

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Departamento de Sistemas Biológicos

Licenciatura En Química Farmacéutica Biológica

Trabajo De Servicio Social

Funcionalidad y Potencial de dilución de un Co-procesado a base de Celulosa microcristalina e Isomalt mediante compresión directa.

Perteneciente Al Proyecto Genérico

Obtención De Materias Primas, Principios Activos, Medicamentos Y Productos Biológicos

Etapas

Diseño Y Desarrollo De Formas Farmacéuticas

Alumna: Jazmín Haydee Ponce Sánchez

Matricula: 2143025970

Asesor Interno: Dra. Luz María Melgoza Contreras

Asesor Externo: Q.F.B. Uriel Zacarias Ramos

Lugar de realización:

Laboratorio de Farmacotecnia edificio N (UIDIS) Laboratorio 101
Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco

Fecha de Inicio: 11 de Septiembre de 2018

Fecha de Término: 11 Marzo de 2019

Índice

Título	4
Objetivo General	4
Objetivos Particulares.....	4
Antecedentes	4
Compresión directa.....	4
Potencial de Dilución	8
Celulosa Microcristalina e Isomalt.....	9
Isomalt	10
Acetaminofén	10
Material	11
Equipo.....	11
Tabla 1.....	11
Metodología	12
Pruebas reológicas: Pruebas físicas en procesos de fabricación de formas farmacéuticas	12
Gráfico control	13
Control de Calidad	14
Disolución.....	15
Resultados	16
Reología	16
Tabla 2.....	16
Gráficos Control.....	16
Figura 1.....	17
Figura 2.....	17
Figura 3.....	18
Figura 4.....	18
Figura 5.....	19
Figura 6.....	19
Control de Calidad	20
Tabla 3.....	20
Curva de Calibración	20
Figura 7.....	20
Disolución.....	21
Conclusión.....	21
Bibliografía	22
Anexos	23

Reología	23
Tabla 4.....	23
Tabla 5.....	23
Gráficos de Control.....	24
Tablas 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12.....	24
Tablas 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19.....	24
Tablas 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26.....	25
Curva de Calibración	27
Tabla 27.....	27

Título

Funcionalidad y Potencial de dilución de un Co-procesado a base de Celulosa microcristalina e Isomalt mediante compresión directa.

Objetivo General

Evaluar la funcionalidad y potencial de dilución de un Co-procesado a base de Celulosa microcristalina e Isomalt mediante compresión directa.

Objetivos Particulares

Obtener tabletas de Acetaminofén de 600 mg con diferentes cargas de fármaco mediante el uso de un Co-procesado a base Celulosa microcristalina/Isomalt (60/40), en una tableteadora rotativa.

Determinar si las tabletas elaboradas cumplen con las especificaciones de calidad establecidos por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

Antecedentes

Los comprimidos son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria obtenidas por compresión mecánica de granulados o mezclas de polvos de uno o varios principios activos con adición, en la mayoría de las ocasiones, de diversos excipientes. Los comprimidos constituyen actualmente la forma farmacéutica más utilizada (se calcula que representan entre el 40% y el 70% de todas las formas de dosificación).

Los comprimidos pueden variar en lo relativo a su forma, tamaño y peso. El tamaño suele oscilar entre 0.5 y 17 mm y el peso entre 0.1 y 1.0 g, dependiendo de la dosis de principio activo, de sus características y del uso a que esté destinado el comprimido. Los comprimidos pueden llevar grabados en su superficie su designación, la dosis, una marca apropiada para su identificación y un surco o cruz para que puedan dividirse fácilmente (Vila Jato, 2001).

Compresión directa

Es bien sabido que el proceso de formación de tabletas comienza cuando el punzón superior comienza a moverse hacia abajo en la matriz llena con una cierta cantidad de polvo o mezcla de granulados. El reordenamiento de partículas se produce cuando las partículas se deslizan unas sobre otras, reduciendo las distancias de contacto entre las partículas sin causar una deformación excesiva y la energía E_1 se consume para superar la fricción en esta fase de pre-compresión. A medida que aumenta la tensión aplicada y se alcanza la etapa en la que no hay más espacio para el reordenamiento de partículas, se produce una deformación elástica y plástica de las partículas, que consume más energía E_2 . El trabajo efectivo E_2 se utiliza para la unión de las partículas después del trabajo de fricción (FW). Se ejerce sobre las paredes del troquel en la fase de compresión, por lo que la energía útil es:

$$W_{use} = E_2 - FW$$

(Kása, P., *et al.*, 2009)

La capacidad de los polvos formulados para formar comprimidos satisfactorios depende de su deformación plástica durante la compresión y de su recuperación elástica durante la descompresión. (Kása, P., *et al.*, 2009)

Las tabletas producidas en la industria farmacéutica consisten en más de un componente. El comportamiento de la densificación y las propiedades de compactación están fuertemente influenciados por las características de la mezcla, por ejemplo, las fracciones de tamaño de partícula de los componentes (Kása, P., *et al.*, 2009).

La plasticidad muestra la deformidad de los materiales durante la compresión. Sin embargo, después de la compresión, en el caso de una mayor recuperación elástica, la textura de las tabletas podría sufrir cambios durante el almacenamiento. Este cambio influye en los parámetros de las tabletas (dureza y parámetros geométricos), lo que significa que, a pesar de la alta plasticidad, los enlaces que se forman durante la carga se rompen después de la compresión máxima en la fase de recuperación elástica y las tabletas muestran una resistencia insuficiente (Kása, P., *et al.*, 2009).

Es la compresión de fármacos en polvo o de mezclas de éstos con coadyuvantes, sin tratamiento previo. Sólo un pequeño número de sustancias pueden comprimirse directamente con buenos resultados (bromuro y cloruro sódicos, yoduro potásico, ácido bórico, ácido acetilsalicílico, entre otros). Las propiedades que hacen posible la compresión directa son poco conocidas; se sabe que ello depende, en parte, del sistema de cristalización que adopta la sustancia, lo que condiciona su capacidad de deformación plástica y engarzamiento de partículas. Así, las sustancias cristalizadas en un sistema isométrico pueden, en la mayoría de los casos, comprimirse directamente. Por el contrario, la compresión directa es prácticamente imposible en las sustancias de naturaleza orgánica que cristalizan en el sistema monoclinico o triclinico, como es el caso de la mayoría de las sustancias farmacológicamente activas (VilaJato, 2001).

Otros parámetros indicativos de la compresibilidad de las sustancias son los puntos de fusión y ebullición, que dan una idea de la cohesión intermolecular, la simetría molecular y la presencia de agua de cristalización. El tamaño de los cristales también parece influir en la capacidad de compresión; así, por ejemplo, el permanganato potásico sólo puede comprimirse directamente, en estado cristalino, a un determinado tamaño de partícula. A la compresión directa se oponen las escasas fuerzas de ligazón entre las partículas, lo que da lugar a comprimidos con poca consistencia, y la escasa o mala capacidad de fluencia del polvo del que se parte. En consecuencia, las estrategias enfocadas a favorecerla serían:

- Modificar, por vía física, la estructura y propiedades de las partículas del fármaco, fundamentalmente el tamaño, la forma, el contenido en humedad, el estado cristalino, confiriéndoles las características deseables comentadas anteriormente en los excipientes de compresión directa.
- Emplear dispositivos de alimentación forzada para mejorar el flujo de las mezclas de polvos. Los alimentadores de flujo forzado son dispositivos mecánicos que facilitan la eliminación del aire del material liviano y voluminoso, manteniendo un flujo constante del polvo que pasa a las matrices. Con ello se reduce al mínimo el atrapamiento de aire, evitando la formación de casquetes (capping) en el comprimido terminado. Además, al aumentar la densidad del polvo se obtiene una mayor uniformidad de peso.
- Adicionar excipientes capaces de conferir a la formulación las características requeridas para la compresión (excipientes de compresión directa). Ésta constituye la forma más fácil y habitual de conferir a un principio activo la capacidad de comprimir directamente; sin embargo, el elevado costo de estos excipientes puede llegar a constituir un inconveniente frente a los métodos convencionales (VilaJato, 2001).

