	0.30
70	212	1.4	231	323.4	1.40
100	150	3.2	181	579.2	3.21
120	125	5.6	137.5	770	5.61
140	106	16.1	115.5	1859.55	16.13
170	90	16.6	98	1626.8	16.63
250	62	15.9	76	1208.4	15.93
<b>270</b>	<b>53</b>	<b>37</b>	<b>57.5</b>	<b>2127.5</b>	<b>37.07</b>
<b>400</b>	<b>38</b>	<b>3.2</b>	<b>45.5</b>	<b>145.6</b>	<b>3.21</b>
Base		0.5	<38	19	0.50
TPP= 88 µm					

El TPP del GalenIQ® 800 fue de 88 µm, el cual no correspondió al reportado en la ficha técnica del producto, en donde se indica que se tiene un  $d_{90}$  de 41 µm, por lo que se procedió a corroborar el resultado mediante la difracción de rayo láser a

través del equipo Horiba LA-950 con la celda de fracción, obteniendo un TPP de 39  $\mu\text{m}$ . Esta diferencia de resultados entre ambos métodos, se debe principalmente, a que este material tiene sensibilidad a la humedad, por lo que se presenta una aglomeración que impacta la determinación de DTP en tamices. Debido a esta característica se secó el material en una estufa, antes de su manipulación.

El equipo proporcionó una gráfica en la que se puede apreciar que la mayoría de la población se encuentra en un tamaño de 40 $\mu\text{m}$  (Figura 3). Tomando en cuenta lo anterior descrito se tomó la fracción correspondiente a las mallas 270 a 400 para la producción de los CP con tal excipiente.

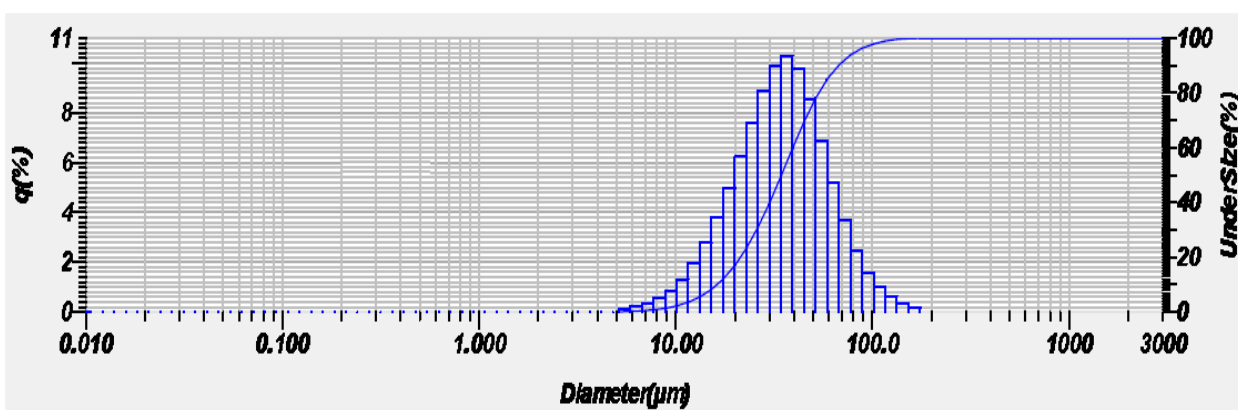


Figura 3. Distribución del tamaño de partículas de la muestra de Isomalt (GalenIQ® 800®).

### 13.1.3 Sorbitol

Al realizar la DTP del Sorbitol, a través de la cascada de tamices, se obtuvo un TPP de 156  $\mu\text{m}$  (Tabla 10); tomando en cuenta lo descrito anteriormente se tomó la fracción que se encontró entre las mallas 70 a 120, pues en éstas se retuvo el mayor porcentaje del polvo.

**Tabla 10. Distribución de tamaño de partícula de Sorbitol**

No. de Malla	Apertura (µm)	Peso polvo (g)	Apertura promedio Å (µm)	(g*Å)	%Peso
30	600	0	600.0	0	0.00
40	425	0.2	512.5	72.5	0.20
50	300	9	362.5	2475	9.04
60	250	11.8	275.0	2725.8	11.85
<b>70</b>	<b>212</b>	<b>13.9</b>	<b>231.0</b>	<b>2515.9</b>	<b>13.96</b>
<b>100</b>	<b>150</b>	<b>35.8</b>	<b>181.0</b>	<b>4922.5</b>	<b>35.94</b>
<b>120</b>	<b>125</b>	<b>19.1</b>	<b>137.5</b>	<b>2206.05</b>	<b>19.18</b>
140	106	5.5	115.5	539	5.52
170	90	1.7	98.0	76.5	1.71
Base		2.6	<90	19	2.61
198.30 µm					

Posteriormente se determinó el TPP para cada uno de los CP elaborados, con Avicel® PH101 y GalenIQ® 800, aglutinados con Plasdone® K25 y Starch® 1500 (Tabla 11), así como los CP elaborados con Avicel® PH101 y Sorbitol, aglutinados con Plasdone® K25 y con Starch® 1500 (Tabla 12).

**Tabla 11. Tamaño de partícula promedio de los CP obtenidos a partir de Avicel® PH101 y GalenIQ® 800, aglutinados con Plasdone® K25 y Starch® 1500.**

Proporción de excipientes		Aglutinante empleado	
Avicel® PH101	GalenIQ® 800	TPP (µm) Plasdone® K25	TPP (µm) Starch® 1500
90	10	151.0	125.4
80	20	140.5	140.36
70	30	140.5	132.37
60	40	95.5	147.52

Al realizar el análisis estadístico, prueba Post hoc, para comparar los tamaños promedio de partícula, obtenidos con ambos aglutinantes en cada una de las proporciones, sólo se observa una diferencia significativa para los elaborados con la proporción 60% Avicel® PH101 y 40% GalenIQ® 800; mientras que para las otras



proporciones es indistinto utilizar aglutinantes diferentes, en cuánto al TPP a obtener.

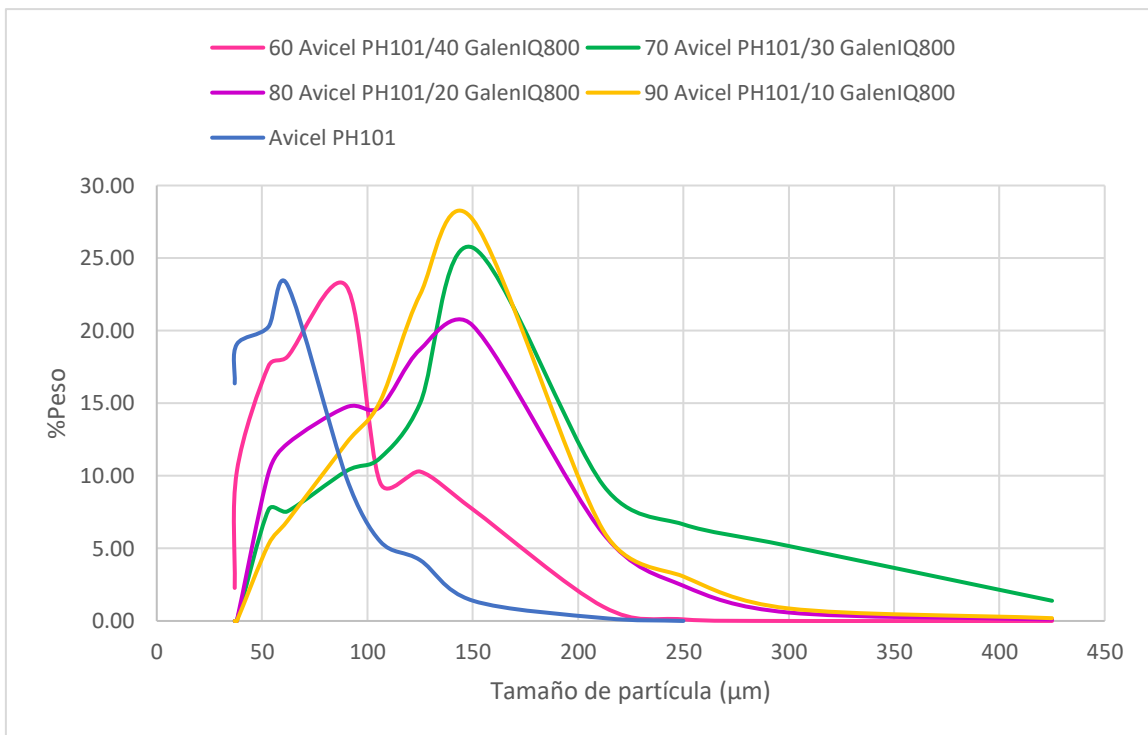
**Tabla 12. Tamaño de partícula promedio de los CP obtenidos a partir de Avicel® PH101 y Sorbitol, aglutinados con Plasdone® K25 y Starch® 1500.**

Proporción de excipientes		Aglutinante empleado	
Avicel® PH101	Sorbitol	TPP (µm) Plasdone® K25	TPP (µm) Starch® 1500
90	10	168.66	149.44
80	20	207.28	204.02
70	30	233.66	181.92
60	40	243.3	204.25

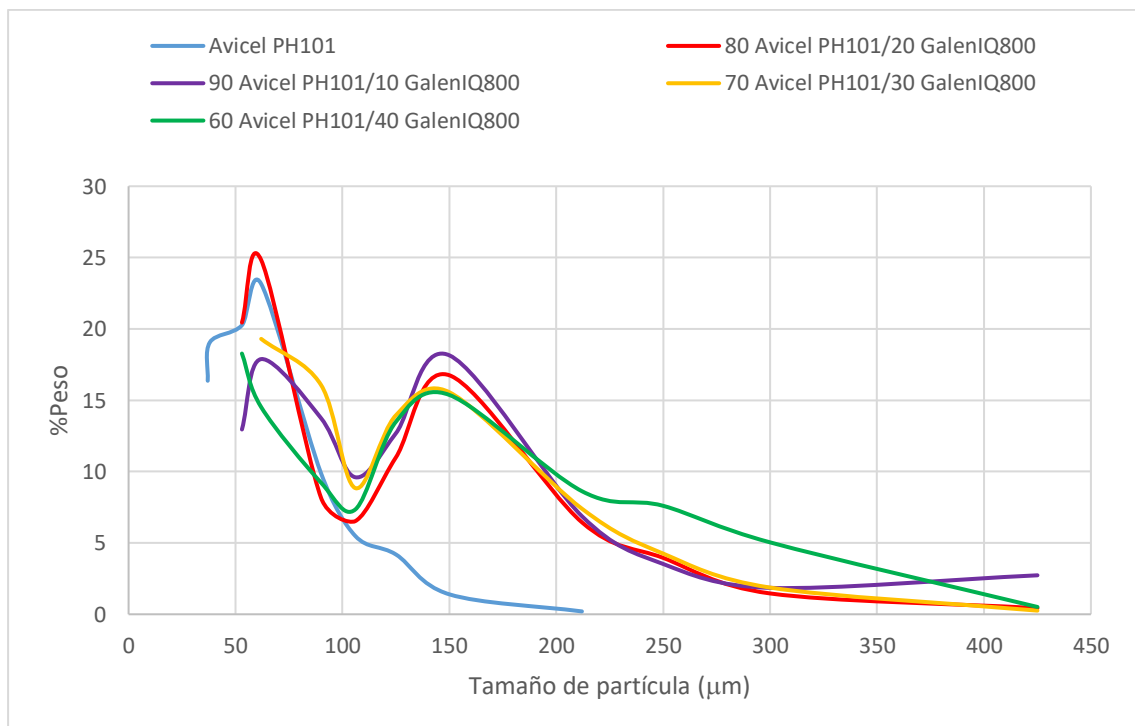
Al realizar el análisis estadístico, prueba Post hoc, para comparar tamaños promedio de partícula, obtenidos con ambos aglutinantes en cada una de las proporciones, no se observa una diferencia significativa entre el TPP de las diferentes proporciones, con lo que se puede decir que es indistinto el utilizar Plasdone® K25 o Starch® 1500 como aglutinantes, en cuánto al TPP obtenido; para la combinación Avicel® PH101/Sorbitol.

Las gráficas de DTP de los coprocesados obtenidos se muestran en la figura 4, no se incluye la distribución de tamaño de partícula en tamices del GalenIQ® 800 (Figura 4a y b), dado que su determinación mediante esta metodología no proporcionaba datos congruentes con la ficha técnica del producto, por lo que su distribución se puede apreciar en la figura 3.

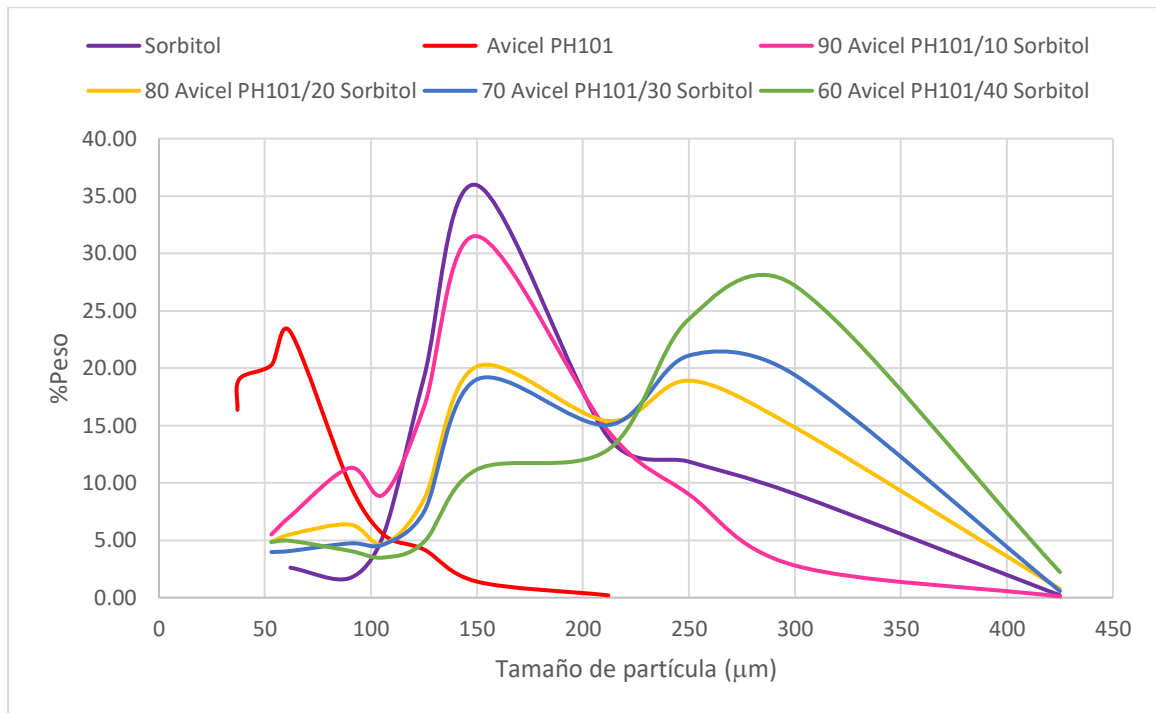
a)



