

3  
24



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN**

**CARACTERIZACION REOLOGICA Y FUNCIONAL  
DE EXCIPIENTES PARA COMPRESION DIRECTA**

**T E S I S**  
**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:**  
**QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA**  
**P R E S E N T A :**  
**MARINA ALVAREZ LOPEZ**

**ASESORES: D.E.S.S. RODOLFO CRUZ RODRIGUEZ  
M. CN C. EFREN HERNANDEZ BALTAZAR**

**CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.**

**1997**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES, CUAUTITLÁN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M. -  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLÁN



DR. JAIME KELLER TORRES  
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLÁN  
P R E S E N T E .

Departamento de  
Exámenes Profesionales

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:  
Caracterización Reológica y Funcional de Excipientes para Compresión Directa.

que presenta la pasante: Marina Alvarez López  
con número de cuenta: 9056965-2 para obtener el TÍTULO de:  
Ofmíca Farmacéutica Biólóga

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXÁMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .  
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"  
Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 30 de Mayo de 1997

PRESIDENTE	<u>Dra. Raquel López Arellano</u>	
VOCAL	<u>Q.F.B. José A. Garduño Rosas</u>	
SECRETARIO	<u>Q.F.B. Efrén Hernández Baltazar</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>Q.F.B. Ma. Guadalupe Rebollar Barrera</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>Q.F.B. Rafael Villalobos García</u>	

## I.- DEDICATORIAS.

### **DEDICO ESTA TESIS A:**

TODOS AQUELLOS AMANTES DEL CONOCIMIENTO, AUNQUE PARA ALGUNOS NO ES MAS QUE UN DOCUMENTO O UN TRÁMITE BUROCRÁTICO, PARA OTROS LA PODREMOS CONSIDERAR COMO EL PRINCIPIO DE UNA VIDA DE SABIDURÍA PORQUE EN ELLA SE PLASMÓ LO APRENDIDO POR VARIOS AÑOS Y ES EL RESULTADO DE MUCHO SACRIFICIO TANTO ECONOMICO, SOCIAL Y PORQUÉ NO, HASTA SENTIMENTAL TAL VEZ LA INFORMACIÓN AQUÍ EXPUESTA NO LE AYUDE A MUCHA GENTE PERO CREO QUE AYUDARÁ A ALGUNAS PERSONAS QUE SE PREOCUPAN POR SER MEJORES DÍA CON DÍA Y QUE LES GUSTARÍA ESPECIALIZARSE EN EL TEMA QUE EN ESTA TESIS SE PRESENTA.

### **PADRE:**

A TI TE DEDICO ESTA TESIS, PORQUE ERES EL SER A QUIEN SIEMPRE HE ADMIRADO Y ADMIRARE POR SIEMPRE, PORQUE TU ME ENSEÑASTE CON TUS BUENOS EJEMPLOS Y SABIOS CONSEJOS A SER ALGUIEN EN LA VIDA E IR DEJANDO HUELLA EN EL CAMINO, SOLO ESPERO NUNCA DEFRAUDARTE Y DEJAR SIEMPRE LO MEJOR PARA LOS DEMAS COMO TU LO DEJASTE PARA MUCHA GENTE Y ESPECIALMENTE PARA MI, TE QUIERO CON TODA EL ALMA Y SIEMPRE TE QUERRE.

### **MAMA:**

YO SE QUE DEBO DARTE MAS COMO AGRADECIMIENTO A TI QUE ME DISTE LA VIDA, PERO ACEPTA ESTA TESIS COMO RECONOCIMIENTO Y MUESTRA DE AGRADECIMIENTO POR TU GRAN LABOR COMO MADRE, COMPAÑERA Y AMIGA. GRACIAS TE QUIERO MUCHO.

QUIERO TAMBIÉN DEDICAR COMO REGALO ESPECIAL A TODOS AQUELLOS SERES QUE SE TUVIERON QUE MARCHAR EN CUERPO, PERO QUE SU ESPIRITU SE HACE SENTIR AÚN MÁS PORQUE SIEMPRE EMANARON PAZ, AMOR, APOYO Y SABIDURÍA SIN PEDIR NADA A CAMBIO, GRACIAS: DELFINA LÓPEZ ALCANTAR Y JOSÉ LUIS ALVÁREZ JIMÉNEZ, EN SU MEMORIA GRACIAS,

"LOS QUIERO MUCHO".

## II.- RECONOCIMIENTOS.

QUIERO EXPRESAR EN ESTA PAGINA MI PRINCIPAL AGRADECIMIENTO A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO, EN ESPECIAL A LA FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTTLAN CAMPO UNO, POR HABERME ACOGIDO COMO MI SEGUNDA CASA.

GRACIAS GUILLERMO, MALENA, RAQUEL, RICARDO Y ESPECIALMENTE A CAROLINA POR SABER SER MIS HERMANOS Y GRANDES AMIGOS.

OTORGO UN RECONOCIMIENTO ESPECIAL COMO AMIGO Y ASESOR AL M. EN C. EFREN HERNANDEZ BALTAZAR POR SU ENSEÑANZA Y ORIENTACION EN EL TRANSURSO DE LA ELABORACION DE ESTA TESIS. "EFREN GRACIAS POR TU APOYO, COMPRESION Y SOBRE TODO POR TU PACIENCIA."

A TODOS LOS PROFESORES DE LA CARRERA GRACIAS POR SU SABIDURIA Y POR SU GRAN APOYO, PRINCIPALMENTE A:  
M. EN C. EFREN HERNANDEZ BALTAZAR  
D.E.S.S. RODOLFO CRUZ RODRIGUEZ  
DRA. RAQUEL LOPEZ ARELLANO  
M EN C. JOSE A. GARDUÑO ROSAS  
Q.F.B. ENRIQUE AMADOR GONZALEZ  
M. EN C. RAFAEL VILLALOBOS GARCIA  
Q.F.B. GUADALUPE REBOLLAR BARRERA  
POR DEDICAR DE SU VALIOSO TIEMPO E IMPORTANTES OPINIONES EN LA REVISION DE LA TESIS, "MUCHAS GRACIAS."

UN AGRADECIMIENTO MUY GRANDE A QUIENES LES PEDI AYUDA Y AL INSTANTE ME LA OFRECIERON: MONI, SARAL, CLAUDIA N. ELIZABETH G', TERESITA GUZMAN.

### III.- AGRADECIMIENTOS.

A TODOS LOS PROFESORES DE LA CARRERA QUE FORMARON PARTE DE MI FORMACIÓN PROFESIONAL. MUCHAS GRACIAS

AGRADEZCO A TODOS LOS QUE FORMAN PARTE DE LA SECCIÓN DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA POR HACERME SENTIR PARTE DE ELLA.

GRACIAS POR SU COMPAÑÍA TAN VALIOSA Y POR SUS CONSEJOS TAN SINCEROS, SOBRE TODO POR CREER EN MI, ESPECIALMENTE A MIS AMIGAS :GABY D., TERE V., HILDA A., MARISOL T. B., MARGARITA, PATY B., PATY F., FANY Y LILLIAN; FABY, CITLA, ISA Y CHELA, PATY V., BERTHA, CARMEN S., NORMITA, NORMA Y LUISA; LAURITA Y ROGELIO, YA MIS GRANDES AMIGOS BENJAMÍN, Y ROBERTO.

A TODA LA GENERACIÓN 17AVA. GRACIAS POR SU AGRADABLE COMPAÑERISMO; Y A MIS COMPAÑEROS DE LA SECUNDARIA Y PREPA POR SEGUIR SIENDO MIS AMIGOS.

GRACIAS AL DEPARTAMENTO DE DESARROLLO DE SELCAPS EXPORTADORA DE MEX. POR DARMELA OPORTUNIDAD DE EJERCER COMO PROFESIONAL Y BRINDARME SU APOYO.

## IV.-ÍNDICE GENERAL

	Pág.
I. -DEDICATORIAS	i
II. -RECONOCIMIENTOS	ii
III. -AGRADECIMIENTOS	iii
IV. -ÍNDICE GENERAL	iv
V. -ÍNDICE DE FIGURAS	v
VI. -ÍNDICE DE TABLAS	vi
VII.-SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS	vii
1.- OBJETIVOS	1
2.- INTRODUCCIÓN	2
3.- MARCO TEÓRICO	3
3.1-Tabletas	3
3.1.1- Generalidades.	
3.1.2- Manufactura de tabletas	
3.1.3- Tipos y etapas involucradas en la manufactura	
3.1.4- Mecanismo de compresión	
3.1.5- Materiales utilizados para compresión	
3.1.6- Propiedades de las tabletas	
3.1.7- Operaciones unitarias	
3.2-Compresión directa	11
3.2.1- Ventajas	
3.2.2- Desventajas	
3.2.3- Diluentes-aglutinantes de compresión directa	
3.3-Factores que afectan las propiedades reológicas de los polvos	14
3.3.1- Humedad	
3.3.2- Forma de la partícula	
3.3.3- Forma de empaquetamiento	
3.3.4- Deformación del sólido	
3.3.5- Tamaño de la partícula	
3.3.6- Distribución de tamaño de partícula.	
3.4-Evaluaciones reológicas de los polvos	20
3.4.1- Humedad	
3.4.2- Tamaño de partícula	
3.4.3- Ángulo de reposo	
3.4.4- Velocidad de flujo	
3.4.5- Densidad	
a) Índice de Hausner	
b) Porcentaje de compresibilidad	
3.5- Evaluaciones instrumentales de polvos	24
3.5.1- Espectroscopia de infrarrojo.	
3.5.2- Espectroscopia de rayos x.	
3.6-Evaluaciones del comprimido	25
3.6.1- Tamaño y forma	

3.6.2- Peso	
3.6.3- Espesor	
3.6.5- Dureza	
3.6.6- Desintegración	
<b>4.- CONDICIONES EXPERIMENTALES</b>	<b>29</b>
4.1.- Materiales y equipo.	
4.2.- Etapas del estudio.	
4.3.- Metodología.	
<b>5.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	<b>36</b>
<b>5.1.- CARACTERIZACIÓN POR MÉTODOS INSTRUMENTALES (ETAPA 1).</b>	<b>36</b>
5.1.1.- Difracción de rayos X.	
5.1.2.- Espectroscopía de infrarrojo.	
<b>5.2.- CARACTERIZACIÓN DE PROPIEDADES REOLÓGICAS (ETAPA 2).</b>	<b>39</b>
5.2.1.- Humedad	
5.2.2.- Tamaño de partícula	
5.2.3.- Ángulo de reposo	
5.2.4.- Velocidad de flujo	
5.2.5.- Densidad, porosidad y compresibilidad	
5.2.6.- Determinación de la constante de Heckel	
<b>5.3.- CARACTERIZACIÓN MECÁNICA FRENTE A UN LUBRICANTE (ETAPA 3).</b>	<b>58</b>
5.3.1.- Dureza y espesor	
<b>5.4.- CARACTERIZACIÓN FUNCIONAL FRENTE A UN FÁRMACO POCO COMPRESIBLE (ETAPA 4).</b>	<b>60</b>
5.4.1.- Dureza	
5.4.2.- Desintegración	
5.4.3.- Análisis comparativo de dureza	
<b>5.5.- ANÁLISIS GENERAL.</b>	<b>63</b>
<b>6.- CONCLUSIONES.</b>	<b>65</b>
<b>7.- GLOSARIO.</b>	<b>66</b>
<b>8.- APÉNDICE A (Monografías de los excipientes).</b>	<b>68</b>
<b>9.- APÉNDICE B (Difractogramas de rayos X ).</b>	<b>72</b>
<b>10.- APÉNDICE C (Espectros de infrarrojo ).</b>	<b>81</b>
<b>11.- APÉNDICE D (Distribuciones del tamaño de partícula ).</b>	<b>89</b>
<b>12.- APÉNDICE E (Gráficos de superficie respuesta de Dureza contra fza. de compresión y porcentaje de mezcla de L/D).</b>	<b>95</b>
<b>13.- REFERENCIAS</b>	<b>117</b>



## V.- ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
1. - Esquema de las etapas de manufactura.	5
2. - Mecanismo de compresión.	7
3. - Morfología de las partículas.	15
4. - Representación esquemática de la Ec. de Heckel.	16
5. - Gráfico experimental de la influencia del diámetro de partícula en la vel. de flujo.	18
6. - Efecto de la distribución del tamaño de partícula en la densidad de un polvo.	19
7. - Métodos de determinación del ángulo de reposo.	21
8. - Durómetros.	27
9. - Diagrama de flujo del estudio.	30
10.- Humedad vs velocidad de flujo.	41
11.- Ejemplo de gráfico log-probabilidad.	43
12.- Tamaño de partícula vs ángulo de reposo.	44
13.- Distribución de tamaño de partícula de todos los excipientes.	45
14.- Velocidad de flujo vs ángulo de reposo.	46
15.- Diámetro de partícula vs velocidad de flujo.	49
16.- Decremento de volumen vs número de golpes aplicados.	52
17.- Gráfico de la Ec. de Heckel para Avicel pH-101, Avicel pH-102 y Vampres.	55
18.- Gráfico de la Ec. de Heckel para Lactosa Spray Dried, Tablettose y Cellactose.	56
19.- Gráfico de la Ec. de Heckel para Sugartab, Emdex y Nutab.	56
20.- Gráfico de la Ec. de Heckel para Sorbita Instant y Manitol.	57

## VI.- ÍNDICE DE TABLAS

1.- Etapas de la manufactura de tabletas.	6
2.- Especificaciones físicas de diluentes para compresión directa.	13
3.- Efecto del tamaño de partícula en el flujo.	19
4.- Tipo de flujo y su expresión fluidéz.	22
5.- Intensidades mostradas en los difractogramas de cada excipiente.	37
6.- Lista de excipientes agrupados de acuerdo a su composición.	38
7.- Propiedades reológicas de los excipientes.	39
8.- Distribuciones de tamaño de partícula.	44
9.- Clasificación según Carstensen.	47
10.- Otras clasificaciones.	48
11.- Datos de compactabilidad o decremento de volumen en cada número de golpes.	51
12.- Linealidad de la compactabilidad.	52
13.- Resultados de la Ec. Heckel.	53
14.- Factores que influyen en la dureza de un comprimido dediferente excipiente.	59
15.- Propiedades de compresión de las tabletas de acetaminofén.	61
16.- Comparación de durezas.	62

### III SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

	SIGNIFICADO
%g	Porcentaje de porosidad
%C	Porcentaje de compresibilidad
$\alpha$	Ángulo de reposo
$\rho_a$	Densidad aparente
$\rho_c$	Densidad compactada
$\sigma g$	Desviación geométrica
$\mu m$	Micrómetro
$\rho_v$	Densidad verdadera
AV 101	Avicel PH 101
AV 102	Avicel PH 102
C.D.	Compresión Directa.
CELL	Cellactose
cm <sup>3</sup>	Centímetro cúbico
coef.	coeficiente
CPS	Cuentas por segundo.
dg	Diámetro geométrico
ej.	ejemplo
EMD.	Emdex
Emg	Estearato de magnesio
EP	Farmacoepa Europea
EXC. exc	Excipientes
FEUM	Farmacoepa de los Estados Unidos Mexicanos
Fig.	Figura
Fza. de compr.	Fuerza de compresión.
g	gramos
H.R	Humedad relativa
He	Helio
IH	Índice de Hausner
IR	Infrarrojo
L.S.D.	Lactosa Spray Dried
L/D	Lubricante/Deslizante
MAN	Manitol
MCC	Celulosa Microcristalina.
MEB	Microscopia electrónica de barrido
MP	Materia prima
NF	National Formulary. (Formulario Nacional)
NOM	Norma Oficial Mexicana
NUT	Nutab
P/P	relación peso/peso
Pien.	Pienómetro
R <sup>2</sup>	Coefficiente de regresión lineal
S. I.	Sorbita Instant.
seg	segundos
SUG	Sugartab
TAB	Tablettose
tab.	Tabla
U.S.P	Farmacoepa de los Estados Unidos (United States Pharmacopeia)
VAM	Vampres
Vel.	Velocidad
vs	contra

## **1. - OBJETIVOS**

---

**"CARACTERIZACIÓN REOLÓGICA Y FUNCIONAL DE EXCIPIENTES PARA  
COMPRESIÓN DIRECTA"**

**1.- OBJETIVOS**

**GENERAL**

CARACTERIZAR LAS PROPIEDADES REOLÓGICAS-MECÁNICAS DE ALGUNOS EXCIPIENTES UTILIZADOS EN COMPRESIÓN DIRECTA.

**PARTICULARES.**

CLASIFICAR ALGUNOS EXCIPIENTES/DILUYENTES ( AVICEL PH101 Y PH102, CELLACTOSE, EMDEX, LACTOSA SPRAY DRIED, MANITOL, NUTAB, SORBITA INSTANT, SUGARTAB, TABLETTOSE Y VAMPRES ), DE COMPRESIÓN DIRECTA DE ACUERDO A SUS PROPIEDADES REOLÓGICAS COMO: LA HUMEDAD, TAMAÑO DE PARTÍCULA, ÁNGULO DE REPOSO, DENSIDAD Y VELOCIDAD DE FLUJO.

ANALIZAR EL EFECTO DE COMPRESIÓN DE LA MEZCLA DILUYENTE/LUBRICANTE Y DILUYENTE/FÁRMACO EN EL COMPORTAMIENTO DE COMPRESIÓN PARA LA FABRICACIÓN DE TABLETAS.

## **2 . - INTRODUCCIÓN**

## 2.- INTRODUCCIÓN

Hace ya más de 30 años que muchos materiales han sido introducidos al mercado farmacéutico como diluentes, aglutinantes, desintegrantes y lubricantes con el objetivo principal de mejorar y facilitar la fabricación de los comprimidos como una forma farmacéutica (1,2).

Los excipientes se originan de materiales de diferente naturaleza como pueden ser compuestos de lactosa, azúcares, almidones, celulosas etc. Pueden presentarse finos o materiales modificados, por lo que pueden tener diferentes propiedades físicas y químicas que les confieren características diferentes. Dichas características son importantes en una formulación, siempre y cuando se tome en cuenta el tipo de fármaco y el proceso de manufactura (1,2).

A éstos excipientes se les hace un estudio reológico y funcional que consiste en analizar diversas propiedades como velocidad de flujo, humedad, densidad, tamaño de partícula, plasticidad, compresibilidad y resistencia a la fractura. Estas evaluaciones y otras de tipo instrumental, como el espectro de Infrarrojo y la difracción de Rayos X, muestran características propias de cada material, las cuales también sirven para obtener un criterio más amplio en la elección del excipiente más conveniente en una formulación.

Existen varios procesos de manufactura para las diversas formas farmacéuticas de dosificación sólida, pero en éste caso el enfoque va hacia los comprimidos, pues éstos son una de las formas de dosificación más comunes de los medicamentos, y las más ampliamente usada, son de fácil uso y manipulación, relativamente menor costo de manufactura y también liberan la dosis destinada con un alto grado de exactitud. Los comprimidos se pueden manufacturar por tres diferentes procesos: a) granulación vía húmeda, b) granulación vía seca, y c) compresión directa. La manufactura por compresión directa ha tenido buena aplicación en la producción de comprimidos porque éstos también contienen cantidades precisas de fármaco y son fabricados a alta velocidad y relativamente a bajo costo (1,2).

La fructífera aplicación de la compresión directa en tableteo farmacéutico depende del desarrollo de varios excipientes, altamente compresibles, solubles, farmacológicamente inertes, y químicamente inertes con el activo. Muchas de las propiedades mecánicas de los excipientes son de suma importancia sobre todo cuando se utilizan formulaciones en las que el principio activo se presenta en cantidades pequeñas y suelen predominar las características del excipiente o diluyente (1,2).

En éste trabajo se analizarán las características reológicas de los excipientes a granel y su función en el proceso de compresión de cada uno, ya que éstas suelen predominar en algunas formulaciones dependiendo de las características del principio activo (3). De ésta forma se pueden tener varios criterios para la selección de excipientes en una formulación siendo ésta una etapa de la preformulación.

### **3. - MARCO TEÓRICO**

### 3.- MARCO TEÓRICO

#### 3.1.- TABLETAS.

##### 3.1.1.- Generalidades (1).

Las tabletas son los comprimidos resultantes de la compresión de una formulación, conteniendo el fármaco y ciertos excipientes seleccionados para proporcionar las propiedades deseadas del producto.

Las tabletas pueden ser hechas en muchos tamaños y formas, con una variedad de propiedades.

Diferentes tipos de tabletas han sido desarrolladas para aplicaciones especiales como:

-Tabletas bucales, son diseñadas para disolverse lentamente en la cavidad bucal.

-Tabletas sublinguales, son diseñadas para disolverse rápidamente bajo la lengua.

-Tabletas masticables, son diseñadas para ser masticadas en vez de deglutirlas; las más ampliamente usadas de éste tipo son tabletas antiácidas y algunas tabletas de calcio y vitaminas.

-Tabletas efervescentes, debido a la reacción de ácido cítrico con bicarbonato de sodio, o alguna otra combinación efervescente en la formulación cuando la tableta es colocada en agua.

También existen otras clases de tabletas según su preparación después de su fabricación. En tabletas de múltiple compresión, se incluyen las tabletas en capas, generalmente en dos capas, y algunas veces con tres capas. Estas tabletas son diseñadas para permitir la separación de fármacos incompatibles, para hacer productos de liberación sostenida, o simplemente para dar agradable apariencia.

Una tableta recubierta es preparada por la compresión de una tableta dentro de otra tableta. Así tantas como dos cubiertas pueden ser comprimidas alrededor de un núcleo.

Del recubrimiento con azúcar y con película, este último es el más apropiado para la preparación de tabletas recubiertas porque es económico y la exposición al calor y al solvente es mínima. El espesor y el color del recubrimiento pueden variar.

Las tabletas de liberación sostenida son también comprimidos hechos de una formulación diseñada especialmente para liberar el fármaco durante un largo periodo de tiempo.



### 3.1.2.- Manufactura de tabletas (1.4).

Los métodos para hacer tabletas consisten en ejercer una fuerza sobre una área expuesta de una determina cantidad de sólidos contenidos en una cavidad. Todo ello se hace en máquinas tableteadoras que tienen un intervalo de producción desde pocas hasta un millar de tabletas por minuto. De aquí una formulación de tabletas debe primero ser diseñada en forma conveniente para formar tabletas por compresión. Esto se refiere a la preparación de una granulación que debe tener buenas propiedades reológicas: velocidad de flujo para facilitar el llenado de la cavidad de la matriz, compresibilidad para formar un buen compacto y propiedades lubricantes para facilitar la expulsión de la tableta. Los métodos usados para preparar granulados son: granulación vía húmeda y granulación vía seca.

### 3.1.3.- Tipos y etapas involucradas en la manufactura (1).

Los métodos de manufactura para la formación de tabletas son:

a) Granulación vía húmeda (fig. 1a): En éste proceso, se forman los granulados por humectación de los ingredientes previamente mezclados, después son secados, tamizados y comprimidos a tabletas. Se emplea éste método cuando la tableta contiene una dosis baja de activo o cuando el activo es de muy baja densidad, por lo que no se puede utilizar una fracción alta de excipientes.

b) Granulación vía seca (fig. 1b): Es el método de elección en los casos en que el activo es hidro o termosensible. Por ésta vía, los ingredientes premezclados son compactados en grandes gránulos ("slugs"). Los gránulos son entonces molidos, tamizados y comprimidos a tabletas. El método es muy utilizado en la granulación de aspirina y tabletas efervescentes.

c) Compresión directa (fig. 1c): Las tabletas se obtienen como su nombre lo indica por compresión directa de los activos premezclados con los excipientes disponibles. Estas mezclas incluyen todos los demás ingredientes de la formulación (desintegrantes, lubricantes, deslizantes) y no requiere de un tratamiento anterior para tabletear. Las etapas secuenciales en la manufactura de tabletas para cada uno de éstos métodos están indicadas en la **tab. 1**.

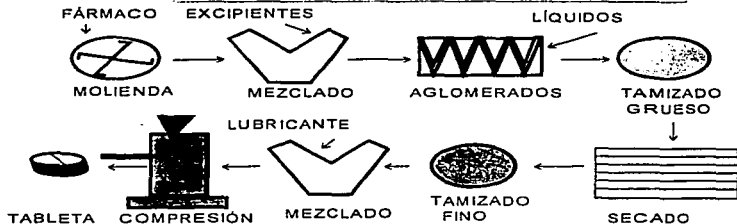
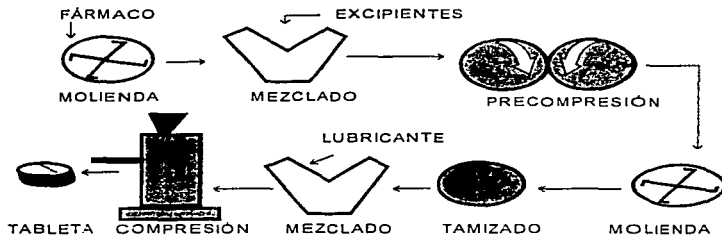
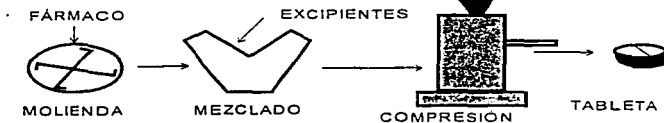
**FIGURA 1A.-GRANULACIÓN VIA HÚMEDA****FIGURA 1B.-GRANULACIÓN VIA SECA****FIGURA 1C.-COMPRESIÓN DIRECTA**

FIGURA 1.- Esquema de las etapas de manufactura para tabletas.

**TABLA 1.- ETAPAS DE LOS DIFERENTES MÉTODOS DE MANUFACTURA PARA TABLETAS (1).**

GRANULACIÓN VÍA HÚMEDA.	GRANULACIÓN VÍA SECA.	COMPRESIÓN DIRECTA.
1.-Tamizado de fármacos y excipientes.	1.-Tamizado de fármacos y excipientes.	1.-Tamizado de fármacos y excipientes.
2.- Mezcla de polvos tamizados	2.-Mezcla de polvos tamizados.	2.-Mezcla de polvos tamizados.
3.-Preparación de una solución aglutinante.	3.-Compresión en tabletas grandes y gruesas para hacer "slugs".	3.-Compresión de tabletas.
4.-Mezclado de 3 y 2 para formar masas húmedas.	4.-Tamizado de "slugs".	
5.-Tamizado grueso de masa húmeda usando tamiz de malla 6 a 12.	5.-Mezcla con agentes lubricantes y desintegrantes.	
6.-Secado de gránulos húmedos.	6.-Compresión de tabletas.	
7.-Calibración del tamaño de los gránulos secos a través de tamiz con número de malla 14 a 20.		
8.-Mezcla de gránulos tamizados con lubricantes y desintegrantes.		
9.-Compresión de la tableta.		

Los procesos de granulación vía húmeda y seca son destinados para mejorar el flujo y la compresibilidad de polvos.

Cuando la formulación puede ser diseñada para tener satisfactoria fluidez y compresibilidad de los polvos, los ingredientes son mezclados y directamente comprimidos a tabletas. Este último proceso se refiere a la compresión directa.

Cada método tiene ventajas y desventajas, aplicaciones específicas y restricciones. La selección de los métodos depende sobre todo de un número de factores, entre los más importantes están las propiedades y la dosis del fármaco. Otros factores incluyen la selección de equipos disponibles, válidos y prácticos.

### 3.1.4.- Mecanismo de compresión (1).

Las tabletas son elaboradas en un equipo que trabaja por compresión de una formulación, a éste equipo se le llama tableteadora, y la formulación puede contener uno o varios fármacos y excipientes adecuados para formar una tableta. La unidad funcional básica de la tableteadora consiste de una matriz, un punzón inferior y otro superior. La tableteadora contiene una tolva con un mecanismo de alimentación de polvos para el llenado de la cavidad de la matriz. provee la colocación de los punzones, matrices, y lleva una vía para seguir el movimiento de los punzones. Las tableteadoras son de dos tipos básicamente, la tableteadora monopunzónica o alternadora y la prensa rotativa de multiestaciones. El mecanismo del proceso de compresión en una tableteadora monopunzónica se muestra en la fig. 2.

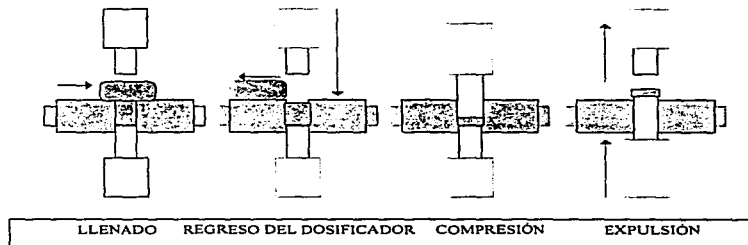


FIGURA 2. Diagrama esquemático del proceso de compresión en una tableteadora de punzón simple.

La primera etapa durante el ciclo de compresión es el llenado de la matriz, en la cual el punzón inferior se ubica de manera que se forme una cavidad en la matriz con un volumen suficiente para que el peso de la tableta sea el correcto. En seguida la tolva de alimentación llena la cavidad generada en el paso anterior, entonces el punzón superior desciende dentro de la matriz para comprimir el polvo que va a generar la tableta. Después el punzón inferior simultáneamente con el punzón superior son elevados para expulsar la tableta fuera de la matriz e iniciar el siguiente ciclo de compresión.

### 3.1.5.-Materiales utilizados para compresión (5).

Los excipientes son los materiales utilizados para ser mezclados con el fármaco responsable de la actividad terapéutica, y juntos forman un medicamento que un paciente recibe en el tratamiento de una enfermedad. Lo que difiere al fármaco del medicamento es la presencia en éste último, de ingredientes inertes farmacológicamente llamados excipientes quienes pueden modificar una gran variedad de propiedades físicas, fisicoquímicas y, fisicomecánicas del sistema fármaco-excipiente, lo que puede provocar cambios en su proceso de fabricación (5).

Una de las funciones del excipiente es su habilidad para diluir la cantidad de fármaco, para que la tableta producida tenga un tamaño que facilite su manejo.

Los excipientes también tienen la capacidad de "acarrear" en forma de tabletas al fármaco las cuales deben ser bastante fuertes para resistir el proceso completo además de la manipulación, sin embargo, en su administración deben romper lo suficientemente rápido al contacto con los fluidos gastrointestinales cuando así se requiera.

La dosis del fármaco debe ser asegurada mediante la formulación con los excipientes. Según los estándares Internacionales y Nacionales, las tabletas deben tener un peso y uniformidad de contenido aceptable por los mismos.

Las características de Preformulación son por las que un excipiente desde ser evaluado para diseñar la forma farmacéutica y pueda promover y conservar la homogeneidad del fármaco y la integridad en éste caso de un comprimido.

Los excipientes más usados pueden clasificarse por la función que cumplen como: diluentes, aglutinantes, agentes desintegrantes, lubricantes, y antiadherentes (1.14).