La compresión directa presenta un creciente interés debido a que simplifica significativamente el proceso de elaboración del comprimido, reduciendo de forma importante los costos, aunque presenta algunas limitaciones, entre las que destacan las siguientes:

- Diferencias en la densidad y el tamaño de partícula del fármaco y el excipiente pueden dar lugar a una estratificación del granulado, lo que se traduce en problemas en la uniformidad de contenido del fármaco, en especial en los principios activos que se utilizan a bajas dosis. Por ello, se aconseja que todos los componentes de la formulación tengan un tamaño y una densidad similares.
- Fármacos que se dosifican en cantidades grandes, si no comprimen algo por sí mismos, pueden plantear problemas en la compresión directa. Considerando que la proporción de fármaco en el comprimido suele ser del orden del 25%, se requeriría una cantidad tan grande de excipiente que daría lugar a un comprimido caro y difícil de deglutir.
- Debido a que el proceso se realiza en seco, se produce gran cantidad de polvo y se generan cargas electrostáticas en los componentes durante las operaciones de pulverización y mezclado, las cuales pueden originar una distribución no uniforme del principio activo en el comprimido final (VilaJato, 2001).

El **Co-procesamiento** es un método utilizable sin la necesidad de pruebas toxicológicas rigurosas como la de los excipientes completamente nuevos. Puede definirse como la combinación de dos o más excipientes ya existentes a través de un procesamiento adecuado. El Co-procesamiento supone llegar a obtener propiedades de los excipientes que sean superiores a las de una mezcla

física simple; supone la obtención de un producto con valor agregado en su relación de funcionalidad contra el precio (Villafuerte, 2001).

El proceso de desarrollo de excipientes Co-procesados involucra:

- La identificación de los excipientes que se desean Co-procesar, a través del estudio de sus características y de la funcionalidad que se desea tener.
- La selección de las proporciones de los varios excipientes.
- La determinación del tamaño de partícula requerido para Co-procesar. Particularmente importante cuando uno de los componentes se procesa en una fase dispersa ya que el posterior procesamiento del tamaño de partícula de este excipiente depende del tamaño de partícula que tenía inicialmente.
- Selección de un proceso de secado adecuado, p. e. secado por aspersion (spray-dry) o secado instantáneo (flash-dry).
- Optimización del proceso para evitar variaciones entre un lote y otro en la funcionalidad del excipiente que se pretende obtener.

Un excipiente Co-procesado es aquel que típicamente se obtiene por algún método de fabricación especializado como la dispersión de elevado corte, granulación, secado por aspersion o extrusión de un material fundido. La característica física o química en la que difiere el excipiente Co-procesado de la mezcla física simple puede ser la causa o puede correlacionarse con las mejoras en el desempeño del excipiente. Sin embargo, tal característica debe ser inherente, demostrable analíticamente y cuantitativamente diferente en el excipiente Co-procesado, antes de su incorporación en el producto farmacéutico terminado (Villafuerte, 2001).

Un objetivo particular de los excipientes Co-procesados es la compresión directa de los productos farmacéuticos sólidos. Esto requiere de excipientes con características físicas que aumenten la compresibilidad y la fluidez de las mezclas para compresión. Además de los fármacos, las mezclas para compresión comúnmente contienen un diluyente, un aglutinante, un desintegrante, deslizantes, etcétera. Las propiedades físicas de estas mezclas no son fáciles de predecir y pueden presentar problemas de uniformidad en su mezclado o de segregación. Por estas razones, los nuevos excipientes se desarrollan para poseer las propiedades de los componentes clave de una mezcla para tabletear en un solo excipiente. Este debe ser un material granulado que es muy fluido y compresible. Una mezcla de este tipo de excipientes con los fármacos y quizá con un lubricante podría comprimirse directamente y con buenos resultados en una tableteadora de alta velocidad (Villafuerte, 2001).

Importancia de realizar Control de Calidad en Comprimidos

Todos los componentes de la formulación (excipientes y principios activos) así como los procesos previos de fabricación tienen impacto en la calidad del comprimido. Debe controlarse y evaluarse cualquier cambio tanto en la formulación como en los procesos, especialmente en aquellos productos con límites estrechos de sus atributos de calidad.

Los atributos críticos de calidad de un granulado son o pueden ser:

- Densidad del granulado
 - Morfología
 - Perfil granulométrico
 - Ángulo de reposo
 - Humedad de origen y humedad residual
- Un granulado demasiado húmedo puede dar lugar a fenómenos de adhesión a punzones.
 - Un granulado demasiado seco puede dar lugar a problemas de friabilidad y/o de laminación del comprimido.
 - Un perfil granulométrico excesivamente disperso puede dar lugar a problemas de dureza.
 - Un perfil granulométrico excesivamente centrado puede dar problemas de compresibilidad.
 - Densidades bajas y morfologías regulares pueden dar como resultado velocidades de compresión más altas.
 - Densidades altas y morfologías irregulares pueden dar como resultado velocidades de compresión más bajas.

Potencial de Dilución

El potencial de dilución es la capacidad del excipiente para conservar su funcionalidad incluso después de la dilución con otro material en una proporción finita. La mayoría de las sustancias farmacológicas son poco compresibles y requieren excipientes para lograr una mejor compresibilidad para mantener una buena compactación incluso con la dilución de ellas. Se ha demostrado que la cellactosa posee un mayor potencial de dilución que una mezcla física de sus excipientes constituyentes (Katdare A. y, Chaubal, M., 2006).

De acuerdo con estudios previos, varios excipientes altamente funcionales como Prosolv (JRS), Ludipress (BASF) y Avicel CE-15 (FMC) se han introducido en el mercado. Estos excipientes de alta funcionalidad hicieron posible la compactación directa para varios principios activos con buena fluidez y propiedades de compactación, pero su uso puede ser inadecuado para llevar a cabo la

compactación directa con una mayor carga de principio activo como el acetaminofén, ibuprofeno, metformina y ácido ascórbico, ya que carecen de fluidez y/o compactabilidad (Chen, y otros, 2018).

Celulosa Microcristalina e Isomalt

La celulosa microcristalina es una celulosa purificada parcialmente despolimerizada, que se prepara tratando la α -celulosa con ácidos minerales, produciendo haces de microcristales en forma de aguja. En términos de apariencia, este excipiente es un polvo blanco cristalino compuesto de partículas porosas aglomeradas. En una encuesta realizada dentro de la industria farmacéutica, concluyeron que muchos científicos de formulación clasificaron a la celulosa microcristalina como el relleno más útil para la compresión directa. Su popularidad puede atribuirse a su excelente compactabilidad a bajas presiones, alto potencial de dilución y propiedades superiores de desintegración. Sin embargo, utilizando acetaminofén y feneticicina potásica como compuestos modelo, algunos autores encontraron que la compactabilidad de la celulosa microcristalina disminuyó con una reducción en su contenido de humedad (Jivraj, M., *et al.*, 2000).

Sin embargo, cuando se empleó celulosa microcristalina con altos niveles de humedad (> 7,0%), los comprimidos formados eran propensos a la cobertura. La humedad dentro de la estructura porosa de la celulosa microcristalina facilitó el deslizamiento de los microcristales individuales, en la deformación, y que se necesitaba una cantidad óptima de humedad para estimular el enlace de hidrógeno entre las partículas, evitando así la recuperación elástica. Informes anteriores han demostrado que los compactos de celulosa microcristalina almacenada bajo alta humedad tienden a hincharse como resultado de la ruptura de los enlaces de hidrógeno que unen las fibras de celulosa entre sí

El tamaño de partícula tiene muy poco efecto sobre la compactabilidad y, como resultado de su baja densidad aparente, la celulosa microcristalina tiene un alto potencial de dilución. Se considera que la celulosa microcristalina es químicamente inerte y compatible con la mayoría de los fármacos. La limitación del flujo deficiente se puede compensar mezclando con otro relleno con buena fluidez, como el monohidrato de α -lactosa o el dihidrato de fosfato dicálcico (Jivraj, M., *et al.*, 2000).

