



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

CARACTERIZACION DEL QUITOSAN COMO
EXCIPIENTE DE COMPRESION DIRECTA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
ELIZABETH GARCIA GARCIA

ASESORES DE TESIS: DRA. RAQUEL LOPEZ ARELLANO.
O.F.B. PATRICIA MIRANDA CASTRO.
M. EN C. EFREN HERNANDEZ BALTAZAR.
D.E.S.S. RODOLFO CRUZ RODRIGUEZ.

CUAUTITLAN IZCALLI, ESTADO DE MEXICO.

1998.

268075

TESIS CON
FALLA DE CRICEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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
AVENIDA 11
MEXICO

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

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN
ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

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

Caracterización del quitosán como excipiente de
compresión directa

que presenta la pasante: Elizabeth García García
con número de cuenta: 9156080-3 para obtener el TITULO de:
Química Farmacéutica Bióloga

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

ATENTAMENTE.

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 22 de Junio de 1998

PRESIDENTE	<u>Q.F.B. Ma. del Pilar Ramos Ramos</u>	
VOCAL	<u>Me n C. Vicente Alonso Pérez</u>	
SECRETARIO	<u>D.F.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>D.A.R. Juan José Díaz Esquivel</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>Q. Mario A. Morales Delgado</u>	<u>Mario A. Morales</u>



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO
AVENIDA 14
MEXICO

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

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

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

Caracterización del quitosán como excipiente de
compresión directa

que presenta la pasante: Elizabeth García García
con número de cuenta: 9156080-3 para obtener el TITULO de:
Química Farmacéutica Bióloga

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

ATENTAMENTE.

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcallí, Edo. de Méx., a 22 de Junio de 1998

PRESIDENTE	<u>Q.F.B. Ma. del Pilar Ramos Ramos</u>	
VOCAL	<u>M. en C. Vicente Alonso Pérez</u>	
SECRETARIO	<u>D.F.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>D.A.R. Juan José Díaz Esquivel</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>Q. Mario A. Morales Delgado</u>	<u>Mario A. Morales Delgado</u>

Agradecimientos

A la Facultad De Estudios Superiores Cuautitlán (UNAM), por la formación profesional que me brindo.

A mis asesores de tesis:

Dra. Raquel López Arellano
Q.F.B. Patricia Miranda Castro
M. en C. Efrén Hernández Baltazar
D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez

Por el apoyo constante que me brindaron para la culminación de este trabajo.

Un agradecimiento especial para la Dra. Raquel López Arellano, por su apoyo incondicional en la elaboración de este trabajo, así como por todas las oportunidades que me a otorgado.

Gracias, Raquel por confiar en mí, por tus consejos y palabras que han motivado en mi el deseo de ser mejor en cada aspecto de mi vida.

<< GRACIAS POR EN CAMINAR MI VIDA AL LOGRO DE NUEVAS METAS >>

Esta tesis debe mucho a:

Fundación- UNAM, quien otorga la beca para el desarrollo del presente proyecto.

Laboratorio De Microscopia Electrónica De La Facultad De Estudios Superiores Cuautitlán. En especial, al Dr. Eliseo Hernández Baumgarten y al Técnico Rodolfo Robles Gómez.

Dr. Juan Manuel Aceves; por los estudios de difracción de rayos "X" , realizados en el Laboratorio de Física de la Facultad De Estudios Superiores Cuautitlán.

M. en C. Lourdes Castillo G. (Laboratorio de Espectroscopia de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza).

Q.F.B. Beatriz Baltazar Montes de Oca. (Laboratorios Lakeside)

A mis sinodales:

Q.F.B. Ma. Del Pilar Ramos Ramos
M. en C. Vicente Alonso Pérez
D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez
D.A.R. Juan José Díaz Esquivel
Q. Mario Arturo Morales Delgado.

Por su tiempo y valiosa aportación a este trabajo.

A la Q.F.B. Laura Adalid Peralta. Por el apoyo constante brindado, por sus consejos y aportaciones para la elaboración de este trabajo.

A los Profesores:

Q.F.B. Enrique Amador Gonzalez
Q.F.B. José Antonio Garduño Rosas.
Q.F.B. Guadalupe Rebollar B.
Q.B.P. Martha Elena García C.

Por sus aportaciones que enriquecieron esta tesis.

DEDICATORIAS

DEDICO ESTA TESIS:

A MIS PADRES:

Por darme la oportunidad de esta aventura maravillosa llamada vida.

A MIS HERMANOS:

Por que sé que puede contar con ustedes en todos los momentos, gracias por los maravillosos momentos compartidos conmigo y por los consejos a tiempo que me brindaron los cuales me evitaron grandes tropiezos.

A MIS HERMANAS:

MARY Y EDITH:

Solo puede decir gracias por que en estos años que compartimos, aprendí que no importa la distancia si estamos unidas por el amor, que me motiva a seguir adelante.

A MIS SOBRIÑOS

Quienes son un motivo de superación constante, gracias por enseñarme a sonreír.

A ENOK:

Gracias por estos años compartidos, por tu paciencia, tu cariño y comprensión en los momentos mas criticos de mi vida. Por que siempre tienes esa palabra adecuada en el momento justo.

Te amo.

A LA GENERACION 18^{AVA} Q.F.B.

*En especial a mis grandes amigos: Angelica María, Iris Lorena
Karina, Julieta, Martha Angelica, Alma Delia, Mireya Mendoza
Meche, José Juan, Rubén Basurto, Raúl, Francisco Rebollo.*

Gracias

Por su amistad incondicional.

A MIS COMPAÑEROS DEL LEM FARMACIA:

*Armando Nuñez, Verónica, Mariela, Maribel, Gerardo
Sara, Claudia, Miriam.*

*Una dedicatoria especial a quienes solicite su ayuda y al
instante me la brindaron:*

*Efrén Hernández B. Marina Alvarez, Teresa Guzmán, Jorge
Flores, a la familia Palma Arreola, Laboratorista Juan y
Raquelito Diaz.*

LA VIDA ES ...

LA VIDA ES UNA CARRERA.
NO LLORES SI LA PISTA ES ÁSPERA
Y LA META DISTANTE.
UN DÍA LA ALCANZARÁS.

LA VIDA ES UN VIAJE,
NO RECLAMES SI LAS TORMENTAS GOLPEAN EL CASCO DE LA VELA
O LOS VIENTOS DESGARRAN LAS VELAS.
UN DÍA LLEGARÁS A TU CIELO.

LA VIDA ES CRECIMIENTO.
NO ENCUENTRES FALLAS SI LA SEMILLA PERMANECE SUMERGIDA EN LA
TIERRA OSCURA ANTES DE QUE CREZCA Y FLOREE.
UN DÍA TENDRÁS COSECHA.

LA VIDA ES UNA PEREGRINACIÓN.
NO TITUBEEES EN EL CAMINO CON AUTO-COMPASIÓN
PORQUE LAS PIEDRAS CORTAN TUS PIES Y
DEJAS LA SANGRE EN EL CAMINO.
UN DÍA LLEGARÁS A LA TIERRA DE DIOS.

Joseph R. Sizoo

Ves cosas y dices “ ¿ Por qué ? ”; pero yo sueño cosas que nunca fueron y digo “ ¿ Por qué no ? ”

George Bernard

INDICE GENERAL

	PAGINAS
INDICE GENERAL	i
INDICE DE TABLAS	iii
INDICE DE FIGURAS	iv
INTRODUCCION	1
MARCO TEORICO	
1. Formas farmacéuticas	3
1.1. Objetivos de las formas farmacéuticas	
1.2. Características de las vías de administración	
2. Comprimidos	7
2.1. Diluentes	7
2.2. Desintegrantes	10
2.3. Lubricantes	11
2.4. Métodos de manufactura	12
3. Compactación	15
3.1. Compactación dinámica	15
3.2. Física de la compactación de tabletas	16
3.3. Fuerzas que intervienen en la compactación	17
3.4. Características del material que afectan el proceso de compactación	18
3.5. Enlazamiento dentro de un compacto	19
3.6. Fuerzas involucradas en la adhesión de un compacto	20
4. Evaluaciones Instrumentales de los polvos	23
4.1. Espectrometría de masas	23
4.2. Espectrometría de Absorción Infrarroja	24
4.3. Difracción de Rayos "X"	25
5. Propiedades Fisicoquímica de las partículas	26
5.1. Tamaño de partícula	26
5.2. Forma de las partículas	35
5.3. Humedad	35
5.4 Efectos electrostáticos	37
5.5 Fuerzas fundamentales que mantienen unidas a las partículas	37
5.6 Métodos de determinación del flujo de polvos	37
5.7 Densidad	41

	PAGINAS
6. Antecedentes del quitosán	43
6.1. Métodos de obtención de quitina y quitosán	43
6.2. Generalidades sobre quitina	46
6.3. Propiedades del quitosán	48
6.4. aplicaciones de polímeros quitinosos	49
7. Aplicaciones del quitosán para comprimidos	52
7.1. Aglutinante	52
7.2. Excipiente de compresión directa	55
OBJETIVOS	
8. Objetivos	61
PARTE EXPERIMENTAL	
9. Parte experimental	62
9.1. Material y equipo	62
9.2. Etapas de estudio	64
9.3. Métodos	64
RESULTADOS	
10. Resultados	74
10.1. Resultados químicos del quitosán	74
10.2. Micromerítica	79
10.3. Propiedades reológicas de los excipientes	81
10.4. Propiedades reológicas de las mezclas	88
10.5. Resultados de los comprimidos	97
10.6. Modelos obtenidos para los resultados de los comprimidos	102
CONCLUSIONES	
11. Conclusiones	109
BIBLIOGRAFIA	
12. bibliografía	110
ANEXOS	
Anexo I (Fotografías de los excipientes)	116
Anexo II (Difractogramas de los excipientes)	118
Anexo III (Modelización de las respuestas de los comprimidos)	119

INDICE DE TABLAS

TABLA	NOMBRE	PAGINA
1	Formas farmacéuticas y vías de administración comunes	6
2	Clasificación de los desintegrantes	10
3	Operaciones unitarias comúnmente requeridas en los diferentes métodos de elaboración de comprimidos	13
4	Definición de diámetros estadísticos	28
5	Métodos de análisis para determinar tamaños de partícula	34
6	Comparación de varias pruebas para determinar el flujo de polvos	38
7	Fuentes de obtención de la quitina, precursor del quitosán	45
8	Aplicación de quitina y quitosán	50
9	Propiedades físicas de los gránulos de maleato de clorfeniramina	52
10	Propiedades físicas de las tabletas de maleato de clorfeniramina	53
11	Formulaciones empleadas para la elaboración de comprimidos	69
12	Niveles de las variables de estudio	72
13	Corridos experimentales en unidades reales y codificadas	73
14	Resultados de contenido de humedad	79
15	Resultados de la determinación del tamaño y distribución de las partículas	79
16	Características reológicas, densidad y diámetro promedio	81
17	Intervalo de valores para interpretar el índice de compresibilidad	83
18	Constantes de velocidad de consolidación	85
19	Propiedades de compactabilidad y cohesividad de los polvos	86
20	Características reológicas y de densidad para la combinación con lubricante	88
21	Características reológicas y de densidad para la combinación con fármaco	88
22	Características reológicas y de densidad para la combinación con lubricante y fármaco	89
23	Constantes de la velocidad de consolidación para las mezclas	93
24	Constantes de compactabilidad y cohesividad de las mezclas	94
25	Resultados de las evaluaciones realizadas a los comprimidos	98
26	Parámetros estadísticos para el nivel de significancia del modelo obtenido para espesor	102
27	Nivel de significancia para el modelo de dureza	104
28	Nivel de significancia para el modelo de friabilidad	106
29	Nivel de significancia para el modelo de tiempo de desintegración	107

INDICE DE FIGURAS

FIGURA	NOMBRE	PAGINAS
1	Distribución simétrica del tamaño de partícula	28
2	Distribución asimétrica del tamaño de partícula	29
3	Diagrama de probabilidad logarítmica de las partículas en función del porcentaje de frecuencia del peso acumulado	29
4	Diagrama de los diámetros comúnmente empleados para determinar el tamaño de partícula	30
5	Aparato de andreasen para la determinación del tamaño de partícula por el método de sedimentación	33
6	Formas comunes de las partículas	36
7	Formación de arcos en polvos	40
8	Velocidad de flujo a través de un orificio de 16 mm de diámetro	41
9	Esquema de los diferentes tipos de densidades	42
10	Método de obtención del quitosán	43
11	Perfiles de disolución de tabletas de maleato de clorfeniramina con una concentración de aglutinante de 2% w/v.	54
12	Perfiles de disolución de tabletas de maleato de clorfeniramina con una concentración de aglutinante de 5% w/v.	54
13	Relación entre el ángulo de reposo y la concentración de quitina, quitosán o MCC, con adición de lactosa y almidón de papa	56
14	Relación entre el orificio mínimo de diámetro y la concentración de quitina, quitosán o MCC, con adición de lactosa y almidón de papa	56
15	Relación entre la dureza de las tabletas y la fuerza de compresión	57
16	Relación entre la dureza de las tabletas y la concentración de diluyente	58
17	Relación entre el tiempo de desintegración y la concentración de diluyente	59
18	Relación entre la fuerza de eyección y la concentración de diluyente	60
19	Espectros de absorción de masas	75
20	Espectros de infrarrojo para quitosán	76
21	Estructura química del quitosán	77
22	Perfiles de rayos "X" para quitosán	77
23	Fotografías de microscopía electrónica de barrido para quitosán	78
24	Curva de distribución de frecuencia del tamaño de partícula	80
25	Arreglo de las partículas	84
26	Cinética de consolidación de los tres excipientes empleados	84
27	Gráfico de Kawakita para la determinación del grado de cohesividad y compactabilidad	87
28	Reacomodo de las partículas en las mezclas	91
29	Cinética de consolidación para las mezclas	92
30	Constantes de consolidación para las mezclas	93
31	Gráfico de Kawakita para las mezclas	95
32	Constantes de compactabilidad para las mezclas	96
33	Constantes de cohesividad para las mezclas	96
34	Espesor obtenido para los comprimidos	97
35	Dureza de los comprimidos	99

FIGURA	NOMBRE	PAGINAS
36	Friabilidad de los comprimidos	100
37	Tiempo de desintegración de los comprimidos	101
38	Correlación del espesor predicho por el modelo Vs espesor determinado	102
39	Espesor en función de la fuerza de compresión	103
40	Residuales del espesor en función del valor observado	103
41	Correlación del valor predicho por el modelo y el valor determinado para dureza	104
42	Dureza en función de la presencia de lubricante	105
43	Gráfico de residuales en función del valor observado de dureza	105
44	Correlación entre log (Desintegración) predicho por el modelo Vs log (desintegración) determinado experimentalmente	106
45	Log. De la desintegración en función de la presencia de lubricante	107
46	Valor predicho por el modelo Vs valor determinado experimentalmente	108

INTRODUCCION

INTRODUCCIÓN

En la actualidad el conservar el medio ambiente es una prioridad, por eso la utilización de desechos como materia prima es una alternativa para la obtención de productos de uso y consumo tanto humano como animal.

Del uso de los desechos generados del consumo e industrialización de crustáceos es posible la obtención de un polímero natural biodegradable que es la quitina y su derivado quitosán; el cual es obtenido de la deacetilación de la quitina. Son empleados con buen éxito en diferentes ramas de la industria como: la industria de los alimentos, cosméticos, papelería, y farmacéutica.

La quitina es un biopolímero muy abundante en la naturaleza, aparece como constituyente estructural de los artrópodos, hongos y algas unicelulares además de los crustáceos. Estructuralmente es similar a la celulosa, la diferencia entre estos dos polímeros radica en que un grupo hidroxilo de la celulosa es reemplazado por un grupo acetamido en la quitina.

El quitosán es un análogo en fórmula estructural a la celulosa; entre sus propiedades más importantes se encuentran: su alta densidad de carga, por unidad de glucosamina, es un excelente floculante debido a su gran número de grupos $-NH_3^+$ que pueden interactuar con los coloides cargados negativamente. Se adhiere fácilmente a polímeros naturales semejantes al pelo y piel.

La forma farmacéutica más empleada son los comprimidos, ya que constituyen el 60% de los medicamentos. Esta forma farmacéutica presenta las siguientes ventajas: Fácil administración, liberan la dosis propuesta del principio activo con alto grado de exactitud, son medicamentos prácticos para ser transportados y administrados en cualquier sitio; además, su costo de fabricación es económico en relación con otras formas de dosificación oral.

La elaboración de tabletas por compresión directa ofrece grandes beneficios económicos como: menor tiempo de elaboración, menor mano de obra, bajo consumo de energía debido a que se necesita menor equipo para la fabricación. Este método de elaboración es seguro debido a que ofrece bajo potencial de contaminación y durante la fabricación no es necesario el calor y humedad, lo que favorece la estabilidad del fármaco, además de mejorar la disolución y desintegración.

Dentro de la industria farmacéutica existe una gran necesidad por tener excipientes de compresión directa que cumplan con buenas propiedades de flujo, que posean una elevada compresibilidad, y que no exista diferencia de lote a lote. Por ello continuamente se introducen al mercado nuevos excipientes especialmente diluentes-aglutinantes a los cuales se les ha realizado una modificación física y química o se adicionan impurezas de estructura similar para alterar la cristalización con ello se mejora la fluidez y compresibilidad.

Por ello el presente estudio esta encaminado a obtener quitosán a partir de cáscara de cangrejo, así como evaluar sus propiedades como excipiente de compresión directa.

Con el fin de garantizar las propiedades y la calidad de las tabletas obtenidas con quitosán, se realizan una serie de pruebas para la evaluación desde el excipiente hasta la forma farmacéutica. Las pruebas de los excipientes empleados comprenden tres niveles:

Propiedades asociadas con el nivel molecular: Determinan las características asociadas a moléculas individuales. La determinación de estas propiedades se realiza a través de técnicas instrumentales como: Espectroscopia en infrarrojo y de absorción de masas; con estas técnicas se determina la estructura y la posible conformación molecular del excipiente caracterizado.

Propiedades asociadas con el nivel particular: En este nivel se determinan las características de forma tamaño, cristalinidad de los excipientes; para determinar estas características se emplean análisis de morfología de las partículas y distribución del tamaño de partícula.

Propiedades asociadas con el volumen del material: Se realizan determinaciones micromeríticas como la determinación densidad, propiedades mecánicas: capacidad de flujo, índices de compactación; estas propiedades son importantes por que proporcionan información del comportamiento de los polvos durante la compresión, con esta información se puede anticipar posibles fallas durante la elaboración de las formas sólidas.

Los comprimidos obtenidos deben ser fuertes y resistentes a la abrasión, liberar el principio activo en el tiempo requerido, no deben tener grandes desviaciones de peso y contenido de activo, su apariencia debe ser satisfactoria; es decir, que no presenten rupturas, debe tener un color homogéneo, su forma debe ser regular. Para determinar que los comprimidos cumplan con estas características se realizan pruebas de dureza, friabilidad, y tiempo de desintegración.

MARCO TEORICO

1.- FORMAS FARMACÉUTICAS

La presentación final que se le da a un producto medicamentoso se conoce como forma farmacéutica. Hoy en día existen multitud de maneras en las que un agente medicinal puede ser incorporado al organismo para conseguir un tratamiento eficaz y conveniente de un padecimiento.

La gran mayoría de los fármacos conocidos en la actualidad se administran en dosis tan pequeñas que la presentación final del medicamento debe permitir la liberación conveniente y con seguridad de una dosis exacta del fármaco. <<Román, F. 1980, Pág. 1145>

1.1.- Objetivos De Las Formas Farmacéuticas

- √ Proteger al ingrediente activo del efecto detrimento de la luz, el oxígeno o la humedad ambiental.
- √ Proteger al fármaco de una descomposición en el jugo gástrico, después de administrarse por vía oral.
- √ Enmascarar un sabor o un olor desagradable de la sustancia activa.
- √ Permitir la formulación de preparaciones líquidas de sustancias que son inestables, insolubles o solubles en un determinado vehículo, o bien la preparación de formas sólidas de sustancias medicamentosas líquidas.
- √ Proporcionar el efecto terapéutico por un período de tiempo prolongado.
- √ Conseguir acción óptima del fármaco en el área de aplicación requerida.
- √ Permitir la introducción de medicamentos en oficios corporales.
- √ Permitir la introducción directa del fármaco en la circulación sanguínea o en determinados tejidos.
- √ Facilitar la identificación del medicamento, de su modo de empleo o del fabricante.

1.2.- Características De Las Vías De Administración

1.2.1.- Administración Parenteral

El término parenteral proviene del griego *para*, que significa cerca o fuera de y *enteron* que quiere decir intestino. De tal forma que se refiere a algo que se realiza fuera del tracto alimentario. Un medicamento se administra por vía parenteral cuando es forzado a pasar a través del hueso de una aguja fina, introducida en alguno o varios sitios del cuerpo y a distintas profundidades.

Los medicamentos administrados por esta vía no encuentran barreras de absorción en su camino, debido a que los fluidos corporales son acuosos, son más receptivos a fármacos en vehículos acuosos y por lo tanto sólo producen efectos prácticamente inmediatos.

Una clara desventaja de la vía parenteral es que una vez que se introduce el fármaco, ya sea entre el tejido o en la circulación general, no es posible su eliminación, aun cuando se presentara algún efecto tóxico o una sobredosis.

Las tres rutas más importantes de administración parenteral son: la subcutánea, la intramuscular y la intravenosa. Esta última incluye también a las infusiones de gran volumen (diálisis venoclisis, hipodermoclisis), aunque existen otras vías más específicas y localizadas, tales como la intraarterial, la intraespinal, la intratecal, la intraarticular, la intracardial, intrapleurál o la intradérmica.

1.2.2.- Administración Oral

La mayor parte de los medicamentos son administrados por la ruta oral. Si bien algunos son disueltos en el interior de la cavidad bucal, la gran mayoría se ingieren para ejercer un efecto sistémico resultante de la absorción del fármaco a lo largo del tracto gastrointestinal.

Comparada con otras formas de entrada al organismo, esta vía es considerada como la más natural sencilla, conveniente y segura para administrar medicinas y, en consecuencia, la de elección primaria. Sus desventajas incluyen la incertidumbre de mantener el régimen impuesto por el médico, la relativa lenta respuesta que se obtiene cuando se compara con la administración parenteral, así como la posibilidad de absorción irregular dependiente de factores como la constitución física del individuo, la cantidad y tipo de alimentación presente y la destrucción de ciertos ingredientes activos por la acción del pH a lo largo del tracto gastrointestinal, de la flora intestinal de fluidos biliares y por la presencia de enzimas digestivas o de otro tipo, aún en la membrana intestinal.

1.2.3.- Otras Rutas De Administración

Rectal y vaginal

Un fármaco puede ser administrado por vía rectal si es formulado adecuadamente en una solución, un unguento o, con más frecuencia, en un supositorio.

Este método de administración se selecciona principalmente en el caso de pacientes que presentan vómito, que se encuentran inconscientes o simplemente, incapaces de tragar un producto con seguridad y sin sufrir asfixia.

Como una variante de la vía rectal se encuentra la administración vaginal. La vagina se ha empleado en un buen número de casos para ejercer una acción local por medio de óvulos, tabletas vaginales, cremas, geles, ungüentos, soluciones, duchas, espumas y similares. En la mayor parte de los casos conocidos, la formulación del producto tratará de prevenir, en lo posible, la absorción del fármaco, pues a pesar de que podría evitarse la descomposición hepática en su totalidad en esta zona, existe el riesgo de alcanzar niveles demasiado rápidos, variables y aun tóxicos, debido a la abundante irrigación sanguínea y linfática de la vagina y el útero, con venas que van directamente a la circulación general.

Cutánea

Una formulación farmacéutica puede aplicarse en la piel, el cuero cabelludo, con el fin de conseguir un efecto local o sistémico.

La mayor parte de las preparaciones farmacéuticas aplicadas en la piel tienen por objeto conseguir algún tipo de acción local, de tal forma que se formulan para permitir un contacto prolongado con la superficie cutánea y conseguir o no algún grado de absorción percutánea para ejercer su efecto.

Percutánea

Es básicamente un fenómeno de difusión pasiva del fármaco, desde la base o vehículos que lo contienen hasta los tejidos superficiales de la piel, en especial aquellos pertenecientes al estrato córneo y a los conductos de las glándulas sebáceas.

Oftálmica, Ótica Y Nasal

Algunos medicamentos se administran con frecuencia tópicamente en la membrana conjuntiva y la córnea, en la membrana del oído externo o en la membrana y la mucosa nasal. Ungüentos, aerosoles, soluciones y suspensiones son las preparaciones más usuales.

Si bien las preparaciones óticas u oftálmicas no permiten la absorción del fármaco, por lo general, en gran medida, las nasales pueden ser absorbidas.

En la siguiente tabla se muestra las diversas formas farmacéuticas que existen en el mercado, con su respectiva vía de administración. En esta tabla se observa que las formas sólidas son las más empleadas; por tanto, se asume que constituyen cerca de 60%.