- **DILUYENTES:** son usados para incrementar la masa de la tableta, y deben ser inertes. Ejemplos (se dividen en diluentes solubles e insolubles en agua):

#### SOLUBLES

Lactosa  
 Sacrosa  
 Manitol  
 Sorbitol

#### INSOLUBLES

Sulfato de calcio  
 Fosfato dibásico de calcio  
 Almidón  
 Carbonato de Calcio  
 Celulosa microcristalina.

**- AGLUTINANTES:**

Mantienen juntas a las partículas no-cohesivas. Ejemplos: Almidón, almidón pregelatinizado, gelatina, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, poliacrilamidas, poliviniloxoazolidona, alcoholes polivinílicos.

El aglutinante es importante para obtener un tamaño de partícula uniforme, una dureza adecuada, fiabilidad para comprimir, y en general para la calidad de la tableta.

**- DESINTEGRANTES**

El desintegrante en una tableta puede ser considerado como un agente dispersante para la masa de la tableta en un ambiente acuoso contrarrestando la acción del aglutinante y las fuerzas físicas de compresión necesarias para realizar la tableta. Mientras más fuerte sea el efecto del aglutinante, más eficiente debe ser el desintegrante para liberar el ingrediente activo en el tracto gastrointestinal.

Ejemplos: Almidón, STA-RX, Avicel, explotab, AC-DI-SOL<sup>®</sup>, ácido algínico, caolín, glicolato de sodio.

Algunos componentes pueden actuar con más de una función en cada proceso. Por ejemplo el almidón en grano y avicel (celulosa microcristalina) pueden formar ambos un aglutinante y desintegrante como una función en la granulación vía húmeda.

**- LUBRICANTES (6).**

Son usados para facilitar la expulsión de la tableta para salir de la matriz, para prevenir la fricción sobre los punzones y la cámara de compresión, ejemplos: estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, ácido esteárico, politetrafluoroetileno, polietilenglicol 4000 y 6000.

**- ANTIADHERENTES**

Para prevenir que el polvo se adhiera al punzón, ejemplo: talco y dióxido de silicio. Algunos componentes pueden tener más de una función en cada proceso.

**- DESLIZANTES**

Algunos lubricantes (ejemplo el estearato de magnesio) no se han considerado generalmente ser deslizantes, pero son verdaderamente buenos deslizantes. Ellos actúan envolviendo o cubriendo parcialmente a las partículas con una película hidrofóbica la cual debido a la disminución de la constante dieléctrica incrementa la distancia y afecta la magnitud de la fuerza de cohesión disminuyéndola entre las partículas (36)

Los deslizantes y antiadherentes son normalmente incluidos únicamente en problemas de flujo o adhesión que son encontrados en los procesos de tabletas, ejemplo dióxido de silicio y estearato de magnesio.

### 3.1.6.- Propiedades de las tabletas (1).

Cualquiera de los métodos de manufactura puede ser usado, siempre que las tabletas resultantes tengan propiedades satisfactorias. Los atributos de una buena tableta son los siguientes:

1. - La tableta debe ser suficientemente fuerte y resistente a la abrasión para resistir la manipulación durante la manufactura, empaquetado, embarque, y uso. Esta propiedad es medida por dos pruebas: la dureza y la friabilidad.
2. -El fármaco en la tableta debe ser disponible. Esta propiedad es monitoreada por 2 pruebas, la prueba de desintegración y la prueba de disolución. Sin embargo, la biodisponibilidad de un fármaco para una tableta y otras formas de dosificación es un problema complejo y el resultado de éstas dos pruebas no proveen por sí mismas un índice de biodisponibilidad.
3. -Las tabletas deben ser uniformes en masa y en contenido de fármaco por cada una de las tabletas. Esto es medido por la prueba de variación de peso y prueba de uniformidad de contenido.
4. -Las tabletas deben ser de apariencia elegante y deben tener buenas características de color, forma y algunas marcas que identifican el producto. El marcado es usualmente un monograma o logotipo del fabricante. Otras marcas pueden aparecer en una tableta, por ej. una línea divisoria, la cual permite la división de tabletas en dos partes iguales para la administración de media tableta; aunque se ha demostrado que una variación substancial en la dosis del fármaco puede presentarse en la administración de tabletas divididas manualmente.
5. -Las tabletas deben tener todos sus atributos funcionales, incluyendo la estabilidad y eficacia del fármaco.

### 3.1.7.- Operaciones unitarias (1).

Las propiedades de una tableta son afectadas por la formulación y el método de manufactura. Una formulación variable es crítica para la manufactura de tabletas satisfactorias. Sin embargo, la formulación puede ser diseñada de acuerdo a las necesidades, ventajas, y limitaciones del método de manufactura y equipo. La mayoría de las operaciones unitarias involucradas en la manufactura de tabletas son: mezclado sólido-sólido, mezclado sólido-líquido, molienda o reducción de tamaño, secado y compactación. La selección de los componentes de la formulación y equipo se hace para optimizar la eficiencia de las operaciones unitarias involucradas. La manufactura de tabletas involucra el proceso para obtener una mezcla de polvos en donde es necesario un alto grado de control de temperatura y humedad del área de trabajo. Un acondicionamiento de aire puede proveer el ambiente necesario en muchos casos. Sin embargo, con algunos productos farmacéuticos, la humedad debe ser controlada a bajos niveles de acuerdo al equipo estándar de acondicionamiento de aire. Existe también un alto potencial de contaminación cruzada entre productos en el procesamiento de polvos. Además, tanto el área como el procedimiento de trabajo deben ser diseñados apropiadamente para éste propósito. El personal operario debe protegerse de respirar los polvos que pueden suspenderse en el aire sobre todo en fármacos potentes y los vapores de los solventes.

### 3.2.- COMPRESIÓN DIRECTA (1.4)

A finales de los 50's la mayoría de tabletas producidas en el mundo fueron manufacturadas por un proceso que requería de la granulación de los ingredientes en polvo para poder tabletear. La justificación para granular fue con el fin de producir una mezcla con propiedades de compresibilidad adecuada y un libre flujo adecuado de los excipientes e ingredientes activos utilizados. La disponibilidad de nuevos excipientes o nuevas formas farmacéuticas de antiguos excipientes, particularmente diluentes o aglutinantes, y la invención de nuevas tableteadoras o la modificación de las viejas tableteadoras han permitido y mejorado la compresión de tabletas por el procedimiento más simple de la compresión directa. El término de compresión directa fue ampliamente usado para identificar la compresión de un compuesto cristalino simple (usualmente una sal inorgánica tal como cloruro de sodio, bromuro de sodio, o bromuro de potasio) en un compacto sin la adición de ninguna otra sustancia. Pocos compuestos químicos poseen el buen flujo, propiedades de cohesión y lubricación bajo presión para hacer tales compactos posibles.

El término de compresión directa es ahora usado para definir el proceso por el cual las tabletas son comprimidas directamente a partir de mezclas de polvos de los ingredientes activos y excipientes (incluyendo diluentes, desintegrantes y lubricantes) los cuales fluirán uniformemente dentro de la cavidad de la matriz y formar dentro un compacto firme.

#### 3.2.1.- Ventajas

1. - Menos pasos del proceso que validar y controlar.
2. - Reducción del tiempo en el proceso.
3. - Disminución del costo del equipo, espacio y mantenimiento.
4. - Reducción de requerimientos energéticos (secado).
5. - Uniformidad del tamaño de partícula.
6. - Optimiza la desintegración y la disolución.
7. - Baja el riesgo de contaminación cruzada.
8. - Método fácil para formular activos termo ó hidrolábiles.
9. - Económico (relativamente).
- 10.- Eliminación de calor y humedad.
- 11.- Estabilidad.
- 12.- Comprimidos con menores tiempos de desintegración.

#### 3.2.2.- Desventajas

1. - Las propiedades físicas de los activos y los excipientes se hacen más críticas.
2. - Dificultad de formular utilizando activos en concentraciones altas porque estas formulaciones requieren activos con tamaño de partícula grande para asegurar el flujo, pero también puede disminuir su velocidad de disolución.
3. - Incompatibilidad con los excipientes en sus propiedades reológicas.
4. - Posibilidad de segregación.
5. - Precio alto de diluyente/aglutinante.



6. -Comprimidos más duros.
7. -Mayor desgaste en los punzones.

### 3.2.3.- Diluentes y aglutinantes de compresión directa (1).

La clave para tener éxito en las formulaciones de compresión directa esta asociada con el comportamiento funcional de los excipientes, particularmente los aglutinantes-diluentes, que es el caso de tabletas preparadas por granulación. Sin el libre flujo y la alta compresibilidad de los aglutinantes-diluentes con un alto grado de reproducibilidad de lote a lote la compresión directa a gran escala es imposible.

Existen propiedades que un excipiente ideal de compresión directa debe poseer (1). En muchos casos estas propiedades son deseadas para algunos excipientes de tabletas cualquiera que sea el método de manufactura a usar.

1. - El material debe tener alta velocidad de flujo.
2. - Debe tener alta compresibilidad.
3. - Debe ser farmacológicamente inerte.
4. - Debe ser compatible con todos los tipos de ingredientes activos.
5. - No debe mostrar ningún cambio físico o químico y debe ser estable al aire, humedad y calor.
6. - Debe tener alta capacidad de dilución, la cual es definida como la cantidad de ingrediente activo en el cual el diluyente puede afortunadamente llevar al fármaco a la técnica de compresión directa. La capacidad es generalmente expresada en términos de porcentaje del material no compresible o como el índice óptimo del fármaco en el diluyente.
7. - Debe tener sabor y color agradables.
8. - Debe tener uniformidad de color.
9. - Debe ser relativamente barato.
- 10.- Debe tener propiedades de buen gusto o un sabor agradable en la boca, el cual es definido como el sentido en el paladar, producido cuando el material es usado en materiales para tabletas masticables.
- 11.- No debe interferir con la biodisponibilidad del ingrediente activo.
- 12.- Debe tener un tamaño de partícula equivalente a muchos ingredientes activos.
- 13.- Debe ser eficiente y capaz de ser trabajado, con un flujo y compresibilidad buenos.
- 14.- Debe tener un perfil de dureza-presión aceptable.

Además de éstos requisitos la densidad de los excipientes de compresión directa es crítica, debido a que no hay densificación durante el proceso de granulación. Una recopilación de algunas de las propiedades de excipientes de compresión directa ampliamente usados recopilados de la literatura pueden ser mostradas en la tabla 2. Y algunas descripciones de los materiales destinados a estudio en este trabajo se mencionan en el apéndice "A".

**TABLA 2.-ESPECIFICACIONES FÍSICAS DE DILUYENTES PARA COMPRESIÓN DIRECTA (1).**

DILUYENTES	HUMEDAD	DENSIDAD APARENTE (g / ml)	TAMANO DE PARTÍCULA
Lactosa spray-dried	5.0% <sup>a</sup>	0.68	0.5% en 60 <sup>b</sup> 40% en 140 60% en 200.
Lactosa Fast Flo	5.0% <sup>a</sup>	0.70	66% en 140 21 en 200 15% abajo de 200
Lactosa anhidra.	0.25%-0.5%	--	16% en 60 65% en 60-200 20% abajo de 200
Emdex	7.8-9.25	0.64	1% en 20 20% max. abajo de 100
Di-Pac	0.4-0.75%	0.58	3% max. en 40 75% min. en 100 5% max. abajo de 200
Nu-Tab	menor a 1%	0.70	50% min en 60 10% max. por 120
<b>Cellulosa microcristalina</b>			
Avicel pH-101	menor a 5%	0.32	1% max. en 60 75% por 200
Avicel pH-102	menor a 5%	0.34	8% max. en 60 45% por 200
Sta-Rx 1500 Starch (almidón)	12%	0.62	2% en 80 25% en 200 50% por 270
Fosfato dicalcico (Emcompress)	0.5%	0.91	100% por 20 60% por 100

<sup>a</sup>Contienen 4.5 % de agua de hidratación.

<sup>b</sup>Tamaño de malla del tamiz.

### **3.3.- FACTORES QUE AFECTAN LAS PROPIEDADES REOLÓGICAS DE LOS POLVOS**

Los factores que más afectan el comportamiento de los polvos son:

**3.3.1.- Humedad:** Incrementando la superficie expuesta de partículas finas a la atmósfera puede presentar oxidación y/o problemas de adsorción/absorción de humedad los cuáles deben ser evitados si es posible.

Algunos autores (7) aclaran que el incremento en el contenido de humedad dan tabletas fuertes, las cuáles no muestra ningún signo de formar capeado (laminado o laminación).

Se conoce por medio de estudios reportados en la literatura que la humedad puede afectar las propiedades de compactación y postcompactación de los materiales (8). Los polvos, el volumen de empaquetado, y densidad así tal como el peso de la tableta, resistencia a la fractura, y resistencia a la fuerza puede ser alterada debido a cambios en contenido de humedad de una formulación. Los polvos o granulaciones con contenido de agua "demasiado bajo" o "demasiado alto" puede resultar en tabletas insatisfactorias.

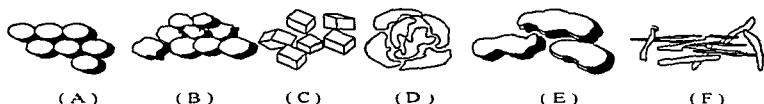
El comportamiento de los sólidos puede atribuirse en parte a si posee estructura cristalina o amorfa. Aunque explicar el comportamiento es muy complejo porque la mayoría de los polvos tienen porcentaje de amorfo y de cristal.

Los sólidos cristalinos tienen una estructura de tipo malla como también superficies porosas que son capaces de poseer agua, la pérdida de agua de sólidos cristalinos es eliminada con mínima resistencia, éstas substancias son usualmente sensibles a la temperatura, a no ser que la temperatura sea bastante alta para remover el agua de hidratación. Los sólidos amorfos son estructuras más complejas (por ejemplo polímeros o materiales gelatinosos, con agua como una parte integral de su estructura. Debido a su naturaleza compleja, los sólidos amorfos son capaces de atrapar agua en pequeños capilares internos o poros (8).

El efecto del contenido de humedad en la resistencia de las tabletas ha sido reportado desde hace tiempo en la literatura. El contenido de la humedad puede afectar la resistencia de las tabletas durante su manufactura, pero también durante su almacenaje si las tabletas son colocadas en un ambiente diferente (9).

El recobro elástico en términos de compresión, es una propiedad que decrece lentamente cuando aumenta el contenido de humedad (9). La resistencia a la tensión de los compactos formados siguen la misma tendencia que para la fuerza de expulsión, presentan también un decremento que es mucho más pronunciado porque aquí el agua actúa como un lubricante por la formación de una la superficie de las partículas (9).

**3.3.2.- Forma de partícula:** La forma de partícula afecta la fricción interparticular del polvo y, consecuentemente, las propiedades de flujo del polvo. La figura 3 muestra en general las formas de partícula y su efecto en el flujo del polvo. Los materiales compuestos de partículas con bordes redondos tales como los de la figura 3A y B fluirán más fácilmente que los de forma angular, con esquinas o bordes angulares, y puntiagudos (C), y que los de forma irregular, partículas en forma de hojuelas de dos dimensiones planas (E). El flujo pobre es usualmente encontrado con partículas que tienen una forma entrelazada y rugosa o de configuración fibrosa, ilustrada respectivamente en la figura 3D y F (10).



A) Partículas esféricas	-Normalmente fluyen con facilidad
B) Forma oblonga con bordes suaves	-Normalmente fluyen con facilidad
C) Formas equidimensionales con cambio de bordes tal como unos cubos.	No fluyen verdaderamente como (A) o como (B).
D) Partículas interconectadas de forma irregular	-Normalmente muestran pobre flujo y fácilmente forman puentes.
E) Partículas de forma irregular con dos dimensiones como hojuelas.	-Normalmente muestran flujo favorable y pueden formar puentes
F) Partículas fibrosas	-Muy pobre flujo y fácilmente forman puentes

FIGURA 3. Morfologías generales y sus efectos en el flujo del polvo. El término "puentes" se refiere a la obstrucción del flujo por partículas que forman una estructura rígida o semirígida dentro de un lecho de polvos.

Es obvio que la forma de la partícula afecte el ángulo de reposo de un polvo, particularmente de polvos con poca energía libre superficial (por ejemplo partículas más grandes que 100  $\mu\text{m}$ ), y algunos polvos finos de baja energía libre superficial, tales como talco y almidones. Las propiedades antes mencionadas están íntimamente interrelacionadas, y cada una puede ser considerada individualmente, también ellas pueden ser consideradas como un grupo entero de variables cuando se evalúan las propiedades de flujo de un polvo.

**3.3.3.- Densidades y empaquetamiento:** Las partículas pueden ser densas, suaves y esféricas en un caso, y rugosas, esponjosas e irregulares en otro. Es claro que las partículas en éstos dos casos son completamente diferentes y por lo tanto sus empaquetamientos no serán iguales.

Estas mediciones ayudan en la descripción individual de partículas o gránulos así tal como cuando ellos se comportan en masa. Densidad de gránulo, porosidad, y dureza son frecuentemente propiedades interrelacionadas. Además, la densidad del gránulo puede influenciar en la compresibilidad, porosidad de la tableta, disolución y otras propiedades.

Los gránulos densos o duros pueden requerir altas cargas de compresión para producir un compacto cohesivo, dejando sólo tabletas con apariencia aceptable y libre de visibles gránulos unidos (10).

La alta carga de compresión, tiene la posibilidad de incrementar el tiempo de desintegración. Al mismo tiempo se hacen más densos y duros los gránulos con la posibilidad de incrementar el tiempo de desintegración y tal vez evitando su rápida disolución. Por el contrario gránulos más densos y duros serán menos fríasbles y más resistentes (11).

3.3.4.- **Deformación de sólidos (8):** La deformación de un sistema sólido caracteriza cada una o una combinación de los siguientes comportamientos: elástico, plástico y/o fragmentación. El tipo de deformación depende sobre la velocidad y magnitud de la fuerza aplicada así tal como la duración de tensión inducida y propiedades físicas del material. Si la carga aplicada es liberada ante la tensión, un valor transición (límite) es alcanzado, cuando la partícula deforma elásticamente: ellos retornan a su forma original, y retornan al estado de arreglo de estrecho empaquetado, es decir, disminuyen los espacios vacíos entre las partículas. El valor de transición es referido como el "límite elástico", bajo el cuál la deformación de las partículas son irreversibles. La pendiente de la porción lineal (fig. 4) de fuerza/tensión es nombrada "modulo de elasticidad" ( modulo de Young )

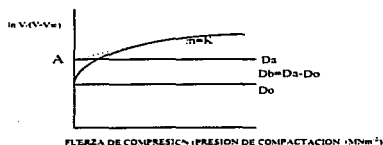


FIGURA 4.- REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LA ECUACIÓN HECKEL

ECUACIÓN HECKEL:

$$\ln \frac{V' - V_{\infty}}{V - V_{\infty}} = KP + \frac{V_0}{V_0 - V_{\infty}}$$

**DONDE:**

- V<sub>o</sub>-** ES EL VOLUMEN ORIGINAL DEL POLVO INCLUYENDO VACIOS.
- V<sub>c</sub>-** ES EL VOLUMEN A UNA PRESION DADA..
- K-** CONSTANTE RELACIONADA A LA PRESIÓN LÍMITE DEL POLVO. CONSTANTE DE TRANSICIÓN ELÁSTICOPLÁSTICA
- V<sub>o</sub>-** VOLUMEN DEL SÓLIDO ( PESO DEL SÓLIDO ENTRE LA DENSIDAD VERDADERA)
- Da-** ES LA DENSIDAD RELATIVA CALCULADA DE LA ECUACIÓN
- Do-** ES LA DENSIDAD RELATIVA DETERMINADA POR INTERPOLACIÓN DEL GRÁFICO.
- Db-** ES EL GRADO DE ARREGLO DE LAS PARTÍCULAS A UNA PRESIÓN DADA.

Los mecanismos predominantes durante la compactación de un lecho de polvos son la deformación plástica y la fragmentación. La deformación plástica usualmente ocurre con polvos en los cuáles la resistencia al corte es menor que la resistencia a la tensión (o fuerza) donde la fragmentación es dominante en los materiales frágiles en los cuales la resistencia al corte es mayor que la resistencia a la tensión (fuerza). Si al último ocurre deformación el área superficial del polvo y el área potencial de unión entre las partículas incrementa con introducción de superficies limpias y nuevas debido a la formación de partículas fragmentadas.

El método de determinación de la presión límite (Py), ha tenido gran utilidad en determinar un número relativo para el grado de comportamiento friable y elástico/plástico de materiales cuando es usado en un estudio de comparación (41).

Dicha presión (Py) sirve como indicador del comportamiento elástico/plástico y fragmentario, según la literatura los materiales con valores altos de presión límite (Py) son clasificados como fragmentarios o frágiles a la fractura o ruptura, y los materiales con valores bajos son clasificados como materiales con deformación plástico/elástico.

La literatura se encuentra que los materiales que sufren deformación plástica sin fragmentación cuando presentan una relación lineal, es decir un coeficiente de correlación ( $R^2$ ) cercano a uno.

No hay polvos farmacéuticos que exhiban sólo uno de los mecanismos antes mencionados, aunque estos se presentan en un rango desde deformación elásticamente alta a deformación plásticamente alta o materiales altamente frágiles.

La atracción entre partículas es inversamente proporcional a la distancia entre ellas y cuando las partículas son lo suficientemente próximas o cercanas, ellas pueden ser permanentemente atraídas a las otras. Cuando un compacto ha sido formado en la matriz, un incremento en la presión aplicada, o la aplicación de la fuerza durante un tiempo prolongado, puede causar la deformación permanente.

3.3.5.-Tamaño de partícula (10) :Las partículas grandes (tamaño de tamiz de un rango mayor a la malla 60 ó  $250\mu\text{m}$  ) secas tienden a fluir mejor que partículas pequeñas porque tienen mayor masa. Partículas pequeñas (menores a la malla 100 ó  $149\mu\text{m}$  ) pueden crear problema de mezclado porque el área superficial muy grande puede dar razón a fuerzas electrostáticas fuertes como un resultado del procesamiento y/o fricción interparticular provocado por el movimiento. Estas fuerzas pueden proveer la distribución deseada de éstas partículas pequeñas a través de una mezcla por la aglomeración de partículas finas.

El flujo, por supuesto, es una función del diámetro promedio del polvo ( 36 ). El flujo de cuatro diferentes granulaciones se muestran como una función del tamaño del gránulo en la fig. 5.

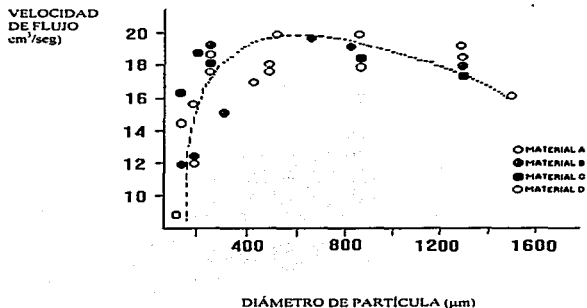


FIGURA 5.- GRÁFICO EXPERIMENTAL DE LA INFLUENCIA DEL DIÁMETRO DE PARTÍCULA EN LA VELOCIDAD DE FLUJO (36).

En el tamaño de partícula por abajo de  $10\mu\text{m}$  de diámetro, las fuerzas polarizantes débiles llamadas fuerzas de Van der Waals y electrostáticas también comienzan a afectar el flujo del polvo a través de la aglomeración de la partícula. Sin embargo en algunas instancias mejora los resultados de flujo porque las partículas aglomeradas se comportan como una partícula simple de masa grande. El flujo puede ser mejor en éste caso, pero la dinámica de distribución de éstas partículas pequeñas durante el mezclado es muy pobre ( 1 ).

### 3.3.6.- Distribución del tamaño de partícula (10,15,16).

La distribución de tamaño de partícula, puede también tener un efecto en el flujo de un polvo (tabla 3). Un porcentaje de partículas finas demasiado grande con fuerzas cohesivas, o con energía libre superficial alta, puede inhibir el flujo. Además se ha establecido que las fuerzas cohesivas son fuertes en compuestos de polvos de partículas de  $10\mu\text{m}$  o menor a éste. Cada polvo tiene un "tamaño crítico" en el cuál las fuerzas cohesivas comienzan a afectar las propiedades del flujo de los polvos.

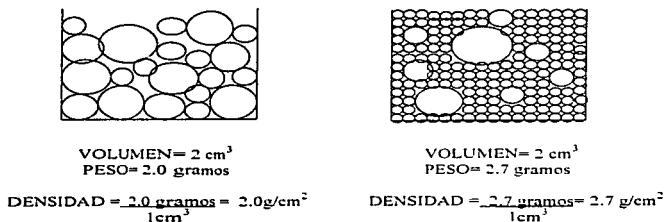
**TABLA 3.- EFECTO DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA EN EL FLUJO DEL POLVO (10).**

Tamaño de la partícula ( $\mu\text{m}$ ).	Tipo de flujo <sup>a</sup>	Razón
2000-250 $\mu\text{m}$ (malla 10 <sup>b</sup> -60)	Usualmente bueno si la forma no interfiere.	La masa de partículas individuales es relativamente grande.
250-75 $\mu\text{m}$ (malla 60 a 200)	Pueden ser un problema con muchas mezclas y sustancias puras.	Masa de las partículas individuales es pequeña e incrementa el área superficial ampliando efectos de fuerzas superficiales.
100-75 $\mu\text{m}$ .	Un problema con muchas sustancias.	Para éste tamaño de partícula las fuerzas cohesivas o fuerzas de energía libre superficial como fuerzas electrostáticas son relativamente grandes.

<sup>a</sup> Asume que la forma de partícula es constante y no interfiere en el flujo.

<sup>b</sup> Tamaño de malla estándar U.S.

La distribución del tamaño de un polvo también tiene un efecto en las características de empaquetado y además, la densidad aparente del polvo. Esto se ilustra en la fig. 6 el cuál muestra cómo las pequeñas partículas ocupan los espacios entre partículas grandes dando un polvo empaquetado de mayor densidad. Los polvos empaquetados densamente usualmente fluyen con dificultad.



**FIGURA 6.- Efecto de la distribución del tamaño de partícula en la densidad del polvo**



### **3.4.- EVALUACIONES DE LOS POLVOS.**

#### **3.4.1.- Humedad**

Es la cantidad de agua contenida en la masa de polvos.

Los métodos más comunes para la determinación del contenido de agua son:

- a) Método Karl Fisher
- b) Termobalanza
- c) Pérdida por secado
- d) Termogravimetría
- e) Calorimetría (Análisis térmico.)

#### **3.4.2.- Tamaño de partícula**

Se considera como el diámetro de una partícula. Existen varios métodos para determinar el tamaño de partícula comenzando por el tamizado y otros métodos para conocer la distribución del tamaño de partícula más comunes son:

- a) Microscopía electrónica.
- b) Sedimentación.
- c) Dispersión de Luz
- d) Métodos de adsorción (Bronauer-Emmett-Teller aparato de BET)
- e) Resistencia eléctrica (Coulter Counter)
- f) Permeametría.
- g) Tamizado.

#### **3.4.3.- Ángulo de reposo**

El ángulo de reposo es definido como el ángulo desde el plano horizontal a la superficie libre de una pila de polvos bajo el campo gravitacional (17).

El ángulo de reposo o ángulo de deslizamiento (10), es una medición relativa de la fricción entre partículas del polvo, pero es también una medición para muchas partículas en mayor parte, de la cohesividad de finas partículas. también se ve afectado por el tamaño de partícula. El ángulo de reposo puede ser medido en varias formas como muestra la fig. 7.

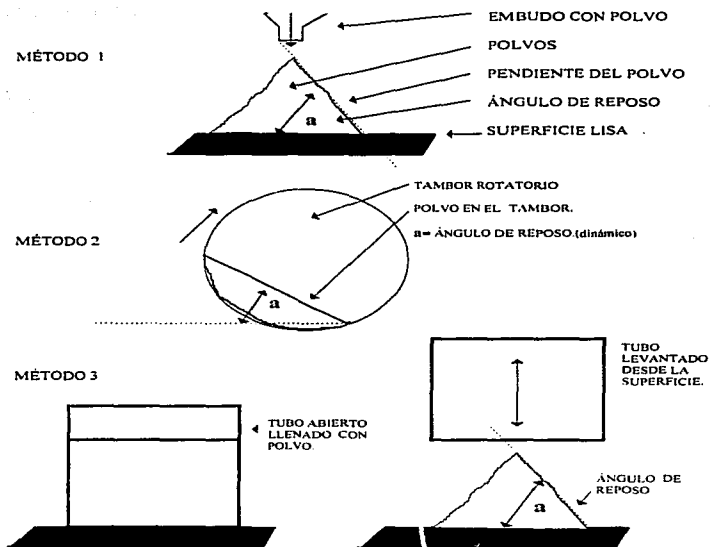


FIGURA. 7.- MÉTODOS DE MEDICIÓN DE ÁNGULO DE REPOSO.

Los métodos 1 y 2 son mediciones dinámicas del ángulo de reposo: el polvo en el *método 1* fluye desde un embudo que se vacía sobre una superficie plana donde el ángulo es medido como es ilustrado; en el *método 2* el polvo es movido en un tambor redondo en el cual el ángulo de reposo es medido como muestra la fig. 7. El *método 3* es una medición estática del ángulo porque el contenedor del polvo es removido para que el polvo pueda fluir dentro del contenedor (10).

## 3.4.4.- Velocidad de flujo (17).

La fluidez de polvos es definida como la facilidad de flujo y en relación al cambio de posición mutua de partículas individuales formando el lecho de polvos. La fluidez de polvos es fuertemente relacionada a las propiedades físicas, tales como fuerza de fricción y fuerza cohesiva. El comportamiento dinámico parece ser determinado básicamente por fuerzas interparticulares y estructura de empaquetamiento

La expresión de fluidez en varios procesos industriales dan lugar a diferentes maneras que difícilmente pueden ser descritas en una forma general. La tab. 4 clasifica el tipo de flujo del polvo desde el punto de vista práctico. Basado en el curso de la extensa energía en las partículas, el flujo del polvo es clasificado como: El flujo de polvos es clasificado como: 1) flujo gravitacional, 2) flujo forzado mecánicamente, 3) flujo de vibración, 4) flujo de compresión, 5) flujo fluidizado, el cual aparece simultáneamente en el proceso actual en muchos casos.

TABLA 4.- TIPOS DE FLUJO Y SU EXPRESIÓN (17).

flujo gravitacional	descarga desde un mezclador y un embudo, mezclador de tambor, lecho en movimiento, empaquetamiento.	velocidad de descarga, ángulo de fricción de la pared, ángulo de reposo, apertura de descarga crítica.
flujo forzado mecánicamente	mezclado del polvo, cambio de transportador, traslado al tamiz, base rotatorio, estruder.	ángulo de fricción interno, ángulo de fricción de la pared, resistencia del mezclado.
flujo de compresión	tableteado	Compresibilidad, ángulo de la fricción de la pared, ángulo de fricción interno.
flujo de vibración	traslado vibratorio, base vibratoria, tamizado vibratorio, empaquetado y descarga.	ángulo de reposo, velocidad de descarga, compresibilidad, densidad aparente.
flujo fluidizado	lecho fluidizado, transportador neumático, secado por vibración aerado.	Ángulo de reposo, velocidad de fluidización mínima.