La celulosa microcristalina se recomienda como un excipiente adecuado cuando es deseable obtener tabletas de desintegración rápida. Sin embargo, la principal desventaja de este excipiente es su baja compactabilidad y su forma fibrosa, que limitan su aplicación para formular fármacos poco compactables y con un flujo deficiente como el caso de acetaminofén (Rojas, J., Kumar, V., 2011).

Avicel ha sido diseñado en diferentes grados de tamaño, como Avicel® PH 200, que tiene excelentes propiedades de flujo, pero una compactabilidad deficiente. A la inversa, Avicel® PH 101 tiene propiedades de flujo pobres, pero excelente compactabilidad (Rojas, J., Kumar, V., 2011).

De acuerdo con la literatura, pueden emplearse Co-procesados con Avicel PH-105 con recubrimiento seco de grado más fino cuando se trate de una carga de fármacos de alrededor del 30%, mediante el método de compactación directa (Chen, y otros, 2018).

Isomalt

Isomalt, también conocida como isomaltulosa hidrogenada, es un alcohol de azúcar, producido a partir de sacarosa. Es una mezcla de dos diastereoisómeros: gluco-manitol (GPM) y gluco-sorbitol (GPS). Tiene características fisicoquímicas similares a la sacarosa. Las características dependen de la composición de isomalt (la relación entre GPM y GPS). No se produce reacción de Maillard con isomalt, lo que la hace atractiva para formulaciones de proteínas. Hay poca literatura que describe el secado por aspersión de isomalt. Un proceso en el que el secado por pulverización se combina con una etapa de cristalización secundaria produce aglomerados isomalt cristalinos (Lipiäinen, T., *et al.*, 2016). Debido a su baja higroscopicidad, en comparación con otros polioles, se prefieren las formas especiales de manitol e isomalt como aglutinantes de relleno para la compactación directa de tabletas desintegrantes (Bolhuis, K., *et al.*, 2009).

Galen IQ^{MR} también es un excipiente que cumple con todas las especificaciones de la isomaltosa registradas en diferentes farmacopeas (BP, Ph. Eur., USP) y se ha procesado para obtener diferentes tipos, los cuales se utilizan en formas farmacéuticas sólidas. Entre ellos, el tipo 720 (solubilidad de 25 g/100 g) se usa para compresión directa de fármacos en dosis altas o bajas, para tabletas de disolución lenta. El tipo 721 que es un aglomerado esférico al igual que el grado 720 (solubilidad de 45 g/100 g) se usa también para compresión directa, pero de tabletas que desintegran y disuelven muy rápido. Otros tipos de Galen IQ^{MR} son presentaciones pulverizadas de diferente tamaño de partícula y que son utilizadas para granulación húmeda (Robles, 2011)

Acetaminofén

El Acetaminofén (Paracetamol, N-acetil-p-aminofenol), metabolito activo de la fenacetina es un analgésico derivado de la anilina (alquitrán de hulla) considerado como un fármaco eficaz utilizado como analgésico antipirético con poca actividad antiinflamatoria, es bien tolerado sin generar los efectos colaterales de la aspirina. (Santaella y Rodríguez, 2006).

Según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB) el Acetaminofén es una molécula que exhibe características similares a los fármacos de clase III, presentando una alta solubilidad y baja permeabilidad, pudiendo ser exento de estudios de bioequivalencia in vivo, cobrando mayor relevancia la realización de estudios comparativos de equivalencia biofarmacéutica en estos productos (Glicerio León Méndez, 2015).

En compactación directa, el contenido de fármaco a menudo se limita al 30% para los principios activos cohesivos y poco compactables debido a las propiedades de flujo inadecuado que presentan y porque la densidad aparente de las mezclas de polvo para estos principios activos a altas cargas (> 50%), las hace difíciles de usar en compactación directa, por otra parte, acetaminofén existe en tres formas polimorfas diferentes; I, II y III; con diferentes propiedades fisicoquímicas como el punto de fusión, la solubilidad, la estabilidad, la velocidad de disolución, la forma y tamaño del cristal, por estas razones se empleó como fármaco modelo en el presente trabajo (Chen, y otros, 2018).

Material

Equipo

- Mezclador de Pantalón (Erweka, AR 400)
- Balanza (Mettler, PK 36)
- Balanza Analítica (Ohaus, Scout)
- Densímetro (Erweka, SVM 22)
- Flujoímetro
- Durometro Schleuniger
- Tableteadora Piccola, Tipo: B, N° de Estaciones: 10, Capacidad de Peso: 300 Kg.
- Disolutor (Hanson Research)
- UV visible (Varian, Cary 50Bio)
- Balanza analítica classic AB204-S/fact Mettler Toledo
- Equipo de tamizado por vibración Restch AS 200 (con tamices de número de malla 18, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 100, 120, 140, 170, 250, 270, 400 y base)
- Lecho fluido Aeromatic Fielder STREA 1, junto con una bomba peristáltica Watson Marlow CSI-323 DU.

Tabla 1. Formulación para Tabletas de Acetaminofén

Materia	Proveedor	Característica	Lote 1 (%)	Lote 2 (%)	Lote 3 (%)
Acetaminofén	Helm de México lote 1001/15-L6	Principio Activo	30	40	50
Co-procesado: Celulosa Microcristalina (Avicel® PH 101) (60%) / Isomalt (Galen IQ™ 800) (40%)	Laboratorio 110 Edificio N - UAM-X	Deslizante/ Absorbente/ Aglutinante/ Desintegrante/ Diluyente/ Unificador	50	40	30
Polyplasdona-XL (Crosprovidona II)	Lote: 03600163790/ ISP	Desintegrante	2	2	2
Flowlac 100 (Lactosa Monohidratada)	Clave: LAC MHFL 100/ Meggle	Diluyente/ aglutinante	16	16	16
Dióxido de Silicio Coloidal	HDK N20 PHARMA/ Lote: vk73420/ Wacker	Mejora el flujo/ lubricante/ deslizante	1	1	1
Estearato de Magnesio	Lote: C908704/ AD y Farm.	Lubricante/ Deslizante	1	1	1

Metodología

La metodología para el desarrollo del Co-procesado de Avicel® PH 101/Galen IQ™ 800 (60/40%) es la siguiente:

1. Secado en estufa de Isomalt (Galen IQ™ 800) a 50°C
2. Tamizado en cascada para conocer la distribución del tamaño de partícula de Celulosa Microcristalina (Avicel® PH-101) (38-90 µm) e Isomalt (Galen IQ™ 800) (38-62 µm).
3. En la elaboración del Co-procesado se utilizará Celulosa Microcristalina (Avicel® PH-101), como excipiente base (60%) y se mezclará con Isomalt (Galen IQ™ 800) como excipiente en menor proporción (40%), a la mezcla anterior se le adicionarán 200 ml de una solución hidroalcohólica (75/25) que contiene Polivinilpirrolidona K 25 (Plasdone® K-25) al 5% como aglutinante de granulación.
4. Granulación en lecho fluido. Temperatura de inicio 23 °C, Cámara de lecho fluido 50 °C, dosificación de dispersión a 3 rpm.
5. Tamizado en cascada de la mezcla granulada para conocer la distribución del tamaño de partícula del Co-procesado de Celulosa Microcristalina Avicel® PH-101, Galen IQ™ 800 (60/40%), el cual se encontró en un rango de 62-150 µm.

Pruebas reológicas: Pruebas físicas en procesos de fabricación de formas farmacéuticas

MGA 1031. Densidad aparente y densidad compactada de polvos

La medición de densidad aparente se realizó por duplicado en probetas de vidrio graduadas de 100 ml, se introdujo sin compactar, aprox. 60 g de la muestra de prueba. Se tomó la lectura del volumen aparente sin asentar (V_o) con una aproximación a la unidad más cercana de la escala.

Se calculó la densidad aparente en g/ml, utilizando la fórmula:

$$\delta_{ap} = \frac{m}{V_o}$$

Donde δ_{ap} = densidad aparente (g/mL); m = masa (g); V_o = volumen inicial (mL).