Vía de administración	FORMA FARMACEUTICA			
	Sólidos	Líquidos Homogéneos	Líquidos heterogéneos	Semisólidos
I. ORAL	Tabletas (comprimidos) Grageas con capa entérica. Tableta recubierta	Solución Jarabe Elixir	Suspensión Suspensión extemporánea Magma o gel	Gel Pasta (dentífrica)
I.1 Bucal	Tableta o gránulos efervescentes	Solución extemporánea	Emulsión	
I.2 Sublingual	Tableta o gránulos efervescentes Cápsulas rígidas Cápsulas blandas Cápsulas con microgránulos Cápsula con núcleo Gránulos Tabletas masticables Trocisco Polvo Glóbulo	Gargarismo Colutorio Aceite		
II. PARENTERAL		Solución Solución extemporánea Liofilizado	Solución Solución extemporánea	
II.1 Intravenosa				
II.2 Intramuscular				
II.3 Subcutánea				
III. TOPICA (cutánea)	Polvo Implante (pellet)	Loción Tintura Aceite	Suspensión Shampoo Emulsión Aerosol Linimento (bálsamo)	Crema Gel (jalea) Pomada (ungüento) Pasta Parche Lápiz (labial) Jabón
III.1 Transdérmica				
IV. OFTALMICA / OTICA		Solución (colirio/ gotas)	Suspensión	Pomada (ungüento)
V. NASAL	Polvo (inhalación / insuflación)	Solución (gotas)	Suspensión Aerosol	Pomada (ungüento)
VI. RECTAL		Solución Aceite		Supositorio Pomada (ungüento)
VII. VAGINAL	Tableta (comprimido) Cápsula blanda Polvo Inserto Esponja	Solución (ducha)	Espuma Emulsión	Óvulo Pomada (ungüento) Crema

Tabla 1. FORMAS FARMACEUTICAS Y VIAS DE ADMINISTRACIÓN MAS COMUNES

Fuente: Román, Fernando. (1990). *Innovación Y Desarrollo Farmacéutico*. Asociación Farmacéutica Mexicana.

2.- COMPRIMIDOS

La forma farmacéutica de dosificación más importante y la más empleada son los comprimidos o tabletas, cerca de un 60 % de todas las formas farmacéuticas de dosificación son sólidas y la mayoría del porcentaje corresponde a tabletas y cápsulas como se observa en la tabla No.1 <<Román, P. 1990. Pág. 107>>

Las tabletas o comprimidos están constituidos por principios activos y sustancias que facilitan su elaboración, las cuales reciben el nombre de excipientes. Cada excipiente desempeña funciones específicas; así tenemos:

a) Diluentes: Conocidos como materiales de relleno son empleados para incrementar el volumen de las tabletas, es decir, aumentar la masa de la tableta.

b) Desintegrantes: Es un agente dispersor de la masa compactada de la tableta, una vez que entra en contacto con el medio acuoso. <<Marshall, K. and Rudnic, E. 1996. Pág. 367-375>>

c) Lubricantes: Son empleados para reducir la fricción entre la pared de la matriz y el compacto, durante las etapas de compresión y eyección, con lo cual se previene la adhesión del comprimido a punzones y matrices, así mismo se mejora el flujo del polvo hacia el interior de la matriz. <<Ripple, E. Pág. 149-165>>

d) Deslizantes: Son sustancias adicionadas a polvos cohesivos y granulaciones con el objeto de mejorar sus propiedades de flujo reduciendo la fricción interparticular.

En algunas formulaciones además de contener los excipientes ya mencionados también se utilizan, colorantes, lacas, saborizantes, agentes edulcorantes. <<Marshall, K. and Rudnic, E. 1996. Pág. 367-375>>

2.1- Diluentes

2.1.1.- *Diluyente Solubles En Agua*

Lactosa

La lactosa spray-dried es el excipiente de compresión directa más empleado. Consiste en una mezcla de grandes cristales monodínicos de α -lactosa monohidratada y aglomerados cristalinos esféricos más pequeños unidos entre sí por material amorfo. Bajo la compresión sufre fragmentación y, en un menor grado, deformación plástica. Tiene propiedades medianamente cohesivas (debidas principalmente a fuerzas intermoleculares, y posee un mediano potencial de dilución. Se considera un aglutinante efectivo si presenta la porción mayoritaria de la tableta (más del 80 %). Requiere altas presiones de tableteo para obtener elevados niveles de dureza. No se presta al reprocesamiento, dado que pierde compresibilidad. Posee excelente fluidez, resultado del elevado tamaño y esfericidad de sus partículas. No es un material auto-lubricante, sin embargo, sus propiedades aglutinantes son relativamente resistentes a los lubricantes, como no sucede en el caso de otros excipientes; esto se debe a una elevada fragmentación durante la compresión, que forma nuevas superficies "limpias" de lubricante. << Czeisler, J. And Perlman, K. (1991). Pág 52-57>>

Las modificaciones de la lactosa muestran diferentes tendencias de fragmentación y sus niveles de eficiencia aglutinante se deben probablemente a su área superficial. La lactosa *Fast-Flow* es un material mucho más comprensible. Consiste en agregados granulares microcristalinos de α -lactosa monohidratada, conjuntados por un mayor porcentaje de materia amorfa que en el caso de la lactosa *spray-dried*. Produce tabletas 3 o 4 veces más duras que la lactosa *spray-dried* a la misma fuerza de compresión. No es auto-lubricante. Su capacidad aglutinante no es generalmente afectada por el estearato de magnesio, pero sí por el ácido esteárico.

La lactosa anhidra posee una compresibilidad similar a la lactosa *Fast-Flow*. Presenta la ventaja de poder reprocesarse sin gran pérdida de compresibilidad. Provee excelentes propiedades de disolución. Su alta proporción de partículas finas ocasiona una fluidez moderada, precisando de la adición de deslizantes. Su amplia distribución de tamaño de partícula facilita el mezclado con principios activos <<Shangraw, R., Wallace, J. and Bowers, R. 1981>>.

Sucrosa

Se han introducido varios tipos de sucrosas modificadas como excipientes de compresión directa. Su principal aplicación, debido a su sabor dulce, son las tabletas masticables. *Nun-tab*[®], *Di-Pac*[®], *Sugartab*, *Mannitab*[®] etc., son marcas registradas con composiciones bastantes similares: aproximadamente un 90 a 97 % de sucrosa cristalina, y el porcentaje restante formado por dextrinas modificadas, y en ocasiones también por azúcar invertido o almidón de maíz; siendo el resultado excipientes granulados de flujo libre, con niveles de compresibilidad variables (potenciales de dilución aproximadamente del 20 al 35% de ingredientes activos), debidos a mecanismos de fragmentación. Su cohesividad se debe principalmente a fuerzas intermoleculares. La dureza de las tabletas tiende a aumentar ligeramente durante las primeras horas posteriores a la compresión. En particular el producto *Di-Pac* pone de relieve la importancia de las especificaciones de calidad en las materias primas de compresión directa: su compresibilidad se incrementa rápidamente en el intervalo de humedad de 0.3 a 0.4% decae en el intervalo de 0.4 a 0.5 % y continúa incrementándose hasta llegar a 0.8%, valor en el que la fluidez comienza a verse afectada por el apelmazamiento del material. <<Cziesca, J. And Perlman K. (1991). Pág 57-60>>

Dextrosas

Son agregados de microcristales de dextrosa altamente modificadas obtenidas por hidrólisis de almidones, mezclados y cohesionados con aproximadamente 3 a 5% de maltosas y aproximadamente 3 a 7% de glucopolisacáridos (*Erdex*[®], *Celubtab*[®]) alcanzándose perfiles de compresibilidad ubicados entre los mejores. Su desventaja es que en presencia de altas humedades, relativas (mayores a 75%) tienden a ser higroscópicas. << Handbook of excipients. 1983>>

Sorbitol

Es un excipiente capaz de comprimirse directamente, semidulce. Su compresibilidad se ve afectada por la humedad por ser altamente higroscópico, el polimorfismo y el hábito cristalino, son factores que no suelen ser plenamente controlados por los proveedores. Su principal aplicación son las tabletas masticables. <<Cziesca, J. And Perlman K. (1991). Pág 57-60>>

Maltodextrinas

Es un aglomerado de maltodextrinas, de libre flujo, altamente compresible, fácilmente hidrosoluble, y ligeramente higroscópico. << Handbook of excipients. 1983 >>

2.1.2.- Diluentes Insolubles En Agua

Almidón

El almidón puede ser de maíz o de papa, los cuales además de presentar propiedades como diluyente también son empleados en la manufactura de tabletas como: aglutinantes y desintegrantes. En su estado normal carecen de compresibilidad y buenas propiedades de flujo por lo que no suelen emplearse en como excipiente de compresión directa.

Cuando se emplea como aglutinante, forma tabletas duras, con buenas propiedades desintegrantes, y generalmente se usa como desintegrante-diluyente antes como aglutinante-diluyente.

La amilosa, una de las dos fracciones de que está compuesto el almidón natural, es altamente compresible y con propiedades desintegrantes. Se encuentra disponible comercialmente como *Amylose V*[®], pero resulta demasiado costosa para uso rutinario en compresión directa. << Fennon, P., and Austin, M. 1983. Pág 107 >>

Celulosa Microcristalina

La celulosa microcristalina es un derivado de grado especial de la celulosa de madera. Es un carbohidrato natural, que contiene una estructura repetitiva básica de unidades de anhidroglucosa; en una molécula de celulosa, las aproximadas 15 000 unidades de D-glucosa están unidas por uniones 1-4-glucosídicas, con una configuración β , a diferencia de la configuración α que presenta el almidón. Uno de los extremos de la cadena termina por un grupo aldehído, y el otro por un grupo hidroxilo. Las glucosas anhidras de la cadena están provista de centros de simetría.

La distribución aleatoria de las partículas microcristalinas en agregados conduce a una deformación plástica bajo la compresión, debido a las deformaciones del agregado a macroescala; todo lo cual hace de la celulosa microcristalina un material extremadamente compresible. Ciertas características como fluidez, lubricación desintegración pero principalmente la alta compresibilidad que origina su deformación plástica, hacen de la celulosa microcristalina un excipiente muy adecuado para compresión directa. << Wallace, J. 1969. Pág 319 -330 >>

Fosfato Dibásico de Calcio Dihidratado

Es un diluyente inorgánico comúnmente empleado en compresión directa. Constituido por agregados granulares de microcristales, que se fragmentan bajo la compresión, con propiedades aglutinantes moderadas. Posee buenas propiedades de flujo, de estabilidad tanto química como física, no es higroscópico.

Sin embargo, el hidrato pierde continuamente vapor de agua en ambientes húmedos, o al combinarse con otros excipientes altamente higroscópicos, lo que causa un reblandecimiento de la tableta por debilitamiento de los enlaces interparticulares, y una descomposición acelerada de fármacos hidrolábiles. << Handbook of excipients. 1983 >>

2.2.- Desintegrantes

2.2.1.- Mecanismo De Acción De Los Desintegrantes

Un desintegrante es un agente dispersor de la masa compactada de la tableta, una vez que entra en contacto con el medio acuoso. << Marshall, K. and Rudnic, E. 1966. Pág. 367-375 >>

En la tabla 2. Se muestra una lista de los desintegrantes más comunes así como su nombre comercial.

CATEGORÍA	NOMBRE GENERICO	NOMBRE COMERCIAL
ALMIDON	Almidón de arroz Almidón glicolato de sodio Almidón pregelatinizado	Explotab® Primojel® Almidón 1 500®
CELULOSA	Celulosa Microcristalina Carboximetil-celulosa (CMC) Croscarmelosa, Tipo A CMC de calcio	Avicel® AC-DI-SOL® ECG
PIRROLIDONA	Crospovidona	Polyplasdone® Kollidon CE 5050®
ARCILLAS	Silicato de aluminio Magnesico	Veegum®

Tabla 2. CLASIFICACIÓN DE LOS DESINTEGRANTES

No se ha caracterizado de manera universal un mecanismo aplicable para todos desintegrantes, se han reportado varios mecanismos que se explican por las propiedades físicas y químicas de los diferentes desintegrantes. El mecanismo de acción de los desintegrantes se puede explicar de acuerdo a los siguientes fenómenos:

Absorción de agua: Por el fenómeno de capilaridad las partículas de agua penetran fácilmente por los poros de la tableta. Un factor que influye es la porosidad, la cual depende de la fuerza de compresión y del material empleado.

Hinchamiento: Es un mecanismo común para casi todos los desintegrantes. La absorción de agua y el hinchamiento son mecanismos primarios para que ocurra la desintegración. << Rudnic, E., Rhodes, C. et al. 1982 pág 87-91 >>

Fuerza de repulsión partícula-partícula: Se fundamenta en la repulsión de las partículas debida a los cambios en las constantes dieléctricas de los desintegrantes.

Deformación: Algunos desintegrantes como el almidón después de haber sido sometidos a una fuerza de compresión sufren deformación plástica, y regresa a su forma y tamaño normal e incrementa su capacidad de hinchamiento

Calor de humedecimiento: Algunos desintegrantes tienen propiedades exotérmicas cuando se humedecen y se ha propuesto que es la causa de la capilaridad resultante del stress y la expansión del aire. << Rudnic, E., Rhodes, C. et al. 1982 pág 87-91 >>

2.3.- Lubricantes

La lubricación es un problema complejo, en formulaciones de compresión directa. << Banker, G. and Rhodes, C. 1980. Pág 147 >> Puede ser definida como la reducción de fricción entre la pared de la matriz y el compacto, durante las etapas de compresión y eyección, así mismo se mejora el flujo del polvo hacia el interior de la matriz. << Shaugaw, J., Wallace, R. and Bowers, F. 1967. Pp. 141-143 >>

Los tamaños de partículas de los destinados a compresión directa son menores que los empleados en granulación húmeda, y por ello se precisan efectos lubricantes más potentes. << Shaugaw, J., Wallace, R. and Bowers, F. 1967. Pp. 141-143 >>

Si bien muchos de los excipientes de compresión directa se califican como auto-lubricantes, al combinarse con los principios activos se hace necesario una lubricación que prevenga la formación de regiones de unión entre las superficies en contacto, disminuyendo la fuerza de corte entre las uniones formadas. << Shaugaw, J., Wallace, R. and Bowers, F. 1967. Pp. 141-143 >>

2.3.1.- Mecanismo de acción de los lubricantes

Ninguna teoría explica completamente el mecanismo de acción de los lubricantes, la más aceptada en la elaboración de comprimidos es la teoría de fuerza de corte. Esta teoría sugiere que la fuerza de fricción en la interfase de la pared de la matriz-tableta, resulta de a ruptura de uniones entre la tableta y el material de la pared. De esta manera, el lubricante ofrece una interfase de menor resistencia al corte que las superficies del comprimido y de la pared de la matriz. Las partículas de lubricante se seccionan fácilmente al iniciarse el movimiento tangencial entre la matriz y la tableta, durante el proceso de eyección. << Banker and Rhodes 1980. Pág 379-382 >>

2.3.2.- Efectos nocivos de los lubricantes

Los lubricantes son añadidos como polvos microfinos, a través de una malla, a la mezcla final de compresión directa. Una alta lubricación, debida por una concentración excesiva de lubricante, o bien por un sobre mezclado, puede reducir la dureza de la tableta formada y causar también una desintegración inefectiva. << Shaugaw, R. (1961). Pág. 85-106 >>

Los efectos nocivos son particularmente notorios en los lubricantes que funcionan por mecanismo de corte. El efecto reblandecedor es debido en cierta medida por aquellos aglutinantes que sufren fragmentación bajo la compresión. La fragmentación del aglutinante crea nuevas superficies "limpias" que resultan benéficas para cohesionar al principio activo, al incrementar el área superficial disponible para el enlazamiento durante la compactación, con una reducción concomitante de la concentración interface del lubricante. <<Banker and Rhodes 1960, Pág 379-382>>

2.4.- Métodos De Manufactura

2.4.1.- Granulación Vía Húmeda

Es el método más convencional, en el cual, los polvos se transforman en gránulos con un flujo adecuado y mejores propiedades de cohesión que facilitan su compresión, se utiliza generalmente un aglutinante que transforma la mezcla seca en húmeda, la cual es procesada, forzándola a pasar a través de un tamiz para así obtener una forma granular húmeda, la cual es secada posteriormente.

La desventaja que presenta es que no puede aplicarse a materiales que son hidrolabiles, ni termolabiles, debido a que facilitaría el proceso de degradación. Otra gran desventaja es su costo, debido a los requerimientos de mano de obra, tiempo, equipo, energía y espacio.

2.4.2.- Granulación por vía seca

En este método se mezclan los polvos, se precomprimen (Brikkettieren) en forma de grandes comprimidos ("slugs") de hasta un diámetro de 20 a 40 mm de diámetro; los slugs se rompen en pequeños fragmentos en molinos, se obtienen en una gran mayoría polvos finos, los cuales son comprimidos. Este método es empleado en la elaboración de comprimidos efervescentes y aspirina.

2.4.3.- Compresión Directa

Este método involucra pocas etapas en el desarrollo del comprimido en comparación con las etapas de granulación por vía húmeda y seca.

El término compresión directa es empleado para definir el proceso mediante el cual los comprimidos son elaborados. El proceso involucra pesar y tamizar los materiales por seguridad, mezclar, los ingredientes activos y los excipientes adecuados y comprimir << Fipkic. E. (1991). Pág 149-195>>

En la tabla 3 se sumanizan los métodos para la elaboración de tabletas y las operaciones unitarias que se requiere cada método.

Etapa del proceso	Granulación húmeda	Granulación seca	Compresión directa
Materia Prima	X	X	X
Pesar	X	X	X
Tamizar	X	X	X
Mezclar	X	X	
Precomprimir (slug)		X	
Masa húmeda	X		
Moler	X		
Secar	X		
Moler	X	X	
Mezclar	X	X	
Comprimir	X	X	X

Tabla 3. OPERACIONES UNITARIAS COMÚNMENTE REQUERIDAS EN LOS DIFERENTES MÉTODOS DE ELABORACIÓN DE COMPRIMIDOS.

Fuente: Banker, G. and Anderson, N. (1984). The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Pág. 318.

2.4.3.1.- Las ventajas de la compresión directa son:

a) Es un método económico; los ahorros se pueden dar en la reducción del tiempo del proceso y por lo tanto en menor costo de la labor, menos etapas de manufactura y piezas de equipo, menos espacio y menos consumo de energía;

b) Eliminación de Calor y humedad; con lo cual se puede mejorar las condiciones de estabilidad del ingrediente activo; los ciclos de secado pueden llevar no sólo a cambios críticos en el contenido de humedad de equilibrio sino también a demezclado, ya que los ingredientes activos solubles migran a la superficie de los gránulos;

c) Mejor tiempo de desintegración, en compresión directa todo el desintegrante es capaz de funcionar óptimamente, y cuando están formuladas adecuadamente, los comprimidos se desintegran rápidamente hacia el estado original de las partículas. La desintegración en tabletas de compresión directa depende de la presencia de suficiente agente desintegrante y de su distribución uniforme en toda la tableta.

Aunque no está bien documentado en la literatura, parece obvio que no se pueden encontrar muchos problemas de estabilidad química en comprimidos elaborados mediante compresión directa cuando se les compara con aquellas hechas por granulación húmeda.

Mientras algunos excipientes para compresión directa aparentemente contienen altos niveles de humedad, esta humedad en la mayoría de los casos se encuentra fuertemente enlazada, ya sea como agua de hidratación o mediante puentes de hidrógeno a las superficies y no está disponible para la degradación química. << Anadex. E. 1965. Pág. 19 - 23 >>

2.4.3.2.- Limitaciones de la Compresión Directa

Las limitaciones tecnológicas giran principalmente alrededor del flujo y la unión de las partículas para formar un compacto fuerte.

Los ingredientes activos pueden dividirse en dos categorías, de dosis alta y los de dosis bajas. Técnicamente es posible comprimir casi todos los fármacos de dosis baja (menores de 50 mg) mediante el proceso de compresión directa con la apropiada elección de excipientes y equipo. Los problemas que se encuentran en la compresión directa de activos de dosis baja, se centran en la distribución uniforme del activo (un mezclado homogéneo) y posible demezclado durante la etapa de compresión. Los activos de dosis altas presentan características de gran volumen aparente, pobre compresibilidad y pobres propiedades de flujo no se prestan para compresión directa.

La elección de excipientes por sus propiedades es extremadamente crítica en formulación de comprimidos para compresión directa. Esto es más importante en el caso del diluyente aglutinante, el cual funciona frecuentemente como la matriz alrededor del cual gira el éxito o fracaso de la formulación. Los diluyentes aglutinantes para compresión directa deben poseer fluidez y compresibilidad, así como las propiedades físicas y químicas tradicionales, tratar de evitar en lo posible las variaciones lote a lote en las materias primas, las cuales pueden interferir seriamente con la calidad de la compresión.

Muchos ingredientes activos no son compresibles en su forma cristalina o amorfa, entonces en la elección de los excipientes es necesario considerar el potencial de dilución del diluyente-aglutinante principal.

Las mezclas de compresión directa están sujetas a demezclado en etapas de manipulación posteriores. La falta de humedad en las mezclas puede originar cargas electrostáticas que pueden llevar a un demezclado. Diferencias en el tamaño de partícula o densidad entre el activo y las partículas de excipiente también pueden conducir a demezclado en la tolva o en las líneas de alimentación de la tableteadora.

La clave del éxito en las formulaciones para compresión directa está estrechamente ligada con la funcionalidad de los excipientes, particularmente de los diluyentes-aglutinantes; los cuales deben poseer una elevada compresibilidad, flujo libre además de contar con un alto grado de reproducibilidad de lote a lote, para asegurar la producción a gran escala. << Shangraw. R. (1991). Pág 85-106 >>

3.- COMPACTACIÓN

Los aspectos farmacéuticos de la compresión de sólidos farmacéuticos se relacionan principalmente a cápsulas y tabletas, comprimidas, en el primer caso algunos tipos de maquinas llenadoras compactan una porción de polvo de manera muy poco apretada formando un "Taquete" que se inserta en la cápsula vacía, esta ligera compactación permite establecer el peso de llenado y sirve para transportar fácilmente el material. No hay cambios estructurales significativos. En cambio, en la compactación de tabletas hay cambios importantes en estructura de los sólidos que se compactan.

3.1.- Compactación Dinámica

Se ha observado que conforme un material sufre una compactación causada por la acción de una presión, se generan cuatro tipos de fuerzas; estas fuerzas se producen como respuesta a la progresiva reducción de volumen debida a la presión, y son las siguientes: << Rippló, E. (1969). Pág. 149 - 185 >>

- 1) **Fuerzas Elásticas:** son independientes de la velocidad de compactación; el modelo utilizado para la compresión de las fuerzas elásticas es un resorte que sigue la ley de Hooke. Los resortes idealizados responden instantáneamente a las fuerzas aplicadas y el equilibrio se obtiene rápidamente.
- 2) **Fuerzas Debidas a la Fricción:** Cuyo modelo es un peso que se desliza sobre una superficie plana, las fuerzas requeridas para mantener un objeto que se desliza a una velocidad constante dependen sólo del peso del objeto y del coeficiente de fricción.
- 3) **Fuerzas Viscosas:** Dependiente de la velocidad de corte y, en el caso del flujo Newtoniano, la tensión es proporcional a la velocidad de la fuerza de corte, y el coeficiente de proporcionalidad es el coeficiente de viscosidad.
- 4) **Fuerzas de Inercia:** asociadas con la compresión de tabletas; desde el punto de vista de magnitud relativa son despreciables. La tensión debida a la inercia es igual al producto de la masa por la aceleración, que en estos casos son comparativamente pequeñas.

Si un cuerpo bajo compactación es totalmente elástico, excluyendo todo lo demás, las tensiones y fuerzas generadas siempre estarán en equilibrio, independientemente de la velocidad de compactación, y se aplican entonces las leyes de la estática.

Cuando el material se vence plásticamente a su límite plástico o valor umbral, la fuerza o deformación producida es dependiente del tiempo, pero las tensiones son independientes de la velocidad de aplicación de la fuerza. Puede existir una tercera situación en la cual el material exhibe deformación elástica y viscosa, ambas ocurriendo de forma simultánea. Esto constituye el comportamiento viscoelástico, que primero fue observado por Milosovich y después han sido observados con virtualmente todos los sólidos farmacéuticos que han sido investigados.

3.2.- Física De La Compactación De Tabletas

Para explicar este comportamiento imaginemos un sistema sencillo compuesto de una matriz, la cual se llena con una cantidad adecuada de polvo, y que está confinado a ella por medio de un punzón inferior, esperando la entrada del polvo, y que está confinado a ella por medio de un punzón superior, esperando la entrada de un punzón superior para iniciar el proceso de compactación. Hasta este momento, las únicas fuerzas existentes entre las partículas de polvo son aquellas relacionadas a la manera en que éstas están empacadas dentro de la matriz, su densidad y la masa total del material que se colocó dentro de la matriz. Las características de empacado están determinadas a su vez por varios factores: forma de las partículas, si se trata de una sustancia única o de una mezcla, y las peculiaridades de la superficie de éstas. El empacado es importante debido a que define el grado de contacto interparticular que a su vez tiene efecto en la compresión. << Shotton, E., Hershey, A. and Wray, E. (1981) >>

Habiendo llenado la cavidad de la matriz con la mezcla de polvos, el siguiente paso es introducir el punzón superior para que ejerza presión mientras trata de aproximarse al punzón inferior; el proceso de compactación puede dividirse en cuatro pasos:

- 1) Disminución en el volumen relativo del compacto causado por el deslizamiento interparticular del polvo, conduciendo a un empacado más apretado.
- 2) Inmovilización de las partículas por formación de estructuras temporales, que a su vez protegen espacios vacíos.
- 3) En los puntos donde una partícula toca a otra, hay ruptura o deformación (ya sea elástica o plástica); en los puntos de ruptura se forman nuevas superficies que dan lugar a procesos de entlazamiento o fusión en frío de partículas; esto último depende de las propiedades adhesivas o cohesivas del material.
- 4) Cuando la estructura formada es lo suficientemente fuerte para soportar la carga aplicada, cualquier reducción adicional del volumen de compactación involucra la compresibilidad normal del material a ser compactado.