La velocidad de flujo puede ser determinada por equipos especiales para esta evaluación de los polvos en donde el polvo pasa por un orificio midiendo el tiempo desde que entra este hasta que deja de pasar.

### 3.4.5.- Densidad (10).

Es el índice entre masa y volumen de una sustancia, expresado en  $\text{g.cm}^{-3}$  o  $\text{lb.ft}^{-3}$ . Para polvos de interés farmacéutico, varias densidades pueden ser manipuladas para dar información útil acerca de las características de las partículas de un polvo.

Como las partículas o gránulos pueden tener poros abiertos o estrechos, y superficies agrietadas o con fisuras, gran atención es puesta para expresar la densidad de la partícula. La nomenclatura de la literatura puede ser usada aquí como una introducción y tres diferentes tipos de densidad de partícula es definida:

Densidad verdadera ( $\rho_p$ )= La masa de una partícula(s) dividida por el volumen de la partícula (s) excluyendo poros abiertos y estrechos.

Densidad compactada ( $\rho_c$ )= La masa de una partícula(s) dividida por el volumen de las partícula (s) excluyendo poros abiertos pero incluyendo estrechos.

Densidad aparente ( $\rho_a$ )= La masa de una partícula (s) dividida por el volumen de las partículas incluyendo poros estrechos y abiertos.

Dos métodos son básicamente usados para determinar densidad del gránulo. Pero ambos involucran el uso de un picnómetro. En un caso, es la intrusión del mercurio y en el otro caso, el solvente de baja tensión superficial ( ejemplo, benceno) en el cual los gránulos no son solubles.

#### a). Índice de Hausner (3.12):

Se define como: Es la relación de la densidad compactada entre la densidad aparente, y es muy usado en la caracterización de polvos.

El uso de este índice como una característica de la fricción como condición en polvos metálicos fue primero propuesto por Hausner. Desde aquí éste ha sido usado en características de flujo, tamizado y compactación de polvos metálicos y también en muchos aspectos de tecnología de polvos en general (12).

$$\text{I.H.} = \rho_c / \rho_a$$

El índice de Hausner es una medición de fricción interparticular, y valores de aproximadamente "1" indican buena fluidez. Altos valores indican alta cohesión interparticular, la cual reduce las propiedades de flujo (3).

#### b). Porcentaje de Compresibilidad (%C).

Una medición importante que puede ser obtenida desde la determinación de las densidades aparente y compactada, es el porcentaje de compresibilidad (%C). En teoría, un lecho de partículas muy compresible es, el que menos fluirá de los polvos o granulaciones y el material que tiene valor de %C menor que 20 será de libre flujo (10).

Es de gran interés conocer también la porosidad del lecho de polvos, espacios vacíos o porosidad extragranular. La porosidad como la densidad pueden ser usadas como una medición en la caracterización de una granulación para especificaciones en control de calidad, durante el desarrollo de un producto, para cambios en el proceso, y en el desarrollo de nuevos productos (10).

### 3.5.- EVALUACIONES INSTRUMENTALES DE LOS POLVOS.

Existen varias técnicas instrumentales que ayudan a la caracterización de los diferentes materiales en forma cualitativa, pero para fines de éste estudio la información respecto a todas estas técnicas se limita solo a conocer a grandes rasgos las dos siguientes técnicas.

#### 3.5.1.-Espectroscopia de infrarrojo (35).

Los espectros de infrarrojo dan gran cantidad de información sobre los detalles estructurales de los compuestos orgánicos. La espectroscopia en el infrarrojo permite la localización e identificación de, virtualmente, todos los grupos funcionales, pues muestran absorciones específicas y características en la región de infrarrojo. De la gran parte de los métodos espectrales, el infrarrojo es el único que permite la determinación directa del grupo funcional. Los espectros en el infrarrojo son complejos y a menudo difíciles de interpretar completamente. La espectroscopia en el infrarrojo es ampliamente empírica y se deben poder reconocer e identificar ciertos picos de absorción característicos de diversos grupos funcionales. La mejor forma de aprender espectroscopia (infrarrojo y otras) es observando e interpretando numerosos espectros.

Los espectros de IR se obtienen por irradiación de la muestra con la luz de la región de IR del espectro electromagnético. Se trata de la región  $4000$  a  $500 \text{ cm}^{-1}$ .

#### 3.5.2.-Espectroscopia de rayos X (45).

La espectroscopia de rayos x, al igual que la espectroscopia óptica, se basa en la medida de la emisión, absorción, dispersión, fluorescencia y difracción de la radiación electromagnética. Estas medidas dan una información muy útil sobre la composición y la estructura de la materia.

Los rayos x se definen como una radiación electromagnética de longitud de onda corta producida por la desaceleración de electrones de elevada energía o por transiciones electrónicas que implican electrones de los orbitales internos de los átomos. El intervalo de longitud de onda de los rayos x va desde aproximadamente  $10^{-5} \text{ A}^{\circ}$  hasta el rededor de  $100 \text{ A}^{\circ}$ ; sin embargo, la espectroscopia de rayos x convencional abarca la región de aproximadamente  $0.1 \text{ A}^{\circ}$  a  $25 \text{ A}^{\circ}$ .

Desde su descubrimiento en 1912 por von Laue, la difracción de rayos x ha proporcionado una abundante información a la ciencia y a la industria. Por ejemplo, la mayor parte de los conocimientos sobre la ordenación y el espacio de los átomos en los materiales cristalinos se ha deducido directamente de estudios de difracción. Además, tales estudios han proporcionado un entendimiento de los metales de los materiales poliméricos y de otros sólidos. La difracción de rayos x es enormemente importante primordial en la elucidación de estructuras de productos naturales complejos tales como esteroides, las vitaminas y los antibióticos.

El método de difracción de rayos x de polvo cristalino se basa en el hecho que cada sustancia cristalina de una única figura de difracción. Así se puede encontrar un ajuste exacto entre la figura de una muestra desconocida y una muestra autentica, se puede asumir su identidad química.

### **3.6.-EVALUACIONES DEL COMPRIMIDO**

#### **3.6.1.-Tamaño y forma (10).**

Son las dimensiones físicas de la tableta, sin embargo, con la densidad de los materiales en la formulación de la tableta se determinará el peso de la tableta. Estos tamaños y formas pueden tener influencia en la elección de la máquina para la fabricación de tabletas que se quiera usar, el tamaño de partícula de los gránulos que se pueden usar, el tamaño de lote de producción, tipo de proceso al que se somete la tableta, operaciones de empaquetamiento, y el costo de la producción de la tableta. La forma de la tableta solo puede influenciar en la elección de la máquina tableteadora que se puede usar, aunque radica más sobre una parte de ella que es sustituible, los punzones, los cuales son los responsables de dar la forma a la tableta.

El control del tamaño y forma de la tableta es esencial para fines estéticos para que un paciente la pueda consumir, también asegura la uniformidad de lote a lote, uniformidad de tableta a tableta, y la manufactura libre de trastornos.

#### **3.6.2.- Masa (4).**

La cantidad colocada en la matriz determinará la masa de la tableta resultante. El volumen de granulado o polvo adicionado a las matrices puede ser ajustado con las primeras tabletas producidas en función de la masa de principio activo deseado por contenido. Ciertamente es necesaria ésta medición porque la formulación de las tabletas se basa en la masa de estas para proporcionar una dosis asignada.

Es necesario llevar un control durante la producción, y verificar periódicamente el peso de las tabletas para evitar desviaciones que pueden provocar costos innecesarios. Durante la producción, hay tiempo para determinar la causa de algunos problemas para hacer los ajustes necesarios.

Naturalmente, el tamaño de tabletas producidas dependen no únicamente del volumen de la matriz, el diámetro de la matriz, y la presión aplicada sino también en el diámetro de la matriz y la presión de aplicada sobre el polvo para obtener el comprimido.

#### **3.6.3.- Espesor (4).**

El espesor deseado en una tableta puede ser relacionado con el volumen de llenado de la matriz, el diámetro de la matriz, y la presión aplicada por los punzones. Para obtener tabletas de espesor constante durante la producción se debe emplear el mismo volumen de llenado y la misma presión. Las tabletas del mismo producto que varíen en tamaño, pueden alargar al paciente y también pueden causar problemas en el empaquetamiento.

Las tabletas son medidas con un vernier durante la producción para verificar que el espesor no tenga diferencias significativas. Esto demuestra que desde que es aplicada una presión no afecta únicamente el espesor de la tableta sino también a la dureza. el espesor de una tableta es variado más por el tamaño de la matriz y por las características de la mezcla a comprimir que por la presión. Los ajustes de presión son hechos primordialmente para controlar la dureza de las tabletas.

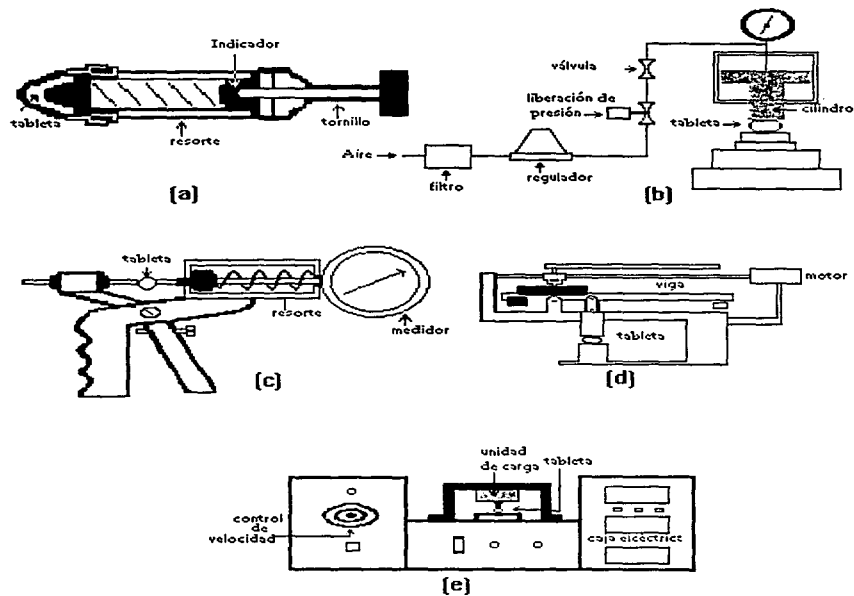
### 3.6.5.- Dureza (4.11.18).

Es muy usual para una tableteadora ejercer una fuerza tan pequeña de 3,000 y tan grande de 40,000 libras de fuerza en la producción de tabletas. Generalmente, el aumento de la presión aplicada, y las características de la granulación también determinan la dureza de la tableta. Ciertas tabletas como las bucales que son diseñadas para disolverse lentamente, son hechas duras intencionalmente, otras tabletas tales como las tabletas que son propuestas para disolver rápidamente son hechas blandas. En general, las tabletas deben ser suficientemente duras para evitar el rompimiento durante el acondicionamiento, cargamento, y manipulación normal, sin embargo, lo bastante suaves para disolver o propiamente desintegrar después de ser administrada o para ser quebrada entre los dedos cuando son hechas con una incisión para dividir las.

Los Durómetros son usados para medir el grado de fuerza (en kilogramos, libras, o en unidades arbitrarias) que son requeridas para fracturar una tableta. En la Industria una fuerza aproximada a 4 kilogramos es considerada como el mínimo permitido para una tableta satisfactoria. Las determinaciones de dureza son hechas durante la producción para determinar la necesidad de ajustar presión (11.18).

La lista que se muestra posteriormente son algunos de los durómetros más ampliamente conocidos (7). En la fig. 8. se pueden ver algunos durómetros ilustrados.

- a) - Monsanto (or Stokes) .
- b) - Strong-Cobb.
- c) - Pfizer.
- d) - Erveka.
- e) - El caleva.
- f) - Schleuniger (or Herberlein) .
- g) - Pharma Test.
- h) - Microspan Contestar.



**FIGURA. 8.- DURÓMETROS.** Estos incluyen: ( A ) El Monsanto; ( B ) El Streig-Cobb; ( C ) El Pfizer; ( D ) El Erweka; y (E) El Caleva.



### 3.6.6.- Desintegración (10,19).

Generalmente se acepta que para que un fármaco sea disponible en el cuerpo éste tiene que estar en solución (10).

Para muchas tabletas el primer paso importante es la desagregación de la tableta en partículas o gránulos. Este proceso es conocido como desintegración. El tiempo que se emplea para desintegrar una tableta es evaluado en un diseño descrito por la Farmacopea de los Estados Unidos o en la Farmacopea propia de cada país (19).

El tiempo de desintegración no implica la solubilización completa de las tabletas o aún de los principios activos, sino se define como el tiempo necesario para que las tabletas muestren se desintegren y quede sobre la malla del aparato de prueba un residuo en forma de masa suave, sin núcleo palpablemente duro.

Se ha establecido que una muestra no supone una correlación entre desintegración y disolución. Sin embargo, para la disolución de un fármaco desde que la tableta se fragmenta puede ser medida parcial o completamente con la presencia del fármaco en la sangre, la desintegración será usada como guía para el formulador en la preparación de una fórmula óptima de tableta y así una prueba de control en el proceso para asegurar la uniformidad de lote a lote.

La FEUM 5a edición tiene un equipo instrumental diseñado para la prueba de desintegración. El diseño consta de 6 tubos de vidrio, con 3 pulgadas de largo, abiertos en un extremo, y en el otro extremo tienen una malla #10 que queda exactamente en el fondo de la canasta y la canasta se encuentra colgada de un eje metálico como parte del equipo mecánico. Para la prueba del tiempo de desintegración, una tableta es colocada en cada tubo y la canasta es colgada y colocada sobre un vaso con capacidad de un litro conteniendo, ya sea agua, fluido gástrico simulado o fluido intestinal simulado a una temperatura de  $37^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{C}$ . Las tabletas deben estar 2.5 cm abajo de la superficie del líquido y en el movimiento deben sumergirse no rebasando los 2.5 cm desde el fondo del vaso, con un movimiento de 29 a 32 ciclos por minuto manteniéndolas por abajo de el nivel del fluido en un volumen de 900 ml. Según el diseño estándar, las tabletas deben desintegrarse y todas las partículas deben pasar a través de la pantalla de malla #10 el tiempo especificado. Las tabletas tendrán tiempo de desintegración estándar tan bajo como 5 min, pero, la mayoría de las tabletas tienen un tiempo de desintegración hasta de 30 min.

Además muchos factores involucrados con una formulación de tabletas y el método de manufactura puede afectar la desintegración. La naturaleza del fármaco, el diluyente usado, el aglutinante, la cantidad de aglutinante y el método de incorporación puede tener una influencia en la desintegración de la tableta. El tipo y cantidad de agente desintegrante puede también tener un efecto significativo en el tiempo de desintegración. La presencia en exceso de la cantidad de lubricante o sobre todo mezclados con lubricante puede causar un incremento en el tiempo de desintegración. La presión de compactación usada para hacer las tabletas también influye en la desintegración. En general, el tiempo de desintegración incrementa con un incremento en la presión (13).

**4 . - PARTE  
EXPERIMENTAL**

## 4.- CONDICIONES EXPERIMENTALES.

4.1.- MATERIALES Y EQUIPOS.MATERIALES

DILUYENTES	# LOTE
SUGARTAB	08
NUTAB	4000BG07
CELLACTOSE.	MP:057
TABLETTOSE	225
LACTOSA SPRAY DRIED	000499
MANITOL U.S.P.	90524188
SORBITOL	M199103
VAMPRES	100X90
AVICEL PH 101	1117
AVICEL PH 102	2136

<u>LUBRICANTE</u>	
ESTEARATO DE MAGNESIO	S/N

<u>DESILIZANTE:</u>	
AEROSIL	S/N

<u>PRINCIPIO ACTIVO:</u>	
ACETAMINOFEN POLVO FINO (PARACETAMOL)	PA-364

EQUIPOS:

DIFRACTÓMETRO DE RAYOS X.  
SIEMENS D5000.

ESPECTROFOTÓMETRO I.R.  
PERKIN ELMER/1605 SERIES TTIR.

● TERMOBALANZA OHAUS.  
MOD. 6010., SERIE 11581.

EQUIPO PARA DENSIDAD (DUAL  
AUTOTAP)

● DISPOSITIVO PARA EVALUAR ÁNGULO  
DE REPOSO.

● FLUJÓMETRO DE POLVOS.  
TYPE GOT. Nr. 39668

● SERIE DE TAMICES ESTANDAR  
(#40, 60, 80, 100, 200 Y 325 )

● BALANZA ANALITICA SAUTER 410.

● PRENSA HIDRAÚLICA. (CARVER  
LABORATORY PRESS MODEL C-12)

VERNIER.  
MITUTOYO DATA/HOLD  
DIGIMATIC MODEL CD-6"

● DURÓMETRO ERWEKA  
HAUSENSTAMM. TIPO TB24.

● DESINTEGRADOR KINET  
PAT. 53874.

● Equipo que se encuentra disponible en el Laboratorio L-323 de Tecnología Farmacéutica de la FESC-1.

**4.2.- ETAPAS DEL ESTUDIO.**

Para caracterizar las propiedades de los excipientes manejados en éste trabajo se dividió el proceso de evaluación en cuatro etapas, que dependen del tipo de evaluación, instrumental, reológica, mecánica y funcional. Estas cuatro etapas se presentan en el siguiente diagrama:

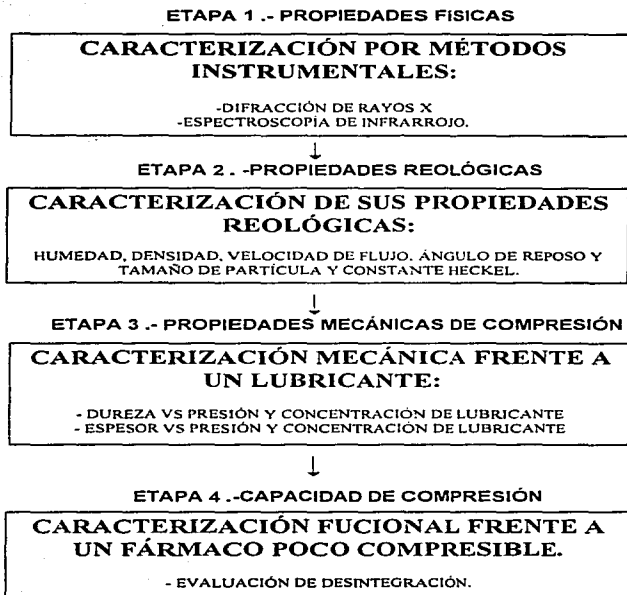


FIGURA-9.- Diagrama de flujo del estudio.

### 4.3.- METODOLOGÍA.

#### Etapa 1.

##### RAYOS-X.

Para los diferentes excipientes se hizo un análisis estructural por difracción de rayos-X en un Difractómetro Siemens (Laboratorio de Física, FES Cuautitlán, UNAM). Para cada uno de los excipientes el espectro de difracción de rayos-X se efectuó a una longitud de onda de Cu (CuK $\alpha$  1.54 Å° 1+2) y a 30 KV y/o 25ma. El intervalo 2 $\theta$  fué desde 2.500° a 49.99°.

##### INFRARROJO.

Para el estudio de Espectroscopía de Infrarrojo se utilizó un espectrofotómetro Perkin Elmer (Laboratorio Central de Hacienda). Las muestras se corrieron en pastilla de bromuro de potasio y el barrido se realizó en el intervalo de 500 a 4000 cm<sup>-1</sup>.

#### Etapa 2.

##### HUMEDAD (1).

Esta propiedad se midió para cada uno de los materiales en una termobalanza (Ohaus) con una muestra de 10 g del polvo. El procedimiento fue de la siguiente manera:

1. - Se colocaron 10g sobre el plato de la termobalanza ajustando a cero por un extremo de la escala y por el otro indicando el peso.
2. - Se movió el botón a una potencia de 4 watts.
3. - Se dejó el polvo expuesto a una lámpara de secado bajo una altura de  $7 \pm 1$  cm, durante cuarenta y cinco minutos.
4. - Entonces se revisó en la escala la pérdida de peso que sufrió, la diferencia de peso en la escala es la cantidad de humedad presente en la muestra del material.

##### TAMAÑO DE PARTÍCULA (1.10.15).

Para esta prueba se utilizó el equipo de tamices de Sonic Sifter (Laboratorio Syntex).

1. - Se colocó una cantidad de polvo ( 100 g. aproximadamente ) sobre una serie de tamices (40, 60, 80, 100, 200, y 325 estándar ) con número de malla de una abertura diferente entre estos.
2. - Los tamices fueron acomodados de una forma ascendente en base al número de malla para que en el tamiz base que es el número de malla mayor, queden las partículas más pequeñas de la muestra cuando es sometido a una fuerza de vibración sobre éstos.
3. - Los tamices fueron sometidos a vibración por un tiempo de 10 min.
4. - Después de haber sido tamizados se registraron los pesos retenidos en cada uno de los tamices.

5. - Los pesos retenidos fueron graficados para visualizar su distribución de partícula. Y los pesos acumulados fueron graficados en papel logaritmo-probabilidad para determinar su tamaño promedio.

#### VELOCIDAD DE FLUJO (1, 12, 18, 32.).

La velocidad de flujo es evaluada por monitoreo del tiempo requerido para que una cantidad medida de sólido pase a través de un orificio. Esta prueba se hizo por triplicado con los siguientes pasos:

1. - Se llenó la tolva de alimentación del flujómetro.
2. - Se encendió simultáneamente el flujómetro y el cronómetro que mide el tiempo en segundos.
3. - Se pesó la muestra de polvo y se registró el tiempo en que dejó de pasar por el conducto de salida del flujómetro.
4. - Se pesó la cantidad del polvo y se dividió entre el tiempo medido para obtener la velocidad de flujo en gramos por segundo.

#### ÁNGULO DE REPOSO ESTÁTICO (1, 13, 29).

El ángulo de reposo se obtiene al formar un cono del polvo en una superficie plana por el método estático, midiendo el ángulo de uno de los vértices de un lado del cono con la superficie soporte como se observa en la fig. 7. método 3. Esta prueba se hizo por triplicado con los siguientes pasos:

1. - Se llenó un cilindro con 30 g aproximadamente del polvo a evaluar.
2. - Se colocó éste sobre su base y desprendiéndolo al mismo tiempo hacia arriba obliga al polvo a caer por la fuerza de gravedad formando una pirámide sobre la base.
3. - En la pirámide formada se mide la altura y el diámetro para determinar el ángulo de reposo de uno de los vértices de dicha pirámide ( $\alpha$ ). La ecuación utilizada fue la siguiente:

$$\tan \alpha = h/d. \dots \dots \dots \text{Ec. 1.}$$

Donde:

Tan= Tangente.

$\alpha$ = ángulo de reposo.

h= altura del montículo de polvos.

d= diámetro de la base del monticulo de polvo.

## DENSIDAD, POROSIDAD E ÍNDICE DE HAUSNER ( 32, 12 ).

Los polvos fueron vaciados dentro de una probeta graduada de 100 ml integrada en el equipo Dual Autotap (Laboratorios Syntex). La densidad aparente ( $\rho_a$ ) se determinó midiendo el peso del polvo y dividiendo entre el volumen inicial en g/ml. La densidad compactada ( $\rho_c$ ) fue determinada con los datos obtenidos después de haber sido compactado el polvo por una serie de asentamientos controlados del cilindro, sobre caída vertical a una altura constante y hasta no haber cambio en el volumen. La densidad verdadera ( $\rho_v$ ) fue calculada con la densidad a cero vacíos entre partículas, para lograrlo se comprimió a una fuerza máxima de compresión de 10 000 lb para eliminar lo más que se pueda dichos vacíos y determinar la densidad. La porosidad ( $\epsilon$ ) y el índice de Carr's o porcentaje de compresibilidad (%C) son calculados con la siguientes fórmulas respectivamente.

$$\epsilon = 1 - \frac{\rho_a}{\rho_v} \times 100 \dots \dots \dots \text{Ec. 2.}$$

$$\% C = 1 - \frac{\rho_a}{\rho_c} \times 100 \dots \dots \dots \text{Ec. 3.}$$

El Índice de Hausner se determinó con el cociente de la densidad compactada y la densidad aparente como muestra la siguiente ecuación.

$$I.H. = \frac{\rho_a}{\rho_c} \dots \dots \dots \text{Ec. 4.}$$

Para obtener el valor de la rapidez con la que los polvos se compactan o se arreglan para formar un compacto de menor volumen, se determina la relación del acomodamiento de las partículas en función del número de asentamientos, de ésta forma se determinó la constante de velocidad utilizando la ec. 5 con una cinética de primer grado:

$$\ln \Delta V = \ln K + n \ln N \dots \dots \dots \text{Ec. 5.}$$

donde:

V= Volúmen

K= Ordenada al origen ( Constante )

n= Constante de velocidad

N= número de golpes.

## DETERMINACIÓN DE LA CONSTANTE HECKEL ( 1, 7, 10, 13, 30, 33, 34 ).

Para el proceso de compresión, Heckel ha propuesto la siguiente ecuación:

$$\ln \frac{V}{V - V_{\infty}} = KP + \frac{V_0}{V_0 - V_{\infty}} \quad \text{Ec. 6}$$

Donde:

$V$  = Es el volumen a una presión dada.

$V_0$  = Volumen original del polvo incluyendo vacíos.

$K$  = Constante relacionada a la presión límite del polvo. Es decir constante de transición elástico/plástica.

$V_{\infty}$  = Volumen del sólido ( Peso del sólido entre la densidad verdadera ).

$P$  es la presión ejercida.

El gráfico que representa esta ecuación se puede observar en la fig 4.

Para poder obtener una estimación de la constante ( $K$ ) de los polvos se necesita conocer las variables implicadas en la ec. 6, para lograrlo se obtienen comprimidos a diferentes presiones según como se describe en los siguientes pasos:

1. - Para formar la tableta se utilizaron punzones planos con una matriz de diámetro de 1.6 cm.
2. - La matriz fue llenada con 1.0 g de polvo del excipiente a evaluar, enseguida se sometió a la fuerza de compresión ejercida manualmente sobre la prensa Carver press.
3. - Se colocó el punzón superior sobre el polvo contenido en la matriz y se ejerció una fuerza de compresión para cada tableta. Las fuerzas de compresión ejercidas fueron 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 7000 y 10,000 lb.
4. - Se expulsó el comprimido o tableta después de dos segundos de fuerza aplicada y se midió el volumen resultante al instante de ser expulsado.
5. - La fuerza de 10,000 lb se utilizó para determinar la densidad verdadera y obtener el valor  $V_{\infty}$ .
6. - Los datos obtenidos de volumen se sustituyen en la ec. 6 considerando  $V_0$  como el volumen de la matriz.
7. - Todos éstos pasos se siguen para cada uno de los materiales.
8. - La constante de transición elástico/plástica se determinó de la ec. 6 como la ecuación de la recta, por ej.:  $y=mx+b$  teniendo como incógnita la pendiente.

Donde:

$$y = \ln \frac{V}{V - V_{\infty}}$$



$$b = \frac{V_0}{V_0 - V_{\infty}}$$

$$m = K.$$

$$x = P$$

9.- Para determinar las siguientes densidades se considera que "A" de la ec. 7 es igual a la "b" antes descrita.

La densidad relativa (Da) se obtuvo con la siguiente ecuación (30,47).

$$D_a = 1 - e^{-A} \dots \dots \dots \text{Ec. 7.}$$

Donde A es igual a la ordenada al origen, es decir la densidad a presión cero.

La densidad relativa del polvo a una presión de cero (Do) fue también determinada por interpolación donde el gráfico de la pendiente de Heckel intercepta el eje de la ordenada.

La extensión del arreglo de la partícula (Db) fue determinada con la diferencia entre Da y Do.

$$D = D_a - D_o \dots \dots \dots \text{Ec. 8.}$$

### Etapa 3.

Efecto con lubricante.

- Se usaron tres fuerzas de presión, 2000, 3000, y 4000 libras.
- Las concentraciones de la mezcla lubricante-deslizante fueron de 1% y 2% de lubricante (estearato de magnesio) contra 0.5% y 0.25% de deslizante (aerosil), en un total de cuatro concentraciones diferentes.
- El tiempo de mezclado fue por 10 min.
- Las evaluaciones a éstos comprimidos fueron: Dureza (Durómetro) y Espesor (Vernier).

### Etapa 4.

Efecto con principio activo.

- Se prepararon mezclas de excipiente y principio activo con una proporción de 50, 40, 30 y 20 % del excipiente a una presión de 2000 libras durante dos segundos.
- Las evaluaciones a éstos comprimidos fueron: dureza y tiempo de desintegración en un desintegrador Kinet. Los resultados fueron el promedio de tres determinaciones del tiempo en que desintegraron seis comprimidos a  $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$  en agua destilada.
- La masa de todas las tabletas utilizadas durante todas las evaluaciones fue de 1 g (1000 mg.).

## 5. - RESULTADOS Y DISCUSIÓN

## 5.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1.-CARACTERIZACIÓN POR MÉTODOS INSTRUMENTALES (ETAPA 1)

#### 5.1.1.- Difracción de rayos x.

En el apéndice "B" se muestran los difractogramas de cada uno de los excipientes con el fin de analizar cualitativamente las características de cristalinidad propias de cada material. En el apéndice "C" los espectros que se muestran son de Infrarrojo y el objeto de éstos es servir como identificación y para corroborar grupos funcionales semejantes entre los materiales.

Se observó en el difractograma que los planos de difracción mostrados por el excipiente EMD y NUT (fig. B1, apéndice "B" ), son exactamente los mismos, esto se puede corroborar con los espectros de IR ( fig. C2, apéndice "C" ) donde se observa el mismo espectro para ambos. Por lo tanto se puede ver que hay tal semejanza entre éstos excipientes en cuanto a su composición química que puede decirse que son los mismos.

Entre CELL y L.S.D. ( fig. B2 ) hay semejanza en los picos que éstos presentan en el difractograma ya que son los mismos planos, pero diferente intensidad. El CELL muestra menor área bajo la curva lo que indica que es más amorfo, y puede ser debido a los componentes que tiene, ya que se compone de una proporción de celulosa la cual es de carácter amorfo. Y los mismos picos presenta el TAB ( fig. B3 ), esto es posible ya que los tres son lactosas. El TAB, el CELL y la L.S.D. presentan los mismos picos de difracción y sólo difieren en la intensidad, se observa entonces que hay mayor intensidad en el TAB que en la L.S.D., y en la L.S.D. que el CELL por lo tanto se puede ver que el TAB es el más cristalino de los tres.