La medición de densidad compactada se realizó por duplicado en probetas de vidrio graduadas de 100 ml, se introdujo sin compactar, aprox. 60 g de la muestra de prueba. Se utilizó un aparato de asentamiento (Densímetro Erweka SVM 22) en donde mecánicamente se dieron 400 golpes a ritmo constante a cada probeta a una altura de 10 ± 5 cm, sobre una superficie plana y suave. Se tomó la lectura del volumen compactado (V_f) con una aproximación más cercana de la escala de la probeta. Se calculó la densidad compactada en g/ml utilizando la fórmula:

$$\delta_c = \frac{m}{V_f}$$

Donde δ_c = densidad compactada (g/mL); m=masa (g); y V_f =volumen final por asentamiento (mL).
El índice de compresibilidad (Carr) se calculó por la fórmula:

$$\text{Indice Compresibilidad} = \frac{(V_0 - V_f)}{V_0} \times 100$$

El índice de Hausner por la fórmula:

$$IH = \frac{\delta_c}{\delta_{ap}}$$

Gráfico control

Durante la compresión directa de cada lote (proceso dado de alta), cada minuto se tomaron 5 tabletas hasta llegar al minuto 5, llegando a un total de 25 tabletas, se determinó el peso neto (mg) de cada una y posteriormente la prueba de dureza (Kgf) para observar mediante graficas de mínimos y máximos, si el proceso estaba dentro de un control o fuera de un control.

Para este procedimiento se empleó el método de cartas de control por variables paramétricas X - R, el cual consiste en:

1. Colectar datos. Los datos son el resultado de la medición de las características del producto, los cuales deben de ser registrados y agrupados de la siguiente manera:

- Se toma la muestra (subgrupo) de 2 a 10 piezas consecutivas y se anotan los resultados de la medición (se recomienda tomar 5). También pueden ser tomadas en intervalos de tiempo de 1/2 - 2 hrs., para detectar si el proceso puede mostrar consistencia en breves periodos de tiempo.
- Se realizan las muestras de 20 a 25 subgrupos.

2. Calcular el promedio X y R para cada subgrupo

$$X = X_1 + X_2 \dots X_N$$

$$R = X_{\text{mayor}} - X_{\text{menor}}$$

3. Calcular el rango promedio (R) y el promedio del proceso (\bar{x}).

$$R = R_1 + R_2 + \dots R_K$$

$$X = X_1 + X_2 \dots X_K$$

Donde K es el número de subgrupos, R_1, R_2 es el rango de cada subgrupo; $X_1, X_2 \dots$ Son promedio de cada subgrupo.

4. Calcular los límites de control.

Los límites de control son calculados para determinar la variación de cada subgrupo, están basados en el tamaño de los subgrupos y se calculan de la siguiente forma:

$$LSC_R = D_4R \quad LSC_X = X + A_2R$$

$$LIC_R = D_3R \quad LIC_X = X - A_2R$$

Donde D_4 , D_3 , A_2 son constantes que varían según el tamaño de muestra. Los valores de dichas constantes para tamaños de muestra de 2 a 10.

n	2	3	4	5	6	7	8	9	10
D_4	3.27	2.57	2.28	2.11	2.00	1.92	1.86	1.82	1.78
D_3	0	0	0	0	0	0.08	0.14	0.18	0.22
A_2	1.88	1.02	0.73	0.58	0.48	0.42	0.37	0.34	0.31

5. Seleccionar la escala para las gráficas de control

Para la gráfica X la amplitud de valores en la escala debe de ser al menos del tamaño de los límites de tolerancia especificados o dos veces el rango promedio (R)

Para la gráfica R la amplitud debe extenderse desde un valor cero hasta un valor superior equivalente a $1\frac{1}{2}$ - 2 veces el rango.

6. Trazar la gráfica de control

Dibujar las líneas de promedios y límites de control en las gráficas.

Los límites de Control se dibujan con una línea discontinua y los promedios con una línea continua para ambas gráficas.

Marcar los puntos en ambas gráficas y unirlos para visualizar de mejor manera el comportamiento del proceso.

7. Analizar la gráfica de control.

Control de Calidad

MGA 1041. Friabilidad

Se colocó en el interior del tambor una cantidad de unidades libres de polvo que se aproximaran en peso total a 6.5 g; después de pesar con exactitud, se determinó el peso promedio antes de la prueba. Se cerró la tapa del tambor y se hizo girar a 25 ± 1 rpm durante 4 min.

MGA 1051. Resistencia a la ruptura (dureza)

Se tomaron 10 comprimidos y cada uno se colocó de forma diametral entre las dos platinas del durómetro, aumentando la presión de manera continua hasta la ruptura. Se eliminaron todos los fragmentos de los comprimidos antes de cada determinación. El resultado se expresó como el valor promedio. Se registró el valor máximo y el valor mínimo de las fuerzas medidas.

MGA 1061. Velocidad de flujo y ángulo de reposo

En un embudo seco con orificio bloqueado, se introdujo una muestra de 30 g de polvo. Se destapó el embudo por la parte inferior y se permitió que toda la muestra fluyera a una superficie de fondo

plano (hoja milimétrica). La determinación se realizó por triplicado, se midió la altura (H) del lecho de polvos sobre la superficie con un vernier y el diámetro (D) de la base del cono del lecho de polvos. Se calculó el ángulo de reposo (AR) en grados (°) con la siguiente fórmula:

$$\varnothing_{rep} = \tan^{-1} \left[\frac{2H}{D} \right]$$

Donde H es: Altura (cm) y D es: Diámetro (cm)

MGA 0299. Uniformidad de dosis y Variación de masa

Esta prueba se realizó únicamente para el lote 3, porque el coeficiente de variación que se obtenía en la prueba de disolución fue un valor muy alto, el cual salía del rango de aceptación Q=80%, por lo que se seleccionaron 10 unidades, las cuales se pesaron con exactitud individualmente, se calculó el contenido del principio activo en cada una de las 10 tabletas expresado como el porcentaje de la cantidad declarada, se relacionó la masa de cada tableta con el resultado de la valoración del principio activo obtenido como se indica en la monografía individual del producto y se calculó el valor de aceptación.

MGA 0261. Desintegración

En cada uno de los seis tubos de la canastilla, se depositó una tableta. En cada tubo se colocó un disco. Se puso el aparato en operación utilizando como líquido de inmersión agua a $37 \pm 2^\circ\text{C}$. Después de que transcurrió el tiempo indicado, se elevó la canastilla para separarla del líquido de inmersión y se observaron las tabletas.

Disolución

MGA 0291. Disolución

Se empleó un disolutor (Hanson Research) con paletas. Se colocó 1 tableta en cada vaso disolutor con 900 ml de SA de fosfatos pH 5.8 (fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio), a 50 rpm durante 30 min, se tomaron 3 ml de cada vaso, los cuales se filtraron inmediatamente. Se tomó una alícuota de cada solución y se diluyó con SA de fosfatos pH 5.8 para tener una concentración de 1 µg/ml de acetaminofén y se mezcló. Se determinó la absorbancia de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra, a la longitud de onda de máxima absorbancia de 243 nm, empleando celda de 1 cm y SA de fosfatos pH 5.8 como blanco de ajuste, posteriormente se realizó la cuantificación de las muestras obtenidas con base en una curva de calibración y empleando la siguiente fórmula:

$$\frac{100 \text{ CD} \left(\frac{A_m}{A_{ref}} \right)}{M}$$

Resultados

Reología

Como se observa en la tabla 2, la capacidad de flujo de los lotes 1 y 2 son excelentes de acuerdo con el ángulo de reposo que presentaron, en cambio, el ángulo de reposo del lote 3 es menor y, esta característica puede atribuirse a que hay mayor porcentaje de principio activo a comparación de los lotes 1 y 2, sin embargo, su capacidad de flujo también es excelente. Por otro lado, el Índice de Carr en un rango de 18 a 22% indica que el flujo de la mezcla es aceptable, como el caso del lote 1 con un 19.76% y lote 2 con un 19.2%, cuando el rango oscila entre 23 a 31% indica que el flujo de la mezcla es pobre, como el caso del lote 3 con un 24.81%, entre más compresible sea un material, menos fluiría (lote 3) y por el contrario, entre menos compresible sea el material, este fluiría más (lote 1 y 2). El índice de Hausner también es un valor que se relaciona con la fluidez de los polvos en cada lote, cuando el rango va de 1.19 a 1.34, el flujo es aceptable, como el caso de los 3 lotes.