Aceptando este mecanismo de compactación, los factores que afectan la producción de un compacto pueden dividirse en tres grupos principales: Las propiedades físicas del polvo, su flujo y características de empacado en la condición de granel (antes de sufrir alguna compactación) y de su comportamiento bajo presión. << Amidon, G. (1996) >>

La aplicación de presión a una masa de polvo puede tener lugar de varias maneras:

- a) Las partículas pueden deslizarse una sobre otra sin deformación apreciable hasta una nueva posición de equilibrio.
- b) Pueden deformarse elásticamente en o alrededor del punto de contacto entre partículas.
- c) Deformarse plásticamente
- d) Deformarse por fractura y ruptura.

Las características del material determinan cuál de estos mecanismos predomina, y probablemente que dos o más de éstos se lleven a cabo o consecutivamente dependiendo de la carga aplicada.

Inicialmente en un lecho de polvo, hay sólo puntos de contacto. La aplicación de una fuerza externa al lecho resulta en una transmisión de componentes de esa fuerza a través de esos puntos de contacto interparticular, resultando en una tensión a través de esos puntos que provoca deformación local de las partículas involucradas; esta deformación podrá ser elástica, plástica o destructiva, dependiendo de la velocidad de aplicación de la fuerza, su magnitud y la duración de la tensión localmente inducida así como de las propiedades del material.

Deformación Elástica: Es cuando la tensión provoca un cambio de forma en la partícula que se revierte cuando cesa la tensión.

La Deformación Plástica. Es cuando el cuerpo no recupera su forma original al cesar la tensión; se dice que se alcanza el límite elástico de un material cuando se excede del valor de tensión al cual el material se desvía del comportamiento cuasi-elástico.

La Deformación Destructiva. Se define como una deformación que resulta en fractura, y ocurre cuando la magnitud o la velocidad a la que se aplica tensión o esfuerzo a un material excede la habilidad de éste para soportar la deformación plástica o elástica, y responde por ruptura.

3.3.- Fuerzas Que Intervienen En La Compactación

La carga o presión de compactación es el factor principal que afecta al proceso. La magnitud, duración y la velocidad de aplicación de ésta. Así como la transmisión de fuerzas a través del compacto al cual se le está aplicando la carga, son los principales puntos de consideración.

La relación entre la fuerza de compresión aplicada y la dureza implica que la cohesividad de las partículas dentro del compacto, o la fuerza de enlace creada entre éstas es función de la carga aplicada; la función básica de la carga o presión de compactación es incrementar el área real de contacto entre partículas, incrementando por ello la fuerza de enlace entre ellas.

La duración y la velocidad de aplicación de la carga son también factores mayores que gobiernan el efecto de ésta; la aplicación de la carga imparte trabajo al material dentro de la matriz y la cantidad de trabajo depende del tiempo de la aplicación, siendo éste el tiempo de contacto o duración de la carga de compactación. Mientras mayor sea el trabajo realizado sobre el material a ser compactado, es decir, mientras mayor sea el área bajo la curva obtenida al graficar la presión de compactación sobre el tiempo, mayor será el área real de contacto y por lo tanto potencialmente mayor será el grado de cohesión adhesión.

El área bajo la curva puede aumentarse ya sea incrementando la magnitud de la carga o el tiempo de aplicación de ésta. Durante el segundo y tercer paso del proceso de compactación, donde las partículas están inmobilizadas y están siendo trituradas o exhiben sus características de flujo y deslizamiento, la velocidad de aplicación de la carga es un factor, puesto que si el material es incapaz de deformarse plásticamente a una velocidad suficiente para acomodarse a la carga aplicada, la consecuencia será que el material se fracturará. Este fenómeno se observa en cristales de sales inorgánicas en las cuales hay grietas naturales y en las cuales el incremento de esfuerzo debido a la tensión causa una fractura o falla. A la mayoría de los materiales se les puede fracturar aplicando cargas suficientemente grandes, o aplicando carga a una velocidad lo suficientemente rápida para vencer la velocidad de deformación crítica: << Shangraw, R. (1991), Pág. 85 - 108 >>

3.4.- Características Del Material Que Afectan El Proceso De Compactación

Entre las propiedades físicas del material que afectan las características de compactación están: << Williams, R. and McGinity, (1989), Pág. 1025 -1030 >>

- a) la cristalinidad,
- b) tamaño de partícula,
- c) forma de la partícula,
- d) propiedades superficiales del material,
- e) Características de deformación.

Un material cristalino generalmente exhibirá características de deformación elástica, mientras que materiales amorfos tienden a ser deformadores plásticos.

Los materiales que se deforman elásticamente exhibirán características de compactación que dependen de esta propiedad; es decir, si un material de este tipo es compactado bajo una carga que no excede el límite de elasticidad del material, o si la velocidad de aplicación de la carga no excede de un valor al cual el material pueda deformarse elásticamente sin fractura, el material mostrará tendencias definidas de rebote.

Por otro lado, si se excede el límite de elasticidad o la velocidad de aplicación es lo suficientemente rápida como para que el material sea incapaz de deformarse a la velocidad necesaria para acomodar la tensión inducida, habrá fractura, con la consecuencia de que se reducirán las tendencias de rebote después de la compactación.

Los materiales amorfos tienden a exhibir deformación plástica más que elástica, y compactarán de acuerdo a esto. Generalmente, los materiales que exhiben deformación plástica no muestran un grado de recuperación elástica después de liberarse de la carga de compresión, pero esto dependerá probablemente de la razón entre la cantidad de recuperación elástica y la deformación elástica.

El tamaño de partícula afecta a las características de compactación, se ha encontrado que la dureza de las tabletas es una función del tamaño de partícula de los materiales al ser compactados. << Williams, R. and McGinity, 1989, Pp 1025>>

También se ha reportado que el tamaño de partícula tiene un efecto sobre la fuerza requerida para expulsar la tableta a menor tamaño, *mayor fuerza de expulsión*. Esto ocurre debido a que la fuerza perdida sobre la pared de la matriz la pared de la matriz se incrementa, es decir la diferencia entre la cantidad de fuerza aplicada y la transmitida aumentan. Las fuerzas de expulsión se derivan de la interacción o corte del área próxima a la pared de la matriz (fricción) y este incremento en la fuerza de expulsión se puede deber a dos aspectos: << Sanghvi, P., Collins, C. and Shukla, A. (1993)>>

- 1) El incremento en el área total de contacto y
- 2) El incremento en la fuerza de corte efectiva.

La forma de la partícula afecta las características de empaqueo y por lo tanto las características de compactación. En la etapa del proceso, ocurre un rearreglo de las partículas, si la forma de éstas es tal que el rearreglo ocurre libremente, generalmente esto es aplicable a las partículas que son casi esféricas; y así la compactación será mejor. Sin embargo, si las partículas son irregulares y no se empaquen fácilmente entonces entramos a la segunda etapa donde las partículas se fijan en su posición, la fuerza se incrementa y se comienza a aplastar la estructura temporal que se había formado. Tendremos más estructuras temporales formadas en materiales que se empaquen pobremente, y la fuerza aplicada que se requiere para quebrar estas estructuras será mayor que si éstas no existieran << Shingov, R. (1991), Pág. 85 -174 >>

También son muy importantes las propiedades de superficie del material, tales como la pureza de la superficie, perfección cristalina, superficie total y carácter iónico de la superficie. Los materiales que son químicamente puros y que tienen superficies puras e incontaminadas, tienen el potencial de adherirse a otros con una fuerza mayor que si su superficie se encontrara contaminada con humedad adsorbida o gases, capas de óxido, grasa o materiales extraños tales como lubricantes. En general, los materiales con los que se trabaja rutinariamente, tienen estas características. Estas películas de contaminación deben ser traspasadas durante la compactación de modo que surjan áreas limpias que entren en contacto y se produzca un buen enlace cohesivo << Ruppel, E. (1994), Pág. 149 -165 >>

3.5.- Enlazamiento Dentro De Un Compacto

La mayor parte de la fortaleza de los enlaces adhesivos se explica por las fuerzas intramoleculares; muchas de las propiedades de un polvo a granel, como sus propiedades de flujo, están influenciadas por la cohesión o adhesión entre partículas. La prueba más directa y más fácilmente entendida para la medición de la cohesividad de un polvo es una determinación de la fuerza requerida para dividir un lecho de polvo. Se han reportado correlaciones entre la fuerza tensil de un lecho de polvo y su fineza, grado de compactación o carga de compactación, y la presencia de fuerzas de corte o ruptura en el lecho del polvo. << Shotton, E., Hersey, A. and Way, E. (1981) Pág. 306-315 >>

En la compresión de tabletas farmacéuticas, generalmente se acepta que la naturaleza cohesiva del activo es inadecuada para alcanzar el grado de cohesión necesario para fabricar una tableta; por lo tanto utilizamos procesos o aditivos que mejoran las características de compactación del material de trabajo. Los adhesivos o aglutinantes son sustancias que se añaden para incrementar la adhesividad de los materiales con los que estamos trabajando.

La teoría del uso de un aglutinante se explica básicamente como la consolidación de dos o más materiales por una sustancia que se adsorbe fuertemente en cada superficie, provocando que estas superficies se unan en un solo conglomerado.

Las características de los aglutinantes son las siguientes:

- a) Se pueden añadir en forma de polvo seco o de líquido;
- b) Debe poseer una fuerza cohesiva además de ser capaz de ejercer fuerte adhesión a los materiales que se desean enlazar.

Se cree que la adhesión resulta de las mismas fuerzas intramoleculares que son responsables de las propiedades físicas de una sustancia pura. El problema de usar un adhesivo es el mismo problema de usar estas fuerzas en una interfase; un sólido se mantiene unido por campos de fuerza alrededor de cada ion, átomo o molécula. En la superficie del sólido, estos campos de fuerza no terminan sino que continúan más allá, y pueden atraer moléculas de un líquido como en el humectado, o moléculas, átomos e iones de otro sólido como ocurre en los fenómenos de adsorción o adhesión.

En realidad, ocurre atracción mutua puesto que las superficies de las partículas de la sustancia atraída también poseen campos de fuerza. Esta atracción es aproximadamente proporcional a los campos de fuerza, y debe ser posible calcular el campo de fuerza adyacente a la superficie de un sólido, y así predecir cuantitativamente la atracción del sólido por otro cuerpo; en la práctica, no es posible hacer cálculos y predicciones precisas de esta naturaleza.

Los aglutinantes tienen propiedades que les dan la habilidad de auxiliar en la compactación de tabletas: << Shotton, E., Hershey, A. and Wray, E. (1981) >>

- a) Bajo módulo elástico así como presencia de deformación elástica
- b) Si son cristalinos, poseen una forma simétrica de tal modo que al fluir podrán adquirir cualquier orientación al azar, con unos planos de deslizamiento orientados también al azar dentro de la cavidad de la matriz, o bien poseen planos de deslizamiento multidireccionales dentro del cristal individual.
- c) Estos materiales también exhiben un alto carácter cohesivo por sí mismo, reforzando por tanto la matriz de la tableta.

3.6.- Fuerzas Involucradas En La Adhesión De Un Compacto

Entre las fuerzas más importantes responsables de los campos de fuerza adyacentes a la superficie de los sólidos son las fuerzas de dispersión de London, fuerzas electrostáticas y enlaces de hidrógeno. << Shotton, E., Hershey, A. and Wray, E. (1981) >>

Fuerzas de London: Están clasificadas dentro de las fuerzas de Van der Waals, son fuerzas intermoleculares que actúan entre todos los átomos, independientemente de su polaridad o de su carga eléctrica. Deben su origen al momento eléctrico variable producido por el movimiento de los electrones en sus órbitas atómicas, son capaces de inducir un momento correspondiente en un átomo o ion adyacentes, y así conducir a una atracción. En pocas palabras, son una combinación de fuerzas atractivas y repulsivas originadas de la interpenetración de las nubes electrónicas de los átomos que conducen a la atracción neta de tipo dipolo inducido-dipolo inducido (moléculas no polares se inducen entre sí dipolos). Con la excepción de las moléculas muy polares, y del enlace de hidrógeno, estas fuerzas explican entre 75 y el 100% de la cohesividad total de una sustancia, pues son suficientes para ocasionar la condensación de moléculas de gas no polares para formar líquidos y sólidos cuando las moléculas se acercan a otras. << Shotton, E., Hershey, A. and Wray, E. (1981) >>

Las fuerzas electrostáticas resultan de un campo electrostático que está superpuesto al producido por las fuerzas de London en el caso de un material iónico sólido. Si la molécula tiene un dipolo permanente, las cargas necesarias están completas; si la molécula no es polar, el campo electrostático inducirá un dipolo temporal en ella.

El campo eléctrico de fuerza es igual a la fuerza ejercida sobre una unidad positiva de carga situada en el punto en cuestión. El valor del campo eléctrico de fuerza disminuye rápidamente con la distancia y hasta una distancia de sólo dos veces la más corta distancia entre iones, se vuelve despreciable. La interacción de dipolos permanentes conduce a fuerzas que dependen del producto de la fuerza de dos dipolos.

Enlaces de Hidrógeno: Se lleva acabo si el polo negativo de un dipolo fuerte se acerca al extremo cargado positivamente de otro que consiste en un átomo de hidrógeno. La fuerza resultante es una interacción particularmente fuerte, debido a la poca masa y tamaño del átomo de hidrógeno, que le permite acercarse al átomo electronegativo y establecer el enlace.

El "encajado" o entrelazado mecánico de partículas es el único mecanismo de enlace que no involucra fuerzas atómicas y se considera sólo como un contribuyente menor a la fuerza global del compacto. << Shotton, E., Horsey, A. and Wray, E. (1961) >>

3.6.1.- *Presión y Deformación*

Inicialmente, el lecho de polvo bajo presión externa transmitirá esta fuerza a través de puntos de contacto interparticulares, en estos puntos existirá una deformación local de naturaleza elástica, plástica o destructiva. Esta naturaleza dependerá de la magnitud de la fuerza, su velocidad de aplicación y duración de la tensión inducida, así como de las propiedades físicas del material.

Los materiales no presentan respuestas puras y lo que se observa son combinaciones de los distintos tipos de deformación. La energía usada para la compactación se usará principalmente en sobrepasar las fuerzas de adhesión-cohesión entre las partículas conforme cambian de lugar y de características de empaçado, en la deformación de éstas, y en la fragmentación. También se gastará en la agregación subsecuente y en sobrepasar las tensiones elásticas y residuales. La transmisión de fuerzas también era dependiente de las dimensiones del lecho, la densidad de empaçado y el tamaño máximo de partícula.

La observación más interesante reportada se obtuvo al inspeccionar las densidades aparentes de los compactos lubricados, y se concluyó que en un compacto existe una zona de baja densidad cerca de la parte central superior, y una región de alta densidad situada en el tercio final del volumen de compacto; las mayores diferencias fueron alrededor de 6%, y si las regiones de alta densidad se correlacionaban con la transmisión más efectiva de fuerzas. << Ruppe, E. (1960). Pág. 149-165 >>

La masa de polvo que sufre compactación en una matriz ejerce presión sobre la pared de ésta en ángulo recto a la dirección de compactación, y la matriz debe de ser lo suficientemente fuerte para soportar esas presiones radiales. También se sabe que cuando se ha completado la compresión y el punzón es removido de la matriz, el compacto no cae y sale de ésta, sino que debe ser forzado a salir; fuera de la matriz, el comprimido se expande. Son estos hechos los que dan problemas, puesto que después de la compresión es necesario sacar la tableta de la matriz, y para hacer estos es necesario superar la fricción entre la tableta y la pared, además de que el comprimido debe ser capaz soportar la expansión o recuperación elástica que sufrirá después de la eyección

Cuando el compacto está aún dentro de la matriz después de que se retira el punzón superior, se comienza a relajar, obviamente, al comienzo del proceso sólo puede expandirse hacia arriba, ya que está restringido por la pared de la matriz y por el punzón inferior. El siguiente evento es el inicio del movimiento de la matriz, con la aparición de una tensión debida al deslizamiento del compacto que se radia adentro desde los extremos de la superficie de contacto entre la matriz y la tableta. Entonces, conforme el compacto emerge de la matriz el extremo superior de esta superficie sale y la relajación puede progresar en las direcciones radiales mientras la tableta sube más y más, hasta que sale totalmente de la matriz.

4.-EVALUACIONES INSTRUMENTALES DE LOS POLVOS

Existen varias técnicas instrumentales, para la identificación y caracterización de materiales de uso farmacéutico.

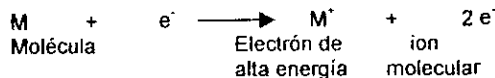
4.1.- Espectrometría De Masas

La Espectrometría de masas (EM) ejerce tres funciones: produce una fuente de iones de la sustancia muestra, clasifica estos iones y registra la abundancia relativa de cada especie de ión.

La muestra (sólida, líquida o gaseosa) es introducida en una cámara de vacío y enseguida es ionizada por una fuente de ionización mediante el bombardeo de las moléculas en estado gaseoso con un haz de electrones, ésta es la técnica de ionización por impacto electrónico (IE), la energía del haz de electrones por lo general es de 70 eV aproximadamente 1600 Kcal/mol, las moléculas se fragmentan. << Morrison, R. and Boyd, R. (1966), Pág. 560-563 >>

Esta fragmentación puede llevarse a cabo en muy diversas formas dependiendo de la naturaleza del ión molecular específico, algunos de los cuales son iones positivos, negativos y neutros predominando las especies positivas que son las analizadas por esta técnica. Cada tipo de ión tiene una razón particular de masa a carga o valor (m/e), son separados por combinaciones de campos eléctricos y/o electrónicos. << Fessenden, R. and Fessenden, J. (1963), Pág. 942-952 >>

Al eliminar un electrón de la molécula original, se genera el ion molecular (o ion matriz), cuyo valor m/e es, evidentemente el peso molecular del compuesto. La mayoría de los elementos se encuentran en forma de varios isótopos, por lo general predomina ampliamente el más ligero, siendo los más escasos los más pesados. Estos máximos isótopos permiten determinar la fórmula molecular de los compuestos. << Morrison, R. and Boyd, R. (1966), Pág. 560-563 >>



El conjunto de iones se analiza de modo que se obtiene una señal para cada valor de m/e representado, la intensidad de cada señal refleja la abundancia relativa del ion que se produce la señal. Los se representan como gráficas de barras o en forma tubular, el pico mayor se denomina pico base y su intensidad se asigna un valor arbitrario de 100; las de los otros máximos se expresan en relación con el pico base. << Fessenden, R. and Fessenden, J. (1963), Pág. 942-952 >>

Los espectros de masas pueden utilizarse para identificar estructuras de biomoléculas tales como: carbohidratos, ácidos nucleicos y esteroides, para la determinación de fármacos en el organismo (anti doping), identificación y cuantificación de componentes de mezclas orgánicas complejas, análisis inorgánico multielementales ultrasensibles y análisis de contaminantes del medio ambiente. El espectro de masas es único; y quizá el elemento de prueba más sencillo y poderoso para establecer la identidad de una molécula. << Morrison, R. and Boyd, R. (1966), Pág. 560-563 >>

4.2.- Espectrometría De Absorción Infrarroja

La espectroscopía de absorción es, indudablemente una de las técnicas analíticas más interesantes de las descubiertas hasta la fecha. Es un instrumento útil debido a sus varias y preponderantes ventajas en la solución de problemas; estas ventajas incluyen rapidez, sencillez, especificidad y sensibilidad.

Existen varios tipos de radiación electromagnética: luz (luz visible, ultravioleta e infrarroja), rayos X, ondas de radio, y radar, que forman parte de un espectro muy amplio, extendido desde los rayos gamma, cuyas longitudes de onda se miden en fracciones de angstrom, hasta las ondas de radio, cuyas longitudes de se expresan en metros e incluso kilómetros.

Si se hace pasar un haz de radiación electromagnética por una sustancia, la radiación puede ser absorbida o transmitida, dependiendo de su frecuencia y de la estructura de las moléculas que se encuentran. La radiación electromagnética es energía, por lo que cuando una molécula absorbe radiación, gana energía. La cantidad que gana depende de la frecuencia de la radiación: cuanto mayor es la frecuencia (o más corta la longitud de onda), mayor es la ganancia de energía.

La radiación electromagnética presenta un doble comportamiento, en ocasiones tiene propiedades de una partícula (fotón), y en otros se comporta como una onda que viaja a la velocidad de la luz. Así, la energía electromagnética se transmite en paquetes discretos de energía (*cuantos*).

De todas las propiedades de un compuesto orgánico, la que da más información acerca de su estructura es su propio infrarrojo. La región de infrarrojo (IR) dentro del espectro electromagnético cubre el intervalo que queda justo por debajo del visible.

Dado que una molécula gana energía cuando absorbe radiación, esta energía debe distribuirse en la molécula de algún modo, la molécula vibra constantemente: sus enlaces se alargan y contraen.

En consecuencia, cuando una molécula absorbe radiación infrarroja, la vibración molecular aumenta en intensidad, por lo que cada frecuencia de luz absorbida por una molécula corresponde a la vibración de un enlace específico (grupo funcional). Puede verse qué tipo de vibraciones moleculares presenta una muestra, determinando la absorción cuantizada mediante un espectro de infrarrojo, el cual consiste en bandas y no en líneas, debido a que los cambios de energía vibracional simple van acompañados de varios cambios de energía rotacional; las bandas de interés son de $4000 - 1500 \text{ cm}^{-1}$.

La radiación infrarroja no tiene suficiente energía para provocar la excitación de los electrones, pero sí hace que los átomos y los grupos de los compuestos vibren alrededor de los enlaces covalentes que los unen. Sin embargo, no todas las vibraciones moleculares producen la absorción de energía. Para que se produzca una vibración de energía infrarroja, el momento dipolar de la molécula debe cambiar al mismo tiempo que se verifica la vibración.

Un espectro de infrarrojo suele ser una gráfica de radiación transmitida contra longitud de onda; la frecuencia o la longitud de onda de la absorción, depende de: las masas relativas de los átomos, las constantes de fuerza de los enlaces y la geometría de los átomos. La radiación transmitida se expresa mediante la transmitancia (T) o la absorbancia (A).

Como los espectros infrarrojos contienen tantos picos, la posibilidad de que dos compuestos tengan el mismo espectro infrarrojo es extraordinariamente pequeña. Dos sustancias que tienen espectros infrarrojos idénticos, son idénticas en sus propiedades físicas, por lo que una región del espectro se denomina *región dactiloscopia* o la "huella digital" de la molécula.

La mayoría de los grupos funcionales provocan absorciones características en el infrarrojo; es decir, un grupo específico absorbe luz de frecuencias determinadas, que son prácticamente las mismas de un compuesto a otro.

4.3.- Difracción De Rayos "X"

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 de 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 levada 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} A° hasta alrededor de 100 A°; sin embargo, la espectroscopia de rayos "X" convencional abarca la región de aproximadamente 0.1 A° a 25 A°.

Se producen los rayos "X" cuando electrones de alta velocidad colisionan con un blanco metálico. La difracción para un material cristalino, se lleva a cabo en los átomos los cuales están regularmente espaciados y actúan como centros de dispersión para rayos "X", y si los rayos "X" son ondas electromagnéticas de longitud de onda semejante a la distancia interatómica en los cristales, entonces la difracción se realiza. La difracción se debe esencialmente a la existencia de relaciones de fase entre dos o más. << Suryanarayanan, R. (1995). Pág. 188 - 192 >>

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; debido a que la mayor parte de los conocimientos sobre la ordenación y el espacio de los átomos en los materiales cristalinos se han 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 ampliamente utilizada en la elucidación de estructuras de productos naturales complejos tales como esteroides, las vitaminas y los antibióticos.

El método de difracción de rayos "X" en 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 auténtica, se puede asumir su identidad química.

El estado cristalino es caracterizado por un perfecto orden del arreglo molecular de la partícula, no así las partículas amorfas, donde su estado es caracterizado por un desorden del arreglo molecular. La difracción de rayos "X" es muy empleada para la determinación del grado de cristalinidad de los polvos que se utilizan en la industria farmacéutica. << Suryanarayanan, R. (1995). Pág. 188 - 192 >>

5.- PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE LAS PARTÍCULAS

Las propiedades fisicoquímicas y mecánicas de los polvos pueden ser un factor importante en la manufactura de tabletas. Las propiedades fisicoquímicas de las partículas son: Densidad de la partícula, tamaño de la partícula, forma de la partícula y distribución del tamaño de la partícula; así como propiedades del estado sólido (densidad del cristal, hábito cristalino, estado orden/desorden del cristal, dureza del cristal e higroscopicidad).

5.1.-Tamaño De Partícula

El tamaño de partícula es una variable que influye en las propiedades de flujo de los polvos; las partículas grandes (250 μ m) secas fluyen mejor que partículas pequeñas por que tienen mayor masa y existe una menor fuerza superficial. Partículas pequeñas (menores a 149 μ m) crean problemas de mezclado por que tienen un área superficial muy alta, lo que puede ocasionar fuerzas electrostáticas fuertes como resultado del proceso y/o fricción interparticular provocado por el movimiento.

El flujo, esta en función del diámetro promedio del polvo, se ha observado que tamaños de partícula por debajo de 10 μ m de diámetro, las fuerzas polares débiles llamadas fuerzas de Vander Waals y electrostáticas también comienzan a afectar el flujo del polvo a través de la aglomeración de la partícula; sin embargo, en algunas instancias mejoran los resultados de flujo porque las partículas aglomeradas se comportan como una partícula simple de más grande.

Se ha observado que polvos que contienen altos porcentajes de partículas fina, las cuales poseen fuerzas cohesivas y una energía libre superficial alta, pueden inhibir el flujo; se ha establecido que las fuerzas cohesivas son mayores en polvos de partículas de 10 μ m o menores; cada polvo tiene un tamaño crítico en el cual las fuerzas cohesivas comienzan a afectar las propiedades del flujo de los polvos.