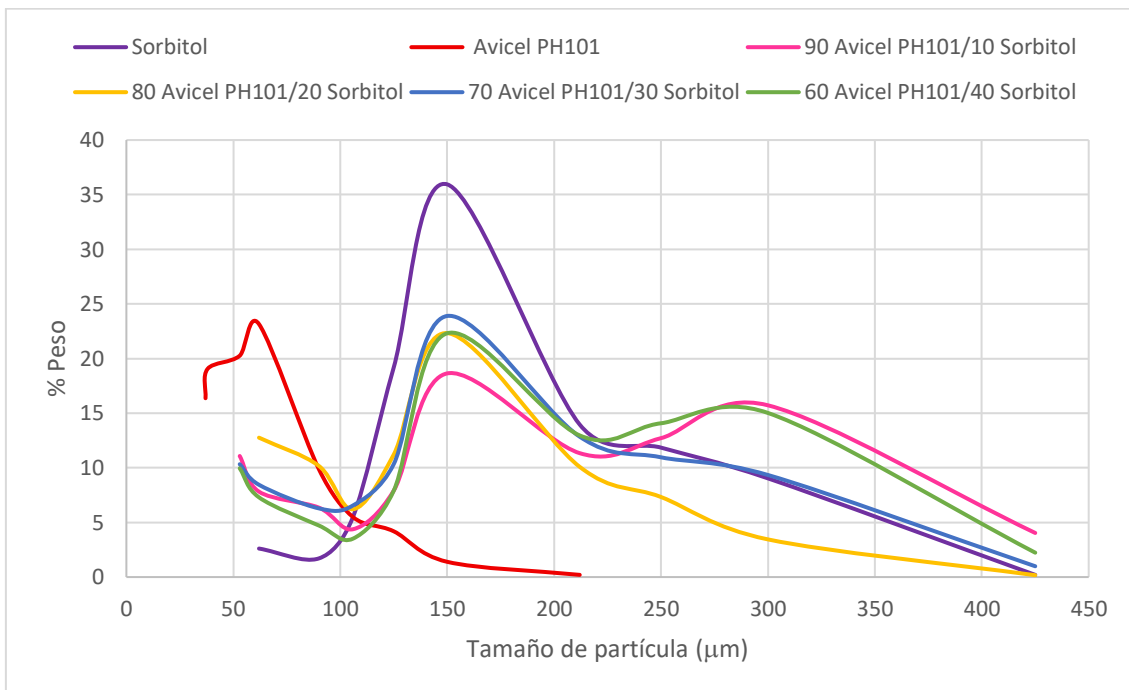
b)



c)

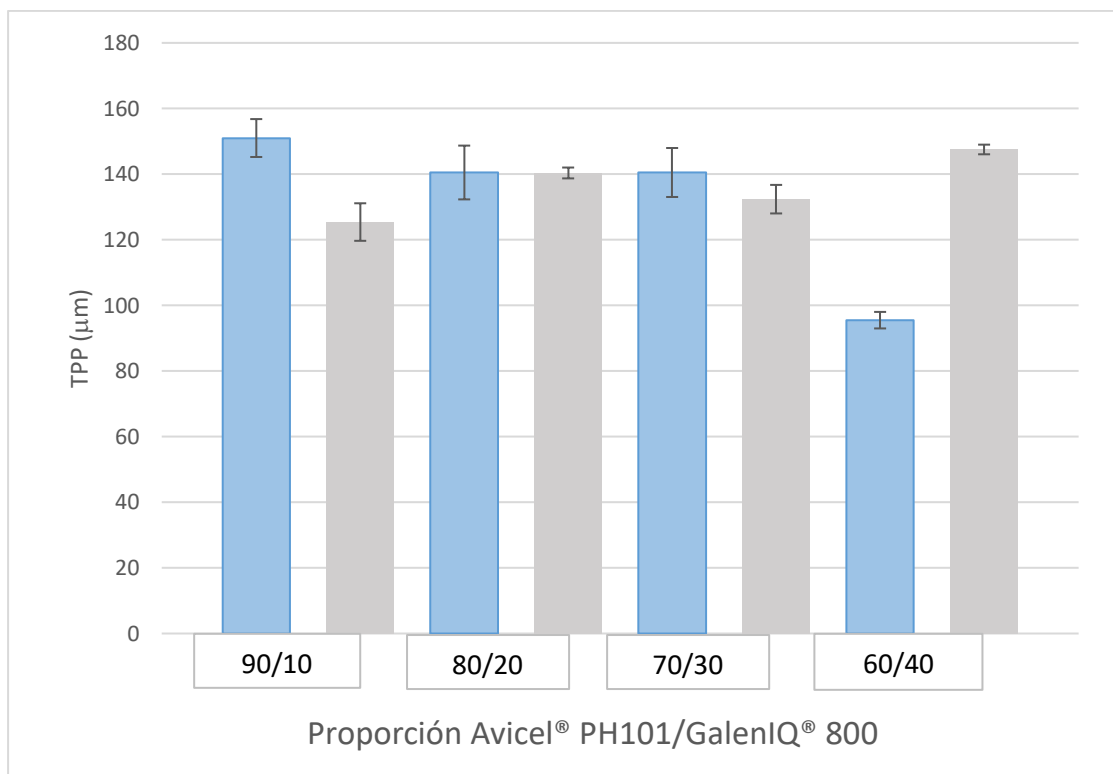


d)



**Figura 4. Gráficas de DTP de los coprocesados obtenidos, a) CP de Avicel® PH101/Galen IQ® aglutinados con Plasdone® K25, b) CP de Avicel® PH101/GalenIQ® 800 aglutinados con Starch® 1500, c) CP Avicel® PH101/Sorbitol aglutinados con Plasdone® K25, d) CP Avicel® PH101/Sorbitol aglutinados con Starch® 1500.**

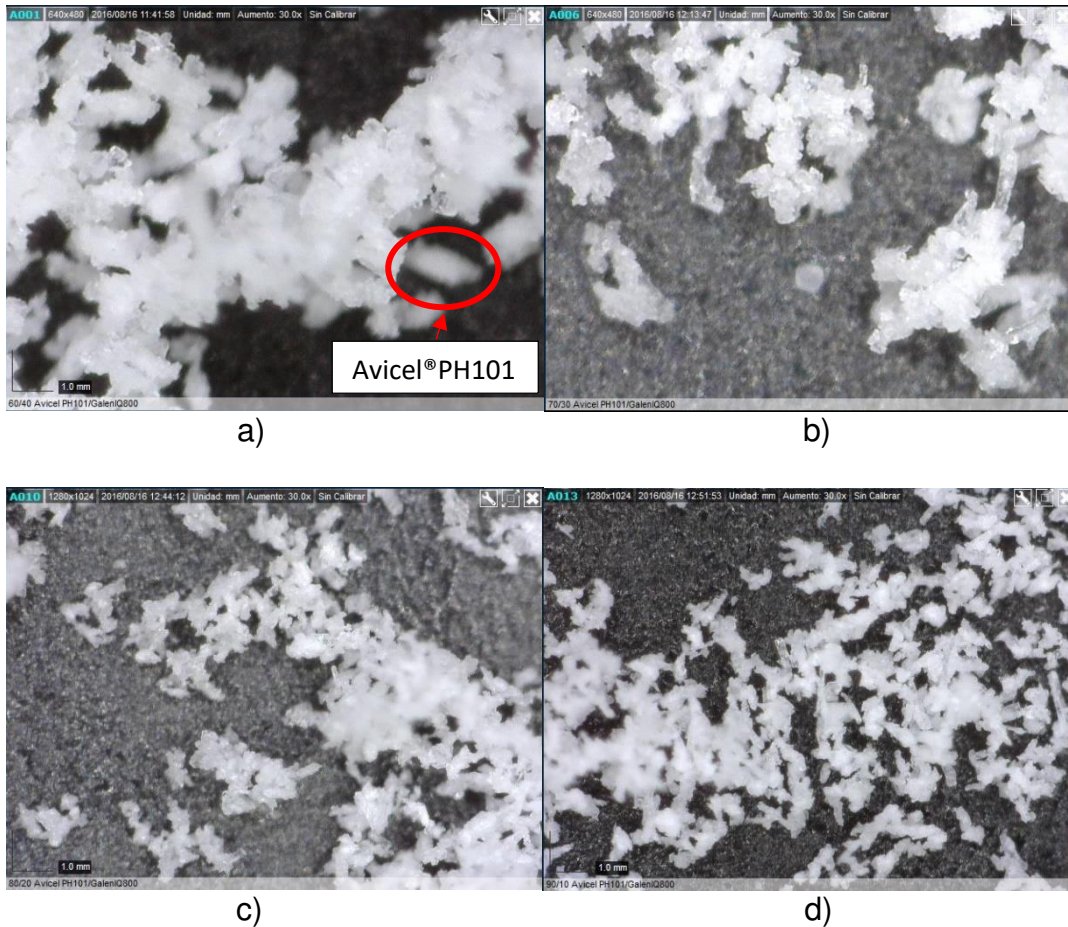
En la figura 5 se muestra las gráficas con los TPP obtenidos para los coprocesados elaborados con Avicel® PH101 y GalenIQ® 800, mostrando en color azul, aquellos aglutinados con Plasdone® K25 y en gris los aglutinados con Starch® 1500.



**Figura 5. Tamaño promedio de partícula de los coprocesados obtenidos, elaborados con Avicel® PH101/GalenIQ® 800.**

Se observa en las tablas anteriores (11 y 12), que los TPP de los coprocesados elaborados a partir de Avicel® PH101 y GalenIQ® 800, superan a los TPP de los excipientes iniciales, poniendo de manifiesto que se llevó a cabo un procedimiento de aglomeración, al aumentar la proporción de GalenIQ® 800, no se observa alguna tendencia evidente con respecto al TPP de los coprocesados obtenidos.

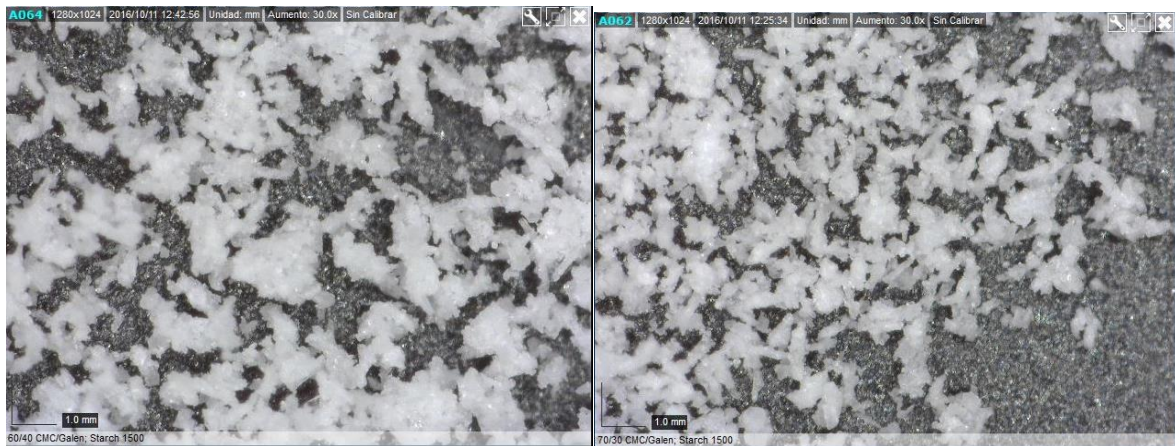
Para observar el proceso de aglomeración de una forma un poco más detallada, se obtuvieron las micrografías de los coprocesados, con la ayuda de un microscopio digital, las micrografías se presentan a continuación (Figuras 6-10).



**Figura 6. Micrografías a 30X de: a) 60% Avicel® PH101/40% GalenIQ® 800, b) 70% Avicel® PH101/30% GalenIQ® 800, c) 80% Avicel® PH101/20% GalenIQ® 800, d) 90% Avicel® PH101/10% GalenIQ® 800. Elaborados con una solución aglutinante al 5% de Plasdone® K25.**

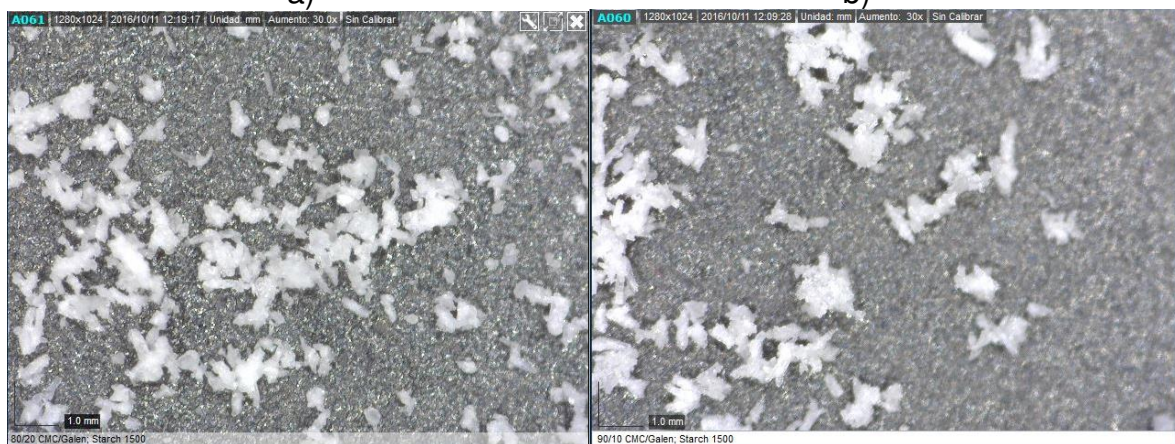
En las micrografías de la figura 6 se puede observar la aglomeración de los componentes, apreciándose una aglomeración entre Avicel® PH101, que presentan una forma alargada, en aquellas proporciones en las que se encuentra en mayor cantidad (90% Avicel® PH101/10% GalenIQ® 800) Figura 6d.





a)

b)