Parámetro	Lote 1 (30/50)* (promedio)	Lote 2 (40/40)* (promedio)	Lote 3 (50/30)* (promedio)
Vel. Flujo (g/s)	2.45	1.69	1.30
θ reposo (°)	24.31°	24.79°	21.53°
δ_{ap} = densidad aparente (g/mL)	0.42 g/mL	0.46 g/mL	0.43 g/mL
δ_c = densidad compactada (g/mL)	0.51 g/mL	0.58 g/mL	0.57 g/mL
Índice de compresibilidad (Carr)	19.76 %	19.2 %	24.81 %
Índice de Hausner	1.21	1.26	1.32

*(%Fármaco/%Co-procesado)

Gráficos Control

El peso y la Dureza de las mezclas de Acetaminofén con 50% y 40% de un Co-procesado de Avicel PH 101 (60%) / Isomalt (Galen IQ 800) (40%) fue buena, esto se ve reflejado en los gráficos de control de lote 1 (figuras 1 y 2) y del lote 2 (figuras 3 y 4) que se presentan a continuación, una disminución de la cantidad del Co-procesado 30% y un aumento en la cantidad de principio activo 50% no fue ventajosa, porque se demostró que los comprimidos de lote 3 no cumplieron con las características deseadas, se mantuvieron en un peso menor a 600 mg y en cuanto a su dureza, fueron muy débiles. Por otro lado, el uso de un lubricante (1% de estearato de magnesio) fue necesario para la preparación de comprimidos de las mezclas. Para Acetaminofén, la relación 30:50 (PA/CP) y 40:40 (PA/CP) fueron las mejores.

Como se mencionó anteriormente, la formulación del lote 1 contenía el mayor porcentaje de co-procesado, esta fue una ventaja respecto a los lotes 2 y 3 porque el peso neto (mg) de las tabletas no fue inferior de 600 mg (**figura 1**), el flujo de polvo a través de la tolva fue más uniforme en los primeros 4 minutos del proceso, por otra parte, la estabilidad se vio alterada conforme aumento el tiempo (minuto 5 y 6), ya que disminuyó el material de alimentación en la tolva de la tableteadora ó la matriz se llenó con mayor rapidez por la excelente fluidez del co-procesado.

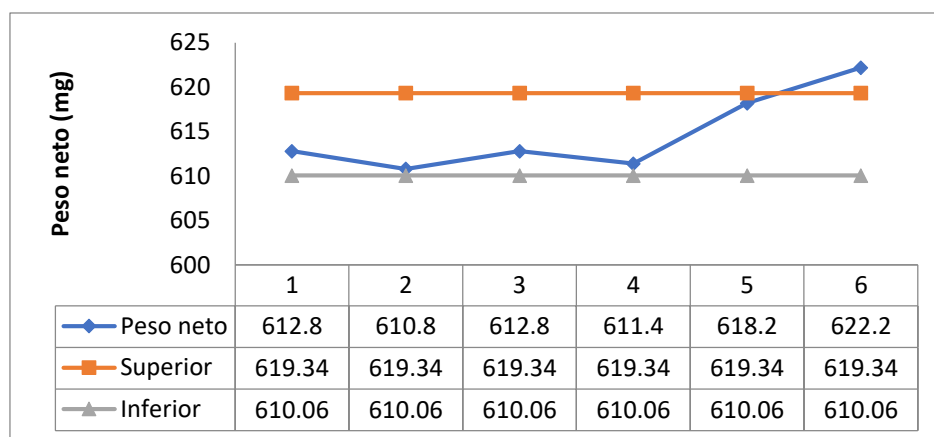


Figura 1. Grafico control del lote 1 (30:50) de Acetaminofén y Co-procesado. Se observa que el proceso sale de control cuando las tabletas alcanzan un peso neto de 622 mg, considerando que el límite son 620 mg por tableta.

La variación de peso afecta directamente a la dureza de las tabletas, se deseaba que estas dos características fueran directamente proporcionales durante el proceso, sin embargo, en la (**figura 2**) se muestra que el comportamiento de la dureza (Kp) del lote 1 a través del tiempo no se comporta de manera lineal, al inicio hay estabilidad (minuto 1 a 3), a la mitad del proceso cae exponencialmente y posteriormente vuelve a aumentar (minuto 5 y 6), esto demuestra que el potencial de unión de los componentes de la formulación es excesiva y puede ocasionar una disolución inapropiada de la tableta. Si disminuye el material de alimentación en la tolva, pero aumenta la velocidad de compresión, se obtienen tabletas con gran dureza.

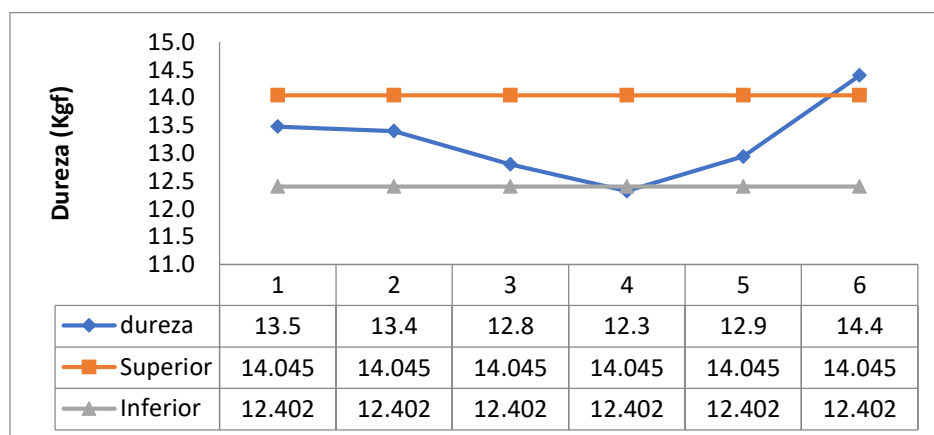


Figura 2. Grafico control del lote 1 (30:50) de acetaminofén y co-procesado. Se observa que el proceso sale de control cuando las tabletas alcanzan una dureza mayor a 14 Kp.

Cuando se emplearon los mismos porcentajes de acetaminofén y co-procesado se obtuvieron tabletas que aumentaron en peso neto (mg) conforme aumentaba el tiempo, teniendo un comportamiento exponencial (minuto 3 a 5) y decreciendo nuevamente al final del proceso (minuto 6), también puede observarse que el co-procesado continuó ejerciendo una buena propiedad de flujo porque las tabletas no presentaron pesos inferiores a 600 mg (**figura 3**), el flujo de polvo a través de la tolva fue uniforme en el minuto 2 y 3 del proceso.

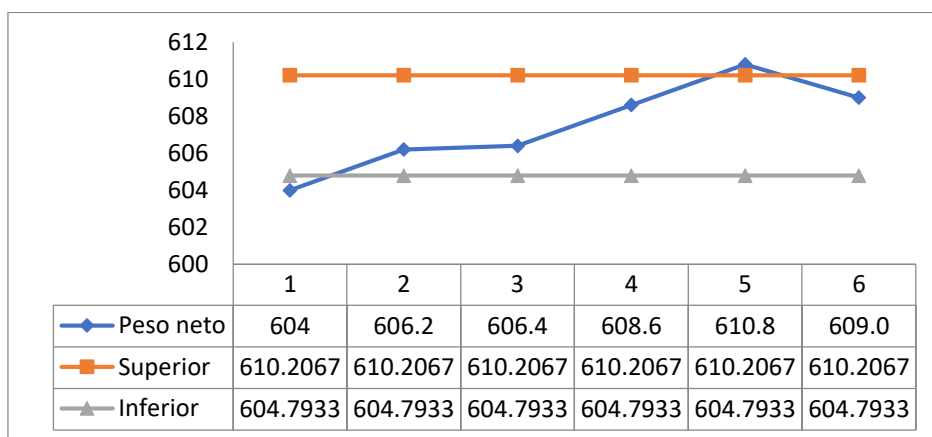


Figura 3. Gráfico control del lote 2 (40:40) de acetaminofén y co-procesado. Se observa que el proceso sale de control en el minuto 5 cuando las tabletas alcanzan un peso neto superior a 610 mg pero, posteriormente las tabletas se mantienen en control.