El tamaño de partícula de un polvo tiene efecto en las características de empaquetamiento y en la densidad aparente del polvo; polvos con mayor cantidad de finos forman un empaquetado de mayor densidad, esto es debido a que las pequeñas partículas ocupan los espacios interparticulares que dejan las partículas grandes.

En diferentes estudios se demostró que el tamaño de partícula, influye en la dureza de las tabletas, en los cuales se observa una relación lineal entre la fuerza de compresión y la resistencia a la compactación debida al tamaño de partícula. Además, se ha reportado que la friabilidad y las propiedades de flujo incrementan, si el tamaño de la partícula disminuye; así mismo se observo que a tamaños de partícula pequeños existe menor variación de peso en las tabletas.

Por ello es muy importante el seleccionar un método adecuado para la determinación del tamaño de la partícula. Existen diferentes métodos para ello, con el único fin de establecer una frecuencia verdadera de la distribución del tamaño de partícula.

5.1.2.- *Medición Y Clasificación Del Tamaño De Los Partículas.*

Tamaño Y Distribución << Martín, A. (1983). Pág. 492 -520 >>

Parámetros estadísticos. Los sistemas monodispersos de tamaño regular, como los cubos o esferas perfectos, pueden describirse por entero con un solo parámetro, la longitud de un lado o el diámetro. Sin embargo, cuando existe una distribución dispereja de los tamaños o hay formas anisométricas, cualquier parámetro en particular es incapaz de definir del todo bien el polvo. Entonces hay que hacer mediciones de la gama total de tamaños existentes.

Los diámetros estadísticos son índices útiles de la tendencia del tamaño central y se calculan a partir de alguna propiedad medida que está en función del tamaño y se relaciona con una dimensión lineal. Para las partículas irregulares, el tamaño asignado habrá de depender mucho del método de medición. (Tabla 4)

El diámetro medio de las partículas es el parámetro estadístico aislado más importante porque, si se elige el diámetro correcto, muchas veces se pueden calcular otros parámetros de interés, como la superficie específica, cantidad, peso medio de las partículas.

Distribuciones de tamaños. Las distribuciones de los tamaños son muy complejas y ningún parámetro del tamaño de las partículas es suficiente para caracterizar o permitir la predicción de las muchas propiedades de interés farmacéutico que tienen las materias primas, como característica de fluidez, densidades de aglomeración, compresibilidad y tendencias a la segregación.

Las partículas pueden clasificarse determinando su cantidad en intervalos sucesivos de tamaño. La distribución puede representarse en un gráfico de barras o histograma; donde el ancho de las barras representan el intervalo de tamaños y la altura, la frecuencia de la ocurrencia en cada intervalo. (figura 1)

Una curva pareja trazada a través de los puntos medios de los toques de las barras genera una curva de probabilidad normal de distribución de tamaño. Una línea trazada desde el centro de la curva hasta la abscisa divide el área en dos partes iguales y representa el valor medio. (Figura 1).

DIÁMETRO MEDIO	DEFINICIÓN ESTADÍSTICA	DESCRIPCIÓN
Aritmético	$\frac{\sum nd}{\sum n}$	Diámetro medio ponderado por número
Momento del diámetro	$\frac{\sum nd^2}{\sum nd}$	Diámetro medio ponderado por el diámetro de las partículas
Momento superficial	$\frac{\sum nd^3}{\sum nd^2}$	Diámetro medio ponderado por la superficie de las partículas
Momento de volumen	$\frac{\sum nd^4}{\sum nd^3}$	Diámetro medio ponderado por el volumen de las partículas
Superficie	$\left(\frac{\sum nd^2}{\sum n}\right)^{1/2}$	Raíz cuadrada media
Volumen	$\left(\frac{\sum nd^3}{\sum n}\right)^{1/3}$	Raíz cúbica media

Tabla 4. DEFINICIÓN DE DIÁMETROS ESTADÍSTICOS

Donde n = cantidad de partículas y d = diámetro

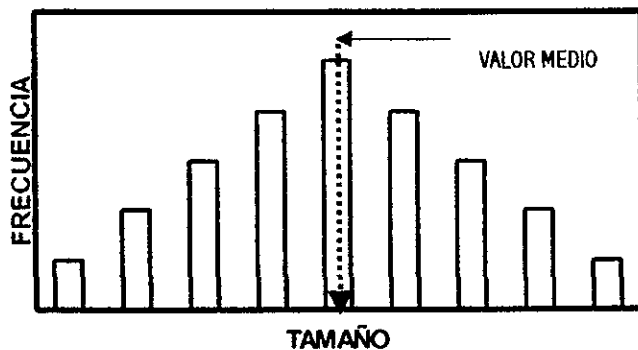


Figura 1. DISTRIBUCIÓN SIMÉTRICA DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA

Fuente: Martín, A. (1983). Physical Pharmacy. 3ª edición. Pag. 497.

Sin embargo, la mayoría de los polvos no tienen una distribución normal simétrica, sino asimétrica, lo cual hace el análisis matemático complejo; en una distribución asimétrica de tamaño el valor medio es afectado por los valores pequeños, como se muestra en la figura 2.

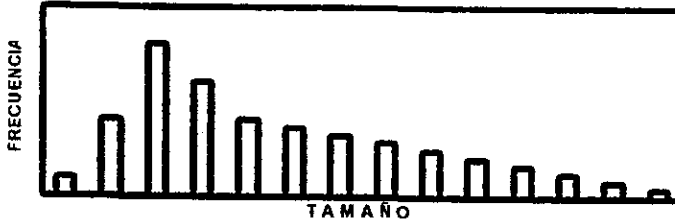


Figura 2. DISTRIBUCIÓN ASIMÉTRICA DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA

La mayoría de las curvas asimétricas de distribución de tamaño de partícula, pueden convertirse en curvas simétricas mediante el logaritmo del tamaño, es decir, una curva de distribución logarítmica normal. La forma simétrica de esta última curva permite simplificar el análisis matemático.

Los gráficos acumulativos también son útiles para hacer el análisis de la distribución del tamaño de las partículas, en estas gráficas se diagrama el por ciento acumulado de las partículas más finas o más grandes en función del tamaño; utilizando papel para probabilidades logarítmicas se pueden obtener el gráfico; en donde la mediana es el tamaño al 50% y la desviación estándar es la pendiente de la curva. (figura 3)

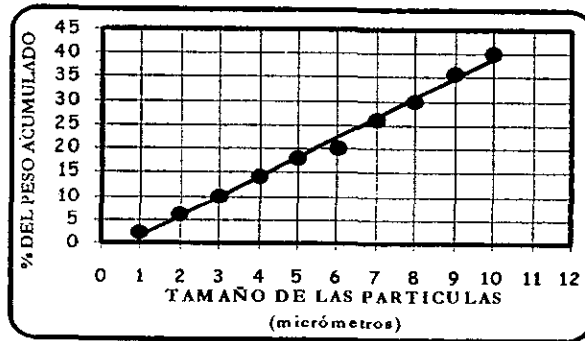


Figura 3. DIAGRAMA DE PROBABILIDAD LOGARÍTMICA DE LAS PARTÍCULAS EN FUNCIÓN DEL PORCENTAJE DE FRECUENCIA DEL PESO ACUMULADO

5.1.3.-Determinación del tamaño de partícula

Los procesos básicos que se emplean para medir, clasificar o fraccionar partículas sólidas finas entrañan técnicas directas e indirectas. Los métodos directos miden las dimensiones reales de las partículas por medio de una escala de calibración como en microscopía o tamizado. Las dimensiones indirectas aprovechan alguna característica de la partícula que pueda relacionarse con su tamaño, como velocidad de sedimentación, permeabilidad y propiedades ópticas.

5.1.3.1.- Microscopia. << Wells, J. (1988). Pág. 192-207 >>

A las técnicas microscópicas se les considera uno de los métodos directos más exactos. El modo en el que se determina el tamaño de las partículas es directo e individual, la medición lineal de las partículas se hace por comparación con una escala calibrada que por lo general está incorporada con el microscopio. Para las partículas esféricas el tamaño se define por la medición del diámetro, pero para partículas de otro tipo o forma se suele usar alguna otra designación única del tamaño, como el diámetro de una esfera que tiene la misma área proyectada que la partícula no esferoidal que se mide. Otros diámetros característicos basados en diferentes dimensiones de una partícula son:

- Feret: Distancia entre dos tangentes situadas en lados opuestos de la partícula paralela a una dirección fija.
- Martin. La longitud de una línea que bisecta la imagen de la partícula.
- Diámetro del área proyectada. Diámetro de un círculo con la misma área que la partícula observada perpendicular a la superficie donde la partícula descansa. (Figura 4).

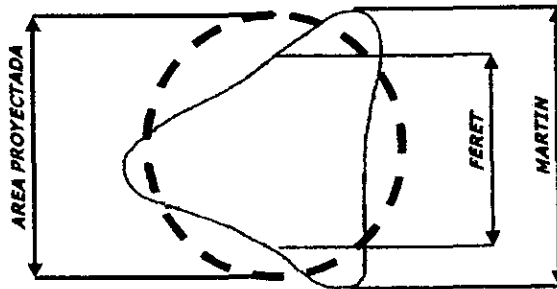


Figura 4. DIAGRAMA DE LOS DIÁMETROS COMÚNMENTE EMPLEADOS PARA DETERMINAR EL TAMAÑO DE PARTÍCULA

Fuente: Wells, J. (1988). Pharmaceutical Preformulation. The Physicochemical Properties Of Drug Substances. Pág. 199.

Las desventajas que este método presenta son: es bastante tedioso, las técnicas necesarias para preparar los portaobjetos requieren de habilidad. Con estos métodos sólo se observan dos de las tres dimensiones que tiene una partícula: longitud y anchura.

La resolución máxima que establece los límites inferiores de las partículas que pueden medirse con luz visible, la luz blanca puede resolver partículas de 0.2 a 100 μ . Este límite inferior se puede reducir hasta más o menos 0.1 μ con el empleo de luz ultravioleta. El microscopio electrónico encuentra su máxima utilidad en la medición de partículas del orden 0.2 a 0.001 μ .

Las ventajas del método de microscopía son: Proporcionan información sobre la forma y el espesor, lo cual no se consigue con otros métodos y, además, permiten hacer un registro permanente mediante micrografías.

5.1.3.2.- Adsorción de gases

La adsorción de un soluto a partir de una solución o de un gas a baja temperatura en el material pulverizado sirve para medir la superficie de las partículas y por lo general se expresa como superficie específica (área/unidad de masa). Las técnicas de adsorción comunes utilizan de nitrógeno y criptón a bajas temperaturas. El volumen de gas adsorbido por una muestra de polvos se determina en función de la presión del gas y se hace un diagrama o se realiza un registro mediante un programa en computadora.

El punto donde aparece la capa monomolecular del material adsorbido se estima por la discontinuidad que surge en la curva. Luego se puede calcular la superficie específica conociendo el volumen de gas necesario para formar esta monocapa y por el área/molécula ocupada por el gas, su peso molecular y su densidad.

La ecuación de Brunauer, Emmett y Teller (BET) se emplea para describir la superficie de adsorción de algunos materiales y para determinar el volumen de gas necesario para producir una monocapa adsorbida.

5.1.3.3.- Permeabilidad

Cuando se hace que un gas o un líquido circule a través de un material en polvo, la resistencia a este flujo resulta estar en función de factores como superficie específica del polvo, área del lecho, espacios de poros, caída de presión a través del lecho y viscosidad del líquido. Esta resistencia se puede describir y la superficie específica se puede calcular con la ecuación de Kozeny-Carmen, que relaciona estos factores. Aunque este método no provee un análisis de la distribución de tamaños, es un recurso rápido y conveniente para estimar el tamaño útil en algunas operaciones industriales.

Al medir partículas de tamaños subtamizables pueden aparecer desviaciones bastante grandes. Para las mallas más grandes se aprecia una buena concordancia entre los resultados obtenidos mediante permeabilidad y microscopía, en particular si los polvos consisten en partículas esféricas o casi esféricas.

5.1.3.4.- Técnicas de impacto e inerciales

Las leyes que rigen las trayectorias de las partículas en corrientes de fluidos se utilizan en varios métodos para medir el tamaño de las partículas. Los dispositivos de impacto se basan sobre la dinámica del depósito de partículas finas en una corriente de aire al enviarla a través de obstáculos de forma geométrica definida o al introducirla con fuerza con un pico sobre un plano.

El *impactador de cascada*, envía con gran fuerza aire cargado con partículas a velocidad muy grande y uniforme a través de una serie de chorros, cada uno más pequeño que el precedente, contra unos portaobjetos de vidrio y el impacto tiene lugar en una serie de etapas. Las velocidades del chorro de aire y de las partículas suspendidas en él aumentan a medida que avanza el impactador. En consecuencia, las partículas se clasifican por su impacto en distintos portaobjetos, de modo que las partículas más grandes se impactan en los portaobjetos de arriba y las más pequeñas en los de más abajo, en la figura 5 se ilustra el principio del impactador de cascada. Con posterioridad se debe determinar el tamaño exacto de las partículas impactadas en cada portaobjeto. Puede obtenerse análisis del tamaño directamente mediante procesos teóricos o calibración previa del instrumento.

5.1.3.5.- Sedimentación

El tamaño de partícula en tamaños pequeños puede obtener por sedimentación debida a la gravedad de acuerdo a ley de Stokes:

$$v = \frac{h}{t} = \frac{d_s^2 (\rho_s - \rho_o)}{18\eta_o} \text{ o simplificando } d_s = \sqrt{\frac{18\eta_o h}{(\rho_s - \rho_o)gt}}$$

donde:

v = velocidad de sedimentación

h = altura del sedimento al tiempo t

d_s = diámetro promedio de la partícula

ρ_s = densidad de las partículas

ρ_o = densidad del medio de dispersión

g = aceleración debida a la gravedad

η_o = viscosidad del medio

La ecuación se ajusta exactamente a esferas que caen libremente a velocidad constante

Aplica a partículas irregulares siempre y cuando se tome en cuenta que el diámetro obtenido es una medida relativa que es equivalente al de esferas que caen a la misma velocidad que las partículas analizadas. (Figura 5)

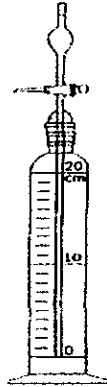


Figura 5. APARATO DE ANDREASEN PARA LA DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA POR EL MÉTODO DE SEDIMENTACIÓN

5.1.3.6.- Tamizado << Fonner, D., Anderson, N. and Banker, G. (1990). Pág. 185 - 200 >>

Se realiza a través de mallas específicas con diámetro determinado. El intervalo de la determinación de partículas es de 1cm (10 000 μm) hasta 44 μm . Para determinar el tamaño generalmente se asigna la media geométrica o aritmética de la apertura de los tamices.

Se obtienen diámetros basados en el peso; al graficar en papel logaritmo-probabilidad el porcentaje retenido contra el promedio de la apertura se obtienen el diámetro medio geométrico y la desviación estándar geométrica directamente de la línea recta.

Los posibles errores de este método son: la sobrecarga de las mallas, duración e intensidad de la agitación, con lo cual existe la posibilidad de atrición de los materiales.

Estos son algunos de los métodos más empleados para determinar el tamaño de la partícula.

El tamaño de partícula de los excipientes es un parámetro muy importante en la formulación de formas farmacéuticas, pues de él dependen varias de las características del medicamento resultante. Debido a que influye en las propiedades de flujo, ya que se ha observado que a tamaños de partícula entre 100 a 400 μm se obtienen buenas de flujo.

Así mismo el tamaño de partícula influye en la velocidad de disolución; mientras mayor sea el área superficial de un fármaco, mayor será su velocidad de disolución.

El método adecuado para la determinación del tamaño de partícula esta en función del tamaño que los proveedores indican o de la referencia que se tenga, en la siguiente tabla se indican los métodos y el tamaño que es determinado en las partículas.

5.1.3.7.- Difracción de rayo Lasser << Randall, C. (1995). Pág. 175-178 >>

Este método fue desarrollado en los años setentas, los primeros sistemas fueron Malvem Mastersizer (Malvem Instruments, Malvem, U.K.) y los Microtrac Full range Analyzer (Leeds & Northrup, North Wales, Pa.).

Esta técnica se basa en la intensidad de la difracción angular que sufre el haz de luz lasser al paso de las partículas. El ángulo de difracción disminuye cuando incrementa el tamaño de la partícula, y la distribución del haz difractado puede ser relacionado con la distribución del tamaño de partículas. Esta técnica se emplea en tamaños de partícula de 1.2 μm y menores de 1 800 μm .

Las muestras de polvo pueden ser introducidas en forma seca o en suspensión que es la manera en que comúnmente se emplean. Es importante considerar el cambio del medio en el que las partículas son suspendidas, debido a que la solubilidad de las muestras debe ser baja en el medio que se utilice para suspenderlas. También puede añadirse algún surfactante que facilite la dispersión y prevenir la floculación.

Las ventajas que ofrece este método son que no se requiere grandes tamaños de muestra, es un método rápido y preciso. << Brower, E. and Rarnland. (1996). Pág. 499 >>

METODO	TAMAÑO DE PARTICULA (μm)	TAMAÑO DETERMINADO
Tamizado • Seco • húmedo	< 0 2 - 74	Ancho
Microscopia • óptica • electrónica	0.5 - 500 0.002 - 15	Diámetro de Martin, Feret u otro diámetro equivalente.
Zona de sensibilidad electrónica	0.05 - 500	Diámetro volumen peso
Extinción de Luz	1 - 500	Diámetro circular equivalente
Difracción Lasser	0.1 - 600	Diámetro volumen peso promedio
Clasificación centrifuga	0.5 - 50	Diámetro esférico equivalente
Sedimentación centrifuga	0.01 - 5	Diámetro esférico equivalente
Sedimentación por gravedad	0.2 - 100	Diámetro esférico equivalente
Impactador de cascada	0.05 - 30	Diámetro aerodinámico
Permeabilidad de gas	0.01 - 40	Diámetro área-peso promedio
Adsorción de gas	0.005 - 50	Diámetro área-peso promedio

Tabla 5. MÉTODOS DE ANÁLISIS PARA DETERMINAR TAMAÑOS DE PARTICULA

5.2.- Forma De Las Partículas

La forma de la partícula es importante debido a que influye en las propiedades reológicas de los polvos, así como en las de compactación.

La forma de la partícula afecta la fricción interparticular del polvo y, consecuentemente, las propiedades de flujo del polvo. En la figura 6. Se muestran las formas comunes que se pueden encontrar de las partículas.

Los materiales compuestos por partículas con forma redonda o esférica fluyen más fácilmente que los de forma angular, con esquinas o bordes angulares, y puntiagudos, como los poliédricos, hojuelas planas, las hojuelas planas irregulares y los primas; el flujo pobre se encuentra en partículas que tienen una forma entrelazada y rugosa o de configuración fibrosa como en el caso de las partículas fibrosas, aciculares y dendríticas. << Lieberman, H. and Lachman, L. (1961). Pág. 128 >>

Es obvio que la forma de la partícula afecte el ángulo de reposo de un polvo, particularmente de polvos con poca energía libre superficial; es decir partículas con tamaño mayor a 100µm, y algunos polvos finos de baja energía libre, tales como talco y almidones. Las propiedades antes mencionadas están íntimamente interrelacionadas, y cada una puede ser considerada individualmente, o ser consideradas como un conjunto de variables cuando se evalúan las propiedades reológicas de los polvos.

5.3.- Humedad

Otro factor que influye en las propiedades de la partícula es la humedad adsorbida y la condensación capilar; lo significativo de estos factores es difícil de evaluar.

La adsorción de agua es considerado como un proceso inmóvil u por lo tanto, no forma puentes líquidos. Rumpf, considera que la primera aproximación de adsorción de agua es en la superficie del sólido y esta puede ser adherida, y quedar atrapada en la partícula. El agua puede ocupar la superficie del sólido, incrementando el área de contacto, provocando la unión de otras partículas, esto generalmente ocurre debido a fuertes interacciones de van der Waals. Cuando el agua adsorbida comienza actuar como agua del sólido, puede ocurrir la formación de puentes líquidos, y adherirse fuertemente esto es considerado como condensación capilar.

Coelho y Hamby, han mostrado teóricamente, que la humedad relativa a la cual el líquido forma puentes es función de la afinidad del material por la adsorción de agua. Algunos autores han concluido que las superficies rugosas adsorben significativamente humedad, y que superficies redondas tienden a disminuir la adsorción de humedad, debido a que es menos probable que se realice una condensación capilar.

Kontny et al. Han mostrado que la adsorción de vapor de agua, puede verse como agua soluble en materiales cristalinos y considerados como una simple capa de agua. Materiales celuloicos tienen una humedad relativa arriba del 70%. << Arkkon, G. (1969). Pág. 286 >>

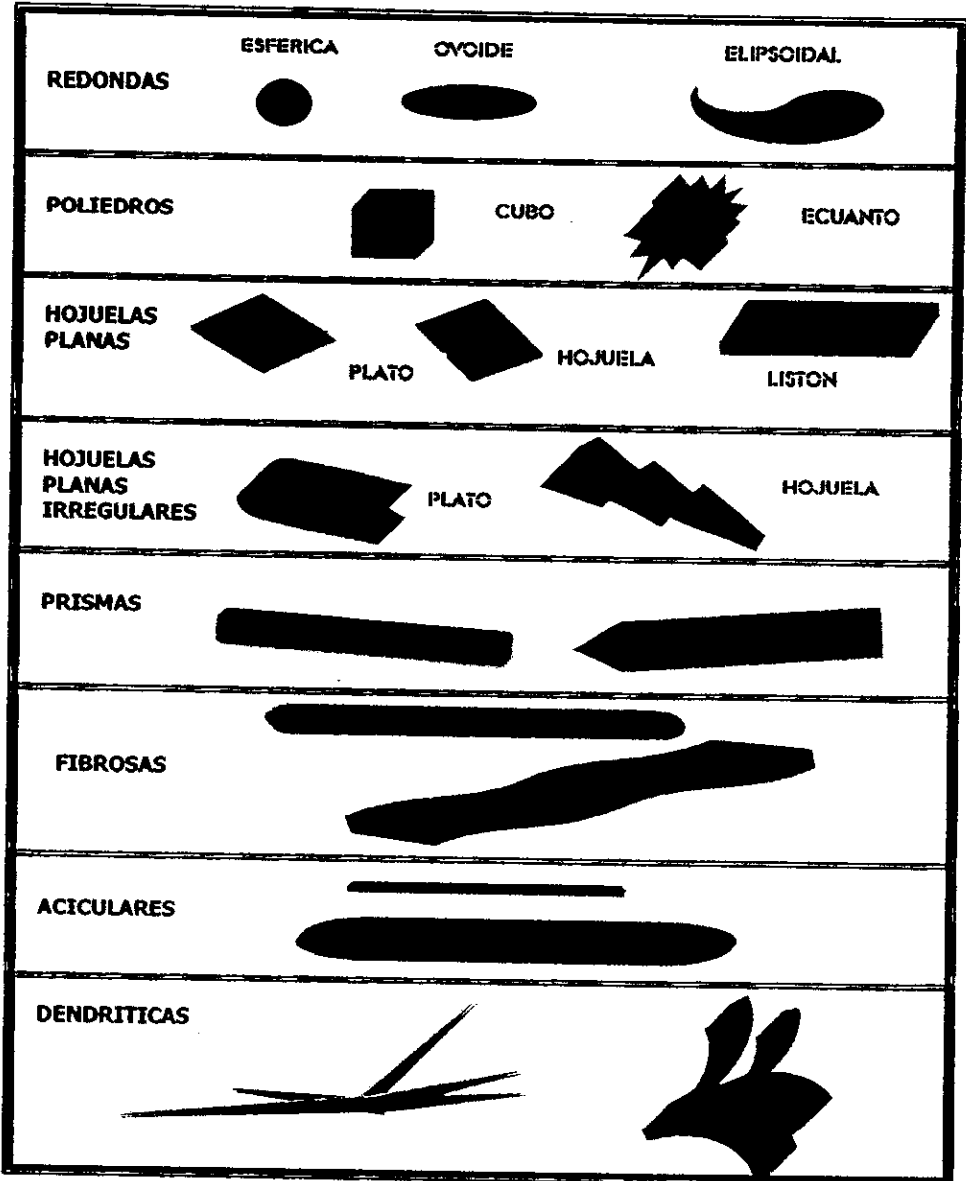


Figura 6. FORMAS COMUNES DE LAS PARTÍCULAS

5.4.- Efectos Electroestáticos

Los efectos electrostáticos de las interacciones partícula-partícula, son difíciles de evaluar. Ocurren cargas electrostáticas de los polvos durante las etapas de procesamiento de molienda, micronización, flujo, compresión o llenado de cápsulas. En los materiales farmacéuticos se pueden presentar colisiones cuando la partícula está en la matriz, entre las partículas o cuando se fragmentan.

Rumpf. Sugiere que las fuerzas electrostáticas dependen de la densidad de carga del material, pero pueden ser inducidas por fuertes uniones entre partículas. Staniforth. Muestra que cargando el material en un ciclo de aire durante 15 minutos mejoraba las propiedades de flujo que en el material que no estaba cargado. Aunque en la práctica esto es posible, para minimizar los efectos electrostáticos, se realiza por la eliminación de las cargas. La presencia de humedad en el ambiente puede también proporcionar una conducción media directa con las cargas electrostáticas que puede fácilmente dispersarse. << Amidon, G. (1969). Pág. 265 >>

5.5.- Fuerzas Fundamentales Que Mantienen Unidas A Las Partículas

Las fuerzas que mantienen juntas a las partículas en una tableta o en un proceso de mezclado tienen que ver con su naturaleza química y física, sin embargo las fuerzas que en general pueden estar actuando en mantener juntas a las partículas son: London, interacciones dipolo, consideraciones de energía superficial, enlaces de hidrógeno; los enlaces covalentes e iónicos carecen de importancia en la unión de partículas. Las interacciones electrostáticas pueden ser importantes bajo algunas circunstancias semejantes a el manejo del polvo durante el flujo. La consolidación puede verse como un atrapamiento de partículas. La deformación plástica o elástica de los materiales establecen grandes áreas verdaderas de contactos entre las partículas; y el resultado final es la cohesión. << Fonnor, Anderson and Benker. 1961. Pp 227-228 >>

5.6.- Métodos de determinación del flujo de polvos

El flujo de los polvos es una determinación relevante en el desarrollo de formulaciones, son numerosas las referencias que intentan correlacionar alguna propiedad de flujo con las propiedades de manufactura en una formulación. En particular, las propiedades físicas afectan el flujo de las partículas por lo que han sido bien documentadas.