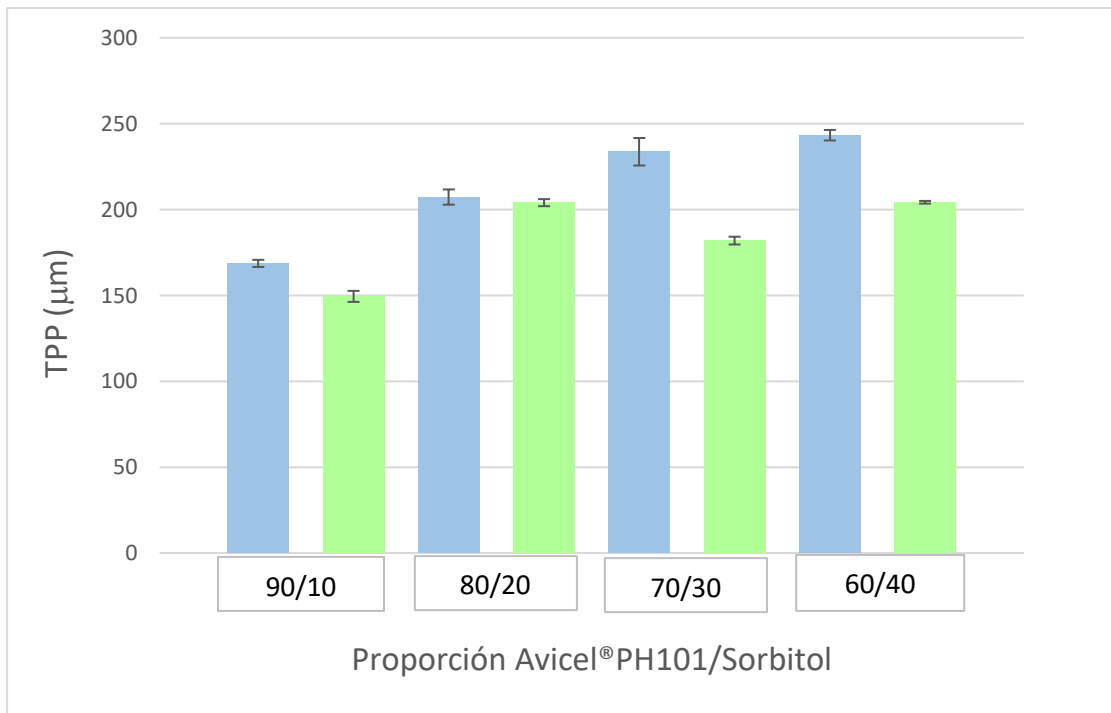


c)

d)

**Figura 7. Micrografías a 30X de: a) 60% Avicel® PH101/40% GalenIQ® 800, b) 70% Avicel® PH101/30% GalenIQ® 800, c) 80% Avicel® PH101/20% GalenIQ® 800, d) 90% Avicel® PH101/10% GalenIQ® 800. Elaborados con una solución aglutinante al 10% de Starch® 1500.**

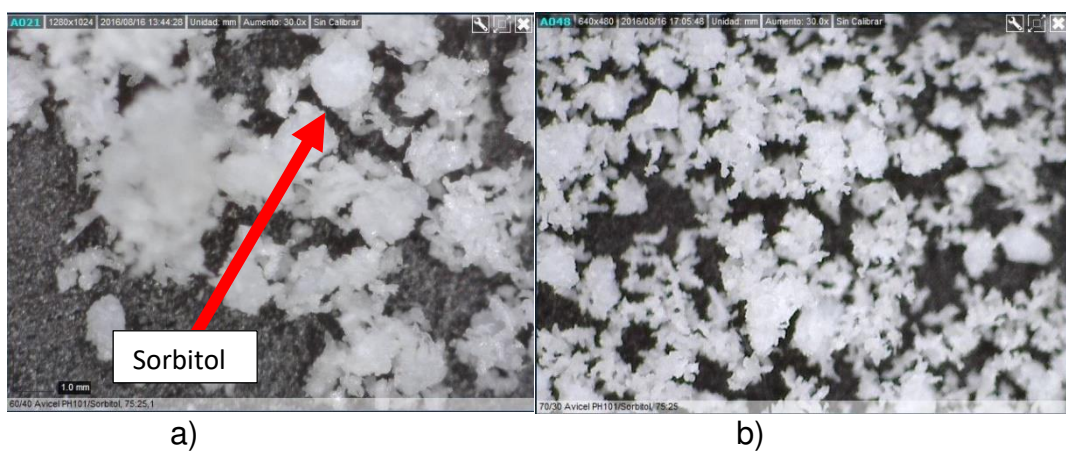
En las micrografías de la figura 7 se puede observar la aglomeración de los componentes, apreciándose ésta entre las partículas de Avicel® PH101 (las partículas individuales de esta celulosa presentan una forma alargada), aun aumentando la proporción de GalenIQ® 800, no se aprecia de forma clara la partícula del mismo, debido a que es de un tamaño más pequeño en comparación con el Avicel® PH101 y la resolución del equipo no permite su apreciación.



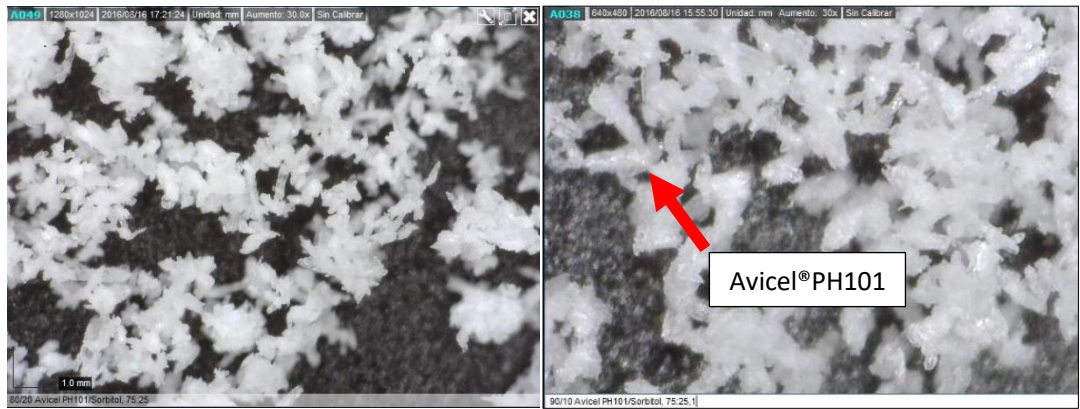
**Figura 8. Tamaño promedio de partícula de los coprocesados obtenidos elaborados con Avicel® PH101/Sorbitol.**

Para los CP elaborados con Avicel® PH101 y Sorbitol, la mayoría supera el TPP de las materias primas iniciales; al aumentar la proporción de Sorbitol, se observa un aumento en el TPP de los coprocesados obtenidos, debiéndose principalmente a que el Sorbitol posee un tamaño de partícula mayor al de Avicel® PH101, observándose en la figura 8, en color azul aquellos aglutinados con Plasdone® K25 y en color verde aquellos aglutinados con Starch® 1500.

En las figuras 9 y 10 se muestran las micrografías de los coprocesados obtenidos con Avicel®PH101 y Sorbitol.





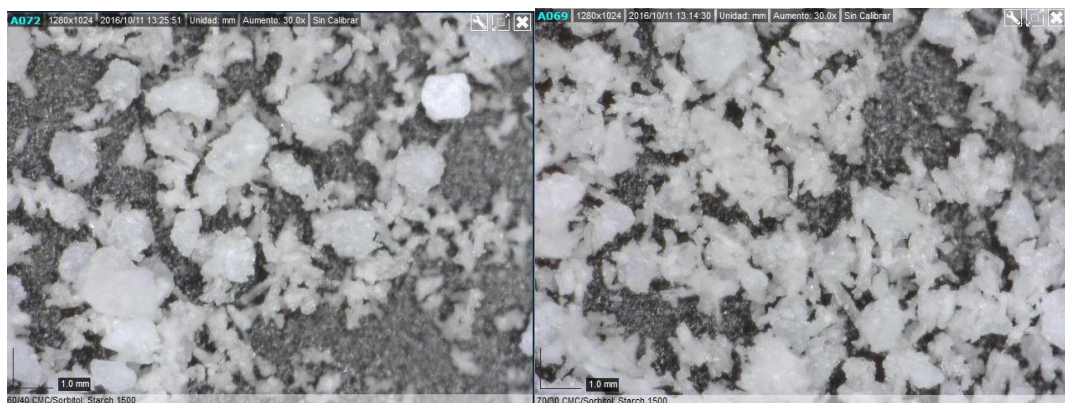


c)

d)

**Figura 9. Micrografías a 30X de: a) 60% Avicel® PH101/40% Sorbitol, b) 70% Avicel® PH101/30% Sorbitol, c) 80% Avicel® PH101/20% Sorbitol d) 90% Avicel® PH101/10% Sorbitol. Aglutinados con una solución de Plasdone® K25 al 5% p/v.**

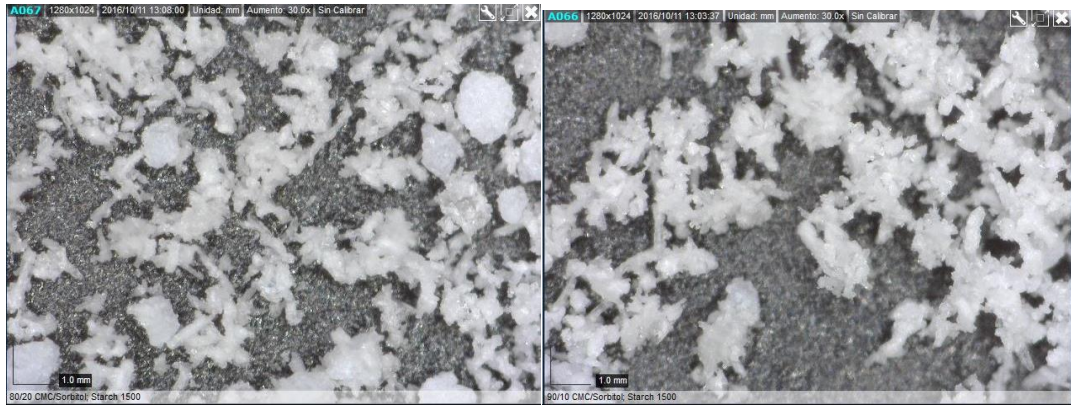
En la figura 9a, se puede apreciar que las partículas de Avicel® PH101 (con forma alargada y delgada), se adhieren a las partículas de Sorbitol, (poseen una forma esférica), por lo que al disminuir la proporción de éste azúcar, se puede observar que las partículas de Avicel® PH101, se aglomeran entre sí (Figura 9 d).



a)

b)





c)

d)

**Figura 10. Micrografías a 30X de: a) 60% Avicel® PH101/40% Sorbitol, b) 70% Avicel® PH101/30% Sorbitol, c) 80% Avicel® PH101/20% Sorbitol d) 90% Avicel® PH101/10% Sorbitol. Aglutinados con una solución de Starch® 1500 al 10% p/v.**

En las micrografías de la figura 10 se puede apreciar, que los CP que contienen una menor cantidad de Sorbitol (10%), tienen la presencia de aglomerados entre partículas de Avicel® PH101, por lo que éstos aglomerados poseen un TPP menor al del Sorbitol.

Para los CP en los que se tiene una mayor cantidad de Sorbitol (40%), se observa que las partículas de Avicel® PH101 se adhieren al azúcar; estos CP, poseen un TPP mayor a los presentados por sus materias primas iniciales (Sorbitol y Avicel® PH101).

### **13.2 Caracterización reológica de las materias primas y coprocesados.**

Los resultados de las pruebas reológicas de los coprocesados elaborados con Avicel® PH101 y GalenIQ® 800, así como las propiedades de flujo que poseen de acuerdo a la clasificación proporcionada por la FEUM, se muestran en las tablas 13 y 14; y aquellos en los que se utilizó el Sorbitol como el azúcar, se encuentran en las tablas 18 y 19.

**Tabla 13. Características reológicas de los coprocesados Avicel® PH101/GalenIQ® 800, aglutinante Plasdone® K25**

	Avicel® PH 101	Galen IQ800	Avicel® PH101- GalenIQ800 90/10	Avicel® PH101- GalenIQ800 80/20	Avicel® PH101- GalenIQ800 70/30	Avicel® PH101- GalenIQ800 60/40
Ángulo de reposo	32.90	57.51	36.17	33.64	32.86	31.26
Flujo según ángulo	Bueno	Muy pobre	Adecuada	Bueno	Bueno	Bueno
$\delta$ aparente (g/mL)	0.33	0.44	0.18	0.17	0.22	0.29
$\delta$ compactada (g/mL)	0.41	0.55	0.23	0.22	0.27	0.37
índice Carr	20	22	22	23	23	22
Índice de Hausner	1.25	1.28	1.28	1.30	1.30	1.28
Flujo Carr/Hausner	Aceptable	Aceptable	Aceptable	Aceptable	Aceptable	Aceptable
Velocidad flujo (g/s)	2.50	1.22	1.62	1.71	1.69	2.81
Índice de flujo	0.30	0.08	0.16	0.17	0.17	0.32

**Tabla 14. Características reológicas de los coprocesados Avicel® PH101/GalenIQ® 800, aglutinante Starch® 1500**

	Avicel® PH101	GalenIQ800	Avicel® PH101- GalenIQ800 90/10	Avicel® PH101- GalenIQ800 80/20	Avicel® PH101- GalenIQ800 70/30	Avicel® PH101- GalenIQ800 60/40
Ángulo de reposo	32.90	57.51	28.66	28.59	28.74	28.23
Flujo según ángulo	Bueno	Muy pobre	Excelente	Excelente	Excelente	Excelente
$\delta$ aparente (g/mL)	0.33	0.44	0.26	0.29	0.32	0.29
$\delta$ compactada (g/mL)	0.41	0.55	0.32	0.36	0.38	0.35
índice Carr	20	22	20	20	20	19
Índice de Hausner	1.25	1.28	1.25	1.25	1.25	1.23
Flujo Carr/Hausner	Aceptable	Aceptable	Aceptable	Aceptable	Aceptable	Aceptable
Velocidad flujo (g/s)	2.50	1.22	2.45	2.91	7.95	3.50
Índice de flujo	0.30	0.08	0.34	0.41	1.11	0.53

La determinación de los parámetros reológicos proporciona una idea del desempeño que presentará un polvo, durante un proceso de compresión; como las densidades, directamente relacionadas con el cálculo del Índice de Carr (IC) o índice de compresibilidad y Hausner (IH), que proporcionan valores que se encuentran en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), para la clasificación del polvo, según su flujo. (Tabla 6 y 7)

El que determináramos el flujo de los polvos a través de diversas metodologías, sigue en gran medida el que, pudiésemos predecir la alimentación a la matriz desde la tolva; lograr una compactación uniforme de las partículas y por lo tanto evitar la variación de peso y de dosis, al tabletear el coprocesado seleccionado.

Por otra parte, el coprocesado que tuviese mejores propiedades de flujo y compresibilidad, puede permitir el obtener comprimidos con propiedades mecánicas constantes y reproducibles, ya que un flujo desigual del polvo puede ocasionar un atrapamiento excesivo de aire en el interior del mismo, factor que puede facilitar la laminación, al procesarse en tableteadoras de alta velocidad, (Staniforth J., 2004) proceso que forma parte de uno de los objetivos del presente trabajo.

Otro de los cálculos que permitió conocer el comportamiento de los polvos fue el índice de flujo, proponiendo una relación que combina: ángulo de reposo, índice de Carr, índice de Hausner y Velocidad de flujo (Ecuación 14).

$$\text{Índice de flujo} = \frac{(\text{Vel. de flujo} * 100)}{(\text{Ángul de reposo} * \text{I. de Carr} * \text{I. de Hausner})} \quad (14)$$

En donde la velocidad de flujo se coloca como numerador debido a que tiene una relación inversa con las otras variables, multiplicado por cien, para compensar el denominador.