La dureza (Kp) que presentaron las tabletas del lote 2 (**figura 4**), indican que tuvieron una estabilidad mayor en comparación con los lotes 1 y 3 porque los valores no son tan cercanos al límite superior 14.4 Kp o al límite inferior 11.9 Kp, este parámetro puede ser atribuible a una buena velocidad de flujo del polvo, una velocidad de compresión uniforme y que los componentes de la formulación tuvieron una adecuada interacción o unión.

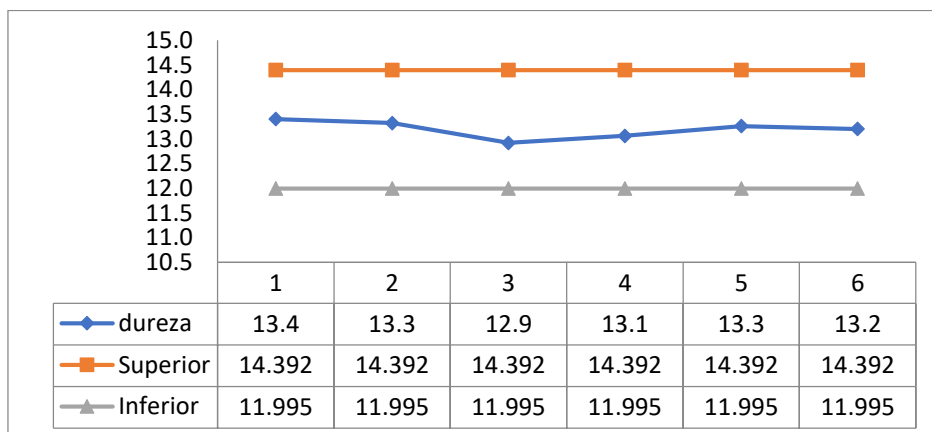


Figura 4. Gráfico control del lote 2 (40:40) de acetaminofén y co-procesado. Se observa que la dureza se mantuvo dentro de un control al momento de comprimir todo el lote.

La formulación del lote 3 contenía un mayor porcentaje de acetaminofén y un menor porcentaje de co-procesado, esta fue una desventaja respecto a los lotes 1 y 2 porque el peso neto (mg) de las

tabletas fue inferior a 600 mg (**figura 5**), llegando a un límite inferior de 578 mg, al inicio del proceso el flujo de polvo fue uniforme pero comenzó a decrecer a través del tiempo, lo que puede indicar que cargas altas de este fármaco afectan en el buen flujo de la formulación al momento de la compactación, se sabe que es muy cohesivo y por otra parte se comprueba que el llenado de las matrices es parcial o incompleto, también es posible que haya aire atrapado en las tabletas por el bajo peso que presentan.

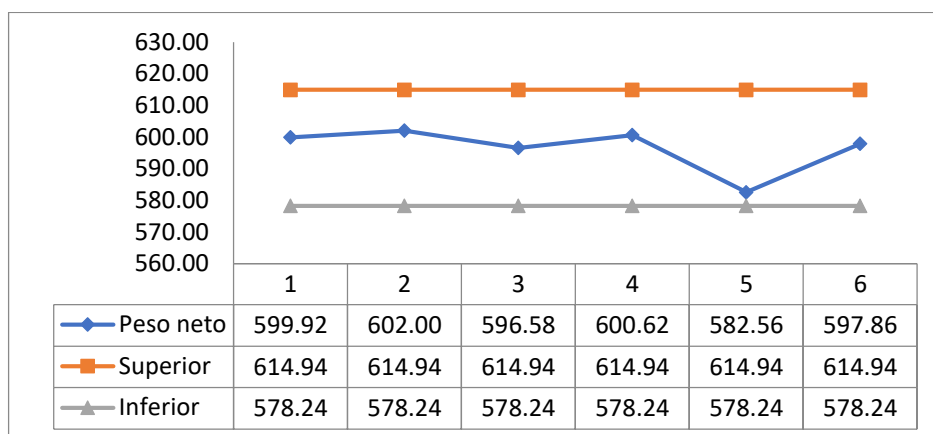


Figura 5. Grafico control del lote 3 (50:30) de acetaminofén y Co-procesado. Se observa que el proceso sale de control en el minuto 5 cuando las tabletas alcanzan un peso neto inferior a 585 mg pero, posteriormente las tabletas se mantienen dentro de un control.

En comparación con los lotes 1 y 2 que presentaron límites superiores de 14 a 14.4 Kp y límites inferiores de 12 a 11 Kp, las durezas obtenidas en el lote 3 son muy bajas (**figura 6**), alcanzando un límite superior de 10.8 Kp y un límite inferior de 8.3 Kp, lo que indica que la interacción de acetaminofén y co-procesado es muy débil y puede llevar a la desintegración prematura. Por otra parte, la relación de variación de peso (mg) y dureza (Kp) en este lote es directamente proporcional.

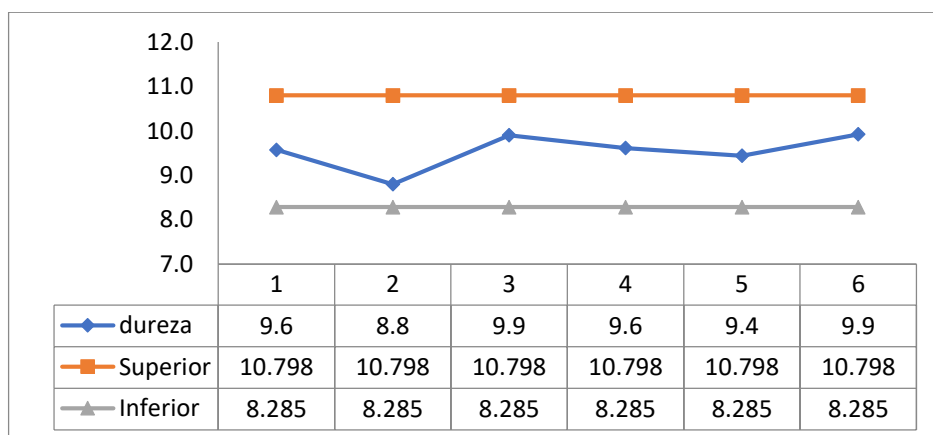


Figura 6. Grafico control del lote 3 (50:30) de acetaminofén y Co-procesado. Se observa que la dureza se mantuvo dentro de un control al momento de comprimir todo el lote.

Control de Calidad

De acuerdo con la tabla 3, los 3 lotes pasaron la prueba de friabilidad o índice de abrasión, después de llevar a cabo el ciclo de rotaciones las unidades únicamente presentaron astillamiento correspondiente a un peso promedio no mayor que 1.0%, teniendo como resultado para lote 1 un valor de 0.22%, para lote 2 un valor de 0.15% y para lote 3 un valor de 0.28%. La variación de peso en el lote 3 presentó un CV% mayor y un mayor tiempo de desintegración.

		Lote 1 (30/50)*	Lote 2 (40/40)*	Lote 3 (50/30)*
Variación de peso	\bar{x}	610.06	608.595	594.785
	s	10.423	2.942	19.961
	C.V. (%)	1.709	0.483	3.356
Resistencia a la Fractura	Min	8.414	9.502	9.231
	Max	9.44	12.5593	10.1633
Friabilidad (%)		0.22	0.15	0.28
Desintegración (min)		2	3	9
Disolución	\bar{x}	90.5574	89.0821	75.9334
	s	2.6922	6.1070	12.6285
	C.V. (%)	2.9730	6.8555	16.6311

*(%Fármaco/%Co-procesado)

Curva de Calibración

El sistema en el intervalo de concentraciones de 1 a 14 $\mu\text{g/ml}$, produjo una respuesta lineal, se obtuvo un valor de $r^2 = 0.9992$, como se observa en la tabla 6 (Anexo).