5.6.1.- Ángulo de reposo

El ángulo de reposo es definido como el ángulo entre la horizontal y la pendiente de una pila de material. Es una determinación relativa de la fricción, entre partículas del polvo, pero es también una medición para determinar la cohesividad de las partículas. Esta determinación se ve afectada por el tamaño de partícula. << Fonnor, Anderson and Benker. 1961. Pp 227-228 >>

El ángulo de reposo ha sido empleado para caracterizar las propiedades de flujo de los sólidos farmacéuticos. El primero en emplear esta propiedad fue Nelson en estudios de la influencia del tamaño de partícula, niveles de lubricante, y porcentaje de finos para granulaciones de sulfatiazol. << Amidon. 1965. Pág. 224 >>

La serie de varios métodos evaluados para la determinación del ángulo de reposo lleva a la conclusión que es una medición de la fricción interparticular o la resistencia del movimiento entre partículas; así mismo se determina que los resultados dependen mucho del método usado. Para materiales teóricamente no cohesivos se determina que el ángulo de reposo se encuentra entre 45° y 19.3°. << Amidon, 1995, Pág. 224 >>

Carr, propone que el ángulo de reposo puede ser justo un de varios métodos usados para la caracterización del flujo de polvos; por otro lado Jenike << Amidon, 1995, Pp 224 >> dice que el ángulo de reposo no es una medida de las propiedades de flujo de los sólidos, sino una determinación que se puede semejar al flujo de los polvos; ya que esta determinación tiene dificultades debidas a la segregación del material y a la consolidación o aireación del polvo durante la formación del cono. La pobre correlación entre el ángulo de reposo y otras determinaciones de flujo.

Amidon y Houghton realizaron un estudio comparativo de varios métodos para la caracterización del flujo de polvos en la tabla 6, se muestran los resultados experimentales del ángulo de reposo, índice de compresibilidad y el flujo a través de un orificio de varios excipientes farmacéuticos comúnmente empleados.

Las determinaciones del ángulo de reposo no son consideradas predicciones fiables del flujo del polvo; esto se debe a la carencia de sensibilidad del método en el cual existen distinciones de flujo de los materiales, el cloruro de sodio, lactosa spray-dried y lactosa fast-flow tienen ángulos de reposo similares; aunque tienen diferente flujo a través del orificio. Inevitables dificultades experimentales se presentan en el techo del polvo como la segregación de partículas, aireación en la formación del cono del polvo, que no son fácil de evitar.

En conclusión esta determinación se debe realizar como una primera aproximación para la predicción del flujo de los materiales. La correlación entre el ángulo de reposo y el índice de compresibilidad es completamente buena como se muestra en la tabla 6. << Amidon, 1995, Pp 224 >>

Material	Índice de compresibilidad (%)	Angulo de reposo (°)	Flujo a través de un orificio de 6mm de diámetro
Cloruro de sodio (granular)	15.2	33.7	3.75
Lactosa Spray-dried	16.0	33.5	2.05
Lactosa Fast-flo	17.6	33.5	1.53
Avicel PH 102	31.2	38.2	Obstruido
Avicel PH 101	34.4	39.2	Obstruido
Almidón de maíz	38.4	57.1	Obstruido
Lactosa hidratada	44.4	50.5	Obstruido
Talco	57.2	45.6	Obstruido
Difosfato de calcio hidratado	49.6	51.1	Obstruido
Sucrosa	49.2	56.3	Obstruido
Estearato de magnesio	57.6	48.8	Obstruido

Tabla 6. Comparación de varias pruebas para determinar el flujo de polvos

Fuente: Amidon, G. (1995). Physical and Mechanical Property Characterization of Powders. Physical Characterization of Pharmaceuticals Solids. Pp. 295.

En la tabla 6. Se muestra una comparación de varias pruebas para determinar el flujo de diferentes materiales, en donde se puede observar que a menor índice de compresibilidad y menor ángulo de reposo se obtiene un mejor flujo de las partículas a través de un orificio.

5.6.2.- Índice de compresibilidad

En recientes años el índice de compresibilidad se ha convertido en un método simple para la predicción de las características de flujo. Carr propuso esta determinación, así determino que la densidad del material, tamaño, forma, área superficial, contenido de humedad, y la cohesividad de los materiales pueden influir en los resultados. El índice de compresibilidad es definido como: << Amidon, 1966. Pp 295-298 >>

$$C_i = \frac{V_o - V_f}{V_o} \times 100$$

Donde:

V_o = Volumen Inicial

V_f = Volumen Final

El volumen del polvo es medido en una probeta graduada antes y después de realizarse una serie de asentamientos. En teoría, se considera que un material presenta buenas propiedades de flujo si su índice de compresibilidad es menor al 20 %. << Fennel, Anderson and Barker, 1961, Pp 227-228 >>

5.6.3.- Índice de Hausner

Es la relación de la densidad compactada entre la densidad aparente; proporciona información sobre la fricción interparticular; valores < 1.25 indican buenas propiedades de flujo y valores > 1.5 indican pobres propiedades de flujo. << Schmidt and Rudendörfer, 1964, Pp. 2907 >>

5.6.4.- Flujo a través de un orificio

La fluidez de polvos es definida como la facilidad que tienen de fluir libremente y en relación al cambio de posición de las partículas individuales formando un lecho de polvo; la fluidez de polvos esta fuertemente relacionada a las propiedades físicas de las partículas tales como fuerza de fricción y fuerzas cohesivas. << Shamou, 1968, Pág. 13 >>

La fluidez es una propiedad importante para excipientes usados en compresión directa. Esta propiedad depende de factores como la distribución de tamaño de partícula, tratamiento mecánico, forma de las partículas; así que materiales con partículas de forma irregulares, fibrosas, aciculares y dendríticas tienden a formar empacados en formas de arcos en el momento de fluir lo que ocasiona la obstrucción del orificio de salida en una tolva, este fenómeno también se observa en materiales altamente cohesivos. (figura 7).

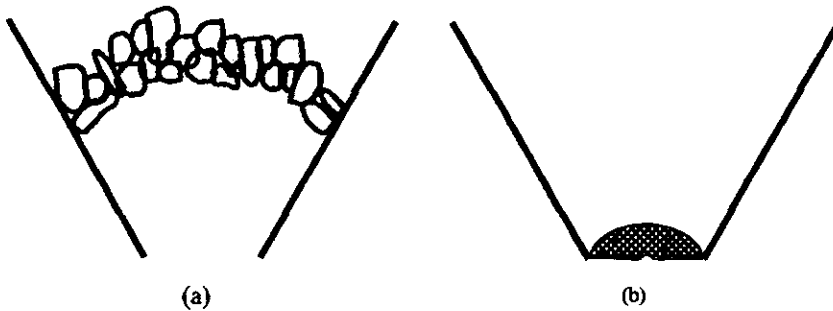


Figura 7. FORMACIÓN DE ARCOS EN POLVOS: (a) POLVOS DE FORMAS IRREGULARES, (b) POLVOS COHESIVOS.

Gold y colaboradores monitorizaron la velocidad de flujo de materiales farmacéuticos a través de un orificio para mejorar de determinación de las propiedades de flujo. Usando esta determinación, observaron los efectos de lubricantes, tamaño de partícula, y el tipo de aglutinante en flujo; así mismo lo utilizaron para monitoriar continuamente el flujo a partir de vibraciones, y determinar posibles cambios durante el vaciado de la tolva. Dahlinder y colaboradores concluyen que esta prueba solo debe realizarse en materiales de flujo libre. Gioia demostraron que es practico el uso de este ensayo ya que muestra una buena correlación entre el coeficiente de variación de la variación de peso en las tabletas o el peso de llenado en una cápsula y el valor de la viscosidad determinado por el flujo a través de un orificio; la prueba del flujo de polvos es ahora usada para prever posibles fallas en la manufactura de formas sólidas. << Amidón, 1996, Pág. 297-299 >>

Amidón Y Houghton, evaluaron varios materiales usando la velocidad de flujo a través de un orificio: Los perfiles de flujo de Cloruro de sodio, lactosa spray-dried y lactosa fast-flow se muestran en la figura 8; para lo cual se utilizo un orificio de 16 mm de diámetro y los materiales evaluados a través de un orificio de 6 mm se presentan en la tabla. En general los perfiles de flujo muestran una tendencia lineal al inicio; las dos lactosas muestran menor correlación lineal; además de tener menor velocidad de flujo.

Esta metodología es muy usada para el desarrollo de formulaciones, pero no es práctica para materiales con un extenso intervalo de flujo.

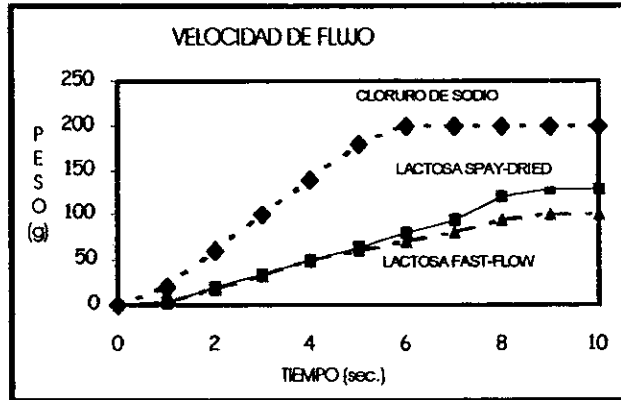


Figura 8. VELOCIDAD DE FLUJO A TRAVÉS DE UN ORIFICIO DE 16 mm DE DIÁMETRO

5.7.- Densidad

La densidad es definida por la relación de masa entre volumen; esta depende del tipo de átomos en la molécula, así como estén arreglados en la molécula; y como la molécula este acomodada en la muestra. En un sólido, el arreglo de las moléculas y, por consiguiente, la densidad, esta relacionado con la naturaleza cristalina del compuesto. La densidad de un polvo o una granulación puede afectar numerosos proceso farmacéuticos, incluyendo el flujo, el mezclado y la formación de tabletas.

En la literatura han sido reportados numerosos tipos de densidades, y algunas causan confusión cuando se realiza una comparación de los datos. Los términos más comunes aplicados para los tipos de densidades son los siguientes:

- ✓ **Densidad de volumen:** La masa de las partículas dividida por el volumen que ocupa; comúnmente conocida como densidad aparente.
- ✓ **Densidad de la partícula:** Masa de la partícula dividida por el volumen determinado por el desplazamiento de mercurio. Para sólidos no porosos, es similar a la densidad verdadera.
- ✓ **Densidad compactada:** La masa de las partículas dividida por el volumen después de asentar el polvo en un contenedor. También conocida como densidad de gota.
- ✓ **Densidad verdadera:** La masa de las partículas dividida por el volumen del sólido, sin espacios vacíos.

La distinción entre los diferentes tipos de densidades es atribuida al volumen, como se muestra esquemáticamente en la figura 9. Para la densidad verdadera, el volumen del poro de la partícula y los espacios interparticulares son incluidos en el momento de determinar el volumen, la densidad compactada, es cuando el polvo ha sido sometido una serie de asentamientos; y por tanto los espacios interparticulares disminuyen. Para la densidad de la partícula, los espacios interparticulares no son determinados como parte del volumen pero el volumen del poro es incluido. En la densidad verdadera, únicamente el volumen de la partícula es medido. << Newman, A. (1995). Pág. 271-275 >>

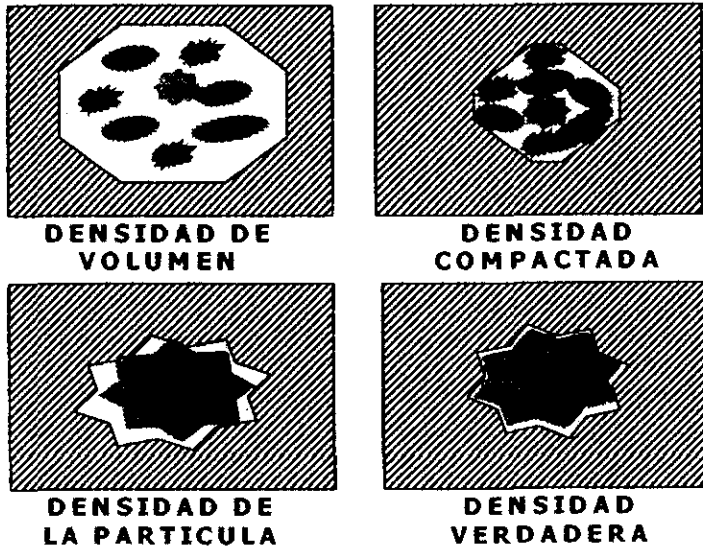


Figura 9. ESQUEMA DE LOS DIFERENTES TIPOS DE DENSIDADES.

Fuente: Newman, A. (1995). Micromeritics. Physical Characterization of Pharmaceutical Solids. Pág. 272

La densidad de volumen o densidad aparente de un material depende numerosos factores, los cuales son forma y tamaño de partícula, y cohesión de las partículas. Las partículas grandes, permiten la formación de espacios, con lo cual resulta densidades aparentes bajas que con partículas pequeñas, las cuales dejan menos espacios vacíos al estar juntas.

Las propiedades de flujo de los polvos han sido correlacionadas con las determinaciones de densidad; en las cuales se ha reportado que un incremento en la densidad aparente puede incrementar las propiedades de flujo. En un estudio, para determinar las propiedades de lubricación del estearato de magnesio, se encontró que la densidad aparente era menor en las mezclas que contenían estearato de magnesio, y también presentaban, pobres propiedades de flujo, esto era debido a que el estearato forma alrededor de las partículas una película la que impedía que las partículas se mantuvieran juntas.

6.- ANTECEDENTES DE QUITOSAN

En la naturaleza se encuentran dos polímeros que deben ser tomados con importancia ya que pueden ser empleados en la industria farmacéutica, alimentaria, cosmética y otras industrias; estos polímeros son quitina y su derivado quitosán en la tabla 7 se muestra las fuentes más ricas en quitina. << Shimahara, K. et al. 1988 >>

Quitina del griego *Chiton* Significa Túnica. Es un polisacárido proteico cómeo insoluble, que constituye el exoesqueleto de los Artrópodos (crustáceos algunos moluscos e insectos) y las paredes de las células de muchos hongos y algas.

La quitina es un mucopolisacárido parecido a celulosa y es el segundo compuesto orgánico más abundante en la tierra después de la celulosa.

El quitosán fue primeramente descubierto en 1859 por Rouget, pero no fue sino hasta 1950 que es claramente identificado como un polímero constituido por glucosamina.

Estos polímeros se encuentran presentes en invertebrados marinos, insectos, hongos y plantas menores, además en crustáceos. Quitina es el principal constituyente de esqueletos, tendones y recubrimiento de los sistemas digestivo, respiratorio y secretor de los invertebrados (tabla 7). << Charalambous, G. 1984 >>

6.1.- Método de obtención de quitina y quitosán

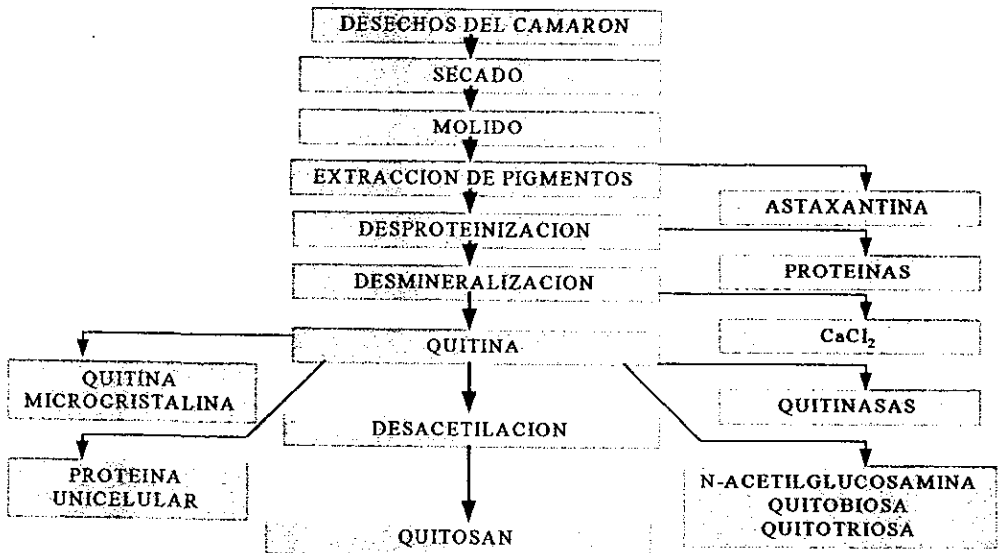


Figura 10. MÉTODO DE OBTENCIÓN DEL QUITOSÁN.

En la cutícula de crustáceos la quitina esta asociada con sales inorgánicas, tales como carbonato de calcio, proteínas y lípidos incluyendo pigmentos.

El proceso general a nivel laboratorio, para la obtención de quitina y quitosán a partir del caparazón de los crustáceos envuelven tres pasos principalmente:

1. Remoción del material proteico o desproteínización,
2. Eliminación de las sales minerales o desmineralización y
3. Para obtener quitosán se requiere de una desacetilación de la quitina.

Sin embargo y de acuerdo a la literatura existen un gran número de métodos para la extracción de quitina, basados fundamentalmente en un tratamiento con ácidos diluidos para la eliminación de sales minerales (CaCO_3) y un tratamiento con álcali diluido a altas temperaturas para solubilizar las proteínas asociadas.

Debido a, que estos tratamientos químicos son tan drásticos para la remoción de minerales y proteínas que se encuentran en estrecha relación con el material quitinosos se pueden tener efectos inmediatos en la degradación del producto obtenido, produciendo cambios químicos tales como desacetilación y depolimeración de la quitina. Por lo tanto, para reducir el efecto desnaturalizante sobre la quitina, se han propuesto otros tratamientos.

Se ha propuesto el uso de etilendinitrotetracetato (EDTA) como otro agente descalcificante. Concerniente a otros tratamientos para la desproteínización, la digestión enzimática ha sido estudiada por algunos investigadores. << Shimahara, K and Takiguchi, Y. 1968, Zikals 1984 >>

La conversión de quitina a quitosán es llevada a cabo mediante un tratamiento con solución de hidróxido de sodio o potasio concentrado a altas temperaturas, para remover algunos o todos los grupos acetilo del polímero. Esta remoción de los grupos acetilo dependerá de los tratamientos previos de la quitina nativa y del método utilizado para la obtención del quitosán. << No Hong, K. and Meyers Samuel 1995 >> El grado de desacetilación del quitosán puede ser evaluado por tres diferentes métodos: espectroscopia de infrarrojo (IR), por espectrofotometría ultravioleta (UV) y por titulación. << Shimahara, K and Takiguchi, Y. 1968 >>

En general los tratamientos químicos son más utilizados para la extracción de quitina y quitosán; y en forma general solo difieren en tiempo, temperaturas, reactivos (álcalis y ácidos), concentraciones de los mismos, agitación y origen de los desechos utilizados.

Durante los procesos de extracción de la quitina, se generan afluentes en cuya composición se encuentran compuestos orgánicos importante, tales como: pigmentos (astaxantina), proteínas y cloruro de calcio; los cuales pueden ser recuperados para nuevas aplicaciones. La astaxantina tiene posibilidades usos como colorante en la dieta de salmonidos, el cloruro de calcio se puede utilizar para la obtención de hidroxiapatita (compuesto usado en la elaboración de placas dentales y ortopedia) y las proteínas pueden usarse para la alimentación de otras especies animales e inclusive en la dieta del hombre << Shahidi, P and Synowicki, J. 1991 >>

Después de la obtención de quitina realizando una hidrólisis básica fuerte con NaOH se puede obtener quitosán; el grado de deacetilación depende de la concentración del álcali y el tiempo que este expuesto a esta hidrólisis, por ende las propiedades de los quitosanes obtenidos son diferentes. << Shimahara, K et al, 1968 >>

TIPO	CONTENIDO DE QUITINA (%)	TIPO	CONTENIDO DE QUITINA (%)
CRUSTÁCEOS		INSECTOS	
Cangrejo cáncer	72.10	Cucaracha Periplaneta	2.0
	0.4 - 3.3		18.4
Cangrejo carcinus	8.29	Cucaracha Blatella	10.0
	64.20		35.0
Cangrejo King (Paralithodes)	35.00	Escarabajo Coleoptera	5 - 15
			27 - 35
Cangrejo azul (Callinectes)	14.00	Escarabajo Tenebrio	2.1
			4.9
			31.3
Cangrejo rojo (Pleuconcodes)	1.3 - 1.8	Escarabajo may	
			16.0
Camarón Crangon	5.8	Mosca verdadera deptera	54.8
	69.1		
Camarón Alaska	28.0	Mariposa ozufre priris	64.0
Langosta nephrops	69.8	Saltamontes	2 - 4
	6.7		20.0
Langosta homarus	60.8 - 70	Gusano de seda Bombyx	44.2
Percebe lepas	58.3	Gusano de cera Calleria	33.7
HONGOS		ÓRGANOS DE MOLUSCOS	
Aspergillus niger	42.0	Concha de almeja	6.1
Penicillium notatum	18.5	Concha de ostra	3.6
Penicillium chrysogenum	20.1	Esqueleto de calamar	41.0
Saccharomyces cerevistae	2.9	Krill (concha desproteínizada)	40.2 ± 5.2
Mucor rouxii	44.5		
Lactarius vellerius	19.0		

Tabla 7. FUENTES DE OBTENCIÓN DE LA QUITINA, PRECURSOR DEL QUITOSÁN

Fuente: Knorr Dietrich, 1984. Use of chitinous polymers in food. Food Technology. 38 (1): 85.

6.2.- Generalidades sobre quitina.

La quitina es un biopolímero natural muy abundante en la naturaleza, junto con otros materiales (proteínas y sales minerales) aparece como constituyente estructural de los Artrópodos, hongos y algas unicelulares. Químicamente se describe como β -(1-4) -2-acetamido-2-deoxi-D-glucosa o β -1-4-N-acetil-D-glucosamina. En este biopolímero los grupos amino se encuentran acetilados, por lo que la quitina corresponde a una amida de ácido acético. Este aminopolisacárido es de tipo lineal, llegando a formar cadenas de miles de unidades de N-acetilglucosamina; por ejemplo, el peso molecular de la quitina puede ser de $1-2 \times 10^6$, pero puede variar considerablemente los métodos debido a de obtención. << Shimahara and Takiguchi 1988 >>

Estructuralmente la quitina es similar a la celulosa, un polímero de unidades de glucosa en particular el tipo de enlace intermonómeros es del tipo 1,4 para ambos. La diferencia entre los dos polímeros es que el grupo hidroxilo en la posición C-2 de la celulosa es reemplazado en la quitina por un grupo acetamido (-NHCOCH₃).

La quitina de diferentes fuentes ha mostrado ser estructuralmente similar aunque su asociación con proteína y carbonato de calcio puede diferir con las especies de mariscos.

Como uno de los tres diferentes sistemas moleculares aparte del sistema de celulosa y del colágeno la quitina normalmente aparece como mucopolisacárido, esto esta, conjugado con proteínas; es por ello que la quitina no es una identidad polimérica simplemente sino que representa una familia de productos derivados de complejos quitina-proteínas naturales. << Austin, et al 1981 >>

El sistema de la quitina es el reverso del sistema colágeno, en el sistema de la quitina se tiene un recuadro de polisacárido fibroso, reforzado y modificado por una matriz de proteína y en el sistema colágeno se tiene un recuadro proteína reforzado y modificado por una matriz de polisacárido. << Knox D. 1964 >>

6.2.1.- Propiedades de la quitina

La quitina es un sólido blanco, que generalmente posee algunos grados de cristalinidad, dependiendo de la especie de la cual provenga; tiene una extraordinaria combinación de propiedades: dureza, bioactividad y biodegradabilidad.