Así como los excipientes anteriores, el AV101 con el AV102 ( fig. B5 ) y el CELL con el TAB (fig. B4), muestran tanto el mismo difractograma como el mismo espectro de IR entre ambos y sólo difiere la intensidad.

En los difractogramas se puede observar algunas características de cristalinidad de un polvo, en éstos ejemplos podemos observar aquellos que presentan características amorfas por la frecuencia de picos o planos de difracción a bajas intensidades, por ejemplo el VAM comparado con MAN (fig. B6). En cuanto al S.I. (fig. B7) no tiene ninguna semejanza entre EMD y SUG (fig. B8) y MAN (fig. B9). El resto de los excipientes presenta picos más definidos y no aparecen con tanta frecuencia además de tener intensidades más altas, por lo que podrían ser más cristalinos que amorfos. Los excipientes son ordenados de menor a mayor intensidad en la tab. 5.

Al observar el MAN ( fig. B6. ) es todo lo contrario del VAM ( fig. B6. ), porque este último es menos definido, es decir tiene muchos picos y muy baja intensidad, por cierto la más baja que todos los otros excipientes. Por ésta razón el VAM es el material que tiene más cantidad de amorfo que los otros excipientes. Y los que se aproximan a esta característica son, los avicales o celulosas (fig. B5).

TABLA 5.- RESULTADOS DE INTENSIDAD EN LOS DIFRACTOGRAMAS DE EXCIPIENTES PARA COMPRESIÓN DIRECTA.

MANITOL	6380
TABLETTOSE	4050
LACTOSA SPRAY DRIED	2100
CELLACTOSE	1864
NUTAB	1630
EMDEX	1560
SUGARTAB	1300
AVICEL PH102	1050
SORBITA INST.	0974
AVICEL PH101	0968
VAMPRES	0273

CRISTALINIDAD

AMORFOS

### 5.1.2.- Espectroscopia de infrarrojo.

En el estudio de infrarrojo para los excipientes aquí evaluados, el análisis está limitado a señalar algunas características de cada espectro desde un punto de vista general sobre la identificación de grupos funcionales. Los espectros de IR se obtienen por irradiación de la muestra con la luz de la región IR del espectro electromagnético. Se trata de la región  $4000$  a  $500\text{ cm}^{-1}$  (35).

En la región de absorción de infrarrojo de  $4000$  y  $1250\text{ cm}^{-1}$  se puede observar que todos los espectros de los excipientes muestran bandas semejantes correspondientes a los grupos funcionales de alcoholes desde la región de  $1150$  hasta  $1300\text{ cm}^{-1}$ , a los alcanos entre la región  $2800$  a  $2970\text{ cm}^{-1}$ , y el grupo alcohol entre  $3200$  a  $3600\text{ cm}^{-1}$ . La intensidad que presentan la mayoría de los excipientes es fuerte para la región de alcanos y alcoholes mientras que para los alcoholes es variable, pero en general son grupos funcionales que conforman la molécula de los carbohidratos. Esta región es semejante en todos los excipientes por las características bandas en esta región que presentan las moléculas de los alcanos.

La región de huellas digitales, llamada así en la literatura por ser la región más detallada y específica de cada material o sustancia, que va desde  $1250$  a  $500\text{ cm}^{-1}$  del espectro de IR, en ella existen características únicas para cada compuesto y es donde fácilmente se pueden diferenciar a los materiales. Hay poca posibilidad de que dos moléculas tengan las mismas absorciones (posición e intensidad) en la región de huellas digitales; aún cuando pueden ser bastante semejantes en la región de grupo funcional ( $4000$  a  $1250\text{ cm}^{-1}$ ). No es posible analizar todas las características estructurales reveladas por la espectroscopia de IR, pero lo dicho aquí puede ser un antecedente de estos excipientes. Los espectros de IR para cada uno de los excipientes aquí evaluados coinciden en algunas bandas y otros son muy semejantes pero además la similitud que

existe entre estos espectros coinciden con las semejanzas que se presentaron en los resultados de Difracción de rayos x (DRX).

Recabando algunas características del apéndice "A" y de los espectros de IR y DRX anteriormente vistos, se puede clasificar a los excipientes en base a la composición de cada excipiente en la tab. 6.

**TABLA 6.- LISTA DE EXCIPIENTES AGRUPADOS DE ACUERDO A SU COMPOSICIÓN.**

GRUPO	EXCIPIENTE
Amilosas . Amilopectinas y polisacáridos.	Vampres
Celulosas	Avicel PH101 Avicel PH102
Monosacáridos.	Sorbitol (sorbita instant) Manitol
Lactosas	Cellactose Lactosa spray dried Tablettose
Maltodextrinas, azúcar invertida con almidón hidrolizado.	Sugartab Emdex Nutab

## 5.2.- CARACTERIZACIÓN DE LAS PROPIEDADES REOLÓGICAS ( ETAPA 2 )

La siguiente tab 7 lista los valores de las características reológicas de cada uno de los excipientes, que serán discutidos con detalle mas adelante.

TABLA 7.- PROPIEDADES REOLÓGICAS DE LOS EXCIPIENTES.

Excipientes	Humedad(%)	Diámetro geométrico .dg (µm)	Desviación estándar geométrica ( $\sigma_g$ )	Vel. de flujo. (g/s)	Angulo de reposo. (grados) ( $\alpha$ )
VAMPRES	5.80	20	0.250	00.75	50
AVICEL 101	3.40	51	0.425	01.60	58
AVICEL 102	2.88	100	0.590	02.26	55
MANITOL	0.08	39	0.390	01.06	65
CELLACTOSE	1.81	120	0.630	03.84	43
TABLETTOSE	0.08	160	0.460	06.44	51
LACTOSA SPRAY D.	0.08	110	0.610	10.31	44
SUGARTAB	8.59	310	0.580	10.60	33
SORBITA-INST	0.49	500	0.580	05.57	38
NUTAB	0.34	350	0.600	11.73	29
EMDEX	0.75	470	0.530	08.10	45

(a)

Excipientes	Densidad aparente $\rho_a$ (g/cm <sup>3</sup> )	Densidad compactada $\rho_c$ (g/cm <sup>3</sup> )	Densidad verdadera $\rho_v$ (g/cm <sup>3</sup> )	Porcentaje de compresibilidad %C	Porcentaje de porosidad (%) $\epsilon$	Indice de Hausner I.H.
VAMPRES	0.61	0.93	1.4705	34	58.15	1.52
AVICEL 101	0.32	0.48	1.3349	33	76.03	1.50
AVICEL 102	0.32	0.45	1.2904	28	75.20	1.40
MANITOL	0.50	0.68	1.2808	26	60.96	1.36
CELLACTOSE	0.38	0.49	1.3136	22	70.61	1.28
TABLETTOSE	0.60	0.76	1.3066	21	54.07	1.26
LACTOSA SPRAY D.	0.62	0.78	1.3126	20	52.72	1.25
SUGARTAB	0.66	0.80	1.2846	17	51.41	1.21
SORBITA-INST	0.45	0.54	1.3825	16	32.54	1.20
NUTAB	0.75	0.89	1.3789	11	57.29	1.12
EMDEX	0.63	0.68	1.4518	7	44.00	1.07

(b)

### 5.2.1.- Humedad.

La **tab 7** muestra el valor de humedad de los aviceles, comparado con los otros excipientes como un valor intermedio. El valor de porcentaje de humedad mas bajo lo presentan el MAN, TAB y L.S.D. y el valor más alto lo presenta el SUG.

La importancia de conocer el valor de humedad presente en cada material es esencial ya que es un factor del cual dependen muchas propiedades fisicoquímicas de los materiales. Por ejemplo se ha reportado que la absorción del agua atmosférica es de gran desventaja en tabletas de avicel como indicativo de una disminución en la velocidad de flujo y además de la degradación de formas de dosificación sólida (18).

La **fig. 10** muestra el gráfico de la relación de la velocidad de flujo contra el porcentaje de humedad de cada uno de los excipientes. Este gráfico muestra una tendencia inversa en el rango de 1 a 6 % de humedad donde se confirma la dependencia de la velocidad de flujo ante la humedad, es decir cuando la humedad se encuentra en altos porcentajes, la velocidad de flujo disminuye, en otros materiales como el MAN y el SUG no se ve esta relación, debido a que existen otros factores con mayor influencia sobre la velocidad de flujo ante la humedad. Por ejemplo el tamaño de partícula podría tener una influencia mayor sobre la velocidad de flujo que la humedad. Cuando la velocidad de flujo es pobre regularmente el tamaño de partícula es pequeño y cuando la velocidad de flujo es alta, el tamaño de partícula también es más grande.

Esta observación se cumple cuando estas variables (velocidad de flujo y tamaño de partícula) son evaluadas sobre un mismo material, ya que existen estudios reportados que lo han comprobado (10-12,15,17).

Pero aún así el gráfico ( **fig. 10** ) sirve para ver el comportamiento de flujo de cada material ante la presencia de humedad presente en los polvos, por lo que se puede ver en algunos excipientes que la humedad influye mas, aparentemente, en algunos excipientes que en otros, sin considerar aún otros factores que más adelante se discutirán.

Por ejemplo, se puede ver que el VAM y el SUG tienen valores de humedad completamente diferentes, un valor bajo y el otro un valor alto respectivamente, el SUG fluye favorablemente y el VAM prácticamente no fluye, la razón por la cual el SUG fluye aún con la presencia de humedad demasiado alta es por el tamaño grande de partícula que puede ser el factor que en éste caso influye más sobre la velocidad de flujo.

Existe otra desventaja en cuanto a la presencia de humedad, en algunos excipientes aquí mencionados ( **tab 7** ) tienen un valor de humedad por abajo del 1% y esto podría provocar algún efecto de capeado y friabilidad sobre la tableta formada. Por otro lado en la **fig. 10** se muestra el VAM con una cantidad de humedad por arriba del 6% que también puede ser desventaja en la velocidad de flujo en el polvo, pues en teoría ( 1.736 ) los polvos no deben tener demasiada humedad porque el polvo se aglutina y pierde su propiedad de flujo, adjunto a esto el VAM tiene un tamaño de partícula pequeño, que en cierta forma también evita el flujo de las partículas como se comentará en la sección de tamaño de partícula.

Por ejemplo un estudio con aviceles la humedad abajo del 3% el agua está menos ligada y reduce la atracción interparticular y por lo tanto su dureza por lo que puede fluir mejor, y por arriba es todo lo contrario (9). Esto se puede comprobar observando en la fig. 10 que el AV102 con 2.88 % de humedad fluye mejor que el AV101 con 3.4% de humedad, pero además éste comportamiento se puede corroborar mas adelante con la explicación del gráfico ( fig. 13 ) de velocidad de flujo contra ángulo de reposo.

Para tener una idea más clara del efecto que tiene la humedad sobre la velocidad de flujo, se debe buscar la cantidad de humedad crítica en cada uno de los excipientes, evaluando la velocidad de flujo y variando la cantidad de humedad en cada uno de los materiales y obviamente la humedad crítica será en donde el polvo presente una velocidad de flujo más alto.

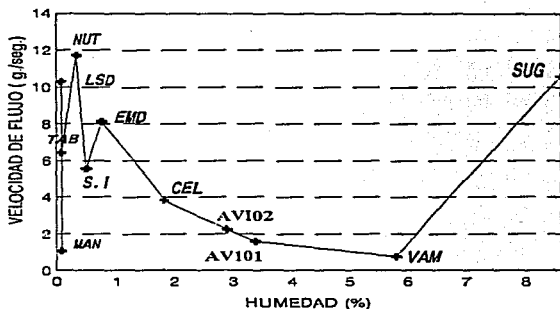


FIGURA 10.- EFECTO DE LA HUMEDAD CONTRA VELOCIDAD DE FLUJO

Se necesita también de una especificación del material como materia prima donde certifique un valor o un rango de valores óptimos de contenido de humedad para cada material. En particular es importante que la celulosa microcristalina (aviceles) cuente con éstas especificaciones, porque es un material que absorbe humedad del ambiente y se debe tener cuidado en la formulación con fármacos sensibles a la humedad (9).



### 5.2.2.- Tamaño de partícula.

La distribución del tamaño de partícula de todos los excipientes fueron graficados en papel log-probabilidad por ejemplo en la fig. 11 se observa como se determinó el diámetro promedio de la partícula para el AV101. El diámetro promedio geométrico (dg), fue determinado por interpolación dentro del gráfico (fig. 11) con el tamaño de partícula que corresponde al 50% del porcentaje de peso acumulado y con un 16% para la determinación de la desviación estándar geométrica ( $\sigma_g$ ), dentro del intervalo de número de malla trabajado. Cada uno de éstos datos antes mencionados son listados en la tab 7a como diámetro geométrico y desviación geométrica para cada uno de los excipientes. En la tab 7a se puede ver claramente excipientes que tienen tamaño de partícula pequeña y otros con tamaño de partícula grande. Esta característica es importante porque como se mencionó en las generalidades el tamaño de partícula es un factor que afecta la velocidad de flujo de los polvos, pero también el diámetro o tamaño de partícula afecta sobre el ángulo de reposo como se explicará para la fig. 12.

La fig. 12 muestra la relación que existe entre el tamaño de partícula y el ángulo de reposo. Cuando en un polvo la distribución de partícula tiene una dirección hacia un tamaño grande de partícula, el ángulo de reposo que mide un montículo del mismo polvo es de valor alto, y cuando el montículo tiene un ángulo de reposo grande, éste es indicativo de que el polvo es fino o predominan las partículas de tamaño de partícula pequeño, y es por esto que el ángulo de reposo va a depender siempre por una parte de la distribución del tamaño de partícula.

En la literatura se estableció un rango de tamaño de partícula para polvos de uso farmacéutico, éste es de un intervalo de diámetro de partícula de 10 a 500  $\mu\text{m}$ , en el cual la mayoría de los polvos presentan buenas propiedades de flujo (36). En el gráfico ( fig. 12 ) se observa que el tamaño de partícula promedio de todos los excipientes aquí evaluados están dentro de éste intervalo y pueden ser usados farmacéuticamente.

Existe también en la literatura para el ángulo de reposo un rango en donde los polvos presentan sus mejores propiedades de flujo y éste va de  $28^\circ$  a  $43^\circ$  (11). En la fig. 12, se grafican dos líneas horizontales marcando así éste intervalo en donde se puede ver claramente que no todos los excipientes entran en el mismo porque el ángulo de reposo es afectado además por factores como la forma de la partícula, el tipo de superficie rugosa o lisa y por la humedad, pero sobre todo porque todos los excipientes tienen características muy diferentes.

AVICEL PH101.

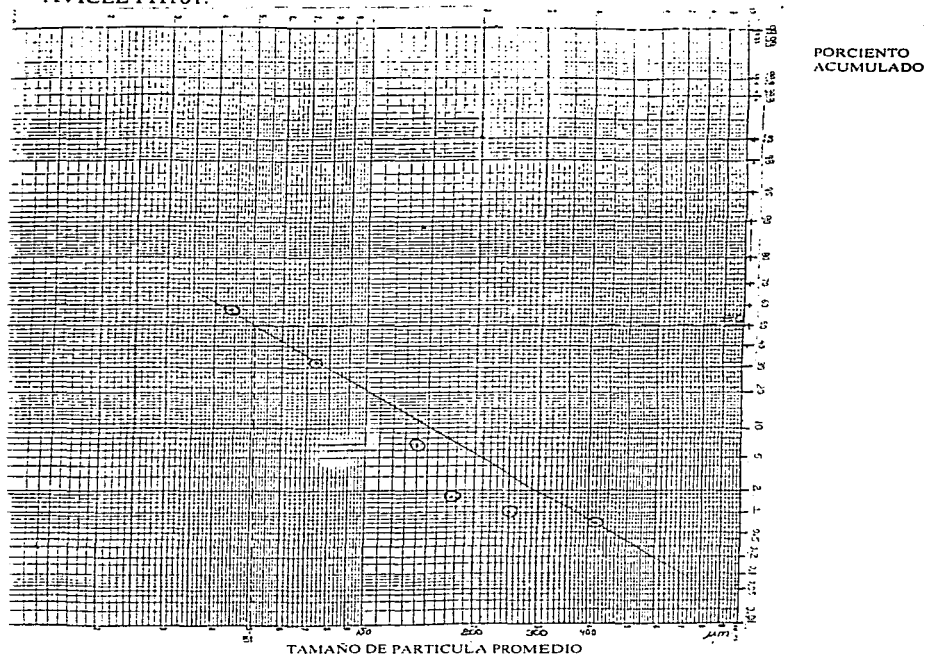


FIGURA 11.- Ejemplificación de la determinación del tamaño de partícula en papel logaritmo probabilidad.

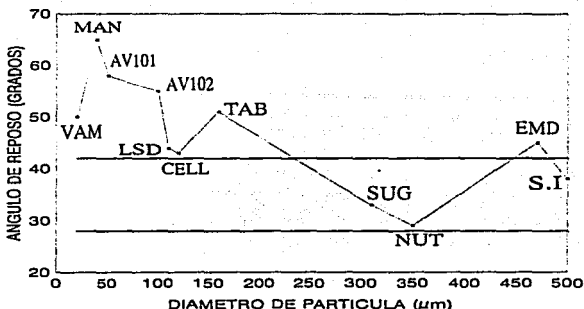


FIGURA 12.- EFECTO DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA CONTRA ÁNGULO DE REPOSO

Las distribuciones se muestran individualmente con su tabla de resultados para cada uno de los excipientes en el apéndice "D". Por ejemplo el S.I. muestra un sesgo hacia partículas grandes con un máximo de peso retenido en la malla No 40. Otra distribución semejante al S.I. es la del EMD con sesgo a la izquierda indicando mayor número de partículas de tamaño grande. Así podemos hablar de cada uno, pero en base a la forma del gráfico que se muestra con las distribuciones en el apéndice "D" se puede sintetizar en la tab 8 y el tipo de distribución que mejor se presenta para cada excipiente. Estas distribuciones se muestran solo en el intervalo manejado de tamaño de partícula que tienen los tamices utilizados en éste estudio.

TABLA 8. DISTRIBUCIONES DE TAMAÑO DE PARTÍCULA.

DISTRIBUCIÓN NORMAL	Máximo (No. de malla)	Sesgo	DISTRIBUCIÓN LOGARITMO NORMAL	Máximo (No. de malla)	Sesgo
NUTAB	60	±	MANITOL	< a 325	-
SUGARTAB	60	±	AVICEL PH 101	< a 325	+
TABLETTOSE	200 y 100	±	EMDEX	< a 325	-
LACTOSA SPRAY DRIED	200 y 100	±	SORBITA INSTANT	40	-
CELLACTOSE	80 y 60	±	VAMPRES	< a 325	-
AVICEL PH 102	80 y 60	±			

Sesgo (-) es tamaño de partícula grande.

Sesgo (+) es tamaño de partícula pequeño.

Sesgo (±) es tamaño de partícula medio.

(<) es menor que.

En la fig. 13. se pueden ver en conjunto las distribuciones de todos los excipientes y la diferencia de tamaño de partícula de cada uno con respecto a los otros. De ésta forma se pueden comparar algunas tendencias al tamaño de partícula, por ejemplo, el EMD y el S.I. tienen distribuciones semejantes con tendencia a tamaños de partículas grandes, al mismo tiempo se puede visualizar que todo lo contrario es el VAM. El gráfico puede ser útil para seleccionar un excipiente, por ejemplo, si se tiene un fármaco con un tamaño de partícula demasiado fino y se quiere adicionar un excipiente de partícula grande (Para contrarrestar en cierta forma la desventaja de un polvo fino sobre la fluidez), se puede elegir de este gráfico.

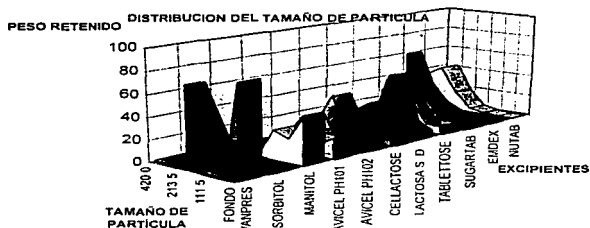


FIGURA 13.- DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTICULA PARA LOS EXCIPIENTES.

### 5.2.3.- Ángulo de reposo.

La medición del ángulo de reposo es también importante para conocer las propiedades de flujo de un polvo farmacéutico. Un fármaco generalmente se presenta como polvo muy fino y su ángulo de reposo es afectado por la distribución del tamaño de partícula que usualmente se incrementa cuando el tamaño de partícula es pequeño y por consiguiente hay un decremento en la velocidad de flujo (13). Los valores de ángulo de reposo obtenidos para los excipientes se relacionan con los datos de tamaño de partícula como se muestra en la fig. 12. Se observa claramente que a grandes tamaños de partícula los excipientes exhiben pequeño ángulo de reposo. Por otra parte para el S.I. ( $500\mu\text{m}$  y  $38^\circ$ ) comparado con el NUT ( $350\mu\text{m}$  y  $29^\circ$ ), se puede observar que la relación ángulo de reposo y tamaño de partícula no se cumple. El NUT tiene menor tamaño por lo que se esperaría mayor ángulo de reposo pero, esto se puede adjudicar a que no constituyen el mismo material y también se tendría que tomar en cuenta la forma de la partícula con apoyo de una evidencia garantizada como la técnica de SEM (29) y que aquí no fue posible estudiar, pero según estudios reportados (29) el NUT tiene partículas esféricas mientras que el S.I. (25) es

ligeramente de partículas de superficie rugosa ( 25 ) y las esféricas tienden a fluir mejor formando un ángulo de reposo menor.

En la literatura se reportan estudios para polvos monodispersos sobre el ángulo de reposo límite para diámetros grandes. frecuentemente está cerca de 30° y que el ángulo de reposo de polvos de 28° a 42° constituyen un buen rango de trabajo para polvos farmacéuticos (36). El S.I. es el excipiente que presenta el mayor tamaño de partícula presentando un ángulo de 38° cercano al de 30° a pesar, de que no son polvos monodispersos y que dependen de factores como la distribución del tamaño de partícula, forma de partícula y humedad. En el intervalo de ángulo de reposo que se espera para polvos farmacéuticos se puede observar en la fig. 14, que dentro de éste los excipientes SUG, NUT, y S.I. son efectivamente los que tienen mejor flujo.

La distribución del tamaño de partícula entre otros factores, afecta el ángulo de reposo y velocidad de flujo de un polvo (3). La relación que existe entre la velocidad de flujo y el ángulo de reposo que presentan los polvos en su mayoría se puede ver con claridad en la fig. 14, donde a menor ángulo de reposo mayor velocidad de flujo pero cabe mencionar que la relación en el gráfico no es lineal por que se manejan materiales diferentes que no tienen una distribución de tamaño de partículas semejantes, lo cual puede afectar en la medición de la velocidad de flujo en un equipo porque cuando las partículas son pequeñas esta velocidad es pobre debido al bloqueo del orificio como resultado de las fuerzas cohesivas. Por otro lado el subsecuente decremento en la velocidad de flujo después de un máximo, y cuando las partículas son grandes, la velocidad de flujo pobre es frecuentemente atribuido a la pared del contenedor como obstáculo o traba en el polvo de grandes diámetros de partícula (36). El fenómeno que se presentó al evaluar la velocidad de flujo del VAM es por partículas pequeñas donde suelen predominar dichas fuerzas cohesivas, es por esto que su valor (0.75 g/s) es muy pequeño, y lo contrario sucede con el S.I. pero en el caso de la partícula grande por lo que también presenta baja velocidad de flujo. Estos factores pueden ser reducidos con el efecto de un deslizante.

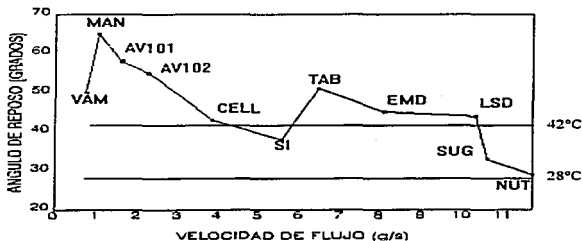


FIGURA 14.-VELOCIDAD DE FLUJO CONTRA ÁNGULO DE REPOSO

## 5.2.4 - Velocidad de flujo.

En la tab 7 algunos excipientes tienen tamaño de partícula pequeña (MAN, VAM, y AV101) y otros tamaño de partícula grande (EMD, S.I.). Ya en los resultados anteriores es mencionado y comprobado que el tamaño de partícula es un factor que afecta la velocidad de flujo de los polvos y por esto se muestra una clasificación del tipo de fluidez en la tab 9 que presenta los datos obtenidos en el estudio adaptados en la tabla teórica con cada excipiente en relación a estos factores, lo cual tiene mucha importancia dentro del proceso de manufactura de tabletas en cuanto es el llenado de la matriz que forma la tableta porque se proporciona uniformidad de llenado y por lo tanto de masa y de dosis.

TABLA 9.- CLASIFICACIÓN SEGÚN CARSTENSEN (11).

HAY UN VINCULO ENTRE ÁNGULO DE REPOSO Y FLUJO, SE DIVIDEN EN TRES ÁREAS GENERALES (1)		
<b>A) PARTÍCULAS ARRIBA DE 200 <math>\mu\text{m}</math> TIENEN PEQUEÑO ÁNGULO DE REPOSO Y POSEEN BUENAS CARACTERÍSTICAS DE FLUJO.</b>		
Excipientes	Díametro ( $\mu\text{m}$ )	Ángulo de reposo ( grados )
SORBITA INSTANT	500	38
EMDEX	470	45
NUTAB	350	29
SUGARTAB	310	33
<b>B) PARTÍCULAS ENTRE 100 Y 200 <math>\mu\text{m}</math> OCUPAN UNA REGIÓN DE TRANSICIÓN DONDE COHESIÓN Y FRICCIÓN LLEGAN A SER IMPORTANTES, EL ÁNGULO DE REPOSO LLEGA A SER GRANDE, Y EL FLUJO MODERADO.</b>		
Excipiente	Díametro ( $\mu\text{m}$ )	Ángulo de reposo ( grados )
TABLETTOSE	160	51
CELLACTOSE	120	43
LACTOSA SPRAY DRIED	110	44
AVICEL PH 102	100	55
<b>C) PARTÍCULAS DE TAMAÑO POR ABAJO DE 100 <math>\mu\text{m}</math> PRESENTAN FUERZAS DE COHESIÓN QUE VENCEN LA FUERZA GRAVITACIONAL, EL ÁNGULO DE REPOSO SE APROXIMA A 90° Y EL FLUJO ES POBRE.</b>		
Excipiente	Díametro ( $\mu\text{m}$ )	Ángulo de reposo ( grados )
AVICEL PH 102	100	55
AVICEL PH 101	51	58
MANITOL	39	65
VANIPRES.	20	50

La velocidad de flujo del polvo puede ser evaluado también por el I.H. y el porcentaje de compresibilidad C% (32,12). En la tab 9 se clasifican a los polvos mostrando el efecto que tiene el ángulo de reposo y el tamaño de partícula sobre la fluidez en términos de cohesión. además también se clasifican en la tab 10a según el I.H. (37) en el cuál los resultados corresponden a ambas clasificaciones mostrando tres áreas en común, las cuáles se pueden nombrar como: buen flujo, moderado flujo y pobre flujo.

En la tab. 10b se muestra otra clasificación con respecto al porcentaje de compresibilidad (%C) como una opción más de clasificación para el tipo de flujo que presentan los diferentes polvos (47).

**TABLA 10.- OTRAS CLASIFICACIONES (37,38).**

<b>Tabla 10a.</b> <b>SEGÚN ÍNDICE DE HAUSNER (37).</b>	
El índice de Hausner es una medición de fricción interparticular y valores de:	
Aproximadamente de 1.0 indican buena fluidez.	
EMDEX	1.07
NUTAB	1.12
SORBITA INSTANT	1.2
SUGARTAB	1.2
Altos valores indican cohesión interparticular, los cuales reducen propiedades de flujo.	
LACTOSA SPRAY DRIED	1.25
TABLETTOSE	1.26
CELLACTOSE	1.28
MANITOL	1.36
AVICEL PH102	1.40
AVICEL PH101	1.50
VAMPRES	1.52

<b>Tabla 10b.</b> <b>SEGÚN CARR'S (38).</b>	
Los clasifica con el porcentaje de compresibilidad que probablemente muestran:	
A) Excelente flujo de 5-15	
NUTAB	
EMDEX	
B) Muy buen flujo de 12-16	
SUGARTAB	
SORBITA INSTANT	
C) Flujo regular de 18-21	
CELLACTOSE	
TABLETTOSE	
LACTOSA SPRAY DRIED.	
D) Flujo pobre de 23 -35	
VAMPRES	
AVICEL PH 102	
AVICEL PH101	
MANITOL	

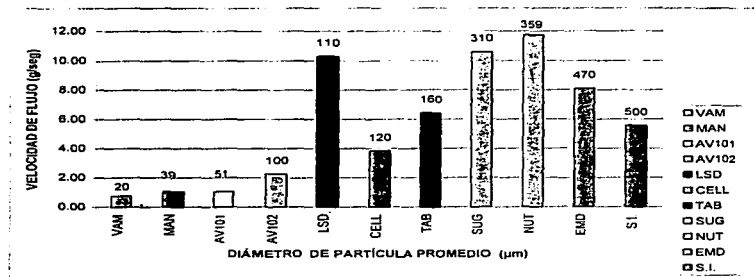


FIGURA 15.- DIÁMETRO DE PARTÍCULA CONTRA VELOCIDAD DE FLUJO

En la fig. 15 se observa que los materiales con tamaño de partícula menores a 100 µm y mayores a 400 µm presentan un flujo pobre; mientras que tamaños intermedios, presentan buenas propiedades de flujo. Esto explica el porqué una de las características que debe tener un polvo o granulado para utilizarse en compresión directa debe cumplir con un tamaño de partícula crítico, es decir, que el tamaño de partícula deberá ser el óptimo para que pueda fluir adecuadamente como muestra la fig. 15, en donde se observa una cima con el tamaño de partícula del NUT, e indica que la velocidad de flujo es mayor que todos los otros excipientes. En otras palabras el tamaño de partícula para polvos destinados a compresión directa deben mostrar una distribución de tamaño de partícula lo más homogénea y dentro del intervalo ya mencionado entre 100 y 400µm.

El tamaño de partícula es un factor importante en las propiedades de flujo de los materiales debido a que los tamaños de partícula pequeños presentan áreas de contacto mayores, lo que propicia que se formen aglomerados; tamaños de partículas grandes presentan impedimento al flujo por partículas demasiado grandes que obstruyen el paso a través del orificio a las otras partículas, por lo tanto esto debe ser considerado para cuando se va a comprimir en una tableteadora el granulado no tenga dificultad de fluir de la tolva de alimentación a la matriz que formará el comprimido con ayuda del punzón.

#### 5.2.5.- Densidad, porosidad y % compresibilidad.

La tab 11 muestra el volumen, que ha disminuido el lecho de polvos por cada número de golpes, y se puede ver el volumen de cada uno de los excipientes en cada número de golpes.