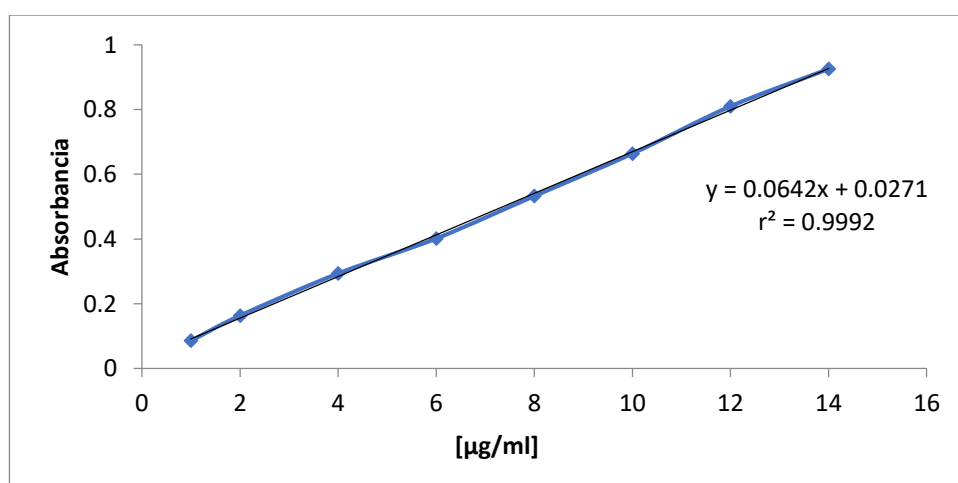


Figura 7. Curva de Calibración de Acetaminofén, obtenido con los valores de $\mu\text{g/ml}$ y el promedio de las absorbancias, existiendo una proporcionalidad de datos con un valor de $r^2=0.9992$ (criterio de aceptación $r^2 \geq 0.99$) por lo cual el sistema es lineal.

Disolución

Los resultados de validación del sistema para acetaminofén muestran una tendencia lineal en el rango de concentraciones de 1 a 14 µg/ml. Los datos se ajustaron a la siguiente ecuación: $y = 0.0642x + 0.0271$. El valor del coeficiente de correlación fue de 0.9992.

Las tabletas de acetaminofén sometidas a prueba, correspondientes al lote 1 y 2, cumplen con las especificaciones para la prueba de disolución, según la monografía individual del medicamento descrita en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, teniendo un $Q \geq 80\%$.

Conclusión

- Se demostró que es posible llevar a cabo la compresión directa de Acetaminofén en dosis de 30 y 40% con un Co-procesado a base de Celulosa microcristalina/Isomalt (60/40) sin alterar sus características físicas o químicas.
- Utilizar un Co-procesado con Acetaminofén mejora o mantiene sus características reológicas cuando la carga de fármaco es de 30 o 40%, de acuerdo con el Índice de Carr y Housner de los lotes 1 y 2, son aceptables.
- Utilizar un Co-procesado con Acetaminofén cuando la carga de fármaco es de 50% no mejora o mantiene sus características reológicas, de acuerdo con el Índice de Carr que es pobre para el lote 3 y el índice de Housner que es muy cercano a fluir pobremente.
- Las malas características de viscoelasticidad del Acetaminofén son resueltas por la formulación, al incorporar como diluyente a Avicel® PH 101, con una excelente capacidad de compresibilidad y una capacidad de disgregación pobre o media, combinado con Galen IQ™ 800 que presenta una disgregabilidad alta y actúa como aglutinante.
- En los 3 lotes se obtuvieron tabletas de Acetaminofén de 600 mg, utilizando una tableteadora rotativa, sin embargo, al aumentar la carga de fármaco y disminuir la cantidad de co-procesado se obtuvieron tabletas con un peso neto inferior a 570 mg, por lo tanto, se encuentran fuera del margen de aceptación del 5%, este error fue perteneciente al lote 3 con un 50% de fármaco y 30% de co-procesado.
- Cuando los excipientes se usan en proporciones bajas, se debe considerar que conforme más se diluyan en una formulación la influencia que ejercerán sobre su desempeño será menor. Se puede decir que la funcionalidad observada en el caso del lote 3 disminuyó.
- Los métodos empleados y la fuente de referencia (FEUM) son adecuados para llevar a cabo las pruebas reológicas de los 3 lotes que contienen Acetaminofén y co-procesado en diferentes porcentajes.
- De acuerdo con los criterios de aceptación establecidos en la fuente de referencia (FEUM) para evaluar el control de calidad de comprimidos con este fármaco, los lotes 1 y 2

presentaron valores de aceptación. En el caso del lote 3 no se cumplió con el criterio de aceptación para variación de peso y desintegración.

Bibliografía

- Bolhuis, K., Engelhart, J., Eissens, A. (2009). Propiedades de compactación de isomalt. *Revista Europea de Farmacia y Biofarmacia* 72(3). 621-625
- Chen, L., He, Z., Kunnath, K.T., Fan, S., Wei, Y., Ding, X., Zheng, K., Davé, R.N. (2018). Surface engineered excipients: III. Facilitating direct compaction tableting of binary blends containing fine cohesive poorly compactable APIs. *International Journal of Pharmaceutics*.
- Glicerio León Méndez, M. d. (2015). A comparative biopharmaceutical study of brands of acetaminophen tablets 500 mg available on the colombian market. *Revista Cubana de Farmacia*, 49(4), 630-640.
- Jivraj, M., Martini, L., Thomson, C. (2000). Una visión general de los diferentes excipientes útiles para la compresión directa de tabletas. *Ciencia y tecnología farmacéutica de hoy*. 3(2). 58-63
- Kása, P., Bajdik, J., Zsigmond, Z., Pintye-Hódi, K. (2009). Estudio del comportamiento de compactación y compresibilidad de mezclas binarias de algunos excipientes farmacéuticos durante la compresión directa. *Ingeniería química y procesamiento: Intensificación de procesos* 48(4). 859-863
- Katdare, A., Chaubal, M. (2006). *Excipient Development for Pharmaceutical, Bioechnology, and Drug Delivery Systems*. Taylor & Francis Group, an Informa business. 119.
- Lipiäinen, T., Peltoniemi, M., Rääkkönen, H., & Juppo, A. (2016). Isomalt amorfo secado por aspersión y melobiosa, dos posibles excipientes estabilizadores de proteínas. *Revista Internacional de Farmacia* 510(1). 311-322.
- Robles, L. V. (2011). The excipients and their functionality in pharmaceutical solid products. *Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN*, 42(1), 18-36.
- Rojas, J., Kumar, V., (2011). Comparative evaluation of silicified microcrystalline cellulose II as a direct compression vehicle. *International Journal of Pharmaceutics*, 416 (120–128).
- Salazar, R. (2015). *Problemas Tecnológicos en la Fabricación de Medicamentos*. Barcelona. Retrieved from: <http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/68462/6/libro%20Dr.Salazar%20con%20registro%20U B-VF1%20%20%2020-01-16.pdf>
- Secretaría de Salud. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM)*. 11ª Ed. México: SS; 2014. p. 518, 520-522, 305, 313, 320, 357
- Sedarlmerck Max. [Internet] México: Facultad de Medicina, UNAM [Consulted: 2018 Jun. 25] Retrieved from: http://www.medicamentosplm.com/productos/sedalmerck_max_tabletas.htm
- Vila Jato, J. (2001). *Tecnología farmacéutica, Volumen II: Formas farmacéuticas*.