*Coprocesados elaborados con Avicel® PH101 y GalenIQ® 800, aglutinados con Plasdone® K25.*

Al realizar el análisis estadístico de los coprocesados elaborados con Avicel® PH101 y GalenIQ® 800, aglutinados con Plasdone® K25, para evaluar la existencia de diferencia significativa entre los valores de: ángulo de reposo, densidad compactada y aparente, así como los respectivos índices, mediante una prueba de análisis de varianza (ANOVA) de un factor, usando el programa estadístico SPSS, se determinó que no había diferencia estadísticamente significativa entre los coprocesados para éstos parámetros con un valor de significancia  $p < 0.05$ .

Además, al hacer la misma prueba para la velocidad de flujo, evaluado con un flujómetro, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre grupos (Tabla 15), por lo que se realizó una prueba de Tukey, para conocer la diferencia entre éstos, una significancia menor a 0.05 denota la presencia de una diferencia significativa entre los grupos comparados (Tabla 16). Con esta última prueba estadística se puede notar que la proporción que presenta diferencia significativa con respecto a las demás proporciones, es la conformada por 60% Avicel® PH101 y 40% GalenIQ®800, por lo que se pone en evidencia que su velocidad de flujo es mayor significativamente, que los otros coprocesados elaborados con los mismos excipientes; observándose en esta proporción un mayor índice de flujo.

**Tabla 15. Análisis de varianza de un factor de las velocidades de flujo, CP Avicel® PH101 y GalenIQ®800, aglutinados con Plasdone® K25.**

**ANOVA**

Flujo					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	79.260	7	11.323	143.878	.000
Dentro de grupos	1.259	16	.079		
Total	80.519	23			

**Tabla 16. Resultados de la prueba de Tukey aplicada a las medidas de velocidad de flujo, CP elaborados con Avicel® PH101 y GalenIQ®800, aglutinados con Starch® 1500.**

**Comparaciones múltiples**

Variable dependiente: Flujo

HSD Tukey

(I) Proporción	(J) Proporción	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
60/40	70/30	1,12171653*	,1018958234	.000	,7954102394	1,448022828
	80/20	1,09834996*	,1018958234	.000	,7720436609	1,424656249
	90/10	1,12588284*	,1018958234	.000	,7995765453	1,452189134
70/30	60/40	-1,12171653*	,1018958234	.000	-1,44802283	-,795410239
	80/20	-,023366579	,1018958234	.995	-,349672873	,3029397157
	90/10	,0041663059	,1018958234	1.000	-,322139988	,3304726001
80/20	60/40	-1,09834996*	,1018958234	.000	-1,42465625	-,772043661
	70/30	,0233665785	,1018958234	.995	-,302939716	,3496728727
	90/10	,0275328844	,1018958234	.993	-,298773410	,3538391786
90/10	60/40	-1,12588284*	,1018958234	.000	-1,45218913	-,799576545
	70/30	-,004166306	,1018958234	1.000	-,330472600	,3221399883
	80/20	-,027532884	,1018958234	.993	-,353839179	,2987734098

\*. La diferencia de medias es significativa en el nivel .05.

Se observa una significancia menor a 0.05, entre aquellos grupos en los que existe una diferencia significativa.

*Coprocados elaborados con Avicel® PH101 y GalenIQ®800, aglutinados con Starch® 1500.*

En este grupo de coprocados, al realizar el análisis de varianza de un factor, se obtuvo como resultado, que no había diferencia significativa entre los grupos, para los resultados de las pruebas de: ángulo de reposo, densidad aparente y compactada, así como para los índices calculados a partir de ellas.

Al realizar la misma prueba estadística para el parámetro de velocidad de flujo, se observó que había diferencia entre grupos, por lo que se aplicó la prueba de Tukey, para conocer el CP que la presentaba (Tabla 17), obteniendo como resultado que la proporción que posee una velocidad de flujo, significativamente mayor (7.95 g/s), con respecto a los demás coprocados elaborados con los mismos excipientes, es

la conformada por 70% Avicel® PH101 y 30% GalenIQ®800. Observándose en esta proporción un mayor índice de flujo.

**Tabla 17. Resultados de la prueba de Tukey aplicada a las medidas de velocidad de flujo, CP elaborados con Avicel® PH101 y GalenIQ®800, aglutinados con Starch® 1500.**

**Comparaciones múltiples**

Variable dependiente: Flujo

HSD Tukey

(I) Proporción	(J) Proporción	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
60/40	70/30	-4,25259828*	,3074861413	.000	-5,23727714	-3,26791942
	80/20	,4542756066	,3074861413	.492	-,530403254	1,438954468
	90/10	,8974565479	,3074861413	.075	-,087222313	1,882135409
70/30	60/40	4,25259828*	,3074861413	.000	3,267919418	5,237277140
	80/20	4,70687389*	,3074861413	.000	3,722195024	5,691552747
	90/10	5,15005483*	,3074861413	.000	4,165375966	6,134733688
80/20	60/40	-,454275607	,3074861413	.492	-1,43895447	,5304032544
	70/30	-4,70687389*	,3074861413	.000	-5,69155275	-3,72219502
	90/10	,4431809413	,3074861413	.511	-,541497920	1,427859802
90/10	60/40	-,897456548	,3074861413	.075	-1,88213541	,0872223131
	70/30	-5,15005483*	,3074861413	.000	-6,13473369	-4,16537597
	80/20	-,443180941	,3074861413	.511	-1,42785980	,5414979198

\*. La diferencia de medias es significativa en el nivel .05.

Una significancia menor a 0.05 denotará la presencia de una diferencia significativa entre los grupos comparados.

**Tabla 18. Características reológicas de los coprocesados Avicel® PH101/Sorbitol, aglutinante Plasdone® K25**

	Avicel® PH101	Sorbitol	Avicel® PH101-Sorbitol 90/10	Avicel® PH101-Sorbitol 80/20	Avicel® PH101-Sorbitol 70/30	Avicel® PH101-Sorbitol 60/40
Ángulo de reposo	32.90	37.69	29.82	33.02	31.87	31.96
Flujo según ángulo	Bueno	Adecuada	Excelente	Bueno	Bueno	Bueno
$\delta$ aparente (g/mL)	0.33	0.63	0.18	0.17	0.20	0.21
$\delta$ compactada (g/mL)	0.41	0.68	0.27	0.27	0.26	0.35
índice Carr	20	6	23	22	18	18
Índice de Hausner	1.25	1.06	1.29	1.27	1.22	1.20
Flujo Carr/Hausner	Aceptable	Excelente	Aceptable	Aceptable	Aceptable	Aceptable
Velocidad flujo (g/s)	2.50	12.94	1.91	4.33	2.07	1.57
Índice de flujo	0.30	5.38	0.22	0.47	0.30	0.23

**Tabla 19. Características reológicas de los coprocesados Avicel® PH101/Sorbitol, aglutinante Starch® 1500**

	Avicel® PH101	Sorbitol	Avicel® PH101-Sorbitol 90/10	Avicel® PH101-Sorbitol 80/20	Avicel® PH101-Sorbitol 70/30	Avicel® PH101-Sorbitol 60/40
Ángulo de reposo	32.90	37.69	31.03	26.41	29.88	28.23
Flujo según ángulo	Bueno	Adecuada	Bueno	Excelente	Excelente	Excelente
$\delta$ aparente (g/mL)	0.33	0.63	0.18	0.29	0.31	0.29
$\delta$ compactada (g/mL)	0.41	0.68	0.22	0.36	0.37	0.34
índice Carr	20	6	19.5	21	17	16
Índice de Hausner	1.25	1.06	1.24	1.27	1.20	1.19
Flujo Carr/Hausner	Aceptable	Excelente	Aceptable	Aceptable	Aceptable	Aceptable
Velocidad flujo (g/s)	2.50	12.94	2.42	3.34	3.88	3.96
Índice de flujo	0.30	5.38	0.32	0.48	0.63	0.74

Una significancia menor a 0.05 denotará la presencia de una diferencia significativa entre los grupos comparados.

*CP elaborados con Avicel® PH101 y Sorbitol, aglutinante Plasdone® K25*

Al realizar una prueba ANOVA de un factor se determinó que no existía diferencia significativa entre los grupos para los parámetros de: ángulo de reposo, densidad aparente y compactada, así como los índices calculados a partir de éstas, presentando una diferencia significativa para los datos de velocidad de flujo, seguido de una prueba de Tukey, se obtuvo que el grupo que presentaba un valor mayor de velocidad de flujo, significativamente mayor (4.33 g/s), era el CP con una proporción 80% Avicel® PH101 y 20% Sorbitol.

*CP elaborados con Avicel® PH101 y Sorbitol, aglutinante Starch® 1500.*

Al realizar las pruebas estadísticas correspondientes se observó que para los parámetros: ángulo de reposo, densidad aparente y compactada, así como los índices calculados a partir de éstas, no existió diferencia estadísticamente significativa con  $p < 0.05$ , mientras que, para la velocidad de flujo, la prueba de Tukey mostró, que sólo se presentaba diferencia significativa, con una velocidad de flujo menor, para el CP con la proporción 90% Avicel® PH101 y 10% Sorbitol.

### **13.3 Compresibilidad de los coprocesados**

Para poder determinar las propiedades de compresibilidad de los polvos, se puede emplear diversos métodos, entre ellos el utilizado en el presente trabajo, el modelo de Heckel, que evalúa el efecto de la presión aplicada, en la densidad relativa de un polvo durante la compresión.

En la figura 11 y 12, se muestran los gráficos obtenidos para los CP elaborados con Avicel® PH101 y GalenIQ®800.



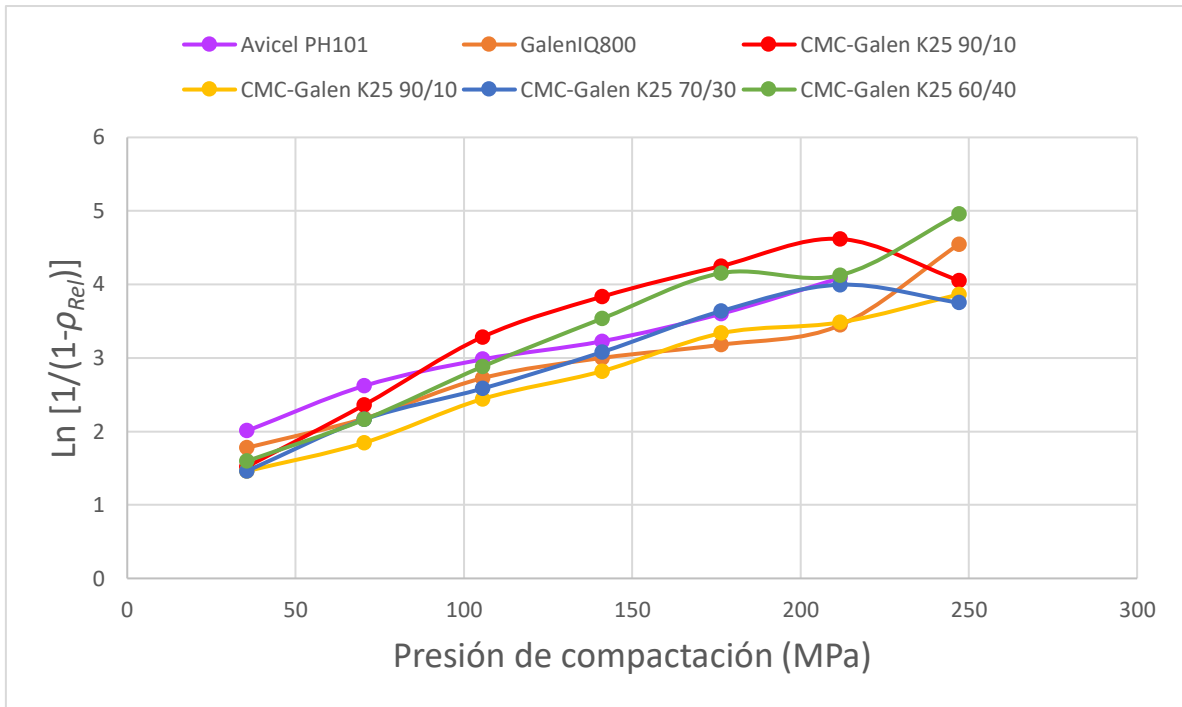


Figura 11. Gráfica de Heckel para coprocesados Avicel® PH101/GalenIQ® 800, aglutinante Plasdone® K25.

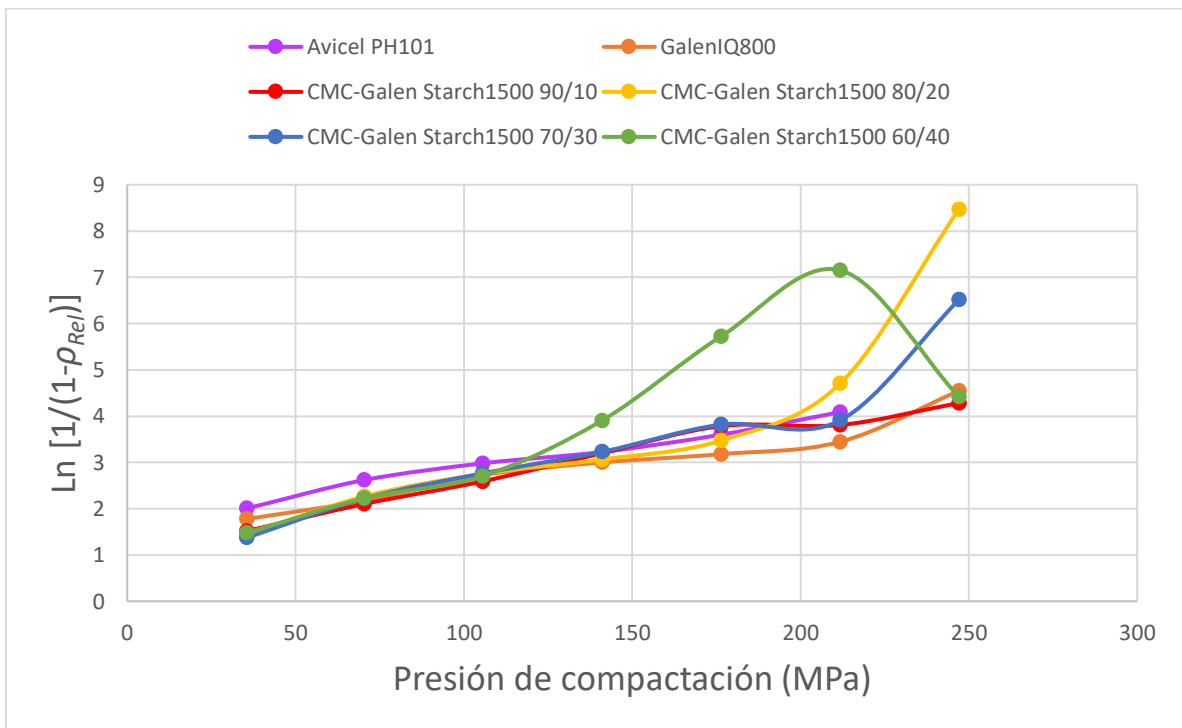


Figura 12. Gráfica de Heckel para coprocesados Avicel® PH101/GalenIQ® 800, aglutinante Starch® 1500

En las figuras 11 y 12 se observa un comportamiento lineal entre los 70 y 211 MPa, por lo que mediante el método de mínimos cuadrados se obtuvo la ecuación de la recta, de éste segmento, para el cálculo posterior de Py. Un valor menor de este parámetro, será indicativo que el polvo presentará mejores características de compresión, durante un proceso.