En la fig. 16 se observan los gráficos representativos del decremento de volumen para cada excipiente. El número de asentamientos representa la fuerza que disminuye el volumen de un lecho de polvos por un reordenamiento de partículas en cada excipiente, éste ordenamiento de partículas se observa en el gráfico cuando hay decremento de volumen por el efecto de una fuerza de impacto que las obliga a un acomodado y las partículas pequeñas comienzan a ocupar los espacios vacíos entre las partículas grandes de manera que van disminuyendo los espacios vacíos y aumentando la densidad, éste comportamiento se ve con un decremento de volumen de 4.45ml para AV101, y AV102, siendo sus gráficos los que presentan el mayor decremento en la fig. 16 comparados con los demás. El gráfico que muestra menor decremento con un volumen de 0.8ml es el de EMD.

Los gráficos del desplazamiento de volumen pueden mostrar diversos comportamientos para la capacidad de acomodado entre las partículas de los polvos de cada excipiente. Esta característica de acomodado de las partículas se ve más marcada en algunos materiales como: AV101, AV102, VAM y CELL, ya que su decremento de volumen es mayor al de los demás excipientes, y alcanzan a disminuir su volumen hasta un 45% de su volumen inicial (fig. 16).

La razón por la cual éstos excipientes presentan un decremento de volumen mayor al de los otros excipientes, puede adjudicarse al tamaño de partícula pequeña por un lado, a la densidad aparente baja por otro, y el porcentaje de porosidad alto, los cuales describen parcialmente éste comportamiento de compactación o empaquetado. Estos parámetros son de gran importancia en la fabricación de tabletas porque dan una reducción favorable en el llenado del volumen dentro de la matriz. Este acomodado de las partículas pequeñas entre las partículas grandes desplazan el aire entre ellas y facilitan el decremento de volumen, un ejemplo de este acomodado fue ilustrado en la fig. 6.

En la tab 7a se observa que los excipientes que tienen la menor densidad aparente son los avicles y sin embargo también tienen la menor densidad de compactación con respecto a los otros excipientes, de ésta forma se puede predecir que éstos polvos son fácilmente compresibles a bajas presiones, como se corroborará en la parte de tableteado en donde se podrá comprobar en la parte de compresión. Esto podría deberse también al alto porcentaje de porosidad que en alguna forma ayuda a comprimir mejor y con ayuda del tamaño de partícula, por el desplazamiento del aire entre las partículas que tiene el polvo.

El alto porcentaje de compresibilidad (%C) también indica que el material está propenso a un decremento de volumen. El NUT presenta la densidad aparente más alta comparada con los otros excipientes, por lo que puede ser que sea más difícil de compactar, y esto se puede corroborar con el porcentaje de compresibilidad pequeño del NUT, y en el gráfico de decremento de volumen presenta un decremento de volumen también pequeño. Lo contrario a esto lo muestran los avicles que presentan la mayor porosidad del lecho de polvos y un alto porcentaje de compresibilidad, lo que les confiere cierta propiedad de compresión y por lo mismo son algunos de los que presentan el mayor volumen de compactabilidad en la Fig. 16.

En la tab 12 se puede observar cual de todos los excipientes es el que más rápidamente llega a su volumen mínimo de compactación determinando la constante de velocidad (K) de acomodado de

sus partículas de cada polvo utilizando la ec. 5 anteriormente mostrada. Los volúmenes utilizados para el cálculo de la ec. 5 son los registrados en la tab 11 hasta 100 golpes, pues después de éste número de golpes el volumen se considera casi constante. Aquí la pendiente que se muestra es la que indica la velocidad de reacomodo de las partículas, y la mayor pendiente es la que indica que a menor número de golpes el polvo llega a su volumen mínimo de reacomodo. Este es el resultado de un proceso de acomodamiento de partículas de un lecho de polvos al que se somete a una fuerza de impacto (representando la fuerza o energía que hace que se reacomoden los polvos o partículas dentro de la matriz en caso de una tableteadora con rotación vibratoria, y que es ejercida sobre la cavidad que contiene el polvo para ser compactado). En ésta ecuación se relaciona la diferencia de volumen contra la fuerza ejercida sobre el polvo para obtener la pendiente que muestra el cambio de volumen a cierto número de golpes. La pendiente mayor es la que tiene menos golpes para tener su menor volumen y por lo tanto es la que muestra el rápido acomodo de las partículas en una cavidad o matriz que las contienen. El menor volumen es diferente para cada material y no hay relación con el tiempo de acomodo entre los excipientes porque no son del mismo material y mucho menos tienen las mismas características. Al comparar la pendiente dada por los excipientes, el que muestra una pendiente mayor a todos es el MAN y después le siguen en orden descendente el AV101, VAM, EMD, AV102, SUG, TAB, S.I, L.S.D, CELL, y NUT, en éste orden cada excipiente va llegando a su mínimo volumen de compactación.

Este movimiento de las partículas para acomodarse y formar un compacto es afectado por la distribución del tamaño de partícula (apéndice "D"). Los excipientes AV101, AV102, Y CELL experimentan un mayor decremento de volumen y son los que tienen una distribución con sesgo positivo ( tab 8 ), es decir, que tienen la mayor cantidad de sus partículas de tamaño pequeño, por lo que su acomodo facilita llenar espacios vacíos con las partículas más pequeñas y formar un mejor empaquetado de las partículas. En al fig. 16 también se observa claramente cual es el mínimo volumen de cada excipiente. El excipiente que forma el menor volumen es el AV102 y en forma ascendente de tamaño de volumen siguen: AV101, CELL, VAM, MAN, LSD, TAB, SUG, S.I, NUT, y EMD.

**TABLA 11 -DATOS DE COMPACTABILIDAD O DECREMENTO DE VOLUMEN POR CADA NUMERO DE GOLPES.**

No DE GOLPES--	1	2	3	5	10	20	30	50	75	100	150	250	500	1000	1500	2000	2500	
<b>EXCIPIENTES:</b>																		
MANITOL	0.15	0.45	0.70	1.05	1.50	2.05	2.25	2.5	2.65	2.75	2.85	3.00	3.20	3.25	3.40	3.450	3.50	
VAMPRES	0.35	0.7	0.80	1.15	1.65	2.35	2.70	2.95	3.55	3.70	3.75	3.80	3.95	3.95				
AV101	0.25	0.55	0.80	1.30	1.80	2.35	2.55	2.80	3.00	3.05	3.25	3.50	3.90	4.15	4.25	4.35	4.45	
AV102	0.70	1.15	1.45	1.75	2.25	2.60	2.75	3.00	3.10	3.25	3.35	3.65	3.90	4.25	4.40	4.45	4.45	
SUGARTAB	0.35	0.75	0.95	1.05	1.20	1.45	1.55	1.70	1.70	1.75	1.80	1.90	2.10	2.15	2.20	2.25	2.25	
NUTAB	0.40	0.55	0.75	0.90	1.00	1.10	1.20	1.25	1.30	1.40	1.50	1.60	1.65	1.75	1.85	1.90	1.90	
EMDEX	0.10	0.15	0.15	0.25	0.30	0.35	0.35	0.40	0.40	0.45	0.55	0.60	0.65	0.70	0.70	0.80	0.80	
TABLETTOSE	0.45	0.80	0.95	1.10	1.30	1.60	1.75	1.80	1.90	2.00	2.10	2.35	2.50	2.60	2.70	2.70	2.75	
L S D	0.55	1.05	1.20	1.35	1.60	1.90	2.00	2.15	2.20	2.35	2.40	2.55	2.70	2.85	2.90	2.95	2.95	
SORBIT. I	0.45	0.50	0.55	0.65	0.80	0.90	1.15	1.30	1.40	1.55	1.70	1.80	1.80	2.05	2.10	2.15	2.15	
CELLACTOSE	0.95	1.40	1.70	2.15	2.45	2.75	3.05	3.20	3.40	3.55	3.65	3.75	3.95	4.15	4.25	4.35	4.40	

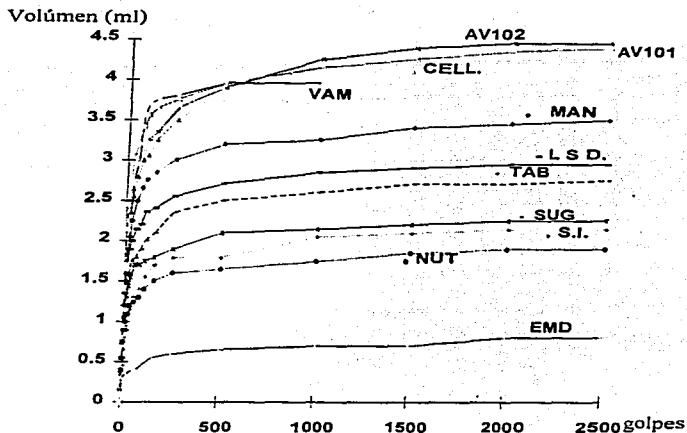


FIGURA 16.- GRÁFICO DE COMPACTACIÓN POR DECREMENTO DE VOLUMEN

TABLA 12.- LINEALIDAD DE LA COMPACTABILIDAD (Hasta 100 golpes).

EXCIPIENTES	PENDIENTE a 100 golpes. (m)	ORDENADA AL ORIGEN (b)	COEF. DE CORR. ( $r^2$ )	DIAMETRO GEOM. dg ( $\mu\text{m}$ )	DESVIACIÓN ESTÁNDAR GEOMÉTRICA ( $\sigma$ )
NUTAB	0.2413	-0.6825	0.8070	350	0.600
CELLACTOSE	0.2600	-0.1767	0.9661	120	0.630
LACTOSA S. D.	0.2707	-0.2704	0.8985	110	0.610
SORBITA INST.	0.2806	-0.8660	0.9906	500	0.580
TABLETTOSE	0.2832	-0.4825	0.9085	160	0.460
SUGARTAB	0.2864	-0.5869	0.8357	310	0.580
AVICEL PH102	0.3021	-0.0633	0.9144	100	0.590
EMDEX	0.3083	-2.1106	0.9193	470	0.530
VAMPRES	0.4888	-0.7673	0.9659	20	0.250
AVICEL PH 101	0.5021	-0.8844	0.8948	51	0.425
MANITOL	0.5565	-1.2045	0.8746	39	0.390

Los datos sombreados de la tab 12 pueden indicar que éstos excipientes no fluyen y pueden ampliar la variación de peso cuando se hace una compresión para formar una tableta por no fluir homogéneamente ya que son susceptibles de formar aglomerados por las características de tamaño de partícula pequeña y propiedad de compactación alta. El tener tamaño de partícula pequeña también hace que se reacomoden rápidamente y presenten una pendiente alta, y por lo tanto también forman rápidamente su volumen mínimo de compactación. Este último comportamiento puede ser también apoyado por las fuerzas de atracción que sufren los polvos con partículas demasiado pequeñas causando la formación de aglomerados, lo que permitiría que éstos polvos puedan ser compactados y difícilmente volver a tener un movimiento que retarde el acomodo de las partículas como lo experimentan las partículas grandes de mayor fluidez.

### 5.2.6.- Determinación de la constante de Heckel.

La ec. 6 llamada ecuación de Heckel, ha servido para interpretar la relación que existe entre presión y densidad de polvos en estudios de compactación (26).

La ec. 6 ha sido usada para distinguir los diferentes mecanismos de compresión en la formación de un comprimido. De esta ecuación se obtiene una relación lineal cuando el material sufre deformación plástica sin fragmentación; si ocurre la fragmentación durante la compresión, se pierde la relación lineal ( 10.34 ).

TABLA 13.- RESULTADOS DE LA ECUACIÓN HECKEL.

EXCIPIENTES	K	INTERCEPTO (A)	R <sup>2</sup>	Py (lb)	Do	Da	Db
VAMPRES	0.4172	0.5646	0.9859	2396.9	0.6051	0.4314	0.1737
AVICEL 101	0.3330	0.7630	0.9893	3002.7	0.2728	0.4663	0.1935
AVICEL 102	0.3167	0.7342	0.9879	3157.1	0.3127	0.5201	0.2074
MANITOL	0.5079	0.7815	0.7925	1968.7	0.4382	0.5422	0.1040
CELLACTOSE	0.3533	0.6631	0.9569	2830.4	0.3761	0.4847	0.1086
TABLETTOSE	0.2168	1.3320	0.9754	4611.7	0.5812	0.7360	0.1548
LACTOSA S. D.	0.2699	1.3040	0.9730	3704.1	0.5914	0.7285	0.1371
SUGARTAB	0.5104	0.7151	0.9692	1959.2	0.6621	0.4891	0.1730
SORBIT. INST.	0.2505	1.0496	0.9546	3991.2	0.4243	0.6499	0.2256
NUTAB	0.3264	1.4033	0.9619	3063.7	0.7988	0.7542	0.0446
EMDEX	0.3172	1.2710	0.9614	3152.3	0.6118	0.7194	0.1076

Los resultados de la tab 13 se determinaron de la ec. Heckel para conocer comportamiento de compresión de los excipientes. Los coeficientes de correlación, valores de K (recíproco del valor límite) y el intercepto A (relacionado con el movimiento de las partículas durante el estado inicial de compresión) son obtenidos de la ec.6. La tabla también muestra la presión límite (Py). La densidad aparente relativa (Do) la densificación total debido al llenado de la matriz y arreglo de la partícula ( Da) y la densidad de contribución para el movimiento y arreglo de partícula individual ( Db).

Es decir:

$K$ = Indica qué tan rápido el material sufre un cambio de deformación sobre la compresión. Si es alta es sensible a la deformación.

$R^2$ = indica si hay un cambio de deformación por fragmentación o no.

$P_y$ = indica la fuerza de compresión en la que se presenta un cambio de deformación.

Si el valor de "Da" es más grande que el valor "Db", indica que la mayor densificación ocurre por deformación, en lugar de ocurrir por un arreglo y movimiento de la partícula ( 13, 33,47 ). En la **tab 13** se observan valores de "Da" mayores para NUT y SUG por ejemplo, lo que indicaría que éstos excipientes aumentan su densidad por deformación más que por arreglo de las partículas. De hecho se observa que todos muestran el valor de "Da" mayor al de "Db" pero en diferente grado.

La zona sombreada de la **tab 13** muestra las correlaciones más altas que indican un comportamiento de deformación elástico/plástico.

Los valores obtenidos para AV101, AV102, y VAM. (fig. 17), muestran un coeficiente de correlación bueno, lo que indica que la compresión está ocurriendo por deformación elástico/plástica. Sin embargo el coeficiente de correlación es bajo para, L.S.D y MAN debido a la baja linealidad del gráfico de la ec. 6, lo que indica la falta de elasticidad de las partículas y probablemente experimenten un comportamiento de compresión por fragmentación. El MAN tiene un coeficiente de correlación muy bajo indicando que éste excipiente sufre una deformación por fractura de sus partículas durante la compresión. Esta deformación ocurre casi inmediatamente, ya que su pendiente es demasiado alta y su  $P_y$  es bajo, la  $P_y$  representa la fuerza de compresión a la cual el polvo sufre tal deformación, en éste caso el MAN comienza a fragmentarse a una fuerza de 1968.7 lb ( **tab 13** ).

La **fig 17** muestra el gráfico de cada uno de los excipientes, AV101, AV102 y VAM. Este comportamiento es casi semejante para los tres, la pendiente indica el momento en que sufren una deformación, y su correlación la cuál es alta, está indicando que tienen una deformación elástico/plástico.

En la **fig. 18** están las tres lactosas, el TAB, la L.S.D. y el CELL. El TAB muestra un gráfico con puntos muy dispersos y una pendiente baja que indican una deformación por fragmentación a bajas fuerzas de compresión.

La **fig. 19** muestra los gráficos de las maltodextrinas y sucrosa, que en todo su estudio reológico han mostrado ser semejantes, y en éste comportamiento se puede ver también semejanzas en el valor de la correlación de 0.96, es decir, que tienen un comportamiento de deformación por fragmentación más que por deformación elástico/plástico. Las pendientes son semejantes entre NLT y EMD, mientras que el SUG tiene una pendiente un poco mas grande indicando que el SUG fragmenta antes que lo hagan el EMD y NUT.

Finalmente la fig. 20 muestra que el S.I. y el MAN comprimen por fragmentación aunque la pendiente indica que el MAN lo hace antes que el S.I.

Los valores altos del intercepto A, indican un gran movimiento de partículas durante los estados iniciales de compresión para NUT, EMD, SUG, TAB comparados con todos los demás excipientes. Esto puede adjudicarse a algunas características como la forma esférica de la partícula y la distribución de tamaño con tendencia a partículas grandes que presentan más separación interparticular y tardan más en acomodarse ya que favorecen el movimiento entre las partículas, lo cual puede contribuir a un desacomodo nuevamente de las mismas partículas.

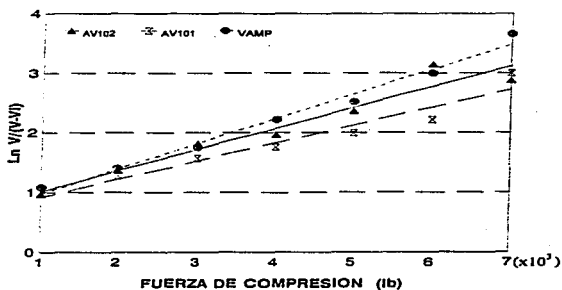


Figura 17

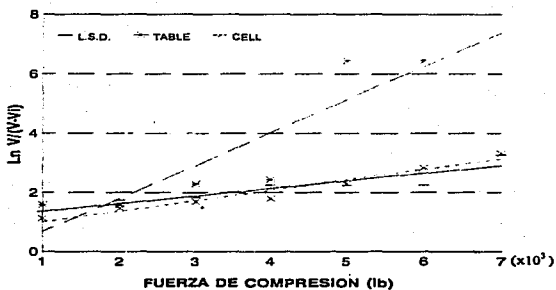


Figura 18

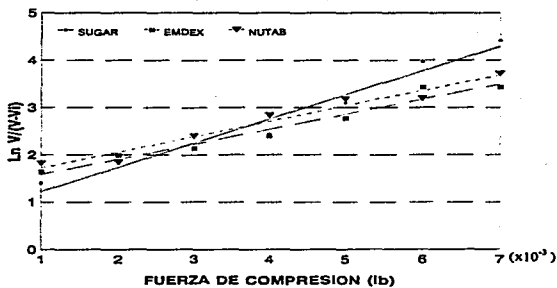


Figura 19

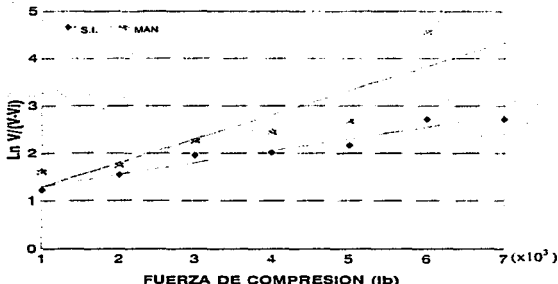


Figura 20

El valor de  $P_y$  indica la presión a la cual el polvo al comprimirse comienza a sufrir un tipo de deformación, en base a esto se puede observar que el MAN y S.I. son los que primero sufren este fenómeno y por el contrario los que tienen un  $P_y$  más alto son los que tienen más resistencia a deformarse soportando hasta una fuerza de compresión más alta. De acuerdo a la fig. 20 se puede decir que el S.I. y MAN se comprimen por fragmentación. El avicel pH101 y el 102 comprimen por comportamiento elástico y los demás materiales tienen un comportamiento plástico y de fragmentación.

El S.I. el NUT y el TAB presentan una distribución de tamaño de partícula variada y amplia lo que facilita que sus finos se reacomoden en los espacios interparticulares de las partículas más grandes, lo que permite su densificación y por tanto su compresión a altas presiones.

En la tab 13 se puede observar que los valores experimentales de  $R^2$  de los diferentes materiales son bajos excepto para VAM, AV101, y AV102 que muestran correlaciones mayores a los otros materiales aquí probados, lo que indica que tienen comportamiento plástico sin fragmentación.

En la tab 13 los tres valores de presión límite ( $P_y$ ) más altos de los resultados son el TAB, S.I. y L.S.D., esto quiere decir que éstos materiales tardan en comprimir porque presentan una deformación a altas fuerzas de compresión. Otros materiales con  $P_y$  bajos son, el MAN, SUG, y VAM, los cuales sufren una deformación a una fuerza de compresión pequeña. Y la correlación ( $R^2$ ) más alta la presentan el VAM, AV101 Y AV102, como una característica de deformación elástico/plástico, y lo contrario lo muestran el MAN y el L.S.D. quienes comprimen por fragmentación según la linealidad de la ec. 6. Aunque con éstos datos no se puede afirmar que su



comportamiento es completamente elástico/plástico, se podría decir que todos los materiales tienen un grado de comportamiento ya sea elástico, plástico o fragmentario en mayor parte, porque no existe aquel material que sea 100% de un solo comportamiento.

Además éstos datos tienen que ser considerados con todos sus valores, por ejemplo, para el MAN no se puede decir que es totalmente fragmentario por tener un valor de  $R^2$  demasiado bajo, pues si se considera esto, también podría ser que pueda tener datos erróneos, y esto se puede saber si se hace un estudio con más repeticiones las cuales no se hicieron por falta de material. Por otro lado el no ser lineal su comportamiento, quiere decir que el polvo sufre fragmentación. Y por último su pendiente es también alta, que quiere decir que se fragmenta con más facilidad y más rápido que otros. Si se requiere obtener datos más precisos y confirmar exactamente el grado de fragmentación o elasticidad durante la compresión se puede evaluar por el método de la matriz que se reporta en la literatura o al menos con un equipo de tableteo más sofisticado o computarizado ( 10.34.47 ).

### 5.3.- CARACTERIZACIÓN MECÁNICA FRENTE A UN LUBRICANTE ( ETAPA 3).

#### 5.3.1.- Dureza y espesor.

La dureza de los comprimidos incrementa en general para todos los excipientes cuando se aumenta la fuerza de compresión. Esto puede verse en los gráficos de superficie respuesta (apéndice "E" ) los cuales son adecuados para analizar el comportamiento de compresión en función de la fuerza de compresión y la concentración de una mezcla L/D. En éste estudio se puede ver que algunos materiales como el AV101, AV102 y S.I. ( fig. E1, E3, E15, apéndice "E" ) no modifican la dureza de los comprimidos en función de la fuerza de compresión y/o la concentración de la mezcla. Mientras que para materiales como el CELL, L.S.D, MAN y NUT ( fig. E7, E9, E11, E13 respectivamente ), el efecto de la concentración de la mezcla L/D, sobre la dureza es significante, ya que disminuye la dureza al aumentar la concentración del lubricante.

Un mayor inconveniente es, sin embargo, el decremento dramático en propiedades ligantes durante la mezcla con lubricante hidrofóbico como el EMg. Por lo tanto hay decremento en la dureza por efecto del mezclado con EMg. Para contrarrestar éste efecto se mezclaron los ingredientes por un lapso de tiempo de 10 minutos. Este dato del tiempo fue obtenido de la literatura donde reportan que la dureza como función del tiempo de mezclado con EMg después de los diez minutos de mezclado intensivo las tabletas son lo suficientemente duras (12, 40).

Al observar los gráficos del apéndice "E", la mayoría de los excipientes muestran una disminución en la dureza y un alto valor del espesor con la máxima concentración de la mezcla L/D ( 2% de Emg y 0.5% de Aerosil). Esta concentración pudiera afectar demasiado en la dureza de las tabletas con polvos sensibles, y tendría que usarse el mínimo de la mezcla L/D, por ej. para MAN y TAB ( fig. E11, E19 ). Una fuerza de compresión alta puede mejorar la dureza de los comprimidos.

Un ejemplo de excipiente al que solo basta aumentar la fuerza de compresión para conseguir buena dureza de la tableta es el NUT ( fig. E13 ). En el excipiente CELL ( fig. E7 ), se ve claramente la relación que existe entre la fuerza de compresión y en resistencia de tabletas, el aumento de la fuerza de compresión combinada con buenas características de resistencia, puede ser atribuidas al efecto sinérgico de consolidación por fragmentación del componente lactosa acoplado con la concomitante deformación plástico/elástico de la celulosa. Este efecto sinérgico produce óptima unión de partículas (41).

En general, la mayoría de los gráficos de superficie respuesta muestran variaciones de la dureza (excepto los Avicel y el S.I. ) cuando se cambia la fuerza de compresión y/o cuando hay cambio de concentración del lubricante y deslizante. Esta variación es más marcada en el TAB (fig. E19 ) en donde la superficie no es de tipo plana, diagonal o en ele, sino que no tiene secuencia en sus puntos, por lo que se puede decir que éste excipiente es afectado para formar un comprimido, tanto por la concentración de mezcla L/D como por el cambio de fuerza de compresión ( fig. E4 ). Hay otros gráficos que muestran forma de "L" en el cual es evidente la dependencia de uno de éstos dos factores de concentración y fuerza aplicada, y éstos son los que muestran más variación de un lado que de otro, algunos tienen más inclinación del lado de la concentración que del lado de la presión (fig. E10) . Dependiendo donde se observe mayor inclinación es el factor que más afecta. Un buen ejemplo muestra el espesor del SUG ( fig. E18 ) donde se ve más inclinación en la presión que en la concentración lo cuál indica que para éste excipiente el factor que afecta más al espesor es la fuerza de compresión en comparación con la concentración. Este análisis se puede apreciar en cada uno de los gráficos de superficie respuesta de cada excipiente (apéndice "E" ) ó mas claramente en la tab 14 donde se marca el factor que influye más en las propiedades de cada excipiente.

**TABLA 14.- FACTORES QUE INFLUYEN EN LA DUREZA DE UN COMPRIMIDO DE DIFERENTE EXCIPIENTE.**

EXCIPIENTES	SENSIBILIDAD A LA MEZCLA L/D.	SENSIBILIDAD A LA FZA. DE COMPRESIÓN
AVICEL PH 101	NO	NO
AVICEL PH 102	NO	NO
SORBITA INSTANT	NO	NO
MANITOL	SI	SI
SUGARTAB	POCO	SI
EMDEX	SI	SI
NUTAB	POCO	SI
LACTOSA S. D.	POCO	SI
TABLETTOSE	SI	SI
CELLACTOSE	SI	SI
VAMPRES	SI	SI

Se ha observado que la presencia del lubricante EMg y el deslizante Aerosil en la mezcla con polvos provoca susceptibilidad a la fractura de los comprimidos formados.

#### 5.4.- CARACTERIZACIÓN FUNCIONAL FRENTE A UN FÁRMACO POCO COMPRESIBLE ( ETAPA 4 ).

##### 5.4.1.- Dureza.

Las tabletas comprimidas con acetaminofén de todos los excipientes (excepto para VAM porque no forma tabletas a la concentración manejada del 50% m/m del excipiente con el acetaminofén) a 2000 lbs. Fueron evaluados por su espesor, dureza y desintegración. Los valores son el promedio de tres repeticiones (tab 15). El acetaminofén fue elegido como el fármaco típico de pobre cohesividad y pobre fluidez, lo cual lo hace un fármaco difícil de comprimir en una tableta. Estos valores de dureza obtenidos para las tabletas de acetaminofén fueron muy bajos en general, excepto para el AV101 y AV102, los cuáles muestran una dureza alta con respecto a los otros excipientes. La dureza mostrada por éstos fue de 5 kg/cm<sup>2</sup> la cual se considera aceptable para una tableta (11). Estos datos relacionados con las propiedades del fármaco muestran que por abajo de la presión utilizada para comprimir no hay formación de tabletas consistentes porque la dureza es bastante baja (tab 15). Por otra parte esto se puede solucionar aumentando la fuerza de compresión para obtener tabletas duras con 50 % de acetaminofén.

Otra evaluación previa fue hecha a concentraciones bajas del excipiente pero no hubo resultados satisfactorios en cuanto a la formación de tabletas. Estas no tenían la resistencia suficiente aún cuando se aumente la presión por arriba de 2000 lbs los valores de dureza son bajos, esto puede explicarse por el efecto suavizante del acetaminofén pobremente compresible; el cual actúa como una barrera física entre las superficies de unión de los excipientes y por lo mismo el excipiente VAM no comprime sobre el acetaminofén al 50%, sino que podría necesitar mayor cantidad de éste excipiente para formar un comprimido a mayores fuerzas de compresión.

En cuanto a la mayoría de los excipientes cuando se mezclan con una porción igual de acetaminofén, éstos retienen sus propiedades originales de compresión.

Para el espesor, la variación que hay de excipiente a excipiente es de 0.4 a 0.5cm lo cual no es gran diferencia en el tamaño de la tableta. Por lo tanto aquí este factor no es tan importante para elegir un excipiente.

##### 5.4.2.- Desintegración.

El tiempo de desintegración de las tabletas de acetaminofén en todos los excipientes se encuentran por abajo de los 30 minutos que según la FEUM la mayoría de las tabletas lo tienen (11). Los excipientes que muestran tiempos menores a los 5 minutos (AV101, AV102, SUG, CELL, S.I. ) pueden considerarse con propiedades desintegrantes ideales (tab 15). Los datos de los demás excipientes no se consideran ideales pero tampoco necesitan un desintegrante porque por sí solos desintegran dentro de un tiempo aceptable (dentro de los 30 min) en las condiciones manejadas en éste estudio.

Se podría decir que el 50 % del excipiente es el mínimo que ayuda a éste tipo de fármaco poco compresible (acetaminofén) a que forme una tableta aunque no lo suficientemente consistente (tab 15) por que no alcanzan una dureza de 4 Kg la cual es ya aceptable para un comprimido

(11). Entonces se podría manejar mayor presión de compresión para mejorar la dureza sin que su desintegración pase de los 30 minutos.

**TABLA 15.- PROPIEDADES DE COMPRESIÓN DE LOS EXCIPIENTES EN LAS TABLETAS DE ACETAMINOFÉN (50% p/p). EN 2000 libras de fuerza de compresión.**

EXCIPIENTES CON ACETAMINOFÉN AL 50%.	DUREZA (Kg)	DESINTEGRACION (minutos) ( $\sigma$ )	ESPESOR (cm)
AVICEL 102	3.200	27 seg. (4.54)	0.495
AVICEL 101	5.000	36 seg. (5.35)	0.495
CELLACTOSE	1.204	40 seg. (5.31)	0.478
SORBIT. INST.	1.970	03.00 (0.70)	0.460
SUGARTAB	1.174	06.08 (1.49)	0.465
EMDEX	0.950	06.41 (2.14)	0.440
NUTAB	0.650	07.40 (0.32)	0.420
TABLETTOSE	0.875	13.07 (3.26)	0.443
LACTOSA S. D.	1.250	16.33 (1.08)	0.472
MANITOL	1.340	17.48 (4.97)	0.436

( $\sigma$ ) = Desviación estándar de tres determinaciones.  
Ordenadas de menor a mayor tiempo de desintegración.