La quitina es insoluble en agua y solventes ordinarios como: ácidos, diluidos, álcalis calientes y solventes orgánicos. Solo es soluble en ácidos fuertes, en algunos fluroalcoholes y ciertas soluciones de sales hidrotópicas; pero estos presentan el inconveniente de alterar la estructura química de la quitina, por lo que es inconveniente su uso. Otros sistemas de disolventes más complejos tales como ácidos carboxílicos, ácidos cloroacéticos y ácido fórmico, han sido reportados. Una solución de LiCl/N-metil pirrolidona es atractiva para solubilizar a la β -quitina y formar monocilamentos y al solubilizar a la β -quitina en una mezcla de ácido fórmico clorohidrocarbano, se forman películas transparentes con una simple evaporación del solvente. << Sigalzaok, et al. 1988 >>

El sistema de solvente adecuado para que la quitina no se degrade es el N,N-dimetilacetamida en solución con cloruro de litio (LiCl) al 5% el cual da una solución de jarabe de quitina que puede ser extruída o hilada en alcohol o acetona para hacer filamentos. El descubrimiento de este sistema ha dado la oportunidad de poder determinar la rotación óptica de la quitina y considerar ésta como un parámetro adicional en la medida de sus propiedades físicas es útil en el control de calidad del polímero, sobre todo cuando se emplea en evaluaciones biológicas. << AUSEN, et al 1981 >>

Como una congelación y descongelación repetida de la quitina en solución alcalina, ésta puede ser totalmente disuelta y se asume que este proceso ocurre ya que la estructura de la quitina se hace muy quebradiza. << Knorr D. 1984 >>

La higroscopicidad de la quitina es casi igual a la de las fibras de celulosa y considerablemente mayor que aquellas de fibras ramificadas, solo que la quitina es menos activa y permeable en su superficie al agua que las fibras de celulosa. El poder higroscópico de la quitina, es mayor cuando es cristalina. << Knorr D. 1984 >>

6.2.2.- *Modificaciones químicas de la quitina*

La quitina es considerada como un nuevo tipo de material polimérico con grandes posibilidades de aplicación con respecto a la celulosa, ya que es un aminopolisacárido capaz de sufrir muchas modificaciones químicas mediante reacciones adicionales, obteniéndose un gran número derivados que presentan diferentes propiedades físicas y químicas, con diversas aplicaciones. << Muzzarelli, et al. 1986 >>

Una hidrólisis química o enzimática de la quitina da como productos oligómeros de aminoazúcares tales como: N-acetilglucosamina, quitobiosa y quitotriosa, los cuales tienen potenciales de uso muy importantes en medicina. Mediante hidrólisis en medio ácido, la quitina se transforma en quitobiosa, que es un aminoazúcar formado por dos unidades de N-acetilglucosamina. << Muzzarelli, et al. 1986 >>

La quitina microcristalina se puede preparar a partir de quitina mediante una hidrólisis con ácido fosfórico en 2-propanol, se cizalla la dispersión acuosa, se filtra y posteriormente se seca el material filtrado. Esta forma microcristalina de la quitina es de más fácil dispersión, bajo peso molecular en comparación con el de la quitina nativa, tiene poder para secuestrar el agua y muestra buenas propiedades emulsificantes, con capacidad emulsificante de 900 ± 47 ml de aceite/g de quitina cuando es dispersada para usarse en la producción de una emulsión. << Heckman, R. H. 1987; Knorr, D. 1984 >>

El procedimiento para la preparación de quitina coloidal, consiste en la disolución y la precipitación de la quitina en ácido clorhídrico concentrado (37% de pureza) y la dispersión del precipitado de quitina en agua. Esta quitina coloidal sirve como sustrato de quitinasa y como fuente de carbono y nitrógeno a microorganismos quitinifílicos. << Shimahara and Takiguchi 1988 >>

La quitina como biopolímero no soluble en agua puede ser desacetilada y convertida en quitosán, mediante una hidrólisis con NaOH o KOH a temperaturas elevadas, siendo este un polímero modificado en sus grupos funcionales (los grupos acetamido son hidrolizados y se liberan los grupos amino), lo cual lo hace hidrosoluble y con propiedades reológicas diferentes con una amplísima gama de aplicaciones a nivel industrial. La preparación de quitosán se hace hasta garantizar que se va a obtener un producto completamente soluble en diluciones de ácido clorhídrico o ácidos orgánicos, así como insoluble en solventes alcalinos. << Knorr, D. 1984 >>

La sulfatación de la quitina y quitosán es una modificación atractiva, ya que presenta la posibilidad de preparar polisacáridos anticoagulantes (quitosán sulfatado) con una estructura similar a la de la heparina. Para la sulfatación se han empleado varios agentes que incluyen ácido sulfúrico concentrado, sulfuro trióxido/piridina, sulfuro trióxido/sulfuro dióxido y ácido clorosulfónico, pero de estos solo el penúltimo es comúnmente usado. << Muzzarelli, et al. 1986 >>

El derivado de la quitina que mayor atención y uso ha recibido es el quitosán que es la forma desacetilada de la quitina, químicamente descrita como (1-4)-2-amino -2-deoxi- β -D-glucosa, siendo un polielectrolito hidrofílico. Al igual que la quitina, es uno de los polímeros más abundantes en la naturaleza, es un buen polícatión y tiene aplicaciones industriales extremadamente importantes. << Knorr, D. 1984; Zikals, J. 1984 >>

6.3.- Propiedades del quitosán

6.3.1.- Propiedades catiónicas

El quitosán es un polielectrolito a pH's ácidos. Presenta una alta densidad de carga, una carga por unidad de glucosamina. Por su carga positiva interactúa fuertemente con muchos materiales que portan cargas negativas (por ejemplo: proteínas, polisacáridos aniónicos, ácidos nucleicos, etc.) dando una neutralidad eléctrica.

El quitosán es un excelente floculante debido a su gran número de grupos $-NH_3^+$ que pueden interactuar con los coloides cargados negativamente. Se adhiere fácilmente a polímeros naturales semejantes al pelo y la piel, los cuales están compuestos de mucopolisacáridos y proteínas cargados negativamente. << Knorr, D. 1984; Sjakbraak, et al. 1988 >>

Los complejos formados con quitosán y muchos iones de metal son usados en la quelación de hierro, cobre y magnesio; también pueden ser usados para remover iones de metales pesados tóxicos como: plata, plomo, cadmio, mercurio y cromo. << Knorr, D. 1984; Sjakbraak, et al. 1988 >>

6.3.2.- Propiedades biológicas

Muchas de las preparaciones del quitosán tiene aplicaciones biomédicas debido a su no-toxicidad y biodegradabilidad. El quitosán reduce los niveles de colesterol en sangre y estimula el sistema inmune. Cuando se adiciona quitosán a una semilla se tienen incremento en la producción de la cosecha, aparentemente debido a la protección que da durante la germinación de la semilla. << Knorr, D. 1984; Sjakbraak, et al. 1988 >>

6.3.3.- *Propiedades químicas*

El quitosán, polímero de alto peso molecular, es un poliamino lineal cuyo grupo amino es fácilmente disponible para reacciones químicas y formación de sales con ácidos. El quitosán puede ser considerado como un derivado de la celulosa, donde el primero (C-6) y segundo (C-3) grupos hidroxilos pueden ser usados para fabricar nuevos derivados. << Khorr. D. 1984; Siskindreck. et.al 1988 >>

6.3.4.- *Propiedades de solución*

Las propiedades de solución del quitosán dependen de la forma en que se encuentre el grupo amino, ya sea libre ($-NH_2$) o como ion amonio ($-NH_3^+$). El quitosán es insoluble en agua a pH's neutros y es altamente soluble en diluciones de ácido nítrico, marginalmente soluble en 0.5% de ácido fosfórico e insoluble en ácido sulfúrico en cualquier concentración y temperatura. El quitosán no es soluble en cualquier solvente orgánico común (por ejemplo dimetilformaldehído y el dimetilsulfóxido), solo se disuelve bien en polioles acidificados. Los mejores solventes para el quitosán son soluciones acuosas que contienen de 0.2 a 100% de ácido fórmico y ácido acético. << Khorr. D. 1984; Siskindreck. et.al 1988 >>

6.3.5.- *Propiedades funcionales (viscosidad)*

La viscosidad de las soluciones de quitosán esta en función de diversos factores tales como: el tipo y la concentración del solvente, la temperatura, el peso molecular del polímero, el pH y la presencia de ciertas sales en la solución. La propiedad que tiene el polímero de formar soluciones viscosas en ácido acético o solventes miscibles en agua acidificados con ácido acético, lo hacen atractivo para su posible uso como espesante y estabilizantes de emulsiones. (Bough, W. ; et.al 1978).

6.4.- **Aplicaciones de polímeros quitinosos**

Los polímeros quitinosos han sido utilizados en diversas áreas tales como: las industrias químico-farmacéuticas, agroalimentarias y tratamiento de aguas. Algunas aplicaciones de polímeros quitinosos se muestran en la siguiente tabla.

APLICACION	POLIMERO
Como agente quelante	Quitosán, Quitina
Aditivos en la industria papelería y textil	Quitosán, Quitina
Adhesivos	Quitosán, Quitina
Coagulante	Quitosán, Quitina microcristalina.
En productos Fotográficos	Quitosán
Portador de medicamentos	Quitosán, Quitina
Acelerador de cicatrización	Quitina
Material para suturas quirúrgicas	Quitina
Aditivo en la industria de los alimentos	Quitosán, Quitina microcristalina
Aditivo en la preparación de productos farmacéuticos	Quitosán, Quitina
Aditivo en la industria cosmética.	Quitosán

Tabla 8. APLICACIÓN DE QUITINA Y QUITOSÁN.

Fuente: Berkeley R. C.W. 1979; Skjakbraek Gudmund. 1988.

El quitosán debido a que posee grupos amino libres los cuales contribuyen a sus propiedades policatiónicas, además de su fácil disolución en ácidos diluidos, es mucho más utilizado que la quitina de la cual se deriva. Otros usos de estos polímeros han sido como componentes de cosméticos, como agentes insecticidas para el control de plagas de plantas y en nutrición animal. << Knorr, D. 1984: Skjakbraek, et al 1988 >>

Características tales como dureza, biodegradabilidad y bioactividad, hacen de la quitina y sus derivados materiales que en la industria procesadora de alimentos pueden ser empleados para modificar o controlar las propiedades funcionales de los alimentos, ya sea como regulador de formación de cristales de hielo en alimentos congelados, agente espesante, texturizante, quelante, emulsificante, etc, para la elaboración de aderezos, salsas, bebidas, embutidos, gelatinas, productos, Y lácteos.

La quitina microcristalizada es utilizada como espesante y estabilizador que supera en mucho (10 a 20 veces más eficiente) a otros polímeros empleados comúnmente como la celulosa microcristalina, para la elaboración de mayonesa y otros alimentos tipo emulsión. << AUSIN, P. 1981; Knorr, D. 1984 >>

La propiedad coagulante o quelante de la quitina y el quitosán dada por su naturaleza policatiónica, hacen de estos polímeros un producto ideal para la separación de coloides y partículas suspendidas que se generan durante la elaboración de ciertos tipos de alimentos, permitiendo además de la reducción de sólidos totales, la recuperación de materiales, tales como proteínas, grasas y carbohidratos de buena calidad, que pueden ser reciclados como alimentos o forrajes para animales. << Knorr, D. 1984 >>

Como agente coagulantes en la industria de tratamiento de aguas residuales el quitosán ha llamado mucho la atención, debido a su efectividad en la separación de coloides y partículas dispersas en el agua. Este polímero ha sido aprobado por la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos de Norteamérica en concentraciones no mayores de 10 mg/l para el tratamiento de agua potable.

El quitosán ha sido evaluado como coagulante en el tratamiento de aguas de desecho provenientes de industrias alimentarias tales como el procesamiento de vegetales, aves, rompimiento de huevos, activación de lodos de cervecera, empaquetamiento de carnes, procesamiento de camarón, de frutas, coagulante de suero de quesería y en la recuperación de diferentes cultivos de microalgas utilizadas en maricultura. << No Hong, K. et al. 1989 >>

No existen datos confiables de sus propiedades físicas, como su morfología y la distribución del tamaño de partícula de quitosán ya que son pocos los estudios que se han realizado en este aspecto.

Se han extendido los estudios de quitosán en aplicaciones farmacéuticas como en el caso de su aplicación como diluyente en el proceso de compresión directa con base en las siguientes propiedades:

- a) Adición de quitosán al 50 % del peso de la tableta con una rápida desintegración.
- b) Mejora propiedades mecánicas de dureza y friabilidad en los comprimidos.

<< Knapczyk, 1983 >>

Además en comparación con otros polímeros insolubles en agua quitosán presenta baja toxicidad, tiene la capacidad de depolimerizarse por enzimas y biológicamente es biocompatible después de una administración oral o intravenosa y digerible en una administración oral retardada.

Quitosán no presenta efectos irritantes ni alergias; no es un fármaco pero puede tener actividad bacteriostática dependiendo de la dosis.

Cuando quitosán es adicionado en grandes cantidades con fármacos antimicóticos en comprimidos, geles, ungüentos aumenta la eficacia de los fármacos.

Quitosán también inhibe la adhesión de *Cándida albicans* en células vaginales, actúa y previene el desarrollo de micosis.

Adicionalmente es empleado como protector y secante. tiene actividades bioestimulante en procesos reparativos y es capaz de reconstruir tejidos. << Knapczyk, 1992 >>

De acuerdo a lo mencionado se observa que quitosán puede ser un material muy útil en la industria farmacéutica.

7.- APLICACIONES DEL QUITOSAN PARA COMPRIMIDOS

7.1- Aglutinante << Upadrashia, Kalikaneni, and Nuessto, 1992 >>

El quitosán ha sido evaluado como un aglutinante para tabletas de maleato de clorfeniramina y comparado con otros aglutinantes, como carboximetilcelulosa sódica (NaCMC), Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y metilcelulosa (MC); donde se observó que la concentración del aglutinante tiene efectos en las propiedades mecánicas del granulado y, por tanto, en las propiedades de las tabletas, así como en el tiempo de desintegración (DT) y disolución.

Mendes y Brannon, han sugerido que para la evaluación de un aglutinante, se determine la dureza y friabilidad de las tabletas, obteniendo un valor arbitrario denominado HFR (Hardness-Friabration-Ratio). Georgakopoulos y Malamataras, obtuvieron otro parámetro para evaluar un aglutinante y es dividir el HFR por el tiempo de desintegración (HFR/DT). Este parámetro es más empleado por que determina la eficiencia del aglutinante en función de la dureza y la friabilidad y el efecto negativo que tienen en el tiempo de desintegración.

Concentración de aglutinante (% w/v)	Finos (%)	Friabilidad (%)	Densidad Aparente (g/ml)	Velocidad de flujo (g/s)
Quitosán				
2	19.0	13.6	0.51	7.22
3	17.5	11.6	0.49	7.01
4	14.0	9.1	0.48	7.12
5	11.5	8.2	0.48	6.89
HPMC				
2	18.2	12.1	0.50	7.40
3	14.2	9.9	0.49	7.28
4	11.2	8.7	0.48	7.12
5	9.0	7.8	0.47	6.95
MC				
2	15.5	10.9	0.52	7.40
3	14.2	9.3	0.51	7.24
4	12.5	8.5	0.50	7.14
5	10.2	7.2	0.49	6.66
NaCMC				
2	20.0	14.8	0.54	7.12
3	18.5	10.8	0.53	6.89
4	9.1	9.1	0.51	6.72
5	8.5	8.5	0.49	6.18

Tabla 9. PROPIEDADES FÍSICAS DE LOS GRÁNULOS DE MALEATO DE CLORFENIRAMINA

Fuente: Upadrashia, S. 1992. Chitosan as a Tablet Binder. Drug Development and Industrial Pharmacy, 18 (15): 1701-1708

En la tabla 9, se puede observar que disminuye el porcentaje de finos, friabilidad de los gránulos, así como la velocidad de flujo disminuye al incrementar la concentración del aglutinante. Por otro lado la densidad de los gránulos disminuye cuando se incrementa la concentración del aglutinante.

Concentración de aglutinante (% w/v)	Friabilidad (%)	Dureza (kg.)	Tiempo de desintegración (sec.)	HRF	HRF/DT	HDI	% Disuelto en	
							5 min.	30 min.
Quitosón								
2	0.48	2.90	51	5.90	0.116	53.95	74.13	99.00
3	0.29	3.80	156	12.96	0.083	51.87	54.56	88.82
4	0.24	4.12	178	17.02	0.095	79.83	42.62	87.59
5	0.20	5.10	255	24.51	0.096	90.56	30.06	88.97
HPMC								
2	0.22	4.17	88	18.95	0.215	100.0	60.32	90.77
3	0.21	4.80	142	22.65	0.160	100.0	49.33	87.84
4	0.20	5.20	240	28.57	0.119	100.0	43.17	79.10
5	0.18	5.80	298	31.86	0.106	100.0	25.49	73.79
MC								
2	0.24	3.47	139	14.16	0.101	46.97	55.28	89.23
3	0.21	4.10	242	18.98	0.078	48.75	49.90	78.78
4	0.18	5.80	380	31.52	0.082	68.90	36.47	77.25
5	0.16	7.50	512	44.91	0.087	82.07	15.25	71.42
NaCMC								
2	0.58	2.85	130	4.88	0.037	17.20	62.60	96.37
3	0.31	3.90	238	12.58	0.052	32.50	39.49	89.03
4	0.24	4.75	280	19.58	0.069	57.98	34.29	80.61
5	0.20	5.00	496	24.75	0.049	46.22	23.02	78.94

Tabla 10. PROPIEDADES FÍSICAS DE LAS TABLETAS DE MALEATO DE CLORFENIRAMINA.

Fuente: Upadrasha, S. 1992. Chitosan as a Tablet Binder. Drug Development and Industrial Pharmacy. 18 (15): 1701-1708

Como se observa en la tabla 10, un incremento en la concentración del aglutinante, causa un incremento en la dureza y tiempo de desintegración en las tabletas y una disminución en el porcentaje de friabilidad. El quitosón y NaCMC producen tabletas ásperas y duras. Adicionalmente el menor tiempo de desintegración lo presentan las tabletas que como aglutinante llevan quitosón.

HPMC, produce tabletas con alto valor de HRF/DT, lo que indica que HPMC exhibe un óptimo balance entre la concentración del aglutinante y las propiedades de desintegración; por lo tanto para determinar el índice HFR/DT (HDI), se tomaron como el 100% los valores de HPMC.

En base a los valores HDI se determino que el funcionamiento de los aglutinantes es el siguiente: HPMC>Quitosán>MC>NaCMC.

Asi las tabletas que contenian quitosán como aglutinante demostraron superiores perfiles de disolución, como se muestra en la figura 11 y 12. Cerca del 75% del fármaco fue disuelto en 5 min. cuando se tenia una concentración del 2% de quitosán; similares perfiles de disolución se encontraron para concentraciones del 3% y 4%.

Como se observa el quitosán es un efectivo aglutinante, en granulaciones vía húmeda, obteniendo mejores perfiles de disolución y las propiedades mecánicas de las tabletas son aceptables.

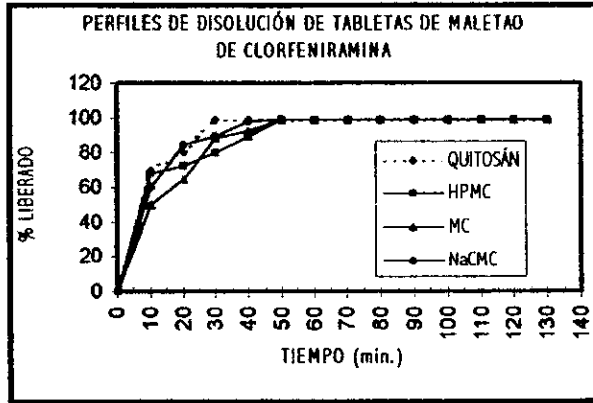


Figura 11. PERFILES DE DISOLUCION DE TABLETAS DE MALEATO DE CLORFENIRAMINA CON UNA CONCENTRACION DE AGLUTINANTE DEL 2% W/V

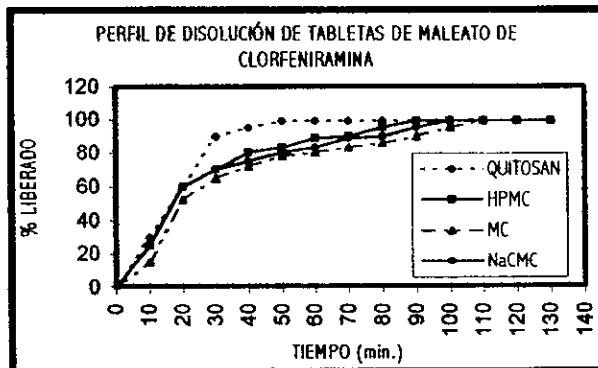


Figura 12. PERFILES DE DISOLUCION DE TABLETAS DE MALEATO DE CLORFENIRAMINA CON UNA CONCENTRACION DEL 5% W/V DE AGLUTINANTE

7.2.-Excipiente de compresión directa << Knapczyk, J. 1993 >>

Existen muchos diluentes en compresión directa, los cuales han sido empleados en investigaciones y en preparaciones prácticas, pero cada diluentes tienen algunas desventajas; por ejemplo la celulosa microcristalina ha sido ampliamente usada para elaborar tabletas por compresión directa, el inconveniente que presenta son sus pobres propiedades de flujo, lo que ocasiona variaciones de peso durante la manufactura de las tabletas. El quitosán es un análogo en la fórmula estructural a la celulosa, y han sido reportados varios estudios empleando quitina y quitosán como diluentes para compresión directa.

En un estudio se realizaron formulaciones de quitina y quitosán en combinación con lactosa y almidón de papa para compresión directa se evaluaron las propiedades de los polvos, así como las propiedades de los comprimidos y se compararon con mezclas de lactosa celulosa y almidón celulosa.

Las tabletas elaboradas en combinación con lactosa, tenían un peso de 300 mg, 13 mm de diámetro y un espesor de 1.7 mm; para la combinación con almidón de papa tenían un peso de 200 mg y un diámetro igual y un espesor de 1.1 mm.

7.2.1.- Efecto de la adición de quitina o quitosán en el flujo de las mezclas

El ángulo de reposo y el orificio mínimo de flujo para lactosa/quitina, lactosa/quitosán, lactosa/MCC, almidón de papa/quitina, almidón de papa/quitosán y almidón de papa/MCC, se muestran en la figura 13.

Se encontró que una disminución en el valor del ángulo de reposo en las mezclas que se les adiciona quitina y quitosán, así es mayor cuando se adiciona celulosa microcristalina (MCC), pero no existe una diferencia entre quitina y quitosán (figura 13).

En las mezclas que tienen altos contenidos de quitina o quitosán mejoran las propiedades de flujo como se muestra en la figura 14. Se observa que un incremento de la concentración de quitina o quitosán en la mezcla el orificio por el que pueden fluir libremente es menor. (Figura 14)

7.2.2.- Relación entre la dureza y la fuerza de compresión.

El efecto de la fuerza de compresión se observa cuando se aumenta la presión, se aumenta altamente la dureza de las tabletas de quitina y quitosán, no obstante la mayor fuerza se obtuvo con tabletas de quitina; esto se atribuye, a la estructura extremadamente rígida que le confieren los grupos acetilamino que contienen en su molécula, lo que no ocurre con quitosán debido a la pérdida de estos grupos durante su obtención (Figura 15.)

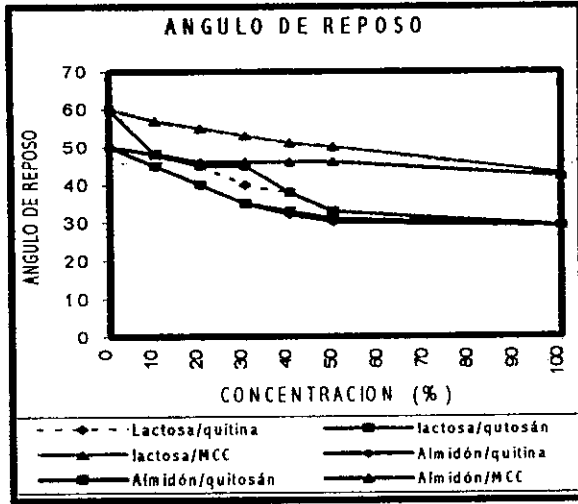


Figura 13. RELACIÓN ENTRE EL ÁNGULO DE REPOSO Y LA CONCENTRACIÓN DE QUITINA, QUITOSÁN O MCC, CON ADICIÓN DE LACTOSA Y ALMIDÓN DE PAPA.

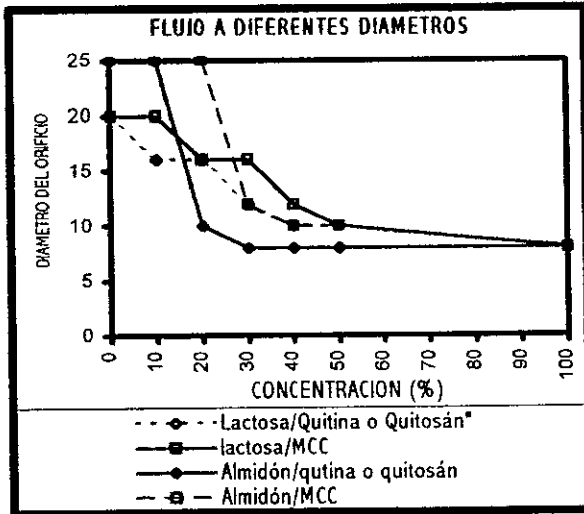


Figura 14. RELACIÓN ENTRE EL ORIFICIO MÍNIMO DE DIÁMETRO Y LA CONCENTRACIÓN DE QUITINA, QUITOSÁN O MCC EN ADICIÓN CON LACTOSA Y ALMIDÓN DE PAPA.