Los valores obtenidos de Py, calculados para los CP elaborados con Avicel® PH101 y GalenIQ® 800, se muestran en la tabla 20 y 21.

**Tabla 20. Valores de Py para los coprocesados AvicelPH101/GalenIQ® 800, aglutinante Plasdone® K25**

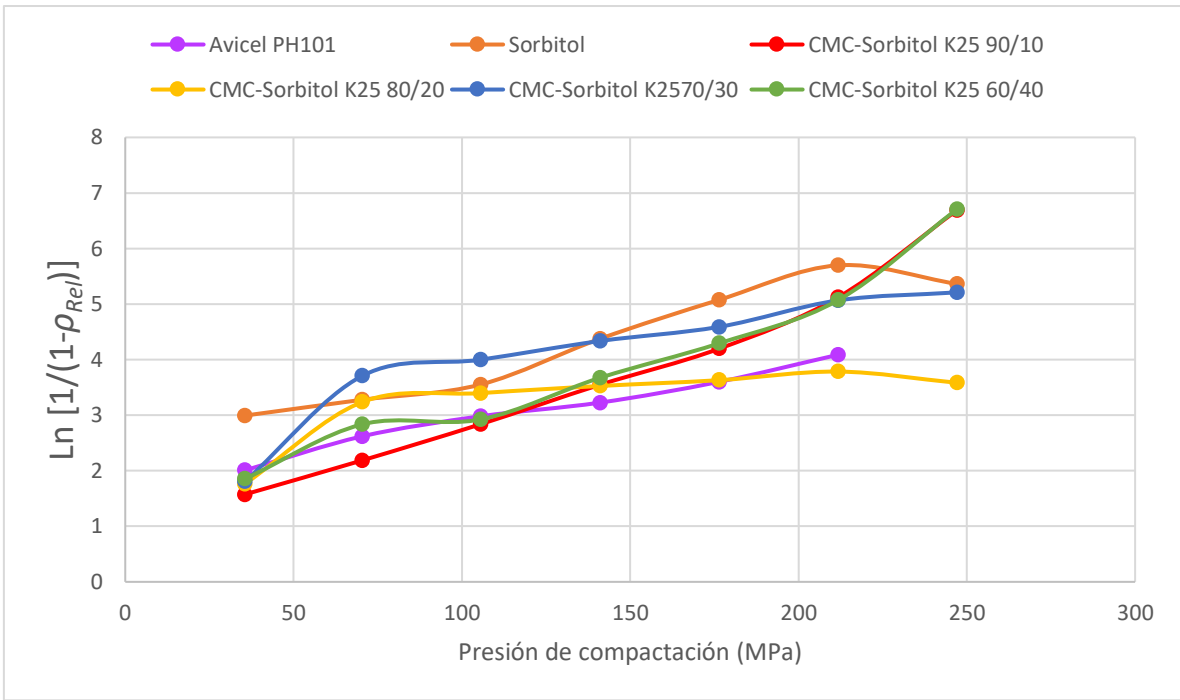
	Avicel	GalenIQ800	CMC-GalenIQ® 800 90/10	CMC-GalenIQ® 800 80/20	CMC-GalenIQ® 800 70/30	CMC-GalenIQ® 800 60/40
Py	93.26	117.06	64.07	84.29	74.46	67.56

**Tabla 21. Valores de Py para los coprocesados Avicel® PH101/GalenIQ® 800, Aglutinante Starch® 1500**

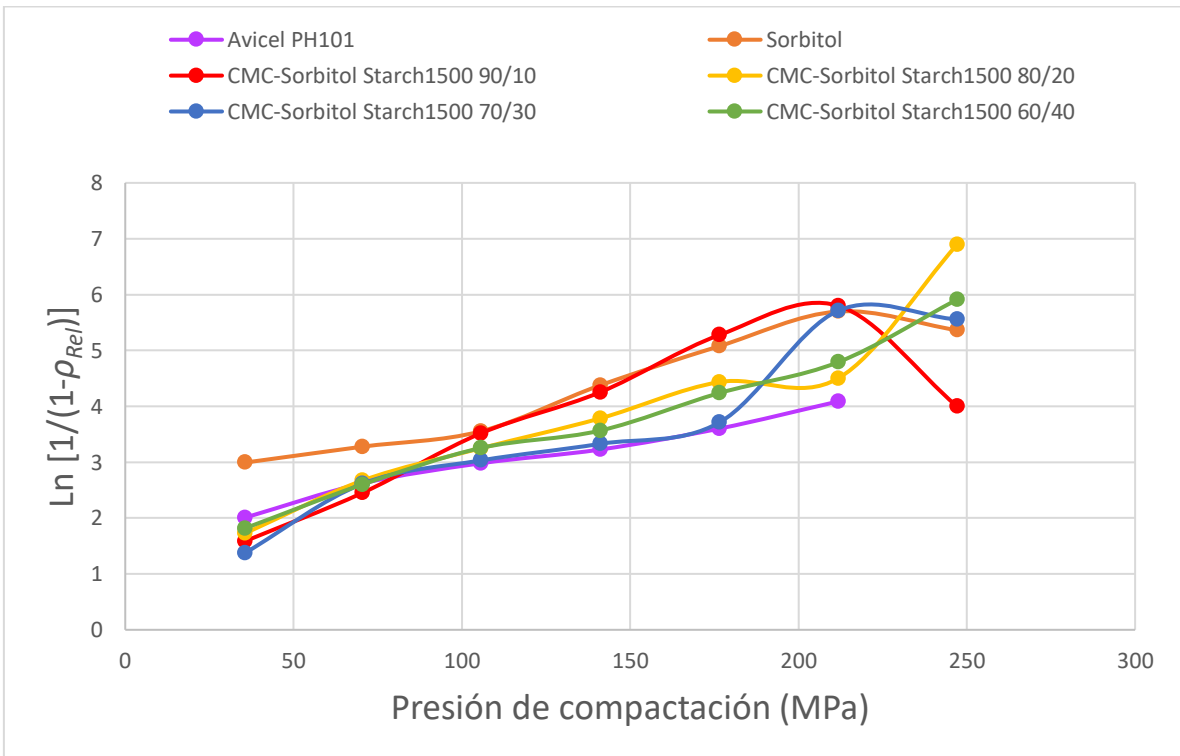
	Avicel	GalenIQ800	CMC-Galen 90/10	CMC-Galen 80/20	CMC-Galen 70/30	CMC-Galen 60/40
Py	93.26	117.06	76.81	62.63	79.92	27.54

Al realizar un análisis de varianza de un factor, se encontró que no existe diferencia estadísticamente significativa en los valores de Py, para los coprocesados de la tabla 20, mientras que para los mostrados en la tabla 21, existe una diferencia estadísticamente significativa para el coprocesado elaborado con 60% Avicel® PH101 y 40% GalenIQ® 800 y aglutinado con Starch® 1500, siendo éste el que presenta un menor valor de Py, indicativo de poseer mejores características en cuanto a compresibilidad.

En la figura 13 y 14, se muestran los gráficos de Heckel para los CP elaborados con Avicel® PH101 y Sorbitol.

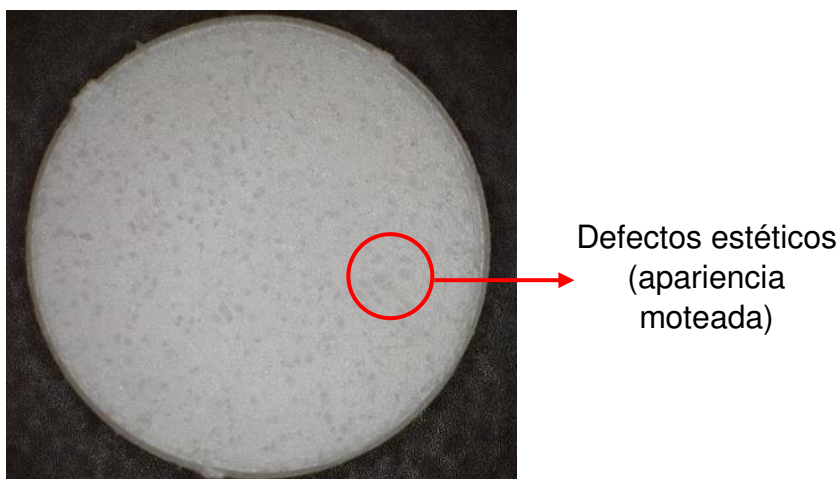


**Figura 13. Gráfica de Heckel para coprocesados Avicel® PH101/Sorbitol, aglutinante Plasdone® K25**



**Figura 14. Gráfica de Heckel para coprocesados Avicel® PH101/Sorbitol, aglutinante Starch® 1500.**

Al realizar los gráficos de Heckel para los CP elaborados con Avicel® PH101 y Sorbitol, se observó que, al aumentar la fuerza de compactación y la cantidad de Sorbitol presente en la mezcla, se tenía la presencia de defectos estéticos, pues en las tabletas obtenidas, se tenía la presencia de puntos o manchas. (Figura 15).



**Figura 15. Tableta elaborada a partir de la compresión del CP Avicel® PH101/Sorbitol. Aumento 30X**

Para la evaluación del modelo de Heckel, se empleó el método de mínimos cuadrados, los parámetros fueron obtenidos mediante una regresión lineal en la sección comprendida entre 70 y 211 MPa, de las gráficas correspondientes a los CP elaborados con Avicel® PH101 y Sorbitol (Figura 13 y 14).

Una vez conocida la pendiente de las rectas, se obtuvieron los valores de  $P_y$ , mediante el inverso de éstas, los resultados se muestran en la tabla 22 y 23.

**Tabla 22. Valores de  $P_y$  para los coprocesados Avicel® PH101/Sorbitol, Aglutinante Plasdone® K25**

	Avicel	Sorbitol	CMC-Sorbitol 90/10	CMC-Sorbitol 80/20	CMC-Sorbitol 70/30	CMC-Sorbitol 60/40
$P_y$	93.26	62.40	48.97	124.37	58.43	60.16

**Tabla 23. Valores de  $P_y$  para los coprocesados Avicel® PH101/Sorbitol, Aglutinante Starch® 1500**

	Avicel	Sorbitol	CMC-Sorbitol 90/10	CMC-Sorbitol 80/20	CMC-Sorbitol 70/30	CMC-Sorbitol 60/40
$P_y$	93.26	62.40	41.53	73.03	51.25	66.03

Al analizar los valores de  $P_y$  se observa que los CP que presentan un menor valor son aquellos elaborados con la proporción 90/10 Avicel® PH101 y Sorbitol; en ambos aglutinantes. Además, en esta proporción se observaron tabletas con mejor apariencia.

A los comprimidos obtenidos durante el modelo de Heckel se les determinó la dureza como función de la presión de compactación aplicada por  $\text{cm}^2$ . Con tales valores se realizaron las gráficas de esfuerzo de tensión, calculado mediante la ecuación 12. Los gráficos obtenidos para los CP elaborados con Avicel® PH101 y GalenIQ® 800, se muestran en las figuras 15 y 16. El valor de las pendientes, indicativas de la compresibilidad que presentan los polvos, se muestran en la tabla 24, su significado se describe durante el texto que le sucede a la tabla 24.

**Tabla 24. Pendientes de las gráficas de resistencia a la fractura para Avicel® PH101 y GalenIQ® 800.**

		<b>Materias primas</b>		<b>CP aglutinados con Plasdone® K25</b>			
		Avicel® PH101	GalenIQ® 800	Avicel® PH101 - GalenIQ® 800 90/10	Avicel® PH101 - GalenIQ® 800 80/20	Avicel® PH101 - GalenIQ® 800 70/30	Avicel® PH101 - GalenIQ® 800 60/40
<b>Pendiente</b>	0.37	0.12	1.23	0.70	0.83	0.59	
			<b>CP aglutinados con Starch® 1500</b>				
			Avicel® PH101 - GalenIQ® 90/10	Avicel® PH101 - GalenIQ® 80/20	Avicel® PH101 - GalenIQ® 70/30	Avicel® PH101 - GalenIQ® 60/40	
<b>Pendiente</b>			0.50	0.58	0.75	0.54	

*Coprocesados elaborados con Avicel® PH101 y GalenIQ® 800, aglutinante Plasdone® K25.*

Se procedió al cálculo de las pendientes de la figura 15, para su posterior análisis con una prueba ANOVA de un solo factor, que puso en evidencia una diferencia significativa entre grupos, por lo que, al realizar una prueba de Tukey, se observó que todos los grupos son diferentes entre sí. Las pendientes de estas gráficas son

indicativas de la compresibilidad que mostrará un polvo en un proceso de compresión, por lo que una mayor pendiente, representará una mejor compresibilidad, es decir, con una fuerza de compresión menor, se obtendrán tabletas más duras, siendo éste uno de los objetivos en un proceso de compresión, ya que al disminuir las fuerzas de compresión, se disminuye el desgaste de la maquinaria, además de disminuir el tiempo de fabricación, pues se necesitaría menor tiempo de permanencia del polvo en la matriz. Esta característica se puede observar para el CP elaborado a partir de una proporción 60% Avicel® PH101 y 40% GalenIQ® 800, pudiéndose observar en la tabla 24 una pendiente mayor, sólo detrás de la proporción 90% Avicel® PH101 y 10% GalenIQ® 800, que en los gráficos sólo fue posible la obtención de dos puntos, debido a las altas durezas que presentaron los comprimidos y no podían ser medidas con el durómetro.

*Coprocados elaborados con Avicel® PH101 y GalenIQ® 800, aglutinante Starch® 1500.*

Se realizó el análisis ANOVA de un factor para las pendientes correspondientes a la figura 17, presentando una diferencia significativa entre grupos con  $p < 0.05$ , es decir todos los polvos presentan una compresibilidad diferente entre sí.

Al realizar la prueba de Tukey se encontró que el grupo que presentaba una diferencia estadísticamente significativa con respecto a los demás CP elaborados con los mismos excipientes fue el que contenía la proporción 70% Avicel® PH101 y 30% GalenIQ® 800. (Tabla 26). Por lo que dicho CP presentaría una mejor compresibilidad en comparación con todos los CP del mismo grupo.