-Villafuerte, L. (2001). Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional de México. 42(1)

Asesor interno
Dra. Luz María Melgoza Contreras
Cargo: Profesor Titular C
No. económico: 19683

Asesor externo
Q.F.B. Uriel Zacarias Ramos
Cargo: Químico Analista
No. de cedula profesional: 11202686

Anexos

Reología

Tabla 4. Velocidad de Flujo para los 3 lotes de Acetaminofén					
lote 1 (30/50)*	Masa (g)	33.838	66.969	33.131	Promedio: 2.45
	Tiempo (min)	14.06	13.78	12.75	
	Vel. Flujo (g/s)	2.36	2.40	2.60	
lote 2 (40/40)*	Masa	33.785	71.363	37.578	Promedio: 1.69
	Tiempo	23.08	20.56	23.47	
	Vel. Flujo	1.63	1.83	1.60	
lote 3 (50/30)*	Masa	100.6	140.2	39.6	Promedio: 1.30
	Tiempo	30.31	30.97	29.82	
	Vel. Flujo	1.31	1.28	1.33	

*(%Fármaco/%Co-procesado)

Tabla 5. Ángulo de Reposo para los 3 lotes de Acetaminofén					
lote 1 (30/50)*	Altura (cm)	2.137	2.384	2.507	Promedio: 2.342
	Diámetro (cm)	11	9.7	10.5	Promedio: 10.4
	θ reposo (°)	21.23	26.17	25.52	Promedio: 24.31°
lote 2 (40/40)*	Altura	2.454	2.24	2.418	Promedio: 2.37
	Diámetro	10	10.3	10.5	Promedio: 10.27
	θ reposo	26.14	23.5	24.72	Promedio: 24.79°
lote 3 (50/30)*	Altura	2.298	2.1	2.107	Promedio: 2.17
	Diámetro	11	11.5	10.5	Promedio: 11
	θ reposo	22.67	20.06	21.86	Promedio: 21.53°

*(%Fármaco/%Co-procesado)

Gráficos de Control

Tablas 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12

Tabla 6	Peso neto (mg)	Dureza kp
Tabletas - Grupo 1 - Lote 1(30/50)*		
1	608	12.9
	611	12.9
3	628	15.8
4	609	13
5	608	12.8
Media	612.8	13.5
Rango	20	3

Tabla 7	Peso neto (mg)	Dureza kp
Tabletas - Grupo 2 - Lote 1(30/50)*		
6	609	13.3
7	609	13
8	613	13.8
9	612	13.5
10	611	13.4
Media	610.8	13.4
Rango	4	0.8

*(%Fármaco/%Co-procesado)

Tabla 8	Peso neto (mg)	Dureza kp
Tabletas - Grupo 3 - Lote 1(30/50)*		
11	613	12.5
12	610	13.2
13	617	13.4
14	611	12.6
15	613	12.3
Media	612.8	12.8
Rango	7	1.1

*(%Fármaco/%Co-procesado)

Tabla 9	Peso neto (mg)	Dureza kp
Tabletas - Grupo 4 - Lote 1(30/50)*		
16	612	12
17	609	12.6
18	612	11.2
19	611	13.1
20	613	12.7
Media	611.4	12.3
Rango	4	1.1

*(%Fármaco/%Co-procesado)

Tabla 10	Peso neto (mg)	Dureza kp
Tabletas - Grupo 5 - Lote 1(30/50)*		
16	620	13.3
17	621	13
18	615	12.5
19	618	13
20	617	12.9
Media	618.2	12.9
Rango	6	0.8

*(%Fármaco/%Co-procesado)

Tabla 11	Peso neto (mg)	Dureza kp
Tabletas - Grupo 6 - Lote 1(30/50)*		
21	625	15.2
22	621	14.4
23	623	14.3
24	618	13.5
25	624	14.6
Media	622.2	14.4
Rango	7	1.7

*(%Fármaco/%Co-procesado)

Tabla 12		
Media total	614.7	13.2
Rango total	8	1.41666667

Tablas 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19

Tabla 13	Peso neto (mg)	Dureza kp
Tabletas - Grupo 1- Lote 2 (40/40)*		
1	602	13.2

2	607	14.9
3	603	12.5
4	601	13.2
5	607	13.2
Media	604	13.4
Rango	6	2.4

Tabla 14	Peso neto (mg)	Dureza kp
Tabletas - Grupo 2 - Lote 2 (40/40)*		
6	608	13.6
7	606	12.8
8	605	13.1
9	606	13.7
10	606	13.4
Media	606.2	13.3
Rango	3	0.9

*(%Fármaco/%Co-procesado)

Tabla 15	Peso neto (mg)	Dureza kp
Tabletas - Grupo 3 - Lote 2 (40/40)*		
11	608	13.7
12	605	13.5
13	604	12.8
14	605	10.6
15	610	14
Media	606.4	12.9
Rango	6	3.4

Tabla 16	Peso neto (mg)	Dureza kp
Tabletas - Grupo 4 - Lote 2 (40/40)*		
16	610	13.9
17	610	13.4
18	608	13.2
19	606	12.7
20	609	12.1
Media	608.6	13.1
Rango	4	1.8

*(%Fármaco/%Co-procesado)

Tabla 19		
Media total	607.5	13.2
Rango total	4.666666667	2.066666667

Tabla 17	Peso neto (mg)	Dureza kp
Tabletas - Grupo 5 - Lote 2 (40/40)*		
16	614	14
17	609	12.1
18	609	12.8
19	611	13.4
20	611	14
Media	610.8	13.3
Rango	5	1.9

Tabla 18	Peso neto (mg)	Dureza kp
Tabletas - Grupo 6 - Lote 2 (40/40)*		
21	607	12.8
22	610	14.2
23	610	12.2
24	611	13.3
25	607	13.5
Media	609.0	13.2
Rango	4	2

*(%Fármaco/%Co-procesado)

Tablas 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26

Tabla 20	Peso neto (mg)	Dureza kp
Tabletas - Grupo 1 - Lote 3 (50/30)*		
1	598.7	8.83
2	604.8	8.83

3	601.1	11.35
4	601	9.79
5	594	9.07
Media	599.92	9.6
Rango	10.8	2.52

*(%Fármaco/%Co-procesado)

Tabla 21	Peso neto (mg)	Dureza kp
Tabletas - Grupo 2 - Lote 3 (50/30)*		
6	598.3	8.48
7	598.2	9.66
8	560.1	8.05
9	600.4	9.01
10	604.3	8.83
Media	602.0	8.8
Rango	44.2	1.61

Tabla 22	Peso neto (mg)	Dureza kp
Tabletas - Grupo 3 - Lote 3 (50/30)*		
11	602	9.05
12	576.4	9.77
13	602.2	8.89
14	603.2	10.44
15	599.1	11.35
Media	596.58	9.9
Rango	26.8	2.46

*(%Fármaco/%Co-procesado)

Tabla 23	Peso neto (mg)	Dureza kp
Tabletas - Grupo 4 - Lote 3 (50/30)*		
16	606	11
17	600	10.06
18	601.2	9.46
19	599	8.66
20	596.9	8.89
Media	600.6	9.6
Rango	9.1	2.34

Tabla 24	Peso neto (mg)	Dureza kp
Tabletas - Grupo 5 - Lote 3 (50/30)*		
16	597.9	9.89
17	599	8.86
18	513.5	8.5
19	598.4	9
20	604	10.95
Media	582.6	9.4
Rango	90.5	2.45

*(%Fármaco/%Co-procesado)

Tabla 25	Peso neto (mg)	Dureza kp
Tabletas - Grupo 6 - Lote 3 (50/30)*		
21	599.8	8.88
22	597.8	10.5
23	601.9	9.99
24	596.3	10.3
25	593.5	9.94
Media	597.9	9.9
Rango	8.4	1.62

Tabla 26		
Media total	596.6	9.5
Rango total	31.63333333	2.16666667

Curva de Calibración

Solución	[$\mu\text{g/ml}$]	Abs
A	1	0.0862
B	2	0.1638
C	4	0.294
D	6	0.402
E	8	0.5332
F	10	0.6642
G	12	0.8101
H	14	0.9256
r^2		0.9992
b		0.0268
m		0.0643