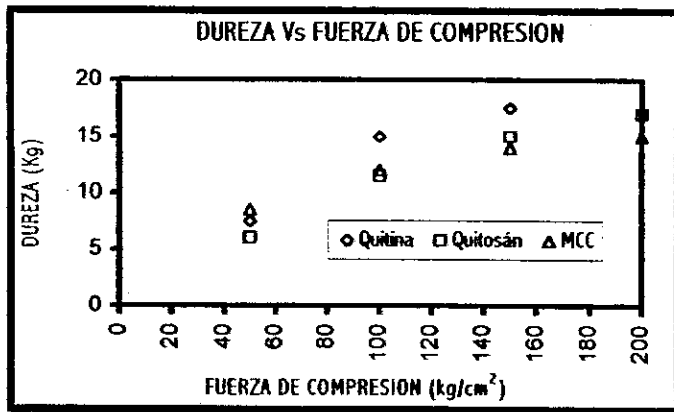


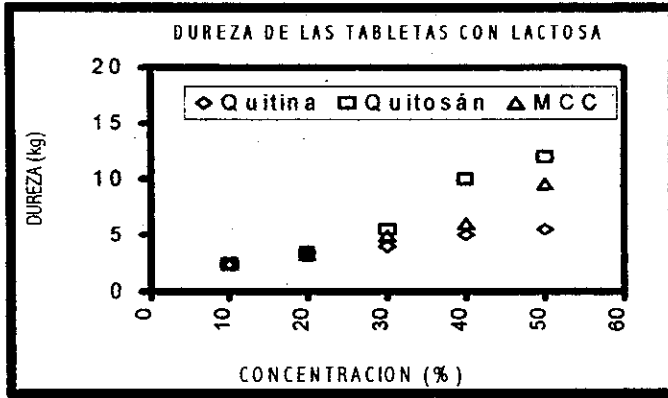
Figura 15. RELACION ENTRE LA DUREZA DE LAS TABLETAS Y LA FUERZA DE COMPRESION

7.2.3.- Efecto de la adición de quitina o quitosán en la compresibilidad de las tabletas

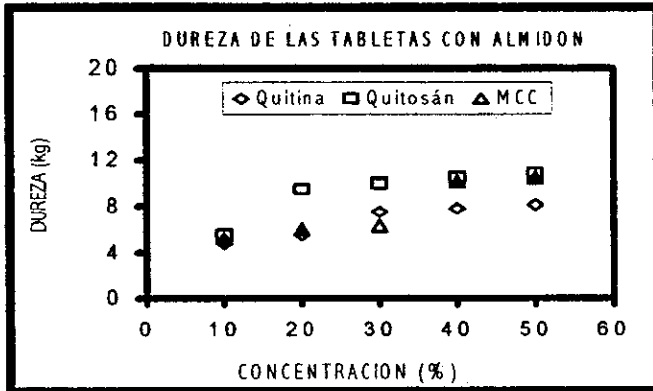
Las tabletas que contenían menos del 10% de MCC no se formaban, ya que al salir de la matriz se fracturaban. No existe diferencia significativa en las tabletas que contienen quitina, quitosán o MCC no presentaron diferencia significativa en concentración de 10 y 20%; a diferencia de las siguientes concentraciones donde sí tuvieron durezas diferentes; a concentraciones mayores de quitosán la dureza se incrementaba. Los diluentes empleados en combinación con lactosa el orden en que presentaron la dureza es el siguiente: quitosán/lactosa > MCC/lactosa > quitina/lactosa (figura 16).

La dureza de las tabletas de elaboradas en combinación con almidón de papa muestran que quitosán presentó durezas altas y su máxima dureza en una concentración del 100% de quitina y MCC no fueron significativamente diferentes a concentraciones de 10, 30, 40 y 50% y tuvieron pequeñas diferencias significativas en las demás concentraciones (figura 16).

Estos resultados sugieren que quitosán son convenientes para utilizarse como diluentes en compresión directa, debido a que supera las durezas alcanzadas con MCC.



(a)

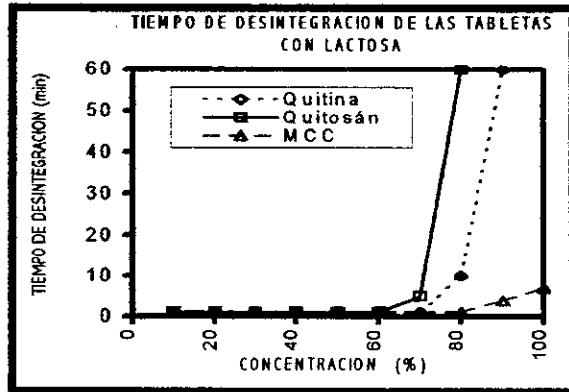


(b)

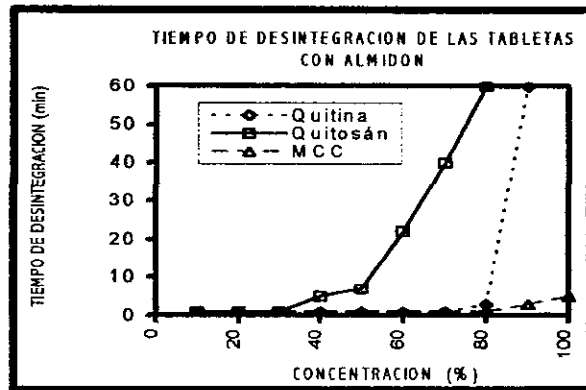
Figura 16. RELACION ENTRE LA DUREZA DE LAS TABLETAS Y LA CONCENTRACION DE DILUENTE: (a) TABLETAS DE 300 mg. COMBINADAS CON LACTOSA Y (b) TABLETAS DE 200 mg. COMBINADAS CON ALMIDON DE PAPA

7.2.4.-Relación entre el tiempo de desintegración y la concentración de diluyente

El tiempo de desintegración de las tabletas fue corto para MCC, seguido por la quitina y el quitosán; la quitina y el quitosán presentan un tiempo crítico de desintegración en concentraciones mayores del 80% donde la concentración se detiene debido a la formación de un agregado que no desintegra sino hasta después de 60 minutos. El agregado aumenta en proporción como aumenta la quitina o el quitosán en la formulación; en la superficie del agregado se observa que esta cubierta por un gel. Esto es debido por que las partículas de quitina y quitosán pueden hincharse y formar el gel debido a la penetración de agua (figura 17).



(a)



(b)

Figura 17. RELACION ENTRE EL TIEMPO DE DESINTEGRACION Y LA CONCENTRACION DE DILUYENTE: (a) TABLETAS DE 300 mg. COMBINADAS CON LACTOSA Y (b) TABLETAS DE 200 mg. COMBINADAS CON ALMIDON DE PAPA

7.2.5.- Efecto de la adición de diluyente en las propiedades de lubricación en tabletas combinadas con lactosa.

La lactosa sola y lactosa con 10% de MCC no forman una tableta real. Se requiere una mayor fuerza de eyección para eyeccionar las tabletas de lactosa, debido a la fuerte adhesión que tenía el polvo con la matriz. La fuerza de la eyección disminuye con la adición de quitina, quitosán o MCC, estos resultados se atribuyen a la disminución de la concentración de lactosa.

Comparando la fuerza de eyección de las tabletas de quitina, quitosán y MCC, se observa que las tabletas que contienen celulosa necesitan una mayor fuerza, seguida por quitina y quitosán, en concentraciones del 100% quitina y MCC no presentan diferencia significativa. Quitosán solo presenta las fuerzas de eyección más bajas que con los otros dos excipientes (figura 18).

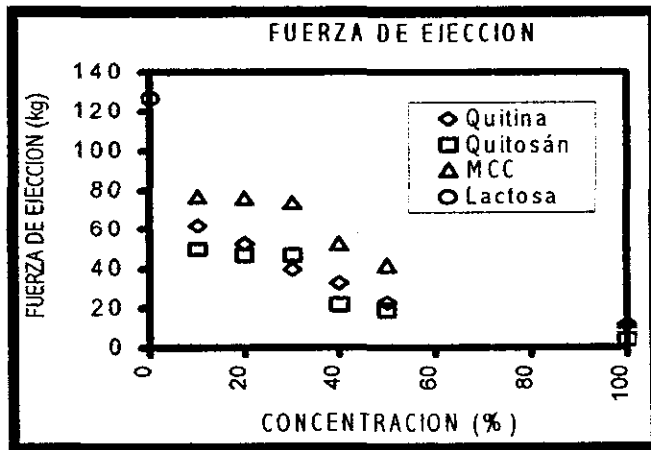


Figura 18. RELACION ENTRE LA FUERZA DE EJECCION Y LA CONCENTRACION DE DILUENTE EN TABLETAS DE 300 mg. CON LACTOSA

Como puede observarse quitosán presenta buenas propiedades como diluyente para compresión directa, ya que presenta buenas propiedades de flujo y cubre con los aspectos de compresibilidad, tiene durezas adecuadas, además de que no es necesario la utilización de un lubricante para evitar que se adhiera a las paredes de la matriz.

OBJETIVOS

8.- OBJETIVOS

8.1.- Objetivo General

Analizar la aplicación de quitosán como un excipiente de compresión directa para la fabricación de comprimidos.

8.2.- Objetivos Particulares

1. Obtener quitosán a partir de desechos de cangrejo, por el método de optimización desarrollado en la FES- Cuautitlán.
 - 1.1. Determinar la humedad, el porcentaje de cenizas y contenido de proteínas por la técnica de Takiguchi.
2. Determinar las propiedades moleculares del quitosán mediante espectroscopia infrarroja y absorción de masas.
3. Determinar las propiedades morfológicas de las partículas de quitosán.
4. Evaluar las propiedades físicas de densidad, humedad, distribución del tamaño de partícula, índices de Carr y Hausner y densificación de las partículas de quitosán, celulosa microcristalina y lactosa spray-dried.
5. Comparar el desempeño de quitosán durante la compresión, con dos excipientes comerciales de compresión directa (Lactosa spray-dried y avicel PH 101).

**PARTE
EXPERIMENTAL**

9.- PARTE EXPERIMENTAL

9.1.- Materiales y Equipos

Material

Vasos de 4 000 ml de acero inoxidable
Juego de tamices estándar (# 10, #20, #40, #60, #80, #100, #200, y #325).
Cilindro para evaluación de ángulo de reposo
Charola de acero inoxidable
Pamilla con agitación mecánica.

Reactivos

Hidróxido de sodio (sigma)
Acido Clorhídrico (Merck)
Avicel PH 101 (FMC)
Lactosa Spray-Dried
Estearato de magnesio
Acetaminofen

Equipo

Balanza Analítica (OHAUS)
Medidor de volumen de polvos (ERWEKA)
Microscopio electrónico de barrido (JOEL Mod. JSM-25S11)
Difractómetro (SIEMENS Mod. D500)
Flujómetro (ERWEKA)
Durometro (Vander Kamp Mod. VK 200)
Friabilador (ERWEKA)
Desintegrador (MAYASA)
Prensa hidráulica (Carver Laboratory Press).
Vernier Mitutoyo Data/hold Digimatic Model CD*6"
Analizador de Tamaño de Partícula por Rayo Laser. Microtrac. Modelo SRA 150

9.2.- Etapas de Estudio

El presente trabajo se dividió en cinco etapas; la primera de ellas fue la obtención del quitosán y la determinación de sus propiedades físicas, las dos siguientes consisten en evaluar las propiedades del quitosán como molécula y partícula. En la tercera etapa se evalúa el efecto que tienen la presencia de acetaminofén y estearato de magnesio en las propiedades reológicas del quitosán así como en dos excipientes comerciales y la última etapa es la comparación del desempeño del quitosán durante la compresión contra dos excipientes comerciales.

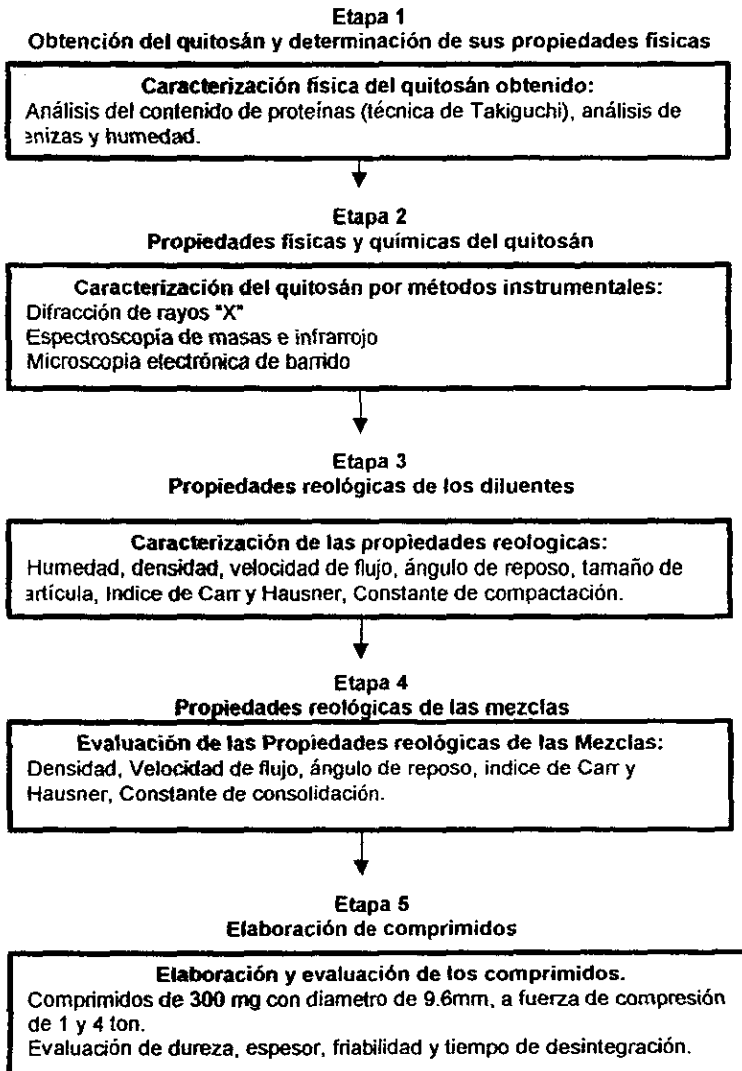


DIAGRAMA DEL PLAN EXPERIMENTAL

9.3.- Métodos

9.3.1.- Etapa 1. Obtención del quitosán y determinación de sus propiedades físicas

9.3.1.1.- Obtención del quitosán.

La cáscara de cangrejo se lava perfectamente, se seca a 60°C y posteriormente se tritura en un mortero, al polvo obtenido se le realiza el siguiente tratamiento:

a) Desproteinización

La quitina en la cutícula de los crustáceos, está asociada con sales inorgánicas, como el carbonato de calcio, proteínas, y lípidos incluyendo pigmentos. Se utilizó NaOH 1.5 % en un volumen de reacción de 1:20, se mantuvo a una temperatura de 90-92°C durante 1 hora con agitación. Terminado este tratamiento se lava con agua desionizada hasta llegar a un pH neutro, el polvo obtenido se seca en una estufa a 60°C.

b) Desmineralización

La desmineralización convencionalmente se realiza por una extracción con HCl, donde el carbonato de calcio se transforma en cloruro de calcio y se precipita. Se utilizó HCl 5% durante 1 hora con un volumen de reacción de 1:20 con agitación constante (en esta etapa se obtiene quitina).

c) Obtención de quitosán

Para remover los grupos N-acetil se necesita hidrolizar el polisacárido. La conversión de quitina a quitosán es llevada a cabo con NaOH al 50% a una temperatura de 100 a 105°C con un volumen de reacción de 1:20 durante 30 min. con agitación constante. Terminado este tratamiento se lava el producto obtenido con agua desionizada hasta obtener un pH neutro, el polvo es secado a 60°C, así se obtiene el quitosán.

9.3.1.2.-Determinación de proteínas

Método Takiguchi, Y., Ohkachi, K., Yamashita, H. y Shimahara, K.

Reactivos

NaOH 10N
HCl 12N.

Buffer: Acetatos 0.5 M pH 5.1
Solución: Ninidrina-hidantoina.

Procedimiento:

1. Se pesa 0.3g de quitosán en un matraz elenmeyer de 100ml, se adiciona 50 ml de NaOH 10 N, se cubre con papel aluminio y se calienta a 121° durante 60 min. En autoclave. La solución se enfría rápidamente.
2. La solución se neutraliza con HCl 12 N en baño de hielo.
3. Se filtra en un filtro de vidrio de poro (20-30 Micras). Y se lava con agua (desionizada)
4. El filtrado y los lavados se mezclan y se llevan hasta 150 ml con agua desionizada.
5. En un tubo de ensayo se colocan 0.5 ml de muestra mas 5.0 ml de Buffer y 5ml de la solución de ninidrina-hidantoina, se mezclan y se cubre el tubo con papel aluminio.
6. Se coloca en agua hirviendo durante 10 min.
7. Se enfría rápidamente y se lee en un espectofotometro a una longitud de onda de 564 nm.
8. El control/Blanco: se prepara con las mismas etapas; solo que en lugar de muestra se adiciona 0.5 ml de agua bidestilada.

El contenido de proteínas se calcula de la siguiente manera:

$$P(\%) = \frac{A_{564\text{ nm}}}{W} (2.37)$$

Donde:

A_{564 nm} = Absorbancia de la muestra

W = Peso de la muestra en gramos

9.3.1.3.- Contenido de cenizas

Pesar 3 g de muestra de quitosán en un crisol a peso constante y carbonizar bajo la flama de un mechero hasta que no haya desprendimiento de humo, calcinar 2 h en la mufla cuidando que la temperatura no sea mayor de 560 °C pues se volatilizan los cloruros, enfriar en un desecador y pesar. Regresar el crisol a la mufla por 30 minutos, enfriar y pesar. Repetir este paso hasta peso constante.

El porcentaje de cenizas se determina con la siguiente ecuación:

$$\%C = \frac{(B - A)}{PM} (100)$$

Donde: B es el peso del crisol con cenizas

A es el peso del crisol

PM es el peso de la muestra

9.3.1.4.- Humedad

Se determino en una termobalanza (OHAUS), se requieren 10 g de muestra.

- 1) Se colocan 10g de polvo sobre el plato de la termobalanza
- 2) Ajustar en la escala el peso de la muestra
- 3) Ajustar la potencia de la lámpara a 4 wats.
- 4) Dejar el polvo expuesto a la lámpara hasta peso constante.
- 5) La diferencia inicial con el peso final de la muestra es el contenido de humedad.

9.3.2.- Etapa 2. Propiedades químicas y físicas del quitosán

9.3.2.1.- Espectrofotometría de Infrarrojo

Se realizó en un espectrofotómetro de infrarrojo Perkin Elmer modelo 1600 FTIR; las muestras se evaluarón en comprimidos de bromuro de potasio y el barrido se realizo en un intervalo de 1000 a 4 000 cm^{-1} .

9.3.2.2.- Espectrofotometría de Masas

La muestra de quitosán se disolvió en N-N dimetilacetamida/cloruro de litio y esta solución se analizaron, mediante la técnica de FAB.

9.3.2.3.- Análisis De Cristalinidad

Se realizo en un difractorómetro SIEMENS D500 usando la longitud de onda del cobre ($\text{CuK}\alpha$); los espectros de difracción de rayos X se evaluaron en un intervalo de 2 a 34° para valores de 2 θ .

9.3.2.4.- Morfología De La Partícula

Se realizó en un microscopio electrónico de barrido JEOL JSM-25s II; las partículas de quitosán se recubrieron con oro y se observaron al microscopio con ampliaciones de 40 y 100X.

9.3.3.- Etapa 3. Propiedades reológicas de los diluentes

9.3.3.1.- Tamaño de partícula

Para la determinación del tamaño de partícula se utilizó, un analizador de tamaño de partícula por rayo láser.

Preparación de la muestra:

1. Se pesa aproximadamente 60 mg del excipiente y se suspende en un medio; para quitosán y avicel PH 101 se utilizó como medio agua y la lactosa spray-dried se suspendió en 2-propanol.
2. Se coloca aproximadamente 275 ml del líquido suspensor en un recirculador limpio. Apague y encienda el recirculador 3 veces para eliminar el aire y deje encendido.
3. Adicione la muestra hasta que en la pantalla aparezca *ready* y espere 1 min. Y oprima la tecla *run*.
4. Se corrió la muestra. Se realizaron 3 corridas a 60 segundos cada una, para cada excipiente.
5. Se imprimió el tabulador e histograma.

9.3.3.2.- Propiedades Reológicas

Se colocaron 30 gramos de excipiente en una probeta de 100 ml, integrada en un equipo Autotap (ERWEKA). Se determinó el volumen que ocupaba el polvo al inicio y con números de asentamientos de 5, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 500, 1000 y 1500; cada determinación se realizó por triplicado.

Con los resultados obtenidos se puede realizar los siguientes cálculos:

$$\text{Densidad aparente } (\rho_a) = \frac{m}{V_0}$$

$$\text{Densidad Compactada } (\rho_c) = \frac{m}{V_{1500}}$$

$$\text{Índice de Haussner: } \frac{\rho_a}{\rho_c}$$

$$\text{Índice de Compresibilidad de Carr: } \left(\frac{(\rho_c - \rho_a)}{\rho_c} \right) (100)$$

9.3.3.3.- Constantes de consolidación

Las constantes de velocidad de consolidación fueron estimadas empleando la ecuación de Neumman:

$$V - V_{\infty} = (V_0 - V_{\infty}) * e^{-kn}$$

Donde:

V = Volumen a n número de asentamientos

V_0 = Volumen inicial

V_{∞} = Volumen a un número infinito de asentamientos

k = Es la constante de velocidad de consolidación.

n = Es el número de asentamientos.

9.3.3.4.- Densificación de los excipientes

Para determinar la densificación de los polvos se utilizo la ecuación de Kawakita (Pesonen, T. and Paronen, P. 1986).

$$\frac{n}{C} = \frac{1}{a}n + \frac{1}{ab}$$

Donde:

$$C = \frac{V_0 - V}{V} = \text{Grado de reducción del volumen.}$$

a = Grado de compactabilidad

$\frac{1}{b}$ = Grado de cohesividad.

9.3.3.5.- Velocidad de flujo

Se realizo determinando el tiempo en que tarda 30g del material en pasar a través de un embudo de diámetro de 1cm, con una altura de 10 cm. Las determinaciones se realizaron por triplicado.

9.3.3.6.- Angulo de reposo

Para esta determinación se colocaron 30g del polvo dentro de un cilindro hueco cerrado en su parte inferior con un tapón de hule; el cilindro se retira cuidadosamente en posición vertical y la pila del material se forma sobre la superficie del tapón de hule. El ángulo de reposo midió con la ayuda de un transportador al menos en tres puntos diferentes de la pila del material y la prueba se realizo por triplicado.

9.3.4.- Etapa 4. Evaluación de las propiedades reológicas de las mezclas.

De acuerdo con el diseño experimental se realizaron las siguientes formulaciones:

COMPONENTE	%	CANTIDAD MG/TABLETA	CANTIDAD G/LOTE
Acetaminofén	0.0	0.0	0.0
Diluyente	98.0	294	29.4
Estearato de magnesio	2.0	6.0	0.6
Total	100	300mg	30g

(a)

COMPONENTE	%	CANTIDAD MG/TABLETA	CANTIDAD G/LOTE
Acetaminofén	10.0	30.0	3.0
Diluyente	90.0	270.0	27.0
Estearato de magnesio	0.0	0.0	0.0
Total	100	300mg	30g

(b)

COMPONENTE	%	CANTIDAD MG/TABLETA	CANTIDAD G/LOTE
Acetaminofén	10.0	30.0	3.0
Diluyente	88.0	264.0	26.4
Estearato de magnesio	2	6.0	0.6
Total	100	300mg	30g

(c)

Tabla 11. FORMULACIONES EMPLEADAS PARA LA ELABORACIÓN DE COMPRIMIDOS. (a) EXCIPIENTE CON LUBRICANTE, (b) EXCIPIENTE CON FÁRMACO Y (c) EXCIPIENTE CON LUBRICANTE Y FÁRMACO.

El tiempo de mezclado fue de 5 minutos en una bolsa de plástico; para cada mezcla se realizaron las siguientes evaluaciones reológicas.

Sé colocaron 30 gramos de mezcla en una probeta de 100 ml, integrada en un equipo Autotap (ERWEKA). Se determino el volumen que ocupaba el polvo al inicio y con número de asentamientos de 5, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 500, 1000 y 1500; cada determinación se realizó por triplicado.

Con los resultados obtenidos se puede realizar los siguientes cálculos:

$$\text{Densidad aparente } (\rho_a) = \frac{m}{V_0}$$

$$\text{Densidad Compactada } (\rho_c) = \frac{m}{V_{1500}}$$

$$\text{Indice de Haussner: } \frac{\rho_a}{\rho_c}$$

$$\text{Indice de Compresibilidad de Carr: } \left(\frac{(\rho_c - \rho_a)}{\rho_c} \right) (100)$$

9.3.4.1.- Constantes de consolidación

Las constantes de velocidad de consolidación fueron estimadas empleando la ecuación de Neuman:

$$V - V_\infty = (V_0 - V_\infty) * e^{-kn}$$

Donde:

V = Volumen a n número de asentamientos

V_0 = Volumen inicial

V_∞ = Volumen a un número infinito de asentamientos

k = Es la constante de velocidad de consolidación.

n = Es el número de asentamientos.

9.3.4.2.- Densificación de las mezclas

Para determinar la densificación de los polvos se utilizo la ecuación de Kawakita (Pesonen, T. and Paronen, P. 1986).

$$\frac{n}{C} = \frac{1}{a}n + \frac{1}{ab}$$

Donde:

$$C = \frac{V_0 - V}{V} = \text{Grado de reducción del volumen.}$$

a = Grado de compactabilidad

$\frac{1}{b}$ = Grado de cohesividad.

9.3.4.3.- Velocidad de flujo

Se realizo determinando el tiempo en que tarda 30g del material en pasar a través de un embudo de diámetro de 1cm, con una altura de 10 cm. Las determinaciones se realizaron por triplicado.

9.3.4.4.- Angulo de reposo

Para esta determinación se colocaron 30g del polvo dentro de un cilindro hueco cerrado en su parte inferior con un tapón de hule; el cilindro se retira cuidadosamente en posición vertical y la pila del material se forma sobre la superficie del tapón de hule. El ángulo de reposo midió con la ayuda de un transportador al menos en tres puntos diferentes de la pila del material y la prueba se realizo por triplicado.

9.3.5.- Etapa 5. Elaboración de comprimidos

Se elaboraron comprimidos de 300 mg, con punzones planos de 9.6 mm de diámetro; el llenado de la matriz se realiza en forma manual en un presa hidraulica Carver Press con un tiempo de compresión de 10 s a una fuerza de compresión de 1 y 4 toneladas. Las mezclas para comprimir se elaboraron de acuerdo a la corrida experimental.