Al observar la Tabla 24, es notable que los coprocados que presentan un valor mayor en la pendiente y por lo tanto, ser más compresibles son aquellos obtenidos a partir de la proporción 70% Avicel® PH101 y 30% GalenIQ® 800.

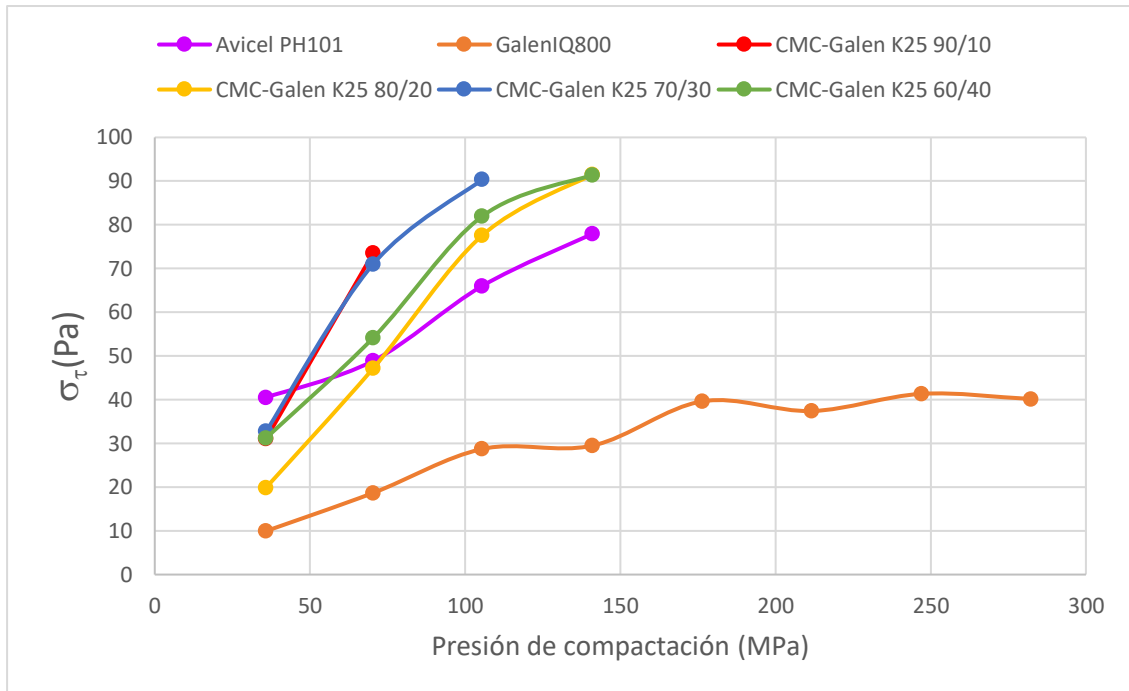


Figura 16. Gráficas de esfuerzo de tensión, para los coprocesados Avicel® PH101/GalenIQ® 800, Aglutinante Plasdone® K25.

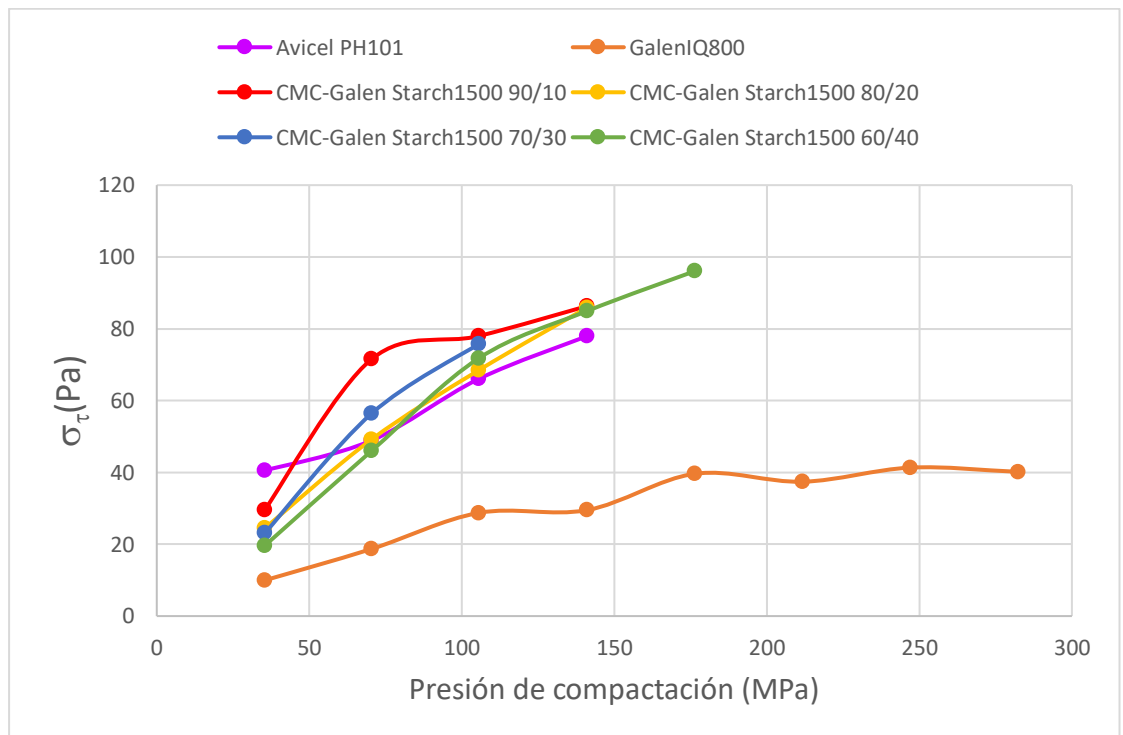


Figura 17. Gráficas de esfuerzo de tensión, para los coprocesados Avicel® PH101/GalenIQ® 800, Aglutinante Starch® 1500.

**Tabla 25. Resultados de la prueba de Tukey, aplicada a las pendientes de la gráfica de esfuerzo de tensión, CP elaborados con Avicel® PH101 y GalenIQ® 800, aglutinados con Plasdone® K25.**

**Comparaciones múltiples**

Variable dependiente: Pendiente

HSD Tukey

(I) Proporción	(J) Proporción	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
60/40	70/30	-,232435772*	,0194616574	.000	-,294758849	-,170112694
	80/20	-,105343321*	,0194616574	.003	-,167666398	-,043020243
	90/10	-,637184755*	,0194616574	.000	-,699507832	-,574861677
70/30	60/40	,232435772*	,0194616574	.000	,1701126939	,2947588494
	80/20	,127092451*	,0194616574	.001	,0647693732	,1894155286
	90/10	-,404748983*	,0194616574	.000	-,467072061	-,342425905
80/20	60/40	,105343321*	,0194616574	.003	,0430202430	,1676663985
	70/30	-,127092451*	,0194616574	.001	-,189415529	-,064769373
	90/10	-,531841434*	,0194616574	.000	-,594164512	-,469518356
90/10	60/40	,637184755*	,0194616574	.000	,5748616769	,6995078324
	70/30	,404748983*	,0194616574	.000	,3424259053	,4670720608
	80/20	,531841434*	,0194616574	.000	,4695183562	,5941645117

\*. La diferencia de medias es significativa en el nivel .05.

**Tabla 26. Resultados de la prueba de Tukey, aplicada a las pendientes de la gráfica de esfuerzo de tensión, CP elaborados con Avicel® PH101 y GalenIQ® 800, aglutinados con Starch® 1500.**

**Comparaciones múltiples**

Variable dependiente: Pendiente

HSD Tukey

(I) Proporción	(J) Proporción	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
60/40	70/30	-,287304767*	,0277370762	.000	-,376128648	-,198480885
	80/20	-,112125791*	,0277370762	.016	-,200949673	-,023301910
	90/10	-,034052061	,0277370762	.628	-,122875943	,0547718202
70/30	60/40	,287304767*	,0277370762	.000	,1984808853	,3761286485
	80/20	,175178976*	,0277370762	.001	,0863550940	,2640028572
	90/10	,253252706*	,0277370762	.000	,1644288239	,3420765871
80/20	60/40	,112125791*	,0277370762	.016	,0233019096	,2009496729
	70/30	-,175178976*	,0277370762	.001	-,264002857	-,086355094
	90/10	,0780737299	,0277370762	.086	-,010750152	,1668976115
90/10	60/40	,0340520614	,0277370762	.628	-,054771820	,1228759430
	70/30	-,253252706*	,0277370762	.000	-,342076587	-,164428824
	80/20	-,078073730	,0277370762	.086	-,166897612	,0107501517

\*. La diferencia de medias es significativa en el nivel .05.



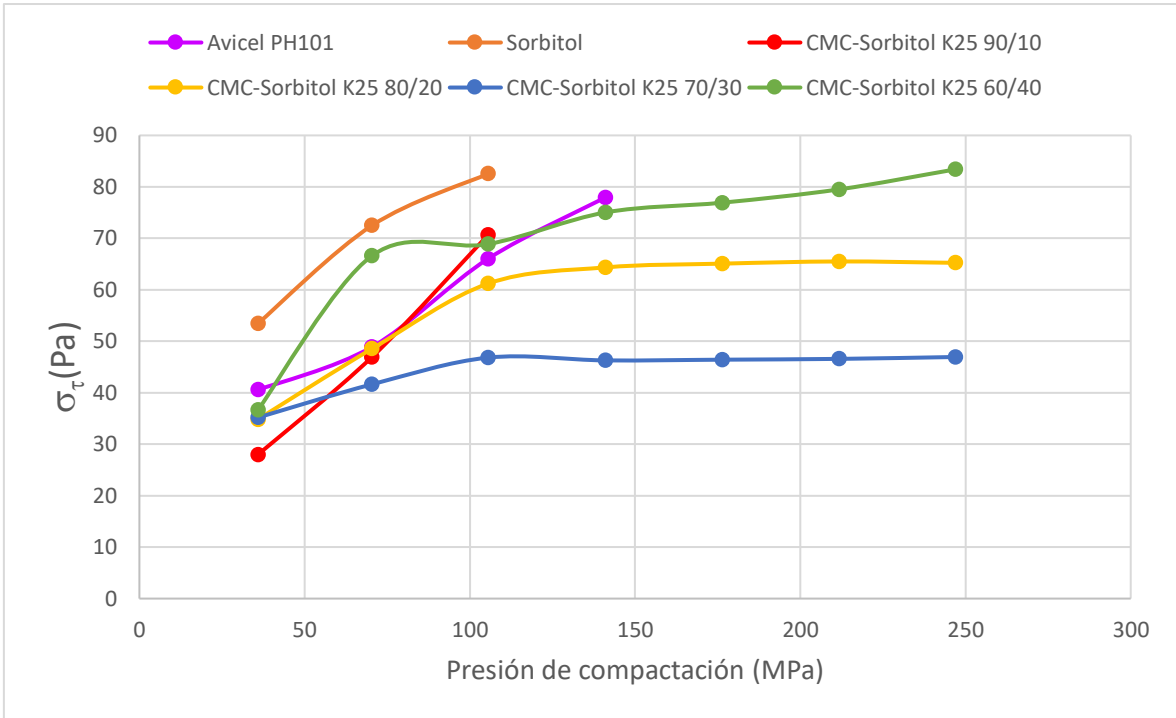
Una significancia menor a 0.05 denotará la presencia de una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos comparados.

Los gráficos de esfuerzo de tensión, obtenidos para los CP elaborados con Avicel® PH101 y Sorbitol, se muestran en las figuras 17 y 18. Los valores de las pendientes se muestran en la tabla 27.

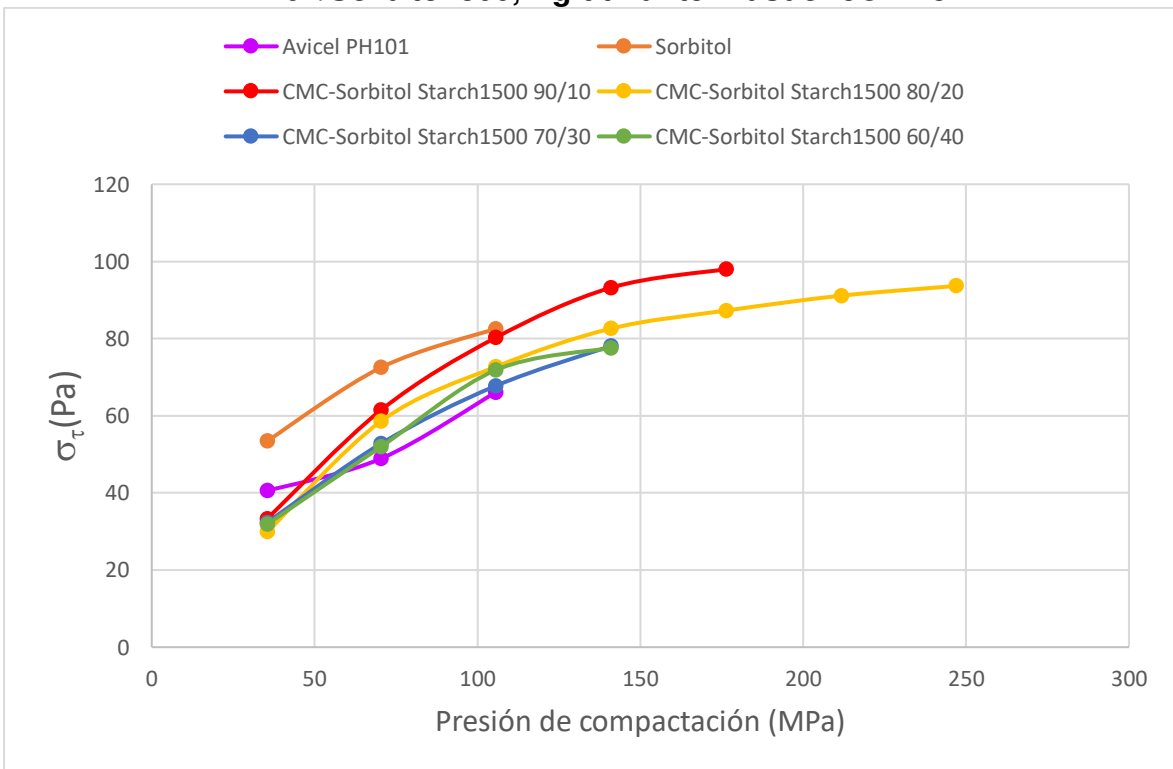
**Tabla 27. Pendientes de las gráficas de resistencia a la fractura para Avicel® PH101 y Sorbitol.**

	<b>Materias primas</b>		<b>CP aglutinados con Plasdone® K25</b>			
	Avicel® PH101	Sorbitol	Avicel® PH101 - Sorbitol90/10	Avicel® PH101 - Sorbitol 80/20	Avicel® PH101 - Sorbitol 70/30	Avicel® PH101 - Sorbitol 60/40
<b>Pendiente</b>	0.37	0.41	0.61	0.11	0.04	0.15
			<b>CP aglutinados con Starch® 1500</b>			
			Avicel® PH101 - Sorbitol90/10	Avicel® PH101 - Sorbitol80/20	Avicel® PH101 - Sorbitol70/30	Avicel® PH101 - Sorbitol60/40
<b>Pendiente</b>			0.46	0.23	0.43	0.45

Al observar las pendientes mostradas en la tabla 27, el CP en proporciones 90% Avicel® PH101 y 10% Sorbitol es el que presenta un valor mayor, por lo que dicho material es el que se eligió para las pruebas reológicas en presencia de Acetaminofén.