#### 5.4.3.- Análisis comparativo de dureza.

Para poder evaluar dureza de los excipientes en las tres condiciones manejadas, se ordenan con respecto al número de tabla:

16A.-Mezcla con lubricante/deslizante

16B.-Mezcla con principio activo (acetaminofén)

16C.-Excipiente solo

Se consideró tanto la mezcla de L/D y la mezcla con el acetaminofén como dos factores que afectan la dureza disminuyendo la resistencia a la fractura de una tableta.

Si se comparan los resultados en la tab 16, la relación que hay entre la "tab 16A" y la "C" son casi semejantes excepto para EMD, NUT, VAM, TAB quienes varían en el valor de dureza en cuanto al mismo orden pero, respecto al valor propio de dureza EMD es casi el mismo en las dos tablas. NUT tiene diferencia entre 5.78 a 4.63, casi un grado de diferencia el cuál no es tan significativo, considerando que el intervalo es grande, VAM es diferente por dos grados de 5.18 a 7.8 siendo mayor la dureza del excipiente solo. La L.S.D. cambia de 4.76 a 1.9 siendo mayor el valor de la mezcla con L/D y es que en la lactosa se ve como disminuye su dureza cuando es comprimida sola o pura, al aumentar la presión: ésta puede ser debido a la fractura de sus partículas, evitando la unión de éstas para dar resistencia al compacto.

Y por último, el MAN tiene un valor muy parecido entre estas dos condiciones al igual que el TAB, por lo tanto no se puede decir que uno es mejor que otro, simplemente presentan durezas semejantes como también son los más cristalinos lo que pudiera atribuirles la dureza tan baja que presentan.

Los resultados de la **tab 16B** con diferentes condiciones de tableteado a las otras dos tablas también presenta los mismos tres primeros excipientes (AV102, AV101 y S.I.) con las mejores durezas. Las otras dos tablas coinciden en el orden, además de los ya mencionados con el CELL y el SUG. Y se puede ver que en la **tab 16B** los resultados son más variados, debido a la fuerza de compresión baja que se manejó para poder evaluar la dureza en el mínimo valor de fuerza de compresión para formar un comprimido.

**TABLA 16 COMPARACIÓN DE DUREZAS.**

NOMBRE	D
AV102	15.00
AV101	15.00
S.I.	15.00
CELL	14.30
SUG	12.00
EMD	07.03
NUT	05.78
VAM	05.18
L.S.D.	04.76
MAN	02.00
TAB	01.50

D = Dureza

De = Desintegración

NOMBRE	D	De (min)
AV102	5.20	27seg
AV101	5.00	36seg
S.I.	1.90	03.00
MAN	1.30	17.48
L.S.D.	1.25	16.33
CELL	1.20	40seg
SUG	1.17	06.03
EMD	0.95	06.41
TAB	0.87	13.07
NUT	0.65	07.40
VAM	----	----

NOMBRE	D	%C	$\alpha$	I.H.
AV102	15.00	28	55	1.40
AV101	15.00	33	58	1.50
S.I.	15.00	16	38	1.20
CELL	15.00	22	43	1.28
SUG	10.80	17	33	1.21
VAM	07.86	34	50	1.32
EMD	07.60	07	45	1.07
NUT	04.63	11	29	1.12
TAB	02.00	21	51	1.26
L.S.D.	01.90	20	44	1.25
MAN	01.75	26	65	1.36

Observando la relación que existe entre los excipientes y las evaluaciones de dureza y desintegración, porcentaje de compresibilidad (%C), ángulo de reposo ( $\alpha$ ) e Índice de Hausner (I.H.) se puede decir que no hay una relación directa entre estas características pero sí se puede decir que las celulosas (aviceles: AV101 y AV102) son los mejores ejemplares de buena dureza, menor tiempo de desintegración, y valores altos de ángulo de reposo, índice de Hausner y porcentaje de compresibilidad en comparación con los demás excipientes.

### 5.5.- ANÁLISIS GENERAL.

Dado que el flujo de los polvos es una función del tamaño de partícula, forma, rugosidad y/o superficie de partícula, naturaleza química y contenido de humedad, y desde que los requerimientos principales para autocompresibilidad son buena fluidez y adecuadas propiedades de unión, los excipientes usados en éste estudio pueden ser satisfactorios en base al criterio requerido de vehículos de tabletas para compresión directa (3).

Los excipientes fueron evaluados reológicamente y se clasificaron según sus características de flujo como:

Buenos:	NUT, EMD, SUG, y S.I.
Moderados:	CELL, TAB y L.S.D.
Pobres:	VAM, AV101, AV102 Y MAN.

Se determinó la constante de velocidad de reordenamiento de partículas para formar el mínimo volumen de compactación en base al número de golpes, para cada uno de los excipientes y el orden en que se listan es en función del número de golpes de menor a mayor: AV102, AV101, CELL, VAM, L.S.D, TAB, SUG, S.I, NUT, Y EMD.

Se determinó la característica de deformación y se encontró que los excipientes más deformables son los aviceles y el vampsre.

El efecto que tiene el EMg y el Aerosil sobre la dureza de los comprimidos de los diferentes excipientes es significativo para el NUT y el TAB y en menor grado para SUG, EMD, VAM, CELL, L.S.D, y un efecto casi nulo para el AV102, AV101 y S.I.

En la evaluación con el fármaco de escasas propiedades de compresión los excipientes de mejores propiedades de compresibilidad que tiene la capacidad de formar una tableta con acetaminofén son el AV101, AV102, S.I. y CELL en menor grado los otros excipientes. Se determinó que la concentración mínima de excipientes con la que se obtuvieron comprimidos fue del 50%, excepto para VAM.

Los tiempos de desintegración son menores a 30 minutos en general, pero Avicel PH-101, Avicel PH-02, Cellactose, y Sorbita Instant son los mejores en desintegración, porque tienen tiempos menores a los 5 min..

Así que en éste análisis se mostraron algunas de las características de algunos excipientes como diluyentes y lubricante/deslizante destinados a compresión directa. Por lo tanto con el uso de esta información se pueden seleccionar algunos de los excipientes que de acuerdo a las características deseadas que nos convenga usar. Entre éstos materiales se pueden ver ventajas y desventajas de los cuáles han sido posible clasificar y visualizar ciertas propiedades físicas de cada uno de los excipientes. Como una parte de la preformulación y de acuerdo con las propiedades del principio activo y de los excipientes adecuados se podrá formular con las mejores condiciones para evitar y prevenir problemas durante la compresión de los excipientes, y poder formar tabletas consistentes.

Tomando en cuenta las propiedades mecánicas de cada excipiente se puede observar que hay excipientes que comprimen con facilidad y como resultado se obtienen comprimidos de una dureza excelente aún así con la máxima concentración de la mezcla lub/des. Estos son los aviceles y el S.I. por ejemplo.

En cuanto a los polvos que tienen propiedades excelentes de flujo y no comprimen bien se les puede dejar la mínima concentración de la mezcla de L/D y comprimir a una alta fuerza de compresión.

Para una formulación con el principio activo se deben tomar en cuenta todas estas consideraciones de acuerdo a las propiedades de éste. Por ejemplo si el fármaco es de flujo pobre se puede usar los excipientes de excelencia en esta propiedad, pero además si no comprime se puede cambiar de excipiente y concentración L/D al cuál le favorezcan. Esto se puede apreciar en la tab 15 como un ejemplo donde se muestran los excipientes con las mejores propiedades como diluentes para comprimir mejor.

Cuando se comparan los espectros del NUT con el de EMD se encontró que los espectros son muy semejantes. en cuanto a sus propiedades reológicas y mecánicas, los resultados fueron semejantes y solo difieren ligeramente en el tamaño de partícula y distribución de la misma, lo que sugiere. que son los mismos materiales con diferente nombre.

Generalmente hablando los cambios mediados por factores como humedad para este tipo de tabletas especialmente de celulosa que son un tanto más higroscópicos. son un problema importante a través de los resultados conflictivos que han sido reportados en éste estudio. Cambios en dimensiones, resistencia mecánica, tiempo de desintegración han demostrado que se debe tener un control cuidadoso de condiciones ambientales durante el proceso de fabricación y adecuado empaquetamiento para el producto terminado.

Para proveer propiedades de flujo, en el caso de aviceles, además de adicionar lubricantes, se puede mezclar con otros diluentes de C.D. y podrían tener una función semejante al del excipiente CELL aquí evaluado. Esto también se puede considerar cuando el principio activo en cantidad es pequeña y se requiere de mas excipiente. se puede hacer una mezcla con otros excipientes de bajo costo relativamente.

## 6.- CONCLUSIONES



## 6.- CONCLUSIONES

DE ACUERDO AL OBJETIVO GENERAL EL ANÁLISIS REOLÓGICO DE LOS EXCIPIENTES PERMITE CLASIFICAR A ESTOS EN TRES CATEGORÍAS SEGÚN SU VELOCIDAD DE FLUJO.

- |               |                          |
|---------------|--------------------------|
| A) BUENOS:    | NUT, EMD, SUG, S.I.      |
| B) MODERADOS: | CELL, TAB, Y L.S.D.      |
| C) POBRES:    | AV102, AV101, MAN Y VAM. |

LAS PROPIEDADES MECÁNICAS INDICAN QUE EL COMPORTAMIENTO DE COMPRESIÓN PARA AVICELES Y VAMPRES ES MAS ELÁSTICO/PLÁSTICO Y QUE LOS OTROS EXCIPIENTES SON EN MENOR GRADO ELÁSTICOS Y EN MAYOR GRADO PLÁSTICOS O FRAGMENTARIOS.

EL EFECTO QUE TIENE LA MEZCLA DE EMg Y AEROSIL (L/D) SOBRE LOS EXCIPIENTES, ES NOTABLE SOBRE LA DUREZA DE LOS COMPRIMIDOS. PRINCIPALMENTE LOS EXCIPIENTES QUE MOSTRARON MAYOR SENSIBILIDAD A CONCENTRACIONES PEQUEÑAS DE LA MEZCLA L/D FUERON: VAM, TAB, CELL, Y EMD. OTROS EXCIPIENTES QUE MOSTRARON MENOR SENSIBILIDAD A DICHA MEZCLA SON: L.S.D., NUT, Y SUG; MIENTRAS QUE PARA AV102, AV101, Y SORBITA INSTANT NO HUBO EFECTO CONSIDERABLE.

Y EL EFECTO QUE TIENE LA PRESENCIA DE UN FÁRMACO POCO COMPRESIBLE SOBRE LA DUREZA Y LA DESINTEGRACIÓN DE LAS TABLETAS ES MUY NOTABLE EN CONCENTRACIONES DE EXCIPIENTE POR ABAJO DEL 40%, PUES NO FORMARON DUREZAS ACEPTABLES PARA FORMAR UN COMPRIMIDO RESISTENTE, Y POR LO TANTO NO SE MIDIO DESINTEGRACIÓN. MIENTRAS QUE PARA CONCENTRACIONES DE EXCIPIENTE DEL 50%, LOS COMPRIMIDOS SON FORMADOS CON UNA RESISTENCIA A PENAS CONSIDERABLE QUE PUEDE MEJORAR AUMENTANDO LA FUERZA DE COMPRESIÓN O EN SU DEFECTO AUMENTANDO LA CONCENTRACIÓN DEL EXCIPIENTE POR ARRIBA DEL 50%.

ESTE ESTUDIO PUEDE SERVIR PARA CONOCER A FONDO LOS FACTORES QUE AFECTAN CUANDO SE VA A FORMULAR UNA TABLETA CON ALGÚN TIPO DE EXCIPIENTE, Y DE ESTA FORMA SE PUEDE PREVENIR PROBLEMAS A LO LARGO DEL PROCESO EN LA MANUFACTURA DE TABLETAS POR COMPRESIÓN DIRECTA.

## 7. - GLOSARIO

## 7.-GLOSARIO.

**COMPACTACIÓN.-** Operación que tiene por objeto aumentar la densidad por expulsión del aire que contiene el lecho de polvos a compactar (44).

**COMPRESIBILIDAD.-** Propiedad de la materia a la cual se debe que todos los cuerpos disminuyan de volumen cuando se les comprime o somete a una presión (44).

**COMPRIMIDO O TABLETAS.-** Preparado sólido que contiene al o los principios activos y aditivos, generalmente de forma, discoide, ranurados y de tamaño variado; obtenido por compresión de polvos o gránulos. Existen variedad de tabletas tales como: efervescentes, sublinguales, de acción y liberación prolongada, vaginales, multicapa y masticables ( 19).

**EXCIPIENTE.-** Sustancia que, en las concentraciones presentes en una forma farmacéutica, no tiene actividad farmacológica, se emplea a fin de dotar a dicha forma farmacéutica de aquellas características que aseguran la estabilidad, biodisponibilidad, aceptabilidad y facilidad de administración de uno o más principios activos (43).

Producto farmacéutico auxiliar empleado para dar una forma o consistencia adecuada a una preparación. EJEMPLOS DE TIPO DE EXCIPIENTES: Desintegrantes, emulsificantes, colorantes y saborizantes, aglutinantes, conservadores, espesantes, etc.

**FABRICACIÓN / MANUFACTURA.-** Todas las operaciones que intervienen en la producción de un medicamento en su elaboración, mezcla, formulación, envase, empaquetado y etiquetado (43).

**FÁRMACO.-** Toda sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas que no se presentan en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento (42).

**FORMA FARMACÉUTICA.-** Es la mezcla de uno o más fármacos con o sin aditivos, que presentan características para su adecuada dosificación, conservación y administración (42).

**GRANULACIÓN.-** La granulación es un proceso de alargamiento de tamaño de partícula, donde las partículas pequeñas se reúnen en agregados mayores y permanentes, y donde las partículas originales todavía pueden identificarse. El término "granulación" generalmente se refiere a los procesos donde se producen agregados con tamaños entre 0.1-2.0 mm. A veces se utiliza el término "pelletización" como sinónimo de la granulación como sinónimo de la granulación, aunque en Farmacia el término se refiere a la manufactura de agregados, preferiblemente esféricos, con una distribución de tamaño estrecha entre 0.5-1.5 mm (49).

**MEDICAMENTO.-** Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo, rehabilitatorio o de diagnóstico, que se presente en forma farmacéutica y que se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. Cuando un producto tenga de manera individual o asociada: vitaminas, minerales, electrolitos, aminoácidos o ácidos grasos, en concentraciones superiores a la de los alimentos naturales y además se presenten en alguna forma farmacéutica definida y la indicación de uso contemple efectos terapéuticos, preventivos, rehabilitatorios o de diagnóstico (42).

**PREFORMULACIÓN.-** Los estudios de preformulación son los primeros pasos en el desarrollo farmacéutico, de una sustancia fármaco entre diferentes formas de dosificación. Las propiedades físicas y químicas son investigadas, y el propósito de éstos estudios es para identificar las propiedades críticas en orden, y seleccionar el mejor candidato de los fármacos. Para el mejor candidato seleccionado, las propiedades químicas y físicas son además investigadas en combinación con los excipientes los cuales constituyen la información básica para el siguiente trabajo de formulación ( 15 ).

La Preformulación puede ser descrita como el proceso de optimización de un fármaco a través de la determinación y/o definición de sus propiedades físicas y químicas consideradas importantes en la formulación de una forma de dosificación estable efectiva y segura. Las posibles interacciones con variados componentes involucrados en el producto final del fármaco, como otros fármacos y/o excipientes, son también considerados (13).

**REOLOGÍA.-** Es el estudio de las propiedades de flujo de los materiales (50).

**8. - APÉNDICE "A"**  
**MONOGRAFÍAS DE**  
**LOS EXCIPIENTES**

## 8.- MONOGRAFÍAS

### ACETAMINOFÉN ( 31 ).

Sinónimos: Paracetamol.

Acetamide, N-(4-hidroxifenil)-; N-Acetil-p-aminofenol; pAcetamidofenol; 4'-Hidroxiacetanilida.

Descripción.-Polvos cristalinos de color blancos, inodoros, punto de fusión entre 168 y 172°C; pH (en solución saturada) entre 5.3 y 6.5; pKa 9.51.

Solubilidad: 1g en aproximadamente 20 ml de agua, en 10 ml de etanol, y cerca de 15 ml de hidróxido de sodio.

Usos: Un metabolito de Fenacetin y acetanilida usada como analgésico y antipirético. Este es efectivo en una amplia variedad de condiciones artríticas y reumáticas, dismenorrea migrales, y neuralgias. Es particularmente muy útil como un analgésico antipirético en pacientes sensibles a la aspirina y quienes experimentan otras reacciones adversas. Este es menos tóxico que el salicilato y no produce metahemoglobina, granulocitosis, anemia y daño en hígado ( 31 ). El acetaminofén es comprimido hasta un 70% por Avicel PH101 ( -46 ).

### AEROSYL ( 20 ):

Dióxido de silicio. (Dióxido de silicón coloidal)

Categoría funcional NF: agente viscosante; aglutinante y/o agente espesante.

Sinónimos: Sílica coloidal; sílica fumed; ácido salicílico anhídrido, anhídrido salicílico; Aerosil, Cab-O-

Sil; Syloid

Formula empírica: SiO<sub>2</sub>

Peso molecular: 60.08 g/mol.

Dióxido de silicón coloidal es preparado por la hidrólisis de un compuesto de silicón, tales como tetracloruro de silicón, a 1110 °C usando un proceso de fase vapor.

Densidad: Partícula: 220 g/l

Densidad compactada: 50-120 g/l

Compresibilidad: 35-52 %

Tamaño de partícula: 7-16 µm.

Solubilidad: insoluble en agua purificada, forma una dispersión coloidal; soluble en soluciones calientes de hidróxidoalcalino, insolubles en ácidos, excepto en ácido fluorhídrico, insoluble en solventes orgánicos.

Agente secante para materiales higroscópicos. Agente dispersante para líquidos en polvos o supositorios.

Aglutinante, diluyente y antiadherente en procesos de tableteo y encapsulación (0.1-0.5 %).

Estabilizador de emulsiones (1-5 %).

### AVICEL PH-102 ( 11,12,19 ).

Sinónimos: Celulosa; celulosa microcristalina; avicel pH101 ( -46 ).

Polvo cristalino compuesto de partículas porosas, purificado, la celulosa parcialmente despolimerizada es blanca, inodora, sin sabor. Disponible en diferentes grados de tamaño de partícula con diferentes propiedades, por ejemplo el pH101 y el pH102.

Densidad promedio de todas las celulosas microcristalinas:

densidad aparente: 0.28 g/ml.

densidad compactada: 0.43 g/ml ( 12,19 ).

Puede ser comprimida como tal. Sin embargo la presencia de un fármaco puede necesitar la adición de un lubricante para la formulación. Es un material costoso (11).

**EMDEX ( 4,14,24,26 ).**

Es conveniente o apropiado para tabletas masticables así como tales estándares es un almidón hidrolizado. Esta composición es 90 a 95% dextrosa, 2 a 5% maltosa, y el resto en alto contenido de sacaridos a glucosa. Este tiene una consistencia favorecida en la boca y proporciona un efecto refrescante debido a su temperatura negativa de disolución. Este tiene un pH ácido. Hace tabletas muy duras las cuales endurecen además en almacenaje a 40 y 50 ° C. La luz sin embargo no afecta su color y por sus componentes de este azúcar es un tanto higroscópico.

Las maltodextrinas tienen relativamente alto contenido de humedad y pequeñas áreas de superficie como prueba de una compactación intrínseca, establece que todas las maltodextrinas forman tabletas fuertes más que la lactosa Fast-flow (tablettose) y tienen alto tiempo de desintegración lo cual establece que es sensible a la presión. Las maltodextrinas son compuestos de polímero de glucosa solubles en agua, las cuales son producidas desde la reacción del almidón con ácido y/o enzimas. Las maltodextrinas se definen también como "una solución acuosa concentrada purificada de sacaridos nutritivos de almidón o de producto seco derivado de dicha solución, y teniendo un valor equivalente de dextrosa de aproximadamente 20" (26 ).

**ESTEARATO DE MAGNESIO ( 15,20,27,30,48 ).**

Sinónimos: Estearato metálico. Sal de Magnesio.

Densidad (He): 1.03-1.08 g/ml.

Área superficial: 2.45- 7.93 m<sup>2</sup>/g.

Fluidez: su flujo es muy pobre, polvo cohesivo.

Lubricante o antiadherente, concentración 0.25-2.0%.

El estearato de magnesio se ha estudiado como un lubricante de tabletas. Los lubricantes y los deslizantes están presentes por necesidad en muchas formulaciones de dosificación sólidas farmacéuticas. Esta presencia en la formulación puede producir debilidad en la unión entre partículas hospederas del lubricante (de excipientes) porque la fuerza de la unión es formada entre superficies limpias. El EMG y otros deslizantes actúan como contaminantes para los polvos hospederos; además, pueden provocar disminución en la dureza de la tableta. La acción y efecto de los lubricantes y deslizantes incluidos en formulaciones de tabletas han sido estudiados por varios trabajos.

**LACTOSA SPRAY DRIED ( 4, 19, 21, 29, 30 ).**

Sinónimos: Sacahrun lactis, azúcar de leche.

Fórmula: C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub>.

La Lactosa Spray Dried contiene una proporción de material amorfo.

Propiedades físicas:

densidad a granel: 1.42 g/ml.

densidad compactada: 1.12 g/ml.

La compresibilidad depende del método de cristalización y relación de las formas amorfa/cristalina (19,29 ).

La principal sustancia empleada como un agente densificante o de relleno en tabletas es la Lactosa U.S.P. Es relativamente no costosa, disponible comercialmente como gránulos gruesos (malla 60 a 80) y regular (malla 80 a 100) disponible por un proceso de secado (malla 100 a 120) y una lactosa anhidra. La lactosa es realmente soluble en agua, ésta es enteramente estable y no reacciona con sustancias medicinales, es de rápida solubilidad y rápida liberación del fármaco.

La forma Spray Dried tiene partículas esféricas con fácil flujo, mantiene igual sus propiedades si es granulado húmedo dada que las partículas no han sido fracturadas por alto triturado. Los cristales de lactosa son plásticos y se deforman bajo presión y su compactación en tabletas es factible. La Lactosa S.D. puede ser tableteada sin la necesidad de adicionar aglutinante. La presencia del fármaco y algunas otras sustancias algunas veces interfieren con cohesión, sin embargo, en tales instancias los aglutinantes pueden ser mezclados para regenerar la cohesión. La forma anhidra de lactosa es también de libre fluidez y cohesividad, pero los lubricantes son necesarios como con todas las formulaciones de lactosa. La lactosa no es higroscópica y seca después de la granulación húmeda. Esta tiene un alto punto de fusión (202°C) así que ésta no es ablandada por las fuerzas de fricción de compresión (4,30).

**MANTOL (4, 20, 21, 23, 39 ).**

Sinónimos: mannita, azúcar manna.

fórmula empírica:  $C_6H_{14}O_6$ .

Descripción: Es un alcohol hexanidrido relacionado con la manosa, es un isómero del Sorbitol y se presenta como un polvo cristalino blanco; tiene un factor edulcorante 1:2 en relación al azúcar y tan dulce como la glucosa .

Propiedades físicas:

Densidad a granel. 0.401 g/ml.  
Densidad compactada. 0.58 g/ml. (1250 golpes)  
Densidad (picn. He ). 1.48 g/ml.  
Diámetro partícula: 88 milimicras (20).

Es una azúcar usualmente reservada para situaciones especiales porque ésta es de alto costo. Es disponible como polvo y material granular. Esta no tiene agua ligada y está preparada para adicionarle agua. Este es un aditivo altamente deseable para fármacos sensibles al agua. Puesto que éste es dulce y tiene calor molar de disolución negativo, es ésta particularmente apropiada para tabletas masticables (4,23).

**NU-TAB (20,24).**

Sinónimos: azúcar de compresión directa, azúcar compresible, Di-pac, Sugartab.

Otro producto con características similares es el denominado azúcar instantánea, que es producido por un proceso de aglomeración que la hace que fluya libremente y que tenga propiedad de compresión directa, que disuelva rápido y libre de polvo.

fórmula empírica:  $C_{12}H_{22}O_{11}$  . y contienen no menos de 95% y no más de 98% de azúcar.

El nutab es un compuesto de azúcar procesada de aproximadamente 4% de azúcar invertida y 0.1 a 0.2% de almidón de maíz y estearato de magnesio respectivamente.

Propiedades físicas:

densidad de granel: Nu-tab aproximadamente 1.2 g/ml.  
solubilidad: La porción de azúcar es completamente soluble en agua.  
tamaño de partícula: Nu-tab 50% es retenida en malla 60 y 20% máximo pasa a través de malla 120.



**SORBITOL (4,10,20,25).**

Sinónimos: Sorbitol instantáneo: Polvo ligeramente higroscópico, blanco, inodoro, con flujo libre, sabor dulce.

Fórmula molecular:  $C_6H_{14}O_6$ .

Propiedades físicas: flujo libre excelente para ser usado en compresión directa.

Tamaño de partícula: menores que 212nm (malla 70) menos del 5%  
 menores que 500nm (malla 35) menos del 80%  
 mayores a 850nm (malla 20) menos del 5%.

densidad a granel: 0.38-0.46 g/ml.

densidad compactada 0.45-0.50 g/ml.

fluidez: 7.15-8.5 g/seg. (10)

Es un isómero del Manitol, es un sólido de compresión directa. Desafortunadamente es muy higroscópico cerca de 65% de H.R. y puede ser combinado con Manitol u otro excipiente para reducir éste punto de humedad (4,27,34).

**SUGARTAB (14,20,25).**

Es un producto de sucrosa aglomerada conteniendo desde 7 a 10 % de azúcar invertida. Tiene muy grande tamaño de partícula, y mezclado preciso de los ingredientes que poseen significantes problemas igual bajo condiciones ideales. Sugartab también tiene un alto requerimiento de lubricante como otras sucrosas de compresión directa, requiriendo tanto como dos veces la cantidad de estearato de magnesio o ácido esteárico

La sucrosa algunas veces es adicionada para una fórmula que ofrece suavidad, pero esto primero sirve como un aglutinante desde que tiene propiedades cohesivas cuando se usa en seco y en granulaciones en proceso húmedo. Esta es ampliamente soluble, por lo que puede contribuir a la disolución de la tableta y de las partículas de las cuáles la tableta es compuesta. La Sucrosa es un tanto higroscópica y ésta es razón en una fórmula para que la muestra sea usualmente pequeña. Esta tiende a cambiarse morena en contacto con sustancias ácidas ó básicas.

**TABLETTOSE.**

Es una nueva forma de  $\alpha$ -monohidrato lactosa que ha sido introducida por los 80's aproximadamente al mercado de los U.S. Este producto llamado Tabletose (Fallek Chemical Co., New York), es más compresible que la Lactosa spray-dried pero es menos compresible que Lactosa Fast Flow. El tabletose está hecho casi totalmente de agregados cristalinos de  $\alpha$ -monohidrato lactosa, pero parece tener una estructura cristalina limitada (20,28,29).

**VAMPRES**

Mezcla de productos naturales, de origen vegetal y mineral. Se compone esencialmente de polisacáridos o base de amilosa y amilopectina y de sales de ácido salicílico. No contiene glucosa.

Especificaciones: cristales de color blanco grisáceo, sin olor y sin sabor.

densidad aparente: 0.620 g/ml (27).