**Figura 18. Gráficas de esfuerzo de tensión, para los coprocesados Avicel® PH101/Sorbitol 800, Aglutinante Plasdone® K25.**



**Figura 19. Gráficas de esfuerzo de tensión, para los coprocesados Avicel® PH101/Sorbitol 800, Aglutinante Starch® 1500.**

*Coprocesados elaborados con Avicel® PH101 y Sorbitol, aglutinados con Plasdone® K25*

Al realizar las pruebas estadísticas correspondientes se obtuvo que la proporción que presenta una diferencia estadísticamente significativa con respecto a los demás CP, elaborados con los mismos excipientes, era el que se encontraba en una proporción 90% Avicel® PH101 y 10% Sorbitol. (Tabla 28).

**Tabla 28. Resultados de la prueba de Tukey, aplicada a las pendientes de la gráfica de esfuerzo de tensión, CP elaborados con Avicel® PH101 y Sorbitol, aglutinados con Plasdone® K25.**

**Comparaciones múltiples**

Variable dependiente: PENDIENTE

HSD Tukey

(I) PROPORCIÓN	(J) PROPORCIÓN	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
60/40	70/30	,0659075335	,0219902342	.067	-,004512937	,1363280042
	80/20	-,044893494	,0219902342	.250	-,115313964	,0255269769
	90/10	-,504498898 <sup>*</sup>	,0219902342	.000	-,574919369	-,434078427
70/30	60/40	-,065907534	,0219902342	.067	-,136328004	,0045129372
	80/20	-,110801027 <sup>*</sup>	,0219902342	.004	-,181221498	-,040380557
	90/10	-,570406431 <sup>*</sup>	,0219902342	.000	-,640826902	-,499985961
80/20	60/40	,0448934938	,0219902342	.250	-,025526977	,1153139645
	70/30	,110801027 <sup>*</sup>	,0219902342	.004	,0403805566	,1812214980
	90/10	-,459605404 <sup>*</sup>	,0219902342	.000	-,530025875	-,389184933
90/10	60/40	,504498898 <sup>*</sup>	,0219902342	.000	,4340784272	,5749193686
	70/30	,570406431 <sup>*</sup>	,0219902342	.000	,4999859607	,6408269021
	80/20	,459605404 <sup>*</sup>	,0219902342	.000	,3891849334	,5300258748

\*. La diferencia de medias es significativa en el nivel .05.

Una significancia menor a 0.05 denotará la presencia de una diferencia significativa entre los grupos comparados.

*Coprocesados elaborados con Avicel® PH101 y Sorbitol, aglutinados con Starch® 1500.*

Al realizar las pruebas estadísticas correspondientes se tiene que la proporción que presenta una diferencia significativa con respecto a los demás CP, elaborados con

los mismos excipientes, es el que se encuentra en una proporción 80% Avicel® PH101 y 20% Sorbitol. (Tabla 29).

**Tabla 29. Resultados de la prueba de Tukey, aplicada a las pendientes de la gráfica de esfuerzo de tensión, CP elaborados con Avicel® PH101 y Sorbitol, aglutinados con Starch® 1500.**

**Comparaciones múltiples**

Variable dependiente: PENDIENTE

HSD Tukey

(I) PROPORCIÓN	(J) PROPORCIÓN	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
60/40	70/30	,0135241982	,0120722726	.688	-,025135468	,0521838645
	80/20	,217479898*	,0120722726	.000	,1788202316	,2561395642
	90/10	-,011379149	,0120722726	.784	-,050038815	,0272805175
70/30	60/40	-,013524198	,0120722726	.688	-,052183864	,0251354681
	80/20	,203955700*	,0120722726	.000	,1652960334	,2426153660
	90/10	-,024903347	,0120722726	.243	-,063563013	,0137563193
80/20	60/40	-,217479898*	,0120722726	.000	-,256139564	-,178820232
	70/30	-,203955700*	,0120722726	.000	-,242615366	-,165296033
	90/10	-,228859047*	,0120722726	.000	-,267518713	-,190199380
90/10	60/40	,0113791488	,0120722726	.784	-,027280517	,0500388151
	70/30	,0249033470	,0120722726	.243	-,013756319	,0635630133
	80/20	,228859047*	,0120722726	.000	,1901993804	,2675187130

### 13.4 Elección del coprocesado

Al evaluar los parámetros anteriores se procedió a la elección de un CP, por cada uno de los grupos:

- Avicel PH 101 y GalenIQ® 800, aglutinados con Plasdome® K25
- Avicel PH 101 y GalenIQ® 800, aglutinados con Starch® 1500
- Avicel PH 101 y Sorbitol, aglutinados con Plasdome® K25
- Avicel PH 101 y Sorbitol, aglutinados con Starch® 1500

Al tomar en cuenta, el número de rubros que cubriría cada uno de los CP para reunir los requerimientos de un excipiente adecuado para compresión directa tales como fluidez y compresibilidad, se eligió para aquellos en los que se utilizó el GalenIQ® 800 como azúcar la proporción 70% Avicel® PH101 y 30% GalenIQ® 800 en ambos

aglutinantes, pues éstos comprendían un mayor porcentaje del total de las características requeridas; mientras para aquellos elaborados con Sorbitol se eligieron a los que se encontraba en menor proporción de este azúcar, presentando mejores características de desempeño en comparación con las otras proporciones. Además, en la proporción 90% Avicel® PH101 y 10% Sorbitol se tuvo menos problemas en cuanto a apariencia de la tableta.

Los CP mencionados anteriormente fueron comparados en términos de su reología con sus mezclas físicas, careciendo éstas de un proceso de granulación previo y habiéndose mezclado en un mezclador tipo pantalón durante 10 minutos a 9 rpm. Mostrando los resultados en las tablas 30 y 31.

**Tabla 30. Comparación de características reológicas de los coprocesados 70% Avicel® PH101/30% GalenIQ® 800, con sus mezclas físicas**

	COPROCESADOS		MEZCLA FÍSICA	
	Avicel® PH101- GalenIQ® 800 70/30 PVP K25	Avicel® PH101- GalenIQ® 800 70/30 Starch® 1500	Avicel® PH101- GalenIQ800 70/30 PVP K25	Avicel® PH101- GalenIQ800 70/30 Starch® 1500
Ángulo de reposo (°)	31.26	28.23	36.04	35.34
Flujo según ángulo	Bueno	Excelente	Adecuada (no necesita ayuda)	Bueno
$\delta$ aparente (g/mL)	0.29	0.29	0.38	0.39
$\delta$ compactada (g/mL)	0.37	0.35	0.48	0.49
índice Carr	22	19	21	20
Índice de Hausner	1.28	1.23	1.27	1.25
Flujo Carr/Hausner	Aceptables	Aceptables	Aceptables	Aceptables
Velocidad flujo (g/s)	2.81	3.50	1.13	1.03
Índice de flujo	0.32	0.53	0.12	0.12

En la tabla 30 se observa que el índice de flujo de las mezclas físicas disminuye en comparación con los coprocesados de la misma proporción, esto se debe principalmente a que las materias primas que conforman la mezcla física poseen un

tamaño de partícula menor al de los CP (Avicel® PH101≈69μm y GalenIQ® 800≈39μm), por lo que las partículas de los CP caerán de forma más rápida.

**Tabla 31. Comparación de características reológicas de los coprocesados 90% Avicel® PH101/ 10% Sorbitol, con sus mezclas físicas**

	COPROCESADOS		MEZCLA FÍSICA	
	Avicel® PH101-Sorbitol 90/10 PVP K25	Avicel® PH101-Sorbitol 90/10 Starch® 1500	Avicel® PH101-Sorbitol 90/10 PVP K25	Avicel® PH101-Sorbitol 90/10 Starch® 1500
Ángulo de reposo (°)	29.82	31.03	30.35	27.21
Flujo según ángulo	Excelente	Bueno	Excelente	Excelente
δ aparente (g/mL)	0.18	0.18	0.36	0.37
δ compactada (g/mL)	0.27	0.22	0.44	0.45
índice Carr	23	19.5	18	18
Índice de Hausner	1.29	1.24	1.22	1.22
Flujo Carr/Hausner	Aceptables	Aceptables	Aceptables	Aceptables
Velocidad flujo(g/s)	1.91	2.42	3	3.1
Índice de flujo	0.22	0.32	0.45	0.52

El índice y velocidad de flujo de los CP elaborados con Avicel® PH101/Sorbitol poseen valores menores, en comparación con la mezclas físicas de los mismos componentes, esto debido a la diferencia de TPP entre las materias primas (Avicel® PH101≈69μm y Sorbitol≈156μm), es decir, ya que el Sorbitol por sí mismo, posee una velocidad de flujo relativamente alta (12.94 g/s), en comparación con el Avicel® PH101 (2.50 g/s), al no encontrarse granulado, la velocidad de flujo se ve influenciada por la de este azúcar.

Para observar la repercusión que se tenía en las características reológicas del CP en presencia de un principio activo que se haya documentado como poco compresible y de flujo muy pobre, tal como el acetaminofén (Govedarica, 2009). Se procedió a realizar una mezcla de los CP anteriormente elegidos junto con el fármaco, en una proporción 50:50, (Tabla 32 y 33).

**Tabla 32. Propiedades reológicas de los CP elaborados con Avicel® PH101 y GalenIQ® 800, en presencia de Acetaminofén, en una proporción 50:50.**

	COPROCESADOS		COPROCESADO + Fármaco	
	Avicel® PH101- GalenIQ® 800 70/30 PVP K25	Avicel® PH101- GalenIQ® 800 70/30 Starch® 1500	Avicel® PH101- GalenIQ® 800 70/30 PVP K25	Avicel® PH101- GalenIQ® 800 70/30 Starch® 1500
Ángulo de reposo (°)	32.86	28.74	46.47	45.64
Flujo según ángulo	Bueno	Excelente	Pobre (es necesario someter a vibración)	Bueno
$\delta$ aparente (g/mL)	0.22	0.32	0.34	0.33
$\delta$ compactada (g/mL)	0.27	0.38	0.41	0.41
índice Carr	23	20	18	20
Índice de Hausner	1.30	1.25	1.22	1.25
Flujo Carr/Hausner	Aceptables	Aceptables	Aceptables	Aceptables
Velocidad flujo (g/s)	1.69	7.95	0.58	No fluye

**Tabla 33. Propiedades reológicas de los CP elaborados con Avicel® PH101 y Sorbitol, en presencia de Acetaminofén, en una proporción 50:50.**

	COPROCESADOS		COPROCESADO + Fármaco	
	Avicel® PH101- Sorbitol 90/10 PVP K25	Avicel® PH101- Sorbitol 90/10 Starch® 1500	Avicel® PH101- Sorbitol 90/10 PVP K25	Avicel® PH101- Sorbitol 90/10 Starch® 1500
Ángulo de reposo (°)	29.82	31.03	46.24	50.17
Flujo según ángulo	Excelente	Bueno	Pobre (es necesario someter a vibración)	Pobre (es necesario someter a vibración)
$\delta$ aparente (g/mL)	0.18	0.18	0.36	0.37
$\delta$ compactada (g/mL)	0.27	0.22	0.44	0.45
índice Carr	23	19.5	1.43	1.
Índice de Hausner	1.29	1.24	30	32
Flujo Carr/Hausner	Aceptables	Aceptables	Pobres	Pobres
Velocidad flujo(g/s)	1.91	2.42	0.70	0.73

### 13.5 Elaboración de tabletas de Acetaminofén vía compresión directa

Al observar los resultados de las tablas 32 y 33, es notable la diferencia que se presenta en las características de los CP en presencia del Acetaminofén, un ejemplo de ello es la disminución de la velocidad de flujo. Razón por la cual se consideró el realizar un pre-mezclado del principio activo con algún deslizante, como el Dióxido de Silicio, para evitar que el Principio activo afecte en gran medida el desempeño del CP elegido.

Para la elección del coprocesado que sería empleado en una tableteadora de alta velocidad, se realizaron tabletas de la mezcla CP y Acetaminofén mediante una prensa hidráulica, en proporción 50:50, a éstas se les realizó la prueba de friabilidad, esto debido a que se ha reportado que las tabletas de Acetaminofén, elaboradas vía compresión directa, son altamente friables (Martinello *et al.*, 2006), los resultados se muestran en la tabla 34. Por lo que, los resultados de dicha prueba serían un factor a considerar, sobre la elección del CP a emplear en un proceso de tableteado.

**Tabla 34. Resultados de las pruebas de friabilidad, para las tabletas elaboradas vía prensa hidráulica de los coprocesados y Acetaminofén, en una proporción 50:50.**

Coprocesado	% Pérdida de peso por friabilidad
70/30 Avicel® PH101-GalenIQ® 800, Plasdone® K25	0.77%
70/30 Avicel® PH101-GalenIQ® 800, Starch® 1500	1.03%
90/10 Avicel® PH101-Sorbitol, Plasdone® K25	1.00%
90/10 Avicel® PH101-Sorbitol, Starch® 1500	1.14%

Las tabletas empleadas en la prueba de friabilidad (Tabla 34) presentaron durezas entre 10-12 Kp, elaboradas mediante una prensa hidráulica, empleando una fuerza de compresión de 17.5 MPa.

Las tabletas elaboradas con el coprocesado y el Acetaminofén en proporción 50:50, que cumplieron con la prueba de friabilidad, fue el que contiene 70% Avicel® PH101 y 30% GalenIQ® 800, aglutinado con Plasdone® K25, pues la FEUM establece que



la pérdida de peso por friabilidad debe ser no mayor que el 1%. Por lo que esto sumado a los resultados mostrados de las propiedades reológicas de los CP en presencia del Acetaminofén; se eligió a éste, para la elaboración de un lote de tabletas, pero en esta ocasión en una tableteadora de alta velocidad Riva Piccola tipo B de diez estaciones de compresión con punzones cilíndricos (planos/cóncavos) de 12 milímetros de diámetro.

## **Formulación**

Una vez seleccionado el CP a utilizar, para un proceso en una tableteadora de alta velocidad, se decidió incluir una cantidad de 30% de Acetaminofén en la formulación, cantidad de fármaco recomendada en la literatura para un proceso de compresión directa (Jivraj *et al.*, 2009). La formulación utilizada se muestra en materiales y métodos.

### **13.5.1 Evaluación de tabletas**

Una vez elaboradas las tabletas, empleando la formulación mencionada, se procedió a realizarles las pruebas de: dureza, tiempo de desintegración, variación de peso, friabilidad y disolución.

#### *Variación de masa*

Las tabletas, cumplieron con la especificación farmacopeica al presentar un coeficiente de variación menor al 5%. Los resultados se presentan en la tabla 35.

Al obtener un resultado dentro de especificación, no fue necesario realizar la uniformidad de dosis del lote elaborado, pues la FEUM establece que esta prueba, se puede demostrar mediante la variación de masa, en aquellas tabletas que contengan más del 25% del fármaco dentro de su formulación (FEUM, 2014).

**Tabla 35. Resultados de la prueba, variación de peso. Tabletas de acetaminofén, elaboradas vía compresión directa.**

Tableta No.	Peso (g)
1	606.3
2	609.8
3	604.1
4	615.7
5	607.2
6	606.1
7	609.8
8	611.7
9	606.4
10	603.2
Promedio	608.03
%CV	0.59

### *Prueba de dureza*

Se obtuvieron durezas promedio de 10.94 kp, los resultados se muestran en la tabla 36.

**Tabla 36. Resultados de la prueba de dureza, tabletas de Acetaminofén, elaboradas vía compresión directa.**

Tableta No.	Dureza (kp)
1	10.57
2	9.70
3	10.57
4	11.01
5	11.27
6	12.18
7	10.35
8	11.53
9	10.40
10	11.79
Valor máximo	12.18
Valor mínimo	9.70
Promedio	10.94

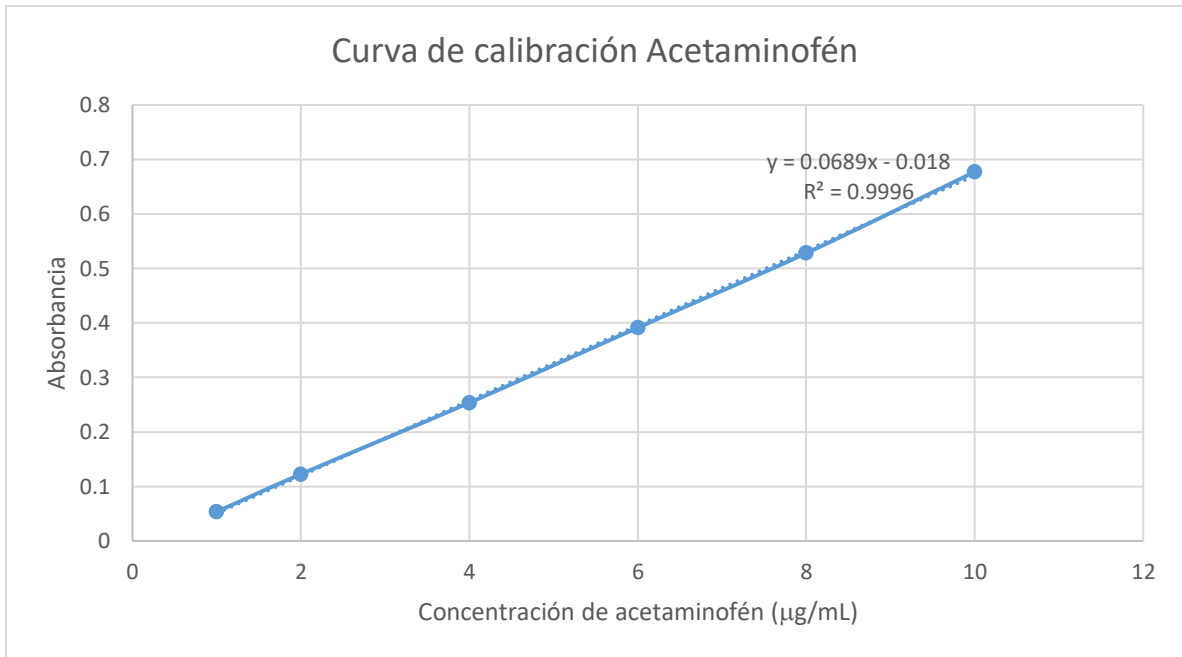
Estos resultados son informativos (FEUM, 2014).

### *Friabilidad*

Las tabletas, se encuentran dentro de la especificación al haber obtenido un resultado de 0.36% por pérdida de peso por friabilidad, cumpliendo así la especificación farmacopeica.

### *Prueba de disolución*

Se realizó la curva de calibración de Acetaminofén (Figura 20) para cuantificar el Acetaminofén en un perfil de disolución con tiempos de muestreo a los 10, 20 y 30 minutos. Los resultados se resumen en la tabla 42.



**Figura 20. Curva de calibración, fármaco acetaminofén.**

**Tabla 37. Porcentaje disuelto de acetaminofén**

Tiempo (minutos)	% Disuelto
10	85.44 $\pm$ 4.96
20	90.00 $\pm$ 3.13
30	96.17 $\pm$ 4.33

Las tabletas cumplen con la especificación farmacopeica, al haberse disuelto un porcentaje mayor al 80% del fármaco antes de los 30 minutos.

## CONCLUSIONES

1. La velocidad de flujo de los CP elaborados con Avicel® PH101 y GalenIQ® 800, mejoró en comparación con la velocidad presentada por sus materias primas iniciales.
2. El coprocesado con las proporciones 90% Avicel® PH101 y 10% Sorbitol es el que presenta mejores características de compresibilidad.
3. La velocidad de flujo de los CP elaborados con Avicel® PH101 y Sorbitol, no superan la velocidad de flujo presentada por el Sorbitol, pero si para la presentada por Avicel® PH101.
4. Las propiedades reológicas de los coprocesados se ven afectadas en presencia de un fármaco con características de flujo pobre y poco compresible.
5. La influencia de un fármaco como el Acetaminofén en las características reológicas de un excipiente, disminuye con la adición de un deslizante, como el dióxido de silicio y un pre-mezclado.
6. La proporción de 70% Avicel® PH101 y 30% GalenIQ® 800, es la más idónea para obtener un coprocesado que reúna características de fluidez y compresibilidad para su uso en compresión directa.
7. Las tabletas elaboradas con el coprocesado 70% Avicel® PH101 y 30% GalenIQ® 800 aglutinado con Plasdone® K25, cumplieron con las especificaciones farmacopéicas, corroborando que puede ser un excipiente de elección para un proceso de compresión directa.

## **PERSPECTIVAS**

Como perspectiva se espera probar la funcionalidad de los coprocesados que no mostraban diferencia significativa en algunas características reológicas con respecto al utilizado en las tabletas de Acetaminofén (70% Avicel® PH101 y 30% GalenIQ ® 800).

Así como continuar con la búsqueda de nuevos excipientes coprocesados que se puedan emplear en procesos de compresión directa.

## BIBLIOGRAFÍA

- Barrios Vazquez, S. & Villafuerte Robles, L. (2013). Functionality of GalenIQ 721 as excipient for direct compression tablets. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 3(04), 008-019.
- Bolhuis, G. & Anthony Armstrong, N. (2006). Excipients for Direct Compaction—an Update. *Pharmaceutical Development and Technology*, 11(1), 111-124.
- Bolhuis, G., Engelhart, J., & Eissens, A. (2009). Compaction properties of isomalt. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 72(3), 621-625.
- Carlin, B. (2008). Direct compression and the role of filler-binders. In Augsburger L. & Hoag S., *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (1st ed., pp. 173-216.). Hoboken: Taylor and Francis.
- Castillo, S. & Villafuerte, L. (1995). Compactibility of ternary mixtures of pharmaceutical powders. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 70(4), 329-337.
- Chan, L. & Heng, P. (2005). Drug Substance and Excipient Characterization. In D. Parikh, *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology* (2nd ed., pp. 79-80). United States of America: Taylor & Francis Group.
- Chowdary, K-. & Ramya, K. (2013). Recent research on co-processed excipients for direct compression-a review. *International Journal of Comprehensive Pharmacy*, 2(1), 1-5.
- Davies, P. (2009). Oral solid dosage forms. En M. Gibson, *Pharmaceutical preformulation and formulation* (2nd ed., p. 400). New York: Informa Healthcare.
- Garzón Serra, M.L. y Villafuerte Robles, L. (2002). Compactibility of mixtures of calcium carbonate and microcrystalline cellulose. *International Journal of Pharmaceutics*, 231(1), 33-41.
- Denny, P. (2002). Compaction equations: a comparison of the Heckel and Kawakita equations. *Powder Technology*, 127(2), 162-172.

- Du, Y., Zhao, L., Feng, Y., & Xu, D. (2012). Compression Behavior Evaluation of Directly Compressible Excipients. *Advanced Materials Research*, 482-484, 1672-1676.
- Ennis, B. & Litster, J. (1997). *Chemical Engineer's Handbook* (7th ed., pp. 20-89). New York: McGraw Hill.
- Eraga, S., Arhewoh, M., Uhumwangho, M., & Iwuagwu, M. (2015). Characterisation of a novel, multifunctional, co-processed excipient and its effect on release profile of paracetamol from tablets prepared by direct compression. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 5(9), 768-772.
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 11<sup>a</sup> edición, 2014. Vol. I y II
- *Fifty Years of Avicel*. (2017). *Fmcbiopolymer.com*. Recuperado el 24 de Junio 2017 a las 21:26 h, de <http://www.fmcbiopolymer.com/Food/Home/News/FiftyYearsofAvicel.aspx>
- Gamble, J., Tobyn, M., Dennis, A., & Shah, T. (2010). Roller compaction: Application of an in-gap ribbon porosity calculation for the optimization of downstream granule flow and compactability characteristics. *Pharmaceutical Development and Technology*, 15(3), 223-229.
- Gohel M. (2005, April 16). A review of co-processed directly compressible excipients. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 8(1), pp.76-93.
- Govedarica B., Injac R., Dreu R. & Srcic S. (2011). Formulation and evaluation of immediate release tablets with different types of paracetamol powders prepared by direct compression. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 5(1), 31-41.
- Guyot-Hermann, A. & Draguet-Brughmans, M. (2008). Gamma Sorbitol as a Diluent in Tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 11(2), 551-564.



- Hauschild, K. & Picker, K. (2004). Evaluation of a new coprocessed compound based on lactose and maize starch for tablet formulation. *AAPS Pharmacy*, 6(2), 27-38.
- Hwang, R. & Peck, G. (2001). A systematic evaluation of the compression and tablet characteristics of various types of microcrystalline cellulose. *Pharmaceutical Technology*, 25(3), 112-132.
- Ilkka, J. & Paronen, P. (1993). Prediction of the compression behaviour of powder mixtures by the Heckel equation. *International Journal of Pharmaceutics*, 94(1-3), 181-187.
- Jaklič, M., Kočevar, K., Srčič, S., & Dreu, R. (2015). Particle size-based segregation of pharmaceutical powders in a vertical chute with a closed bottom: An experimental evaluation. *Powder Technology*, 278, 171-180.
- Jivraj, M., Martini, L., & Thomson, C. (2000). An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. *Pharmaceutical Science & Technology Today*, 3(2), 58-63.
- Lekshmi, P., Pramod, K., & Ajithkumar, K. (2016). Co-Processed Excipients for Tableting. *Research Journal of Pharmaceutical Dosage Forms and Technology*, 8(1), 46.
- Mahmoodi, F., Klevan, I., Nordström, J., Alderborn, G., & Frenning, G. (2013). A comparison between two powder compaction parameters of plasticity: The effective medium a parameter and the Heckel 1/K parameter. *International Journal of Pharmaceutics*, 453(2), 295-299.
- Mangal, H., Kirsolak, M., & Kleinebudde, P. (2016). Roll compaction/dry granulation: Suitability of different binders. *International Journal of Pharmaceutics*, 503(1-2), 213-219.
- Martinello, T., Kaneko, T., Velasco, M., Taqueda, M., & Consiglieri, V. (2006). Optimization of poorly compactable drug tablets manufactured by direct compression using the mixture experimental design. *International Journal of Pharmaceutics*, 322(1-2), 87-95.
- Martinello, T., Kaneko, T., Velasco, M., Taqueda, M., & Consiglieri, V. (2006). Optimization of poorly compactable drug tablets manufactured by

direct compression using the mixture experimental design. *International Journal of Pharmaceutics*, 322(1-2), 87-95.

- Marwaha, M., Sandhu, D., & Marwaha, R. (2010). Coprocessing of excipients: a review on excipient development for improved tableting performance. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 2(3), 41-47.
- Nachaegari S. & Bansal A. (2004). Coprocessed Excipients for Solid Dosage Forms. *Pharmaceutical Technology*, 42, pp. 52-64.
- Ndindayino, F., Henrist, D., Kiekens, F., Van den Mooter, G., Vervaet, C., & Remon, J. (2002). Direct compression properties of melt-extruded isomalt. *International Journal of Pharmaceutics*, 235(1-2), 149-157.
- Ndindayino, F., Henrist, D., Kiekens, F., Vervaet, C., & Remon, J. (1999). Characterization and evaluation of isomalt performance in direct compression. *International Journal of Pharmaceutics*, 189(1), 113-124.
- Nyström, C., Alderborn, G., Duberg, M., & Karehill, P. (1993). Bonding Surface area and Bonding Mechanism—Two Important Factors for the Understanding of Powder Comparability. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 19(17-18), 2143-2196.
- Parikh, D. (2005). *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology* (2nd ed., pp. 6-7). United States of America: Taylor & Francis Group.
- Pitt, K., & Sinka, C. (2007). *Handbook of powder technology* (2nd ed., pp. 736-776). United Kingdom: Elsevier.
- Rakesh, P. & Mansi Bhavsar, M. (2009). Directly Compressible Materials via Co-Processing. *International Journal of Pharmaceutical Technology Research*, 1(3), 745-753.
- Rowe, R., Sheskey, P., & Quinn, M. (2009). *Handbook of pharmaceutical excipients* (6th ed., p. 679). London: Pharmaceutical Press.
- Sreekanth, B., Kumar A, A., & Suman, D. (2013). Co-Processed Excipients: A Review. *International Journal of Current Trends In Pharmaceutical Research*, 1(3), 205-214.

- Staniforth, J. (2004). Flujo de polvo. En M. Aulton, *Farmacía. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas* (2a ed., pp. 200-212). Madrid, España: Elsevier.
- Sun, C. & Kleinebudde, P. (2016). Mini review: Mechanisms to the loss of tabletability by dry granulation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 106, 9-14.
- Thoorens, G., Krier, F., Leclercq, B., Carlin, B., & Evrard, B. (2014). Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment—A review. *International Journal of Pharmaceutics*, 473(1-2), 64-72.
- Thoorens, G., Krier, F., Rozet, E., Carlin, B., & Evrard, B. (2015). Understanding the impact of microcrystalline cellulose physicochemical properties on tabletability. *International Journal of Pharmaceutics*, 490(1-2), 47-54.
- United States Pharmacopeia. USP37-NF32, (2014). Excipient Performance., pp. 752–769.
- Vila Jato, J, editor. (2001). *Tecnología farmacéutica Volumen II: Formas Farmacéuticas* (1st ed., pp. 87-88). Madrid: Síntesis.