**9. - APÉNDICE "B"**  
**DIFRACTOGRAMAS DE RX**



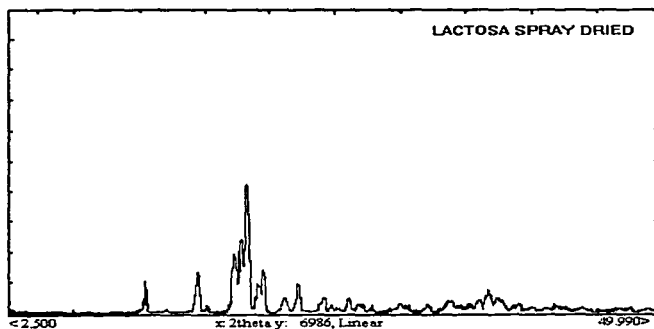
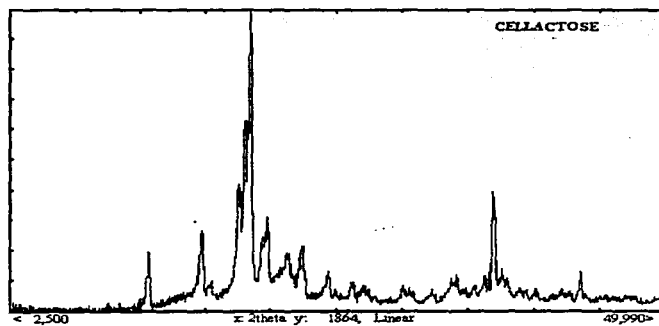


FIGURA 2B

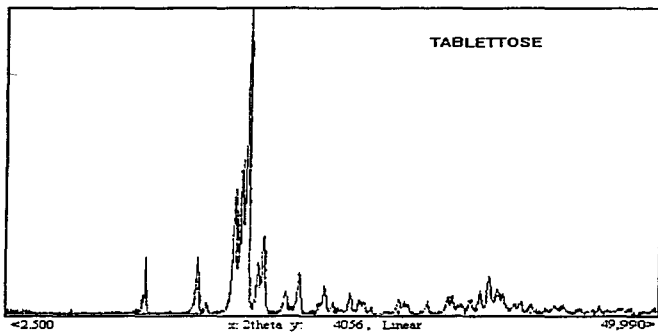
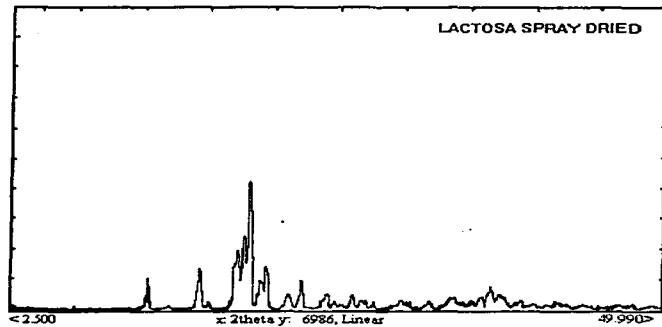


FIGURA 3B

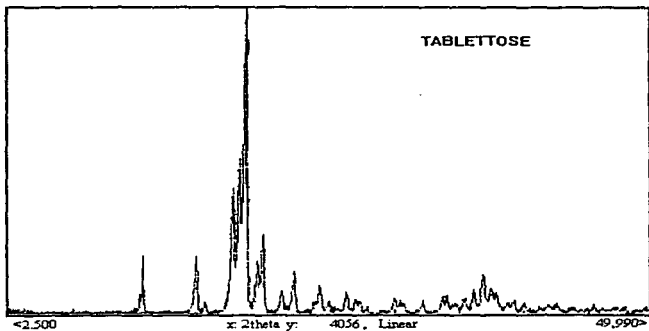
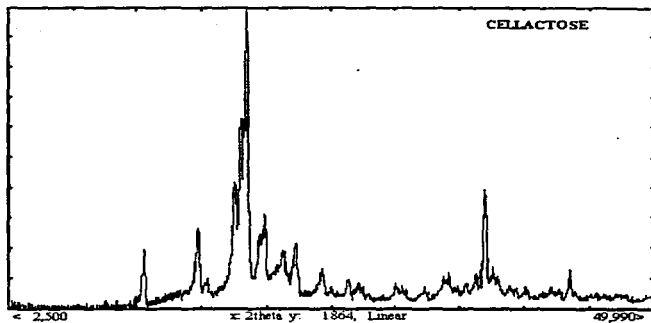


FIGURA 4B

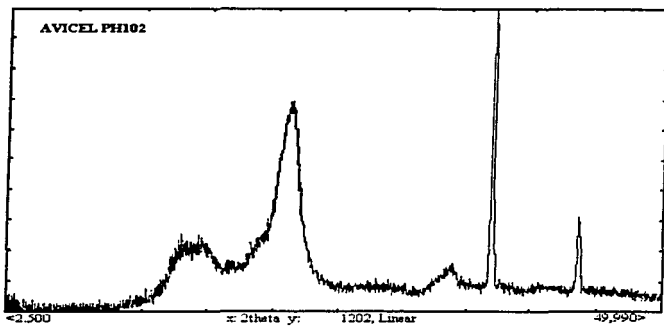
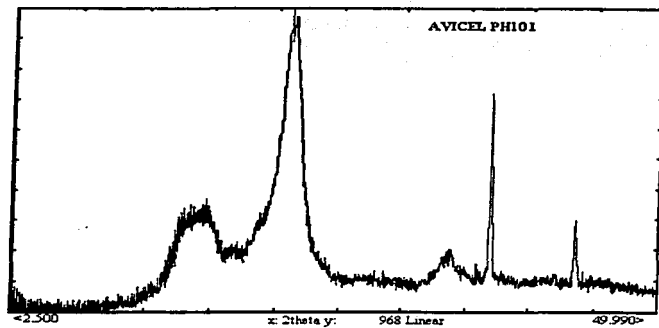


FIGURA 5B

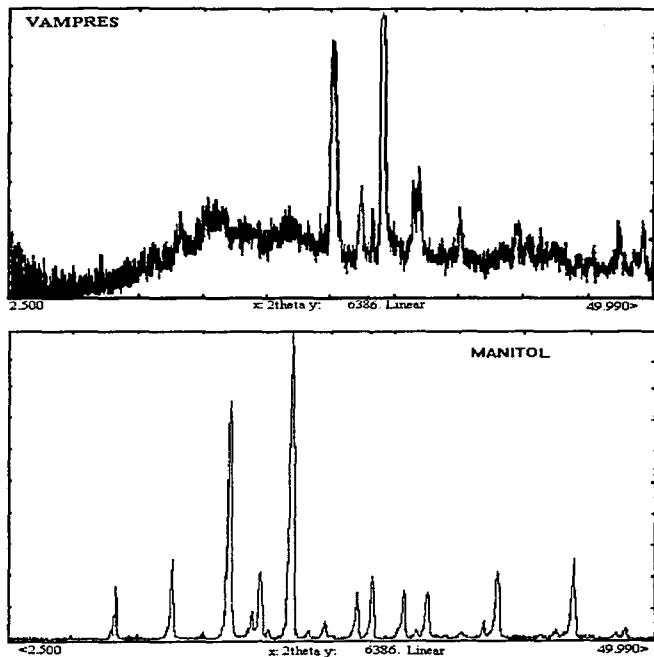


FIGURA 6B



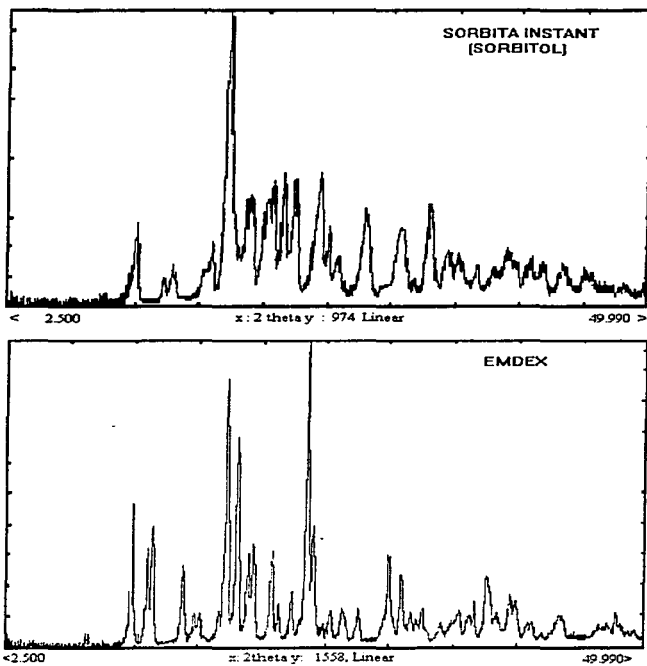


FIGURA 7B

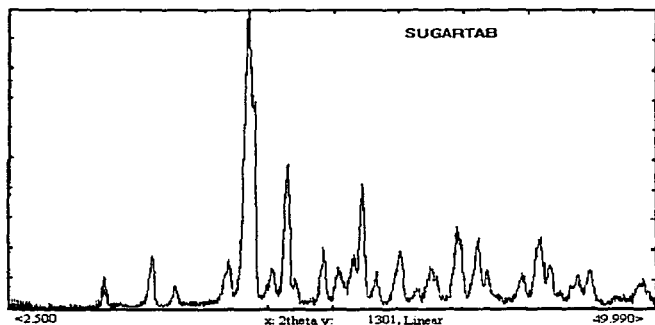
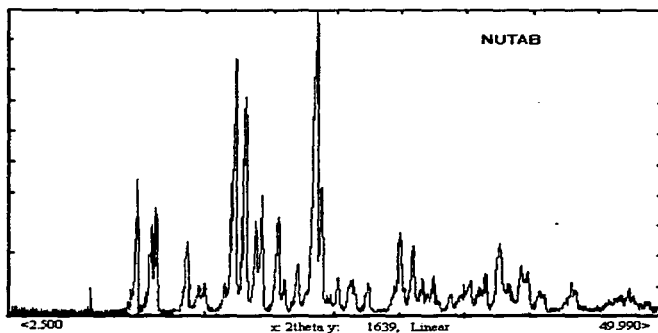


FIGURA 8B

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

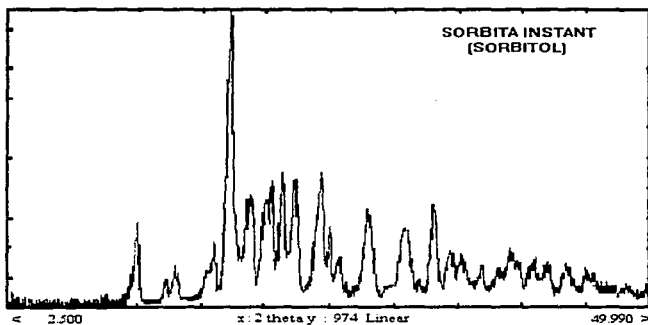
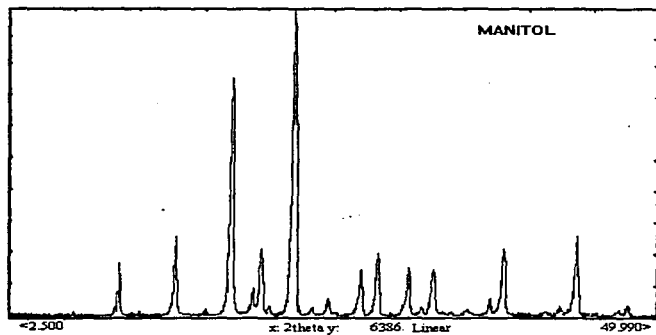


FIGURA 9B

**10.- APÉNDICE "C"**  
**ESPECTROS DE IR**

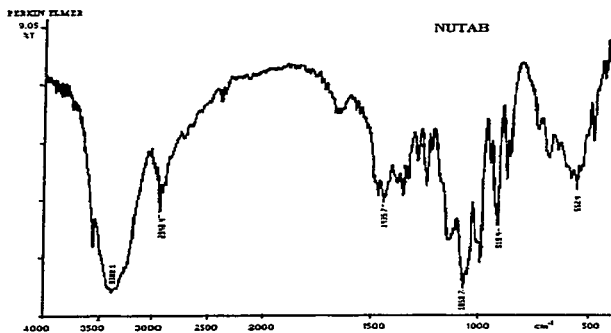
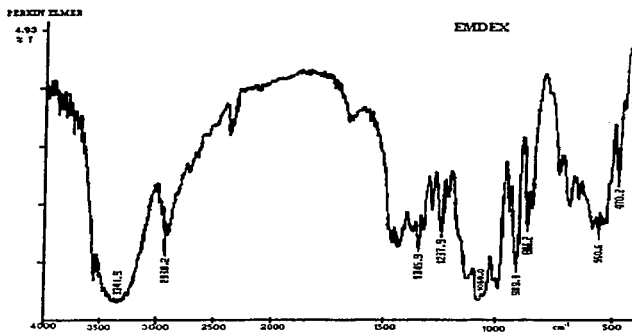


FIGURA 1C

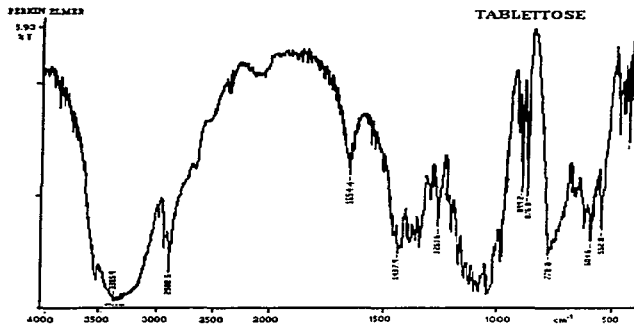
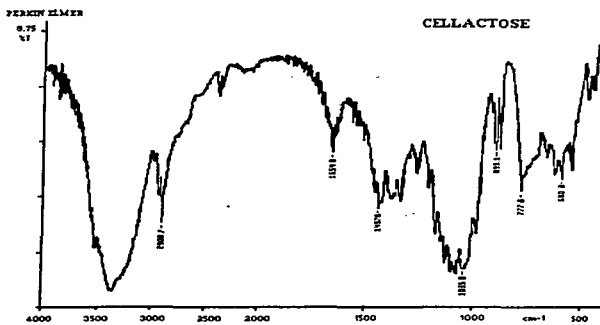


FIGURA 2C

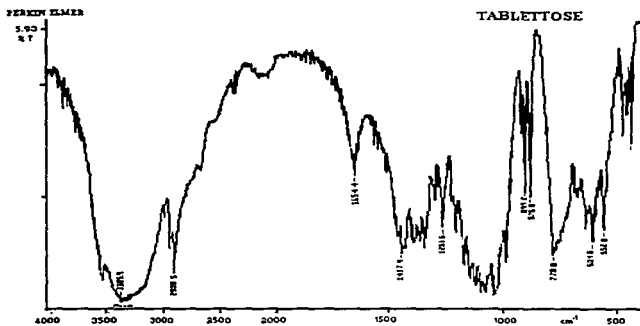
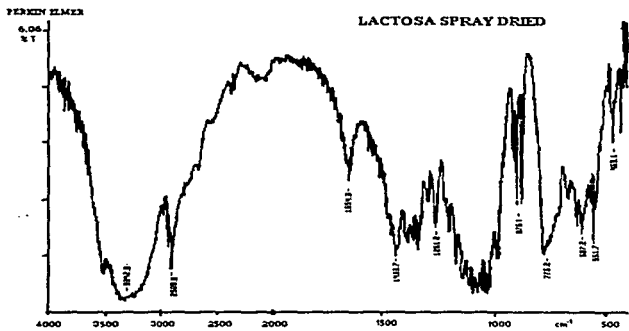


FIGURA 3C

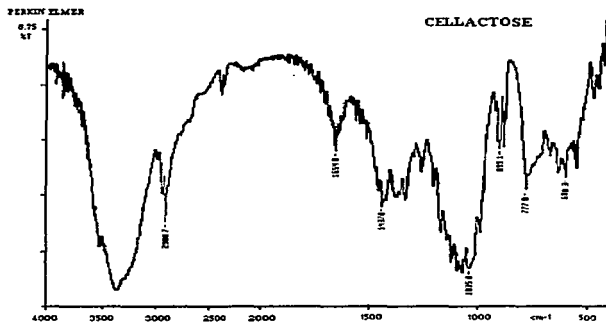
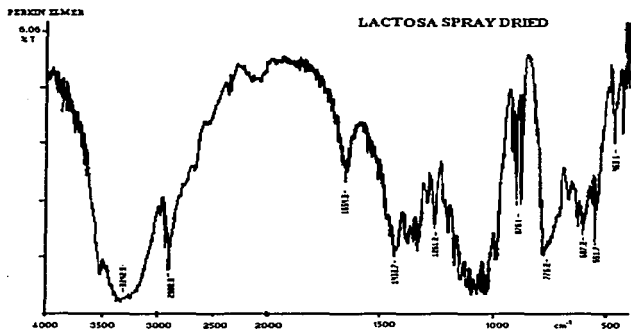


FIGURA 4C



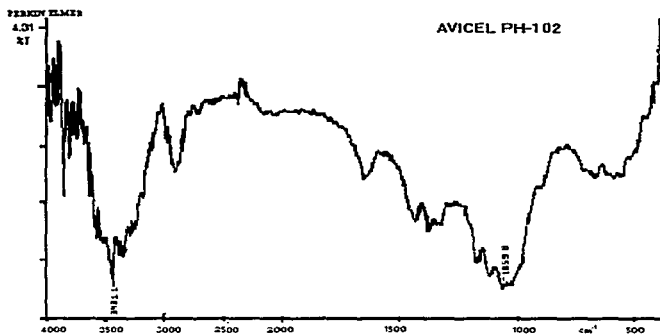
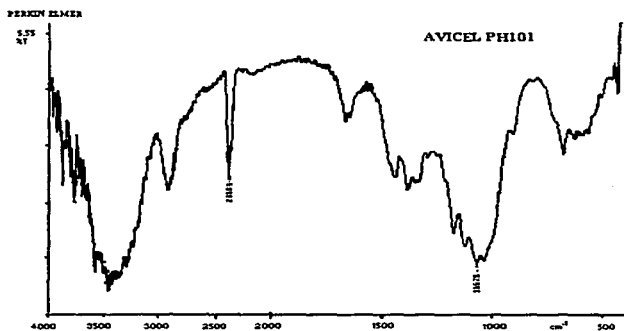


FIGURA 5C

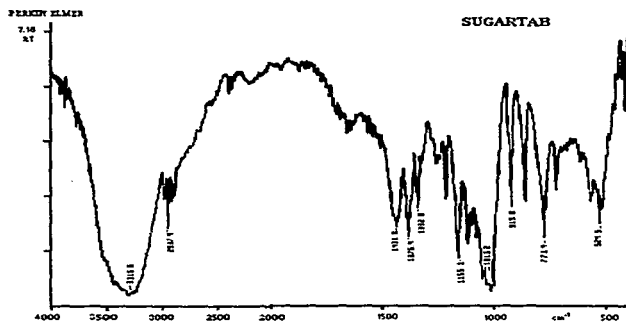
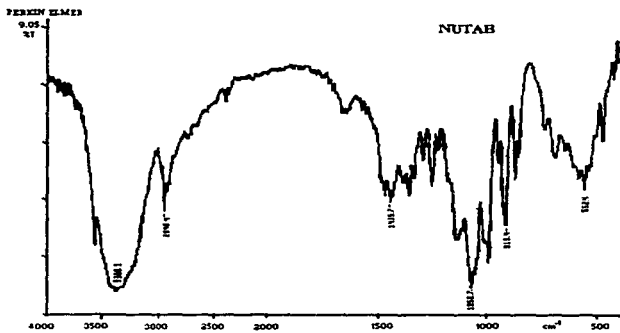


FIGURA 6C

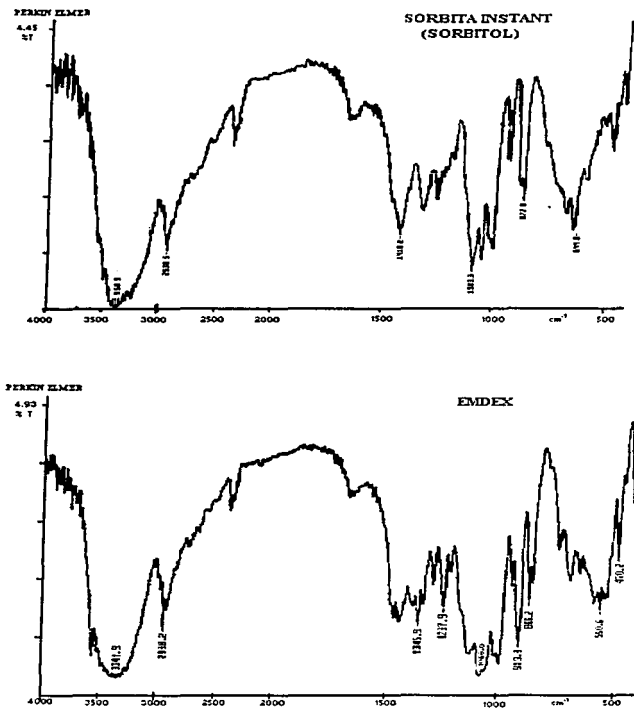


FIGURA 7C

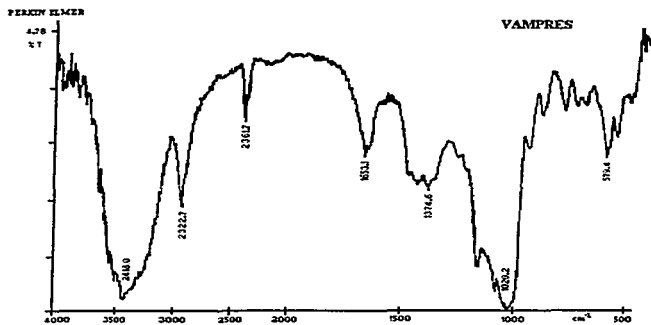
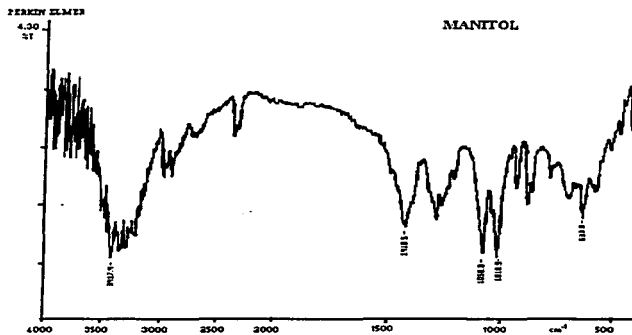


FIGURA 8C

**11.- APÉNDICE "D"**  
**DISTRIBUCIONES DE**  
**TAMAÑO DE PARTÍCULA**

AVICEL PH101	
No DE MALLA	%P Retenido
40	1.01
60	6.1
80	3.57
100	1.44
200	3.1
325	2.43
FONDO	83.35

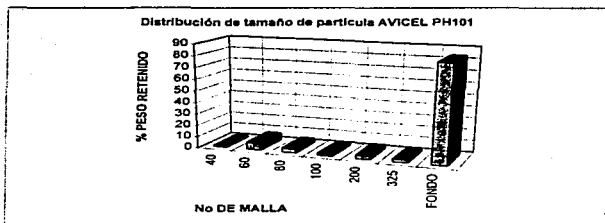


FIG. D1

AVICEL PH102	
No DE MALLA	%P Retenido
40	0.3
60	1.71
80	15.11
100	17.86
200	34.46
325	11.76
FONDO	18.81

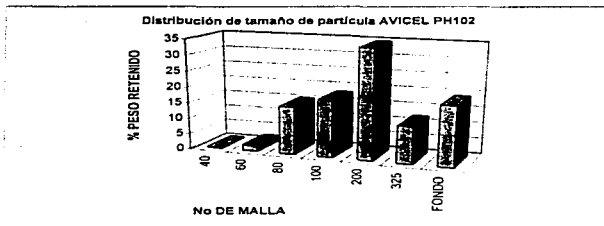


FIG. D2

CELLACTOSE	
No DE MALLA	%P Retenido
40	0.15
60	11.57
80	38.53
100	13.75
200	24.43
325	4.87
FONDO	6.71

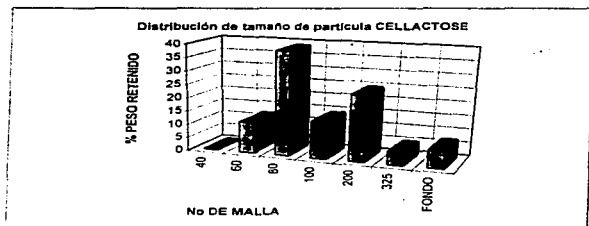


FIG. D3

EMDEX	
No DE MALLA	%P Retenido
40	58.44
60	27.4
80	10.2
100	2.61
200	1.24
325	0.01
FONDO	0.09

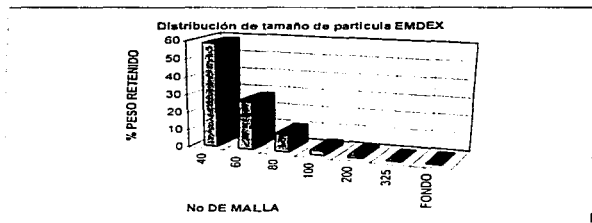


FIG. D4

MANITOL	
No DE MALLA	%P Retenido
40	0.84
60	1.09
80	2.67
100	3.73
200	27.42
325	21.82
FONDO	42.43

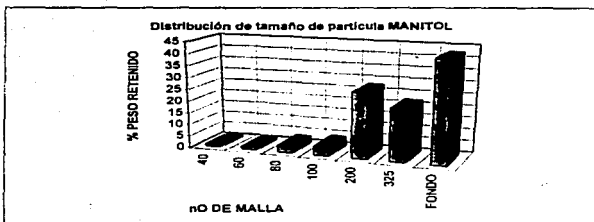


FIG. D5

NUTAB	
No DE MALLA	%P Retenido
40	33.92
60	41.91
80	18.55
100	3.86
200	1.44
325	0.13
FONDO	0.2

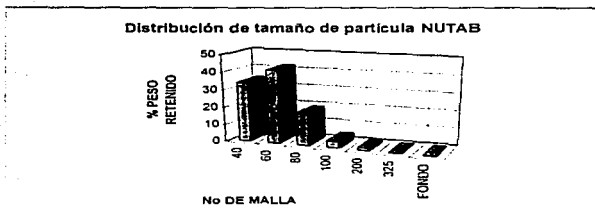


FIG. D6



LACTOSA S. D.		
No DE MALLA	%P Retenido	
40	0.19	
60	0.43	
80	8.68	
100	14.71	
200	56.89	
325	12.82	
FONDO	6.28	

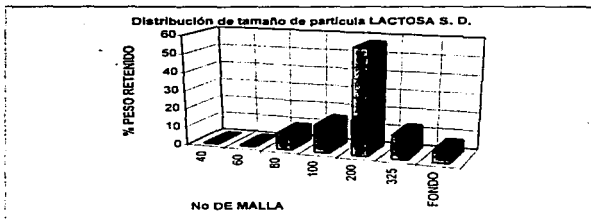


FIG. D7

SORBITA INSTANT		
No DE MALLA	%P Retenido	
40	63.05	
60	33.38	
80	2.93	
100	0.29	
200	0.26	
325	0.01	
FONDO	0.08	

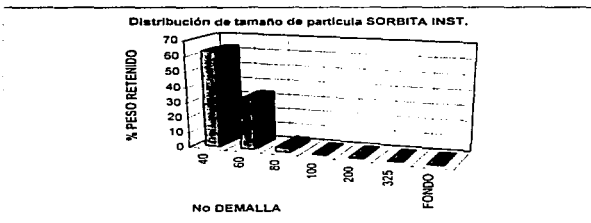


FIG. D8

SUGARTAB	
No DE MALLA	%P Retenido
40	25.88
60	39.77
80	21
100	6
200	6.28
325	0.05
FONDO	0.12

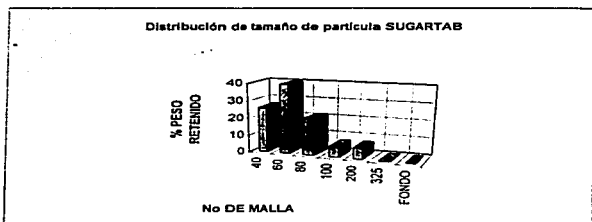


FIG. D9

TABLETTOSE	
No DE MALLA	%P Retenido
40	9.48
60	19.5
80	17.62
100	10.66
200	26.1
325	8.44
FONDO	8.2

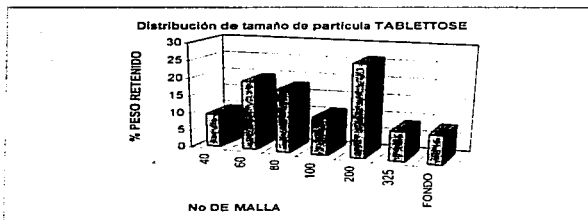


FIG. D10

VAMPRES	
No DE MALLA	%P Retenido
40	1.01
60	6.1
80	3.57
100	1.44
200	3.1
325	2.43
FONDO	83.35

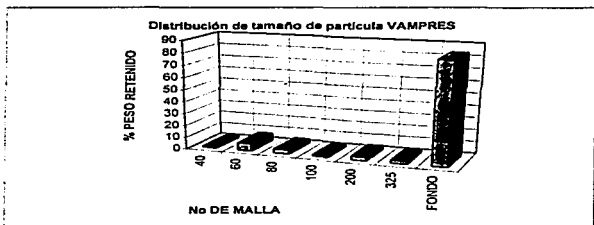
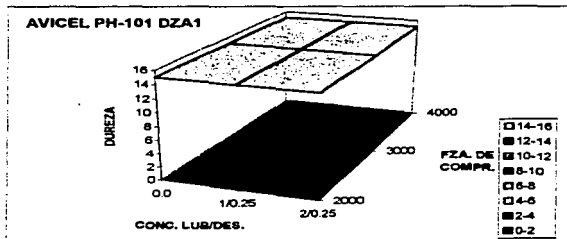


FIG. D11

**12. - APÉNDICE "E"**  
**GRÁFICOS DE**  
**SUPERFICIE RESPUESTA**

	AVICEL PH-101		DUREZA 1	
	0.0	1/0.25	1/0.25	2/0.25
2000	15		15	15
3000	15		15	15
4000	15		15	15



	AVICEL PH-101		DUREZA 2	
	0.0	1/0.5	1/0.5	2/0.5
2000	15		15	13.7
3000	15		15	15
4000	15		15	15

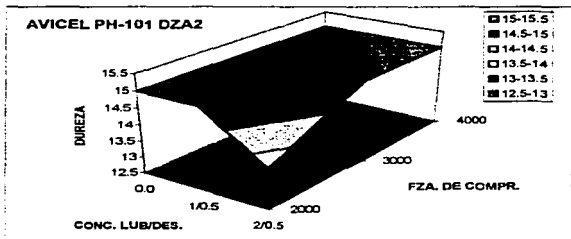
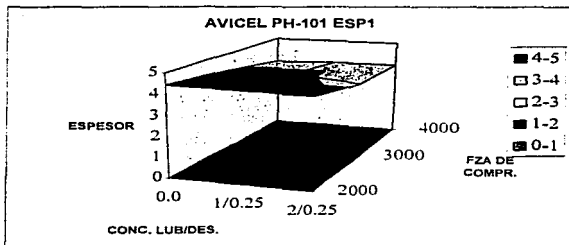


FIGURA 1E

	AVICEL PH-101		ESPESOR 1	
	0.0	1/0.25	2/0.25	
2000	4.45	4.41	4.36	
3000	4.1	4.1	3.8	
4000	3.66	3.75	3.76	



	AVICEL PH-101		ESPESOR 2	
	0.0	1/0.5	2/0.5	
2000	4.45	4.36	4.35	
3000	4.1	3.93	3.95	
4000	3.66	3.7	3.86	

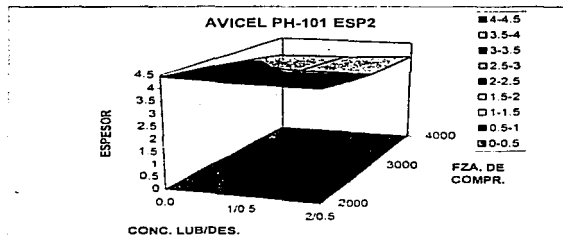
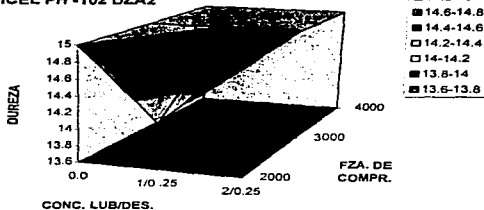


FIGURA 2E

	AVICEL PH-102		DUREZA 1	
	0.0	1/0.25	14.15	15
2000	15			15
3000	15		15	15
4000	15		15	15

AVICEL PH-102 DZA2



	AVICEL PH-102		DUREZA 2	
	0.0	1/0.5	15	13.7
2000	15		15	13.7
3000	15		15	15
4000	15		15	15

AVICEL PH-102 DZA2

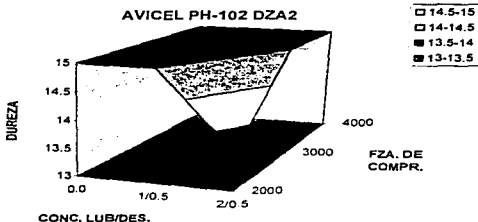
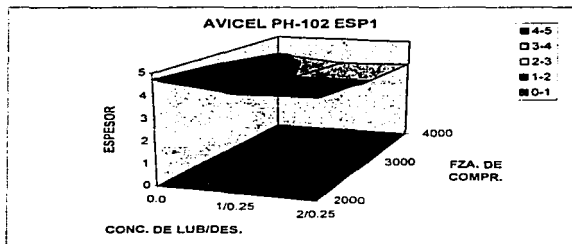


FIGURA 3E

	AVICEL PH-102		ESPESOR 1	
	0.0	1/0.25	2/0.25	
2000	4.73	4.33	4.4	
3000	4.5	4	4	
4000	4.06	3.7	3.8	



	AVICEL PH-102		ESPESOR 2	
	0.0	1/0.5	2/0.5	
2000	4.73	4.36	4.33	
3000	4.5	4	4	
4000	4.06	3.8	3.93	

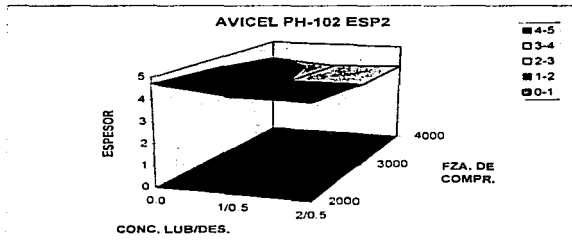
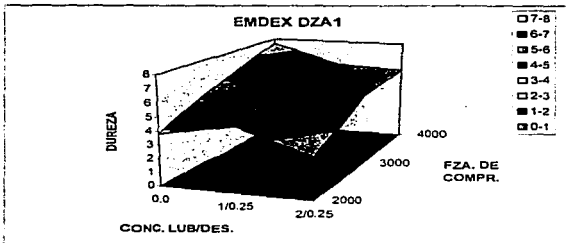


FIGURA 4E



	EMDEX		DUREZA 1
	0.0	1/0.25	2/0.25
2000	3.83	4.8	3.06
3000	6	5.51	5.38
4000	7.6	6	5.76



	EMDEX		DUREZA 2
	0.0	1/0.5	2/0.5
2000	3.83	3.76	4.5
3000	6	4.68	6.53
4000	7.6	6.2	7.03

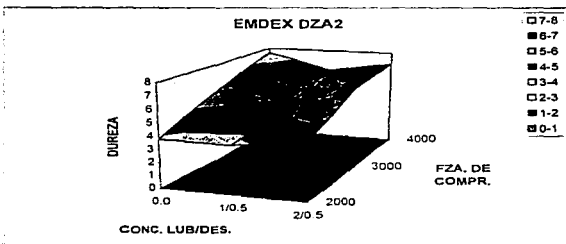
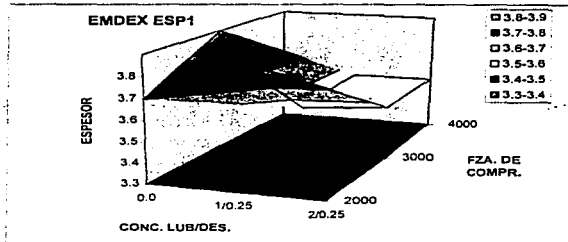


FIGURA SE

	EMDEX		ESPESOR 1	
	0.0	1/0.25	2/0.25	
2000	3.7		3.9	3.8
3000	3.9		3.53	3.56
4000	3.5		3.56	3.56



	EMDEX		ESPESOR 2	
	0.0	1/0.5	2/0.5	
2000	3.7		3.73	3.73
3000	3.9		3.53	3.53
4000	3.5		3.46	3.53

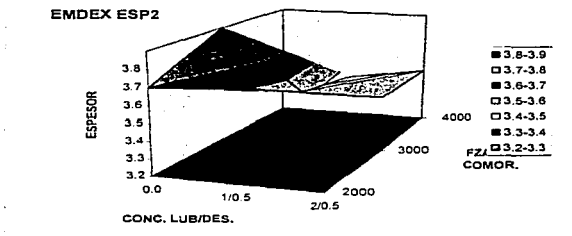
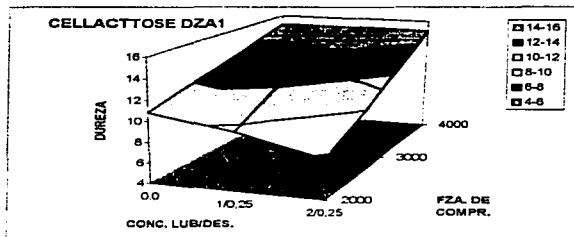


FIGURA 6E

	CELLACTOSE		DUREZA 1	
	0,0	1/0,25	2/0,25	
2000	10.83	9.65	7.75	
3000	12.8	13.43	11.1	
4000	15	15	14.93	



	CELLACTOSE		DUREZA 2	
	0,0	1/0,5	2/0,5	
2000	10.83	10.18	8.53	
3000	12.8	13.4	13.23	
4000	15	15	14.37	

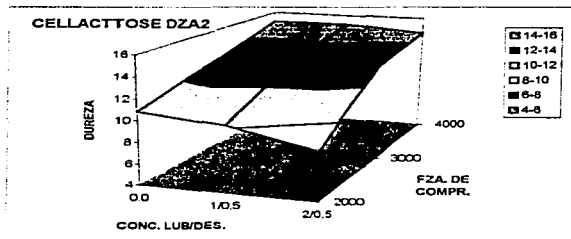
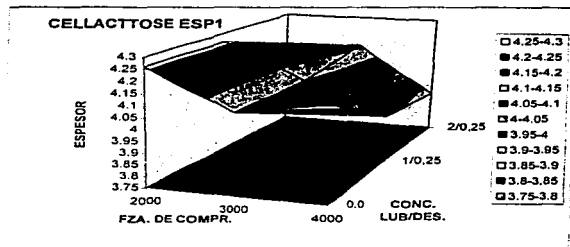


FIGURA 7E

	CELLACTOSE		ESPESOR 1	
	0.0	1/0.25	2/0.25	
2000	4.26	4.26	4.13	
3000	4.1	4.1	4.16	
4000	4.16	3.96	3.93	



	CELLACTOSE		ESPESOR 2	
	0.0	1/0.5	2/0.5	
2000	4.26	4.2	4.26	
3000	4.1	4.13	4.13	
4000	4.16	3.93	4	

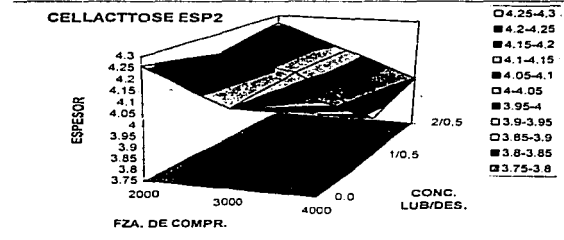
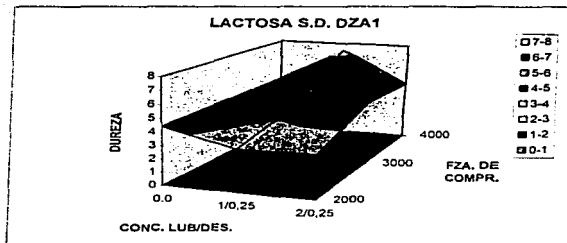


FIGURA 8E

	LACTOSA S. D.		DUREZA 1	
	0,0	1/0,25	2/0,25	
2000	4.44		3.2	3.27
3000	4.52		4.46	4.91
4000	1.9		7.4	4.7



	LACTOSA S. D.		DUREZA 2	
	0,0	1/0,5	2/0,5	
2000	4.44		4.28	4.18
3000	4.52		4.2	4.06
4000	1.9		3.93	4.03

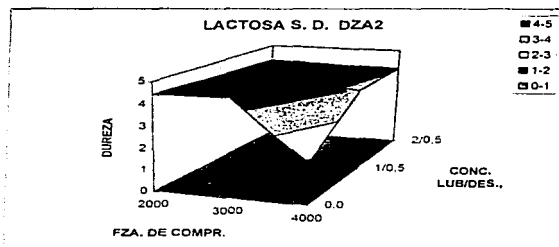
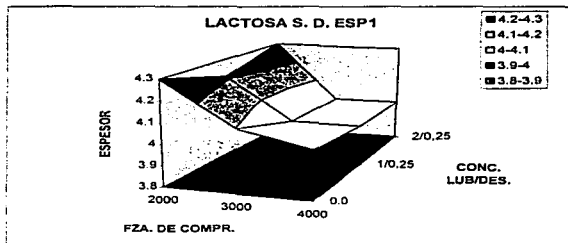


FIGURA 9E

	LACTOSA S. D.		ESPESOR 1
	0.0	1/0,25	2/0,25
2000	4.3	4.21	4.3
3000	4.1	4	4
4000	4.03	4	4



	LACTOSA S. D.		ESPESOR 2
	0.0	1/0,5	2/0,5
2000	4.3	4.28	4.18
3000	4.1	4.2	4.06
4000	4.03	3.93	4.03

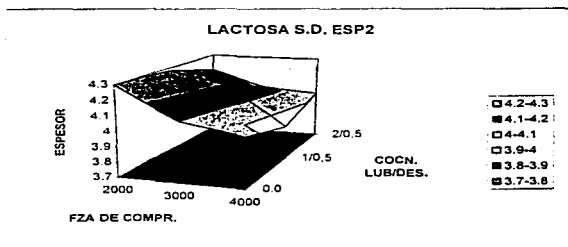
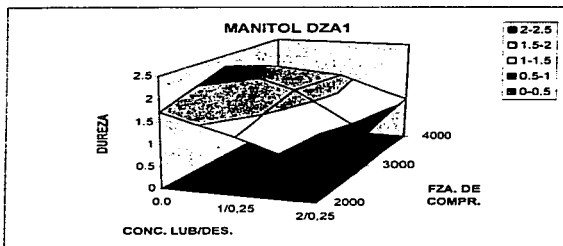


FIGURA 10E

	MANITOL		DUREZA 1
	0.0	1/0,25	2/0,25
2000	1.72	1.3	0.75
3000	2.23	1.75	0.8
4000	1.75	1.6	1.05



	MANITOL		DUREZA 21
	0.0	1/0,5	2/0,5
2000	1.72	0.75	1.2
3000	2.23	1.51	1.07
4000	1.75	1.43	1

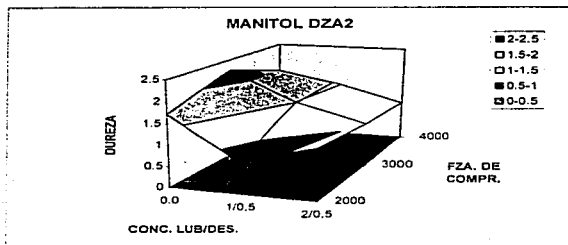
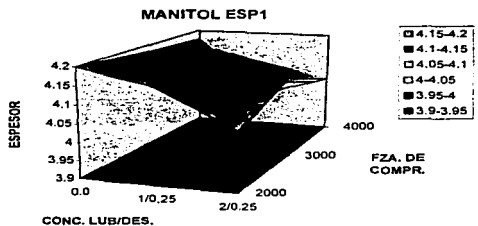


FIGURA 11E

	MANITOL	ESPESOR 1	
	0.0	1/0.25	2/0.25
2000	4.2	4.16	4.06
3000	4.18	4.2	4.13
4000	4.17	4	4.06



	MANITOL	ESPESOR 2	
	0.0	1/0.5	2/0.5
2000	4.2	4.2	4.23
3000	4.18	4.3	4.18
4000	4.17	4.1	4.05

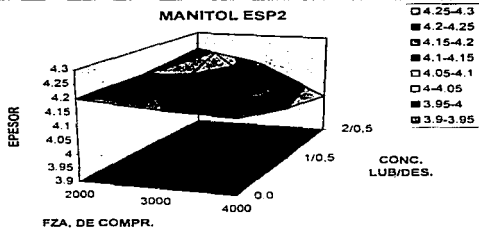
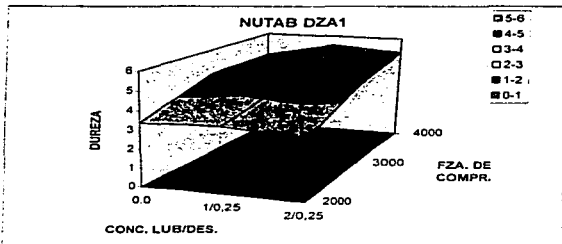


FIGURA 12E



	NUTAB		DUREZA 1	
	0.0	1/0.25	2/0.25	
2000	3.38	3.5	3.21	
3000	4.63	4.3	4.41	
4000	4.63	5.43	5.15	



	NUTAB		DUREZA 2	
	0.0	1/0,5	2/0,5	
2000	3.38	2	3.21	
3000	4.63	4.45	4.1	
4000	4.63	4.26	5.78	

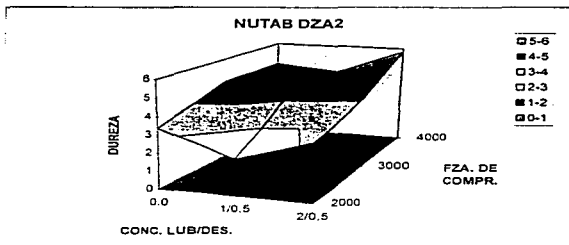
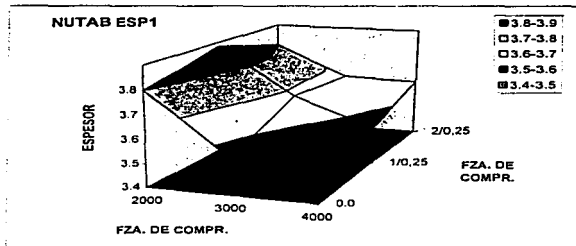


FIGURA 13E

	NUTAB		ESPESOR 1	
	0.0		1/0,25	2/0,25
2000	3.8		3.88	3.8
3000	3.56		3.68	3.66
4000	3.66		3.56	3.65



	NUTAB		ESPESOR 2	
	0.0		1/0,5	2/0,5
2000	3.8		3.78	3.7
3000	3.56		3.73	3.73
4000	3.66		3.55	3.51

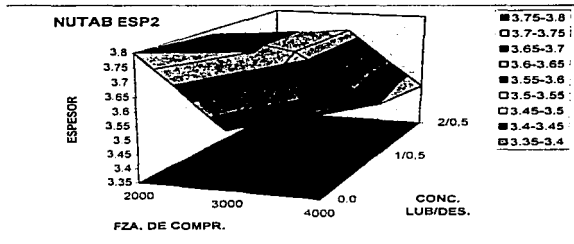
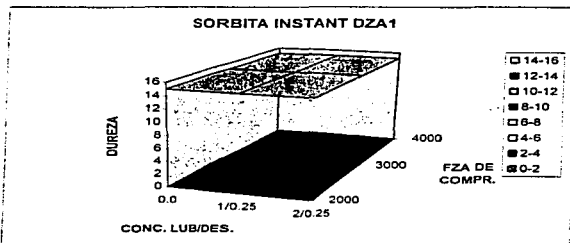


FIGURA 14E

	SORBITA INSTANT		DUREZA 1	
	0.0	1/0.25	2/0.25	
2000	15	15	15	15
3000	15	15	15	15
4000	15	15	15	15



	SORBITA INSTANT		DUREZA 1	
	0.0	1/0.5	2/0.5	
2000	15	15	15	15
3000	15	15	15	15
4000	15	15	15	15

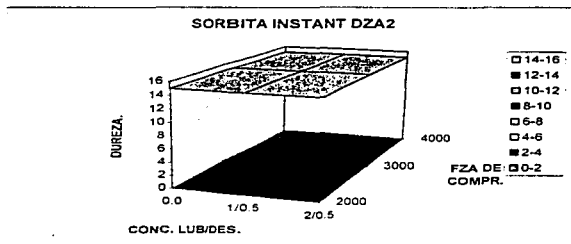
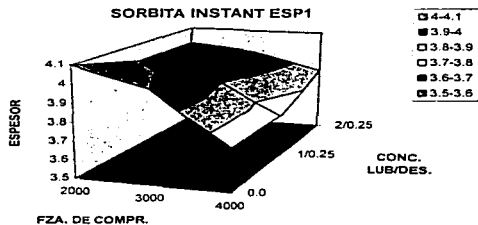


FIGURA 15E

	SORBITA INSTANT		ESPESOR 1	
	0.0	1/0.25	2/0.25	
2000	4.1	4		4
3000	4	3.93		3.96
4000	3.73	3.73		3.86



	SORBITA INSTANT		ESPESOR 2	
	0.0	1/0.5	2/0.5	
2000	4.1	4	4.16	
3000	4	3.95	3.9	
4000	3.73	3.8	3.76	

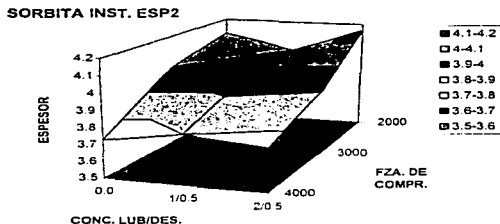
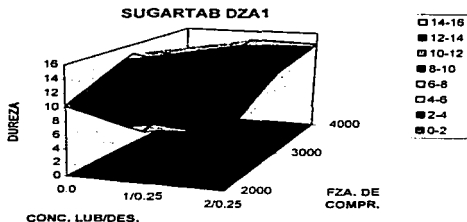


FIGURA 16E

	SUGARTAB		DUREZA 1	
	0.0	1/0.25	2/0.25	
2000	10.2	7.46	8.16	
3000	14.58	12.01	12.75	
4000	10.85	14.48	14.2	



	SUGARTAB		DUREZA 2	
	0.0	1/0.5	2/0.5	
2000	10.2	10.18	7.88	
3000	14.58	11.27	11.81	
4000	10.85	15	12	

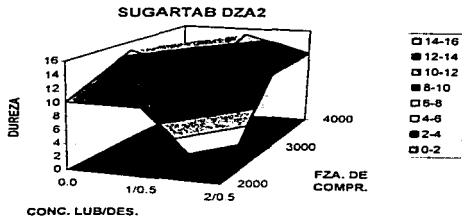
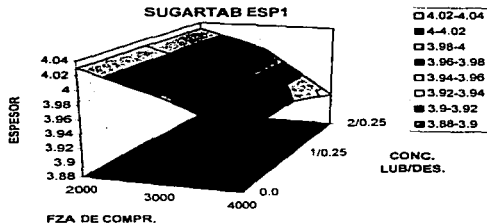


FIGURA 17E

	SUGARTAB		ESPESOR 1	
	0.0	1/0.25	2/0.25	
2000	4.03	4.03	4.03	4.03
3000	4	4	4	4
4000	3.96	3.96	3.96	3.93



	SUGARTAB		ESPESOR 2	
	0.0	1/0.5	2/0.5	
2000	4.03	4	4	4
3000	4	4	4	4
4000	3.96	3.86	3.96	3.96

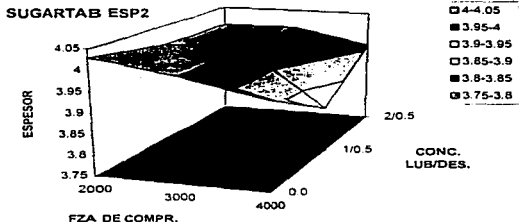
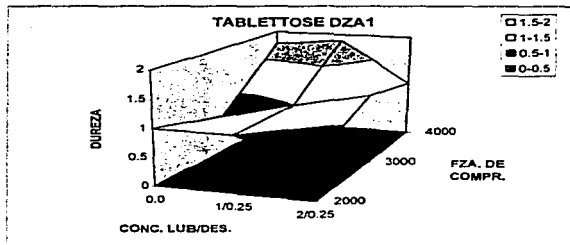


FIGURA 18E

	TABLETTOSE		DUREZA 1	
	0.0	1/0.25	2/0.25	
2000	1.01	1	0.75	
3000	0.7	1	1.27	
4000	1.75	1.87	1.05	



	TABLETTOSE		DUREZA 2	
	0.0	1/0.5	2/0.5	
2000	1.01	1	0.75	
3000	0.7	1.25	1	
4000	1.75	1.05	1.51	

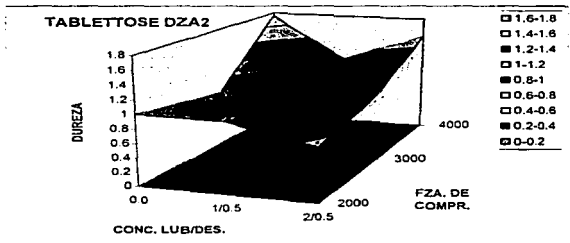
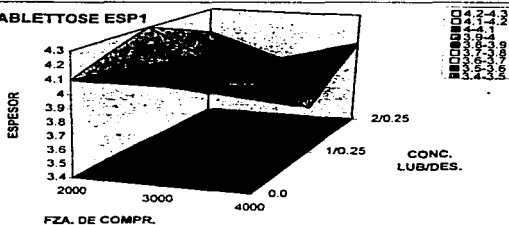


FIGURA 19E

	TABLETTOSE		ESPESOR 1	
	0.0	1/0.25	2/0.25	
2000	4.1	4.3	4.1	
3000	4.1	4	3.9	
4000	4.17	3.75	4.06	

TABLETTOSE ESP 1



	TABLETTOSE		ESPESOR 2	
	0.0	1/0.5	2/0.5	
2000	1.01	4.05	4.1	
3000	4.1	3.9	3.9	
4000	4.17	3.93	4.07	

TABLETTOSE ESP 2

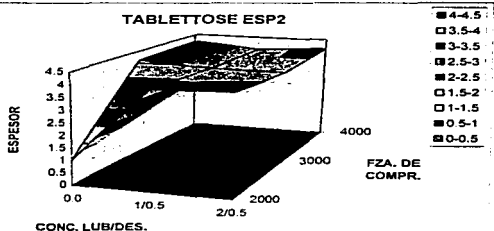
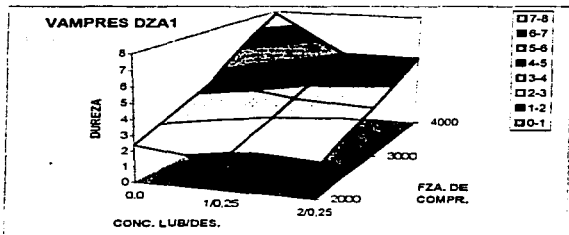


FIGURA 20E



	VAMPRES		DUREZA I
	0.0	1/0.25	2/0.25
2000	2.37	1.75	1.87
3000	4.4	3.6	3.33
4000	7.86	5.01	4.95



	VAMPRES		DUREZA 2
	0.0	1/0.5	2/0.5
2000	2.37	2.05	1.85
3000	4.4	4.08	3.31
4000	7.86	7.2	5.18

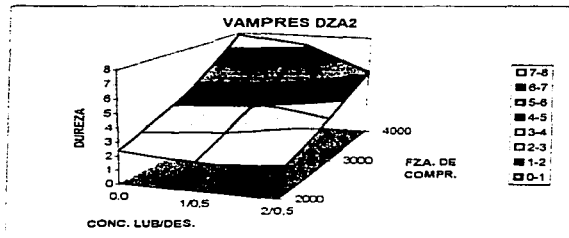
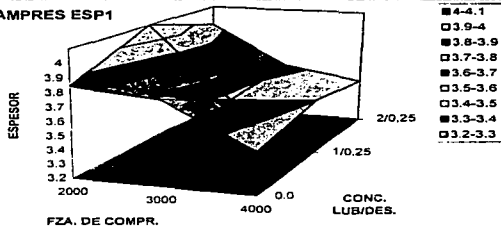


FIGURA 21E

	VAMPRES		ESPESOR 1
	0.0	1.0,25	2/0,25
2000	3.85	4.1	3.95
3000	3.8	3.56	3.63
4000	3.5	3.6	3.53

VAMPRES ESP1



	VAMPRES		ESPESOR 2
	0.0	1.0,5	2/0,5
2000	3.85	4.1	3.85
3000	3.8	3.53	3.73
4000	3.5	3.46	3.36

VAMPRES ESP2

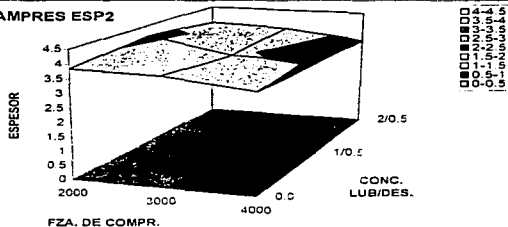


FIGURA 22E

## **13 . - REFERENCIAS**

## 12.-REFERENCIAS

1. - B.B. Sheth, F.J. Bandelein and R.F. , " **Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Vol. I** ", eds. Lieberman and L. Lachman., Marcel Dekker. Inc. New York 1981. Pág. 109-115 y 147-164.
2. - J.L Gómez-Amoza, et al. / *Drug Dev. and Ind. Pharm.* , 17 (9), 1241- 1254 (1991).
3. - O.K. Udeala, et al. / *Drug Dev. and Ind. Pharm.* , 12(11-13), 1587-1612 (1986).
4. - H. C. Ansel, y N. G. Popovich. " **Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems** ", 5a edition, Lea and Febinger. Pág. 159-184.
5. - J. N. Staniford, *Drug and Dev. and Ind. Pharm.* , 19(17 & 18), 2273-2308 (1993).
6. - Sterotex, " **Chemical Specialities** ", Capital City Products Company, Pág 1-3.
7. - W. P. Ritgway, " **Tablet Machine** ", **Instrumentation in Pharmaceutics Principles and Practice** ", Ellis Horwood, Series in Pharmaceutical Technology, Halsted Press. Pág. 371-381.
8. - M. Sheikh-Salem, *Drug and Dev. and Ind. Pharm.* , 14(7), 895-903 (1988) .
9. - E. Doelker. *Drug Dev. and Ind. Pharm.* , 19(17&18), 2399-2471 (1993).
- 10.- B.B. Sheth, F.J. Bandelein and R.F. , " **Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Vol. II** ", eds. Lieberman and L. Lachman. Marcel Dekker. Inc. New York 1981. Pág. 29,153-155, 210-250, 247-248.
- 11.- J. T.Carstensen. " **Theory of Pharmaceutical Systems. Vol. II. Heterogeneous Systems** ", eds. Academic Pres. 1973. Pág. 180-185, 221.
- 12.- L. Svarovsky. " **Powder Testing Guide: Methods of Measuring the Physical Properties of Bulk Powders** ". Published on Behalf of the British Materials Hand-Line Board by Elsevier Applied Science. Pág. 92-93.
- 13.- P. P. Sanghvi, et al. / *Pharmaceutical Research*. Vol. 10(11), 1597-1603 (1993).
- 14.- L. L. Lachman., " **Theory and Practice of Industria Pharmaceutic** ", 2a edition, Lea & Febinger, Philadelphia 1976. Pág 325-328.
- 15.- J.G. Van Der Watt, *Int. J. of Pharmaceutics.* . Vol. 36, 51-54 (1987).
- 16.- E. Fukuota, *Chem. Pharm. Bull.* Vol. 40(10) 2805-2809 (1992).
- 17.- K. Linoya; et al. / " **Powder Technology Handbook** ". eds. Marcel Dekker, 1990. Pág. 127-128.
- 18.- Håkan Nyqvist, et al. / *Drug Dev. and Ind. Pharm.*, Vol. 12 (7), 953-968 (1986).
- 19.- Secretaría de Salud. " **Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos** ". Comisión Permanente de la Farmacopea de los Edos. Unidos. Mexs. Sexta Edición 1994. Pág. 113-118.
- 20.- " **Handbook of of Pharmaceutical Excipients** ". American Pharmaceutical Association, Washington. D.C.U.S.A.. Pág. 53-55, 153-162, 177-180, 284-287, 309-311.
- 21.- N. Pipel, et al. / *Int. J. of Pharmaceutics.* . Vol. 70, 241-249 (1991).
- 22.- M.H. Elshaboury. *Int. J. of Pharmaceutics.* . Vol. 63, 95-100 (1990).
- 23.- J. Pirttimäki, et al. / *Drug Dev. and Ind. Pharm.*, Vol. 19 (19), 2561-2577 (1993).
- 24.- Clive O. Ondari, et al. / *Drug Dev. and Ind. Pharm.* Vol. 14 (11), 1517-1527 (1988).
- 25.- P. C. Schmidt, *Pharmaceutical Technology*, November. 65-74 (1983).
- 26.- M. J. Mollan Jr., et al / *Drug Dev. and Ind. Pharm.*, Vol. 19(17 & 18) 2335-2358 (1993).

- 27.- Jiménez F. J. César y Juárez G. C. Octavio. "Desarrollo de mezclas para Compresión Directa a través del Diseño Tamiz y Simplex Cuadrático". Tesis de Licenciatura para Q.F.B., Cuautitlán Izc. U.N.A.M. (1993). Pág.
28. P.M. Thwaites, et al. / Drug Dev. and Ind. Pharm. Vol. 18(18), 2001-2010 (1992).
- 29.- R.F., Shangraw, et al. / Pharmaceutical Technology, Septiembre, 68-78 (1981).
- 30.- K. S. Kumar, et al. / Int. J. of Pharmaceutics. Vol. 115, 35-43 (1995).
- 31.- O. Hoover, et al. / "Remington's Pharmaceutical Sciences". 15ava edición 1975. Pág. 1047.
- 32.- A.M. Salgekar et al. / J. Pharm. Sci. 53, 299 (1974). - O.K. Udeala, et al. / Drug Dev. and Ind. Pharm., 12(11-13), 1587-1612 (1986).
- 33.- M. Landín; et al. / Drug Dev. and Ind. Pharm. Vol. 19(10), 1211-1220 (1993).
- 34.- P. Paronen / Drug Dev. and Ind. Pharm., Vol. 12(11-13), 1990-1912 (1986).
- 35.- A.S. Wingrove. "Química Orgánica", edit. Harla, México 1984. Pág. 563-571.
- 36.- J.T. Carstensen. "Solid Pharmaceutics; Mechanical Properties and Rate Phenomena". Academic Press, New York, 1980. Pág. 91-93.
- 37.- J.T. Carstensen, et al. / J. Pharm. Sci., Vol. 55, 561 (1966). - O.K. Udeala, et al. / Drug Dev. and Ind. Pharm., 12(11-13), 1587-1612 (1986).
- 38.- R.L. Carr. Chem. Eng. Vol. 72, 69 (1965). - O.K. Udeala, et al. / Drug Dev. and Ind. Pharm., 12(11-13), 1587-1612 (1986).
- 39.- F. L. Coenrad. Drug Dev. and Ind. Pharm. Vol. 19(17&18), 2359-2398 (1993).
- 40.- C.E. Bos, et al. / Drug Dev. and Ind. Pharm., Vol. 18(1), 93-106 (1992).
- 41.- J.S. Carr. Rubinstein ME. Pharmaceutical Technology. Vol. 15(4), 150-158 (1991).
- 42.- NOM-073-SSA-1-1993.
- 43.- NOM-060-SSA-1-1993.
- 44.- T.G. Mingot. "Pequeño Larousse De Ciencias y Técnicas", 1967. Pág. 271-273
- 45.- D. A. Skoog. "Análisis Instrumental"; Cuarta Edición 1994, Mc Graw Hill. Pág. 140-145.
- 46.- Timo Pesonen et al. / Drug Dev. and Ind. Pharm., Vol. 12(11,13), 2091-2111 (1986).
- 47.- Ruiz et al / Int. J. of Pharmaceutics, 103 (1994)
- 48.- R.O. Williams, et al. / J of Pharm. Scs. Vol.78 (12) December, 1025 (1986).
- 49.- H.G. Kristensen, et al. / " Encyclopedia of Pharm. Tech." Tomo 7. Pág. 121-160.
- 50.- A. N. Martin, et al. / "Physical Pharmacy", Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Sciences. Second edition. Lea & Febiger. Philadelphia 1973. Pág. 498.