9.3.5.1.- Propiedades de los comprimidos

Dureza

Se determinó a 10 comprimidos mediante un durómetro Vander Kamp mod. VK 200 y se calculo la dureza promedio.

Friabilidad

Se determino el porcentaje de friabilidad de 10 comprimidos emplando un friabilador ERWEKA TA 3R, en condiciones de operación de 25 rpm durante 10 min.

Tiempo de desintegración

Se midió el tiempo de desintegración de 6 comprimidos empleando un desintegrador MAYASA, utilizando agua a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ como medio de desintegración.

Espesor

Se midió el espesor a 20 comprimidos empleando un vernier MITUTOYO digital y se calculo el espesor promedio.

9.3.6.- *Diseño Experimental*

Se utilizo un diseño experimental factorial completo $2^3 \times 3^1$ donde se tienen tres variables independientes a dos niveles: por ciento de fármaco, por ciento de lubricante y fuerza de compresión y una variable con tres niveles: tipo de diluyente. Proponiéndose la siguiente relación matemática para cada una de las respuestas evaluadas:

$$Y_i = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + b_4X_4 + b_{12}X_{12} + b_{13}X_{13} + b_{14}X_{14} + b_{23}X_{23} + b_{24}X_{24} + b_{34}X_{34}$$

Donde: X1, X2, X3 Y X4 son variables independientes o factores controlados y

Yi es la variable dependiente o respuesta evaluada:

Y1= Espesor [mm]

Y2= Dureza [Kp]

Y3= Friabilidad [%]

Y4= Tiempo de desintegración [min]

Variable	Nivel de la variable		
	-1	0	1
X1= Tipo de Diluyente	Lactosa Spray-dried	Quitósán	Avicel PH 101
X2= Cantidad de Fármaco (%)	0		10
X3= Cantidad de Lubricante (%)	0		0.2
X4= Fuerza de compresión (Ton.)	1		4

Tabla 12. NIVELES DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO

Como el diseño experimental es diseño experimental factorial completo $2^3 \times 3^1$ donde
 $2^3 = 8$
 $3^1 = 3$
 $8 \times 3 = 24$

Dando como resultado 24 corridas experimentales las, cuales están expresadas en la siguiente tabla 13.

Con el diseño estadístico se pretende determinar la influencia del lubricante, fármaco, fuerza de compresión y tipo de diluyente sobre las variables de respuesta, obteniendo más información sobre las interacciones que pudieran existir entre los factores controlados, para lo cual fue empleado un paquete estadístico llamado Statistical Applied Systems (SAS).

PARTE EXPERIMENTAL

Número. De Experiencias	Unidades Reales				Unidades Codificadas			
	TIPO DILUENTE	ACETAMINOFÉN (%)	ESTEARATO DE MAGNESIO (%)	FUERZA DE COMPRESIÓN (TON)	X1	X2	X3	X4
1	Lactosa	0.0	0.0	1	-1	-1	-1	-1
2	Lactosa	0.0	0.0	4	-1	-1	-1	1
3	Lactosa	0.0	0.2	1	-1	-1	1	-1
4	Lactosa	0.0	0.2	4	-1	-1	1	1
5	Lactosa	10.0	0.0	1	-1	1	-1	-1
6	Lactosa	10.0	0.0	4	-1	1	-1	1
7	Lactosa	10.0	0.2	1	-1	1	1	-1
8	Lactosa	10.0	0.2	4	-1	1	1	1
9	Quitosán	0.0	0.0	1	0	-1	-1	-1
10	Quitosán	0.0	0.0	4	0	-1	-1	1
11	Quitosán	0.0	0.2	1	0	-1	1	-1
12	Quitosán	0.0	0.2	4	0	-1	1	1
13	Quitosán	10.0	0.0	1	0	1	-1	-1
14	Quitosán	10.0	0.0	4	0	1	-1	1
15	Quitosán	10.0	0.2	1	0	1	1	-1
16	Quitosán	10.0	0.2	4	0	1	1	1
17	Avicel	0.0	0.0	1	1	-1	-1	-1
18	Avicel	0.0	0.0	4	1	-1	-1	1
19	Avicel	0.0	0.2	1	1	-1	1	-1
20	Avicel	0.0	0.2	4	1	-1	1	1
21	Avicel	10.0	0.0	1	1	1	-1	-1
22	Avicel	10.0	0.0	4	1	1	-1	1
23	Avicel	10.0	0.2	1	1	1	1	-1
24	Avicel	10.0	0.2	4	1	1	1	1

Nota: Lactosa Spray-dried, Avicel PH 101.

Tabla 13. CORRIDAS EXPERIMENTALES EN UNIDADES REALES Y CODIFICADAS

RESULTADOS

10.- RESULTADOS

10.1.- Resultados químicos del quitosán obtenido

Se emplearon 1370g de caparazón de cangrejo obteniéndose después de la deacetilación 350g de quitosán; con lo cual el rendimiento fue del 25 %. Al polvo de quitosán se les realizaron sus ensayos de identidad.

10.1.1.- Determinación de proteínas y cenizas

El procedimiento para la obtención de quitosán es adecuado, no se encontraron vestigios de minerales; así mismo el tratamiento para la desproteínización, se realizó satisfactoriamente por que el contenido de proteínas fue del 0.02%.

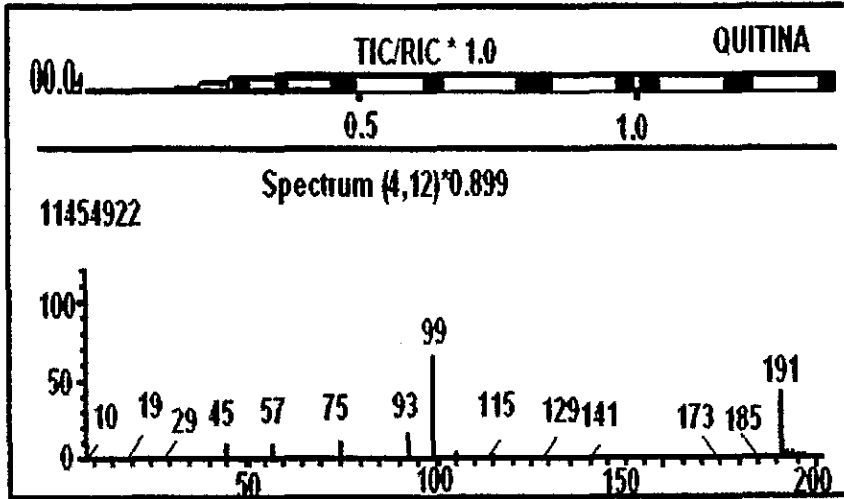
10.1.2.- Espectroscopia de masas.

Resultados del espectro de masas para quitina. (70 eV) m/z (%ar); 191 (40) Mon [M+1-CH₃]⁺, 173 (4) Mon [m+1-CH₃-H₂O]⁺, 115 (13) C₄H₉O₄, 99 (100) C₄H₉O₃N.

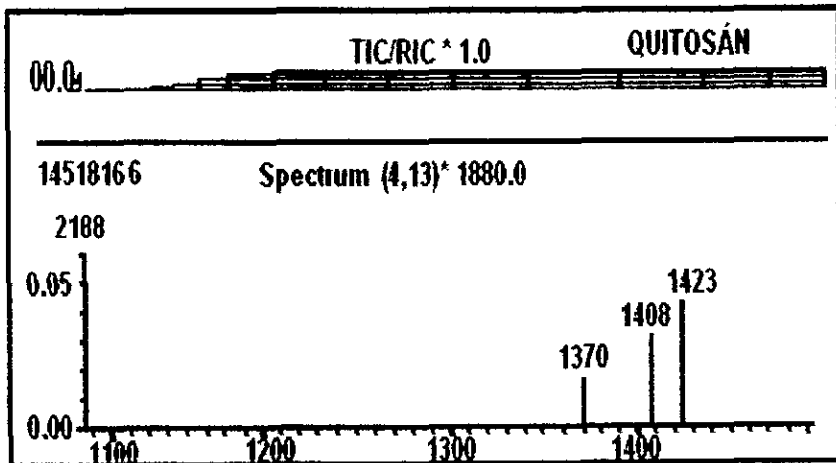
En el espectro de masas (figura 19-a) el ion molecular corresponde al PM⁺(99) (C₄H₉O₃N), se manifiesta el pico m/z 191 (40) Mon (M+1-CH₃)⁺ que nos indica la pérdida de un ion metilo característico de la molécula, también se presenta en el pico m/z 173(4) Mon (M+1-CH₃-H₂O)⁺, la deshidratación del monómero, el pico m/z 115 (13) corresponde a la molécula fragmentada C₄H₉O₄.

Resultados del espectro de masa del quitosán (figura 19 -b); (70eV) m/z (% ar); 1423 (0.05) QM+[(Mon)₈-CH₃-NH₂ -H₂O]⁺, 1408 (0.035) QM+ [(Mon)₈-CH₃]⁺, 1370(0.02) QM+[(Mon)₈-K]⁺, 99 (100) C₄H₉O₃N.

En el espectro de masa del ion molecular corresponde al igual que en la quitina PM M+[99, (C₄H₉O₃N)], se manifiesta el pico m/z 1423 (0,05) que nos indica la incompleta deacetilación del quitosán por la fragmentación del ion CH₃, presenta también pérdida de agua y un grupo NH₂, nuevamente en el pico base m/z 1408 (0.0335) hay pérdida de un metilo.



(a)



(b)

Figura 19. ESPECTROS DE ABSORCIÓN DE MASAS: (a) QUITINA Y (b) QUITOSAN. RELIZADOS MEDIANTE LA TECNICA DE FAB *.

10.1.3.- Espectroscopia Infrarroja.

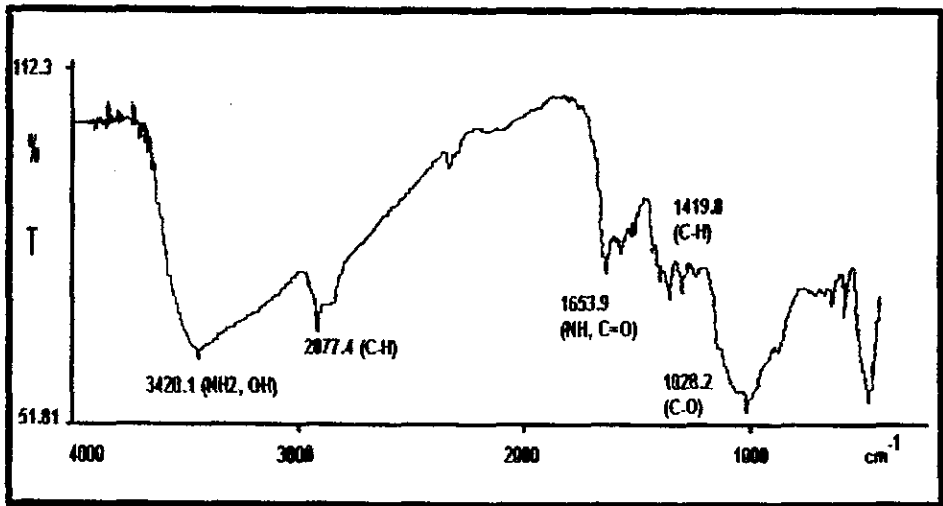


Figura 20. ESPECTRO DE INFRARROJO PARA QUITOSÁN. LONGITUD DE ONDA DE 4000-1000 CM⁻¹

La figura 20, presenta el espectro de infrarrojo obtenido para quitosán, 3420.1-3000 (OH), 2877.4 (C-H), 1659.50 (C=O), 1419.8 (C-H), 1028.83 (C-O). El espectro de absorción infrarroja muestra en las bandas de 3420.1 los enlaces característicos de OH y NH₂, que son abundantes de la molécula del quitosán; se observa una ligera banda a 1653.9 de los enlaces NH y C=O lo que indica que el quitosán no está completamente deacetilado.

Con los espectros de masas e infrarrojo se determina que el quitosán es un polímero lineal, no ramificado compuesto de enlaces intermonómeros 1-4-β-glucosamina (figura 21). El peso molecular del quitosán es de 1.2×10^5 daltons; este peso es menor que el de la quitina debido a que sufrió procesos de descalcificación y deacetilación durante su obtención.

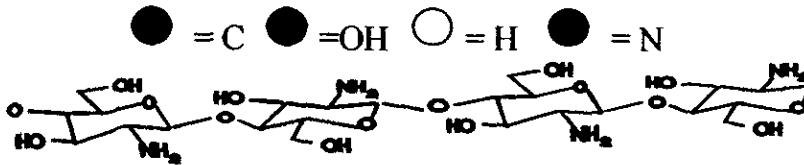
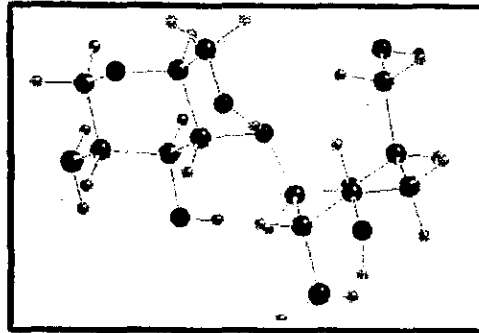
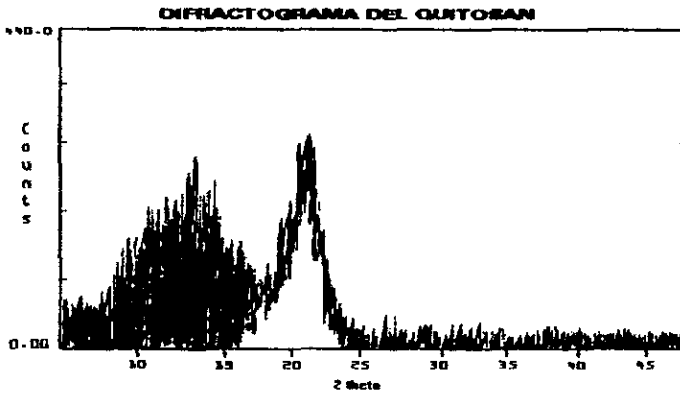


Figura 21. ESTRUCTURA QUIMICA DEL QUITOSAN

10.1.4.- Difracción de Rayos "X"



El análisis estructural del quitosán se realizó en un Difractómetro SIEMENS DS5000, empleando la longitud de onda del Cu (CuK α).

Figura 22. PERFILES DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X PARA QUITOSAN

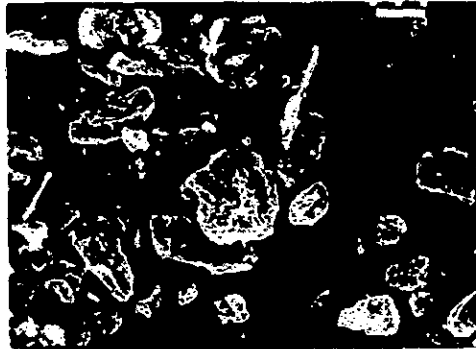
La figura 22 muestra los perfiles de difracción por rayos "x" del quitosán, donde no se observa picos definidos a los diferentes ángulos lo cual es indicativo de un material amorfo.

10.1.5.- Microscopia Electrónica

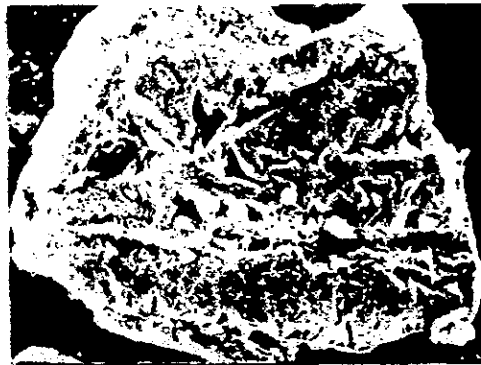
En la figura 23 a y b muestran las microfotografías de las partículas de quitosán, realizadas por microscopia electrónica de barrido electrónico, en aumento de 40X y 100X, la fotografía 23 a muestra una vista general de los polvos, se puede apreciar que son partículas bastante grandes, la fotografía 23 b muestra las características de una partícula individual.

En general se puede apreciar que son partículas de formas irregulares; las cuales son características de un material amorfo. Esto es otra evidencia del perfil obtenido por difracción de rayos "X". Las partículas son bastante porosas y de superficie rugosa, no son agregados sino partículas individuales de consistencia fibrosa.

La microscopia electrónica muestra la existencia de una distribución amplia de tamaños de partícula, de formas irregulares; debido a esto existe una elevada fricción y atrapamiento mecánico lo que genera una baja capacidad de flujo.



(a)



(b)

Figura 23. FOTOGRAFÍAS DE MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO PARA QUITOSAN: (a) AUMENTO DE 40x Y (b) AUMENTO DE 100X

10.1.6.- Humedad

Material	Humedad (%)
Lactosa Spray-Dried	5.5%
Quitosán	7.5%
Avicel PH 101	5.2%

Tabla 14. RESULTADOS DE LOS CONTENIDOS DE HUMEDAD

Los resultados muestran que avicel y lactosa tienen semejantes contenidos de humedad; no así quitosán que presenta el mayor contenido, esto es debido a que quitosán es un material poroso, lo cual facilita canales por donde penetra el agua. Por otro lado es un material amorfo y, por tanto, tienen mayor capacidad de adsorción de agua que los materiales cristalinos.

10.2.- Micromerítica

10.2.1.- Tamaño y distribución de las Partículas.

Es importante dentro del desarrollo de una formulación la determinación del tamaño de partícula. En la tabla 15 se muestran los resultados obtenidos; los cuáles nos indican que quitosán posee el diámetro volumen medio más alto, así mismo presenta la distribución de tamaños más amplia, como lo muestra la desviación estándar.

El material más fino es el avicel PH101 con una distribución bastante homogénea, debido a que presenta la desviación más pequeña, la lactosa spray-dried también es un polvo fino pero su distribución es más amplia que la del avicel PH 101.

Parámetro	Lactosa spray-dried	Quitosán	Avicel PH 101
Valor al 10% (μm)	59.29	123.74	24.26
Valor al 50% (μm)	109.42	339.87	55.62
Valor al 90% (μm)	188.10	589.03	98.56
Diámetro Volumen Medio (d_v)	174.0	535.1	105.8
Desviación Estándar	49.92	191.01	28.89

Los resultados son reportados en micrómetros.

Tabla 15. RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO Y DISTRIBUCIÓN DE LAS PARTÍCULAS.

En la figura 24, se muestra las curvas de distribución de frecuencia, de los tres excipientes, en donde se observa que la distribución del tamaño de las partículas de quitosán es muy amplia, y es el que mayor diámetro promedio presenta. El diámetro promedio más bajo lo presenta avicel, donde se aprecia que su distribución es muy angosta, es el que mayor contenido de finos tiene.

El quitosán por tener el tamaño de partícula más amplio y más grande, tiende a tener poca capacidad de fluir, esto es debido a que forma arcos por el atrapamiento mecánico que sufren las partículas cuando fluyen; por el contrario avicel posee las partículas más finas y también presenta baja capacidad al flujo, en este caso se debe a que las partículas finas tienden a formar arcos en la parte inferior del embudo a consecuencia del alto grado cohesivo que presentan estas partículas.

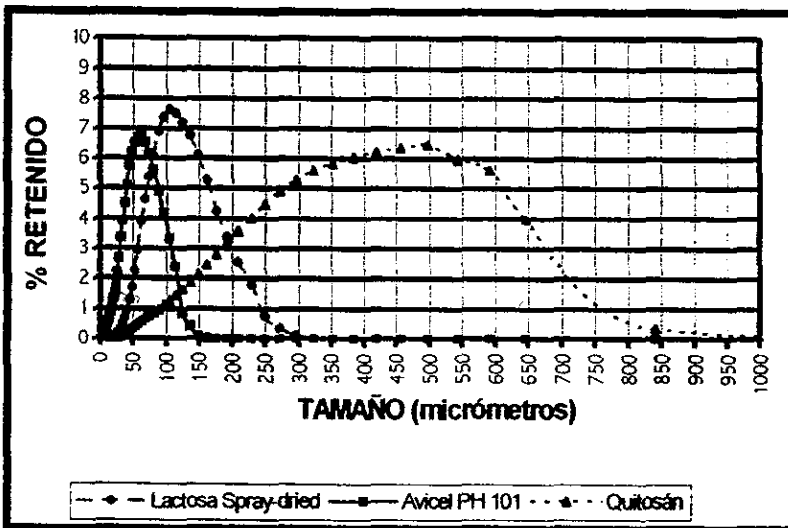


Figura 24. CURVA DE DISTRIBUCION DE FRECUENCIA DEL TAMAÑO DE PARTICULA

10.3.- Propiedades reológicas de los excipientes

Para compresión directa se necesitan excipientes con buenas propiedades de flujo, dicha propiedad esta fuertemente influenciada por la distribución y forma de la partícula, y por la humedad.

En la tabla 16, se muestran los resultados obtenidos de las determinaciones reológicas, la densidad y el diámetro promedio de las partículas.

Propiedad	Lactosa Spray-dried	Quitosán	Avicel
Densidad Aparente (g/cm ³)	0.63 (0.29)	0.26 (0.22)	0.31 (2.06)
Densidad Compactada (g/cm ³)	0.72 (0.36)*	0.32 (1.16)	0.41 (0.21)
Angulo de reposo (°)	49.96 (0.72)	54.11 (0.35)	68.94 (1.09)
Velocidad de flujo (g/s)	2.60 (0.22)	No fluye	No fluye
Indice de Hausner	1.2500 (0.38)	1.2097 (1.39)	1.3073 (2.23)
Indice de Compresibilidad	12.95 (2.59)	17.33 (1.14)	24.90 (1.66)
Diámetro promedio de la partícula (µm)	109.42	339.87	55.62

* los datos dentro del paréntesis indican el coeficiente de variación

Tabla 16. CARACTERÍSTICAS REOLÓGICAS, DENSIDAD Y DIÁMETRO PROMEDIO

10.3.1.- Densidad Aparente

La lactosa presenta la densidad aparente mayor, esto es debido a que las partículas son de forma esférica, el tamaño de partícula que presenta no es muy fino ni tampoco es extremadamente grande como el de quitosán, por lo que presenta un mejor arreglo inicial; quitosán y avicel presentan densidades aparentes semejantes, debido a que sus partículas de avicel, son finas y en forma de liston, y quitosán presenta partículas extremadamente grandes y de forma irregular, lo que impide un arreglo de las partículas rápido. (Anexo 1).

10.3.2.- Densidad compactada

El número de asentamiento dado a un lecho de polvo, propicia que exista un reacomodo de las partículas. Desde un inicio lactosa presenta un rápido reacomodo de partículas, y al propinarle una tensión existe un mejor reacomodo de éstas, liberando el aire que pudiese quedar atrapado, lo que no sucede con avicel y lactosa, que el valor de sus densidades de consolidación, es casi la mitad del valor que presenta lactosa.

10.3.3.- Angulo de reposo

La resistencia de fricción en los materiales puede ser determinada mediante el ángulo de reposo.

Lantz y Schwart indican que hay varios factores que modifican el ángulo de reposo, como el tamaño de partícula, la forma de la partícula, el contenido de humedad, pero a pesar de ello se pueden hacer ciertas generalizaciones respecto a este parámetro (Amador, E. 1995):

1. $\alpha > 60^\circ$ para polvos cohesivos
2. $\alpha < 25^\circ$ para partículas no-cohesivas
3. Valores altos de α usualmente significan flujo pobre del material y las partículas son usualmente menores de 75-100 μ m.
4. Valores Bajos de α usualmente significan buenas propiedades de flujo y las partículas son usualmente mayores de malla 60 a 250 μ m.

Otros autores indican que para la mayoría de los polvos farmacéuticos, el ángulo de reposo varía entre 25° y 45°, con menores valores de α indica mejores características. Cartensen, puntualiza que ángulos de reposo de 28°-42° constituyen un buen intervalo de trabajo para materiales farmacéuticos. (Amador, E. 1995).

Como se observa en la tabla 16, el mayor ángulo de reposo lo presentó avicel PH 101, seguido, por quitosán y lactosa Spray-dried; se observa que no existe una correlación entre el tamaño de partícula y el ángulo de reposo, debido a que quitosán presenta el mayor tamaño de partícula, lo que sugiere que presentara el menor ángulo de reposo, lo cual no sucedió; esto es atribuido a la forma de las partículas, lo que propicia que se formen diferentes acomodados en las pilas del material (Anexo 1).

El avicel PH 101 es el excipiente con un menor diámetro promedio de partícula y con mayor ángulo de reposo este resultado concuerda con lo que consideran Lantz y Schwart, que partículas que poseen diámetros pequeños tendrán altos ángulos de reposo, según esta clasificación el avicel PH 101 es un polvo cohesivo. Lactosa según la clasificación de Lantz y Schwart es un polvo no-cohesivo, al igual que quitosán ya que presentan ángulos menores de 60°. Los ángulos de reposo obtenidos para los tres materiales, según la estimación de Cartensen salen fuera del intervalo de un excipiente con buenas propiedades de flujo.

10.3.4.- Velocidad de flujo

Las propiedades de flujo son importantes durante la manufactura de formas sólidas (tabletas, cápsulas), ya que de esta propiedad depende la uniformidad de contenido. El flujo de avicel resulto obstruido debido a que materiales con tamaños de partículas pequeños tienden a formar arcos en el embudo lo que propicia en esta obstrucción; quitosán presenta también obstrucción al flujo, pero esto es debido que durante el flujo de las partículas, tienden a formar arcos por atrapamiento mecánico de las partículas; lactosa spray-dried resulto ser el mejor excipiente en características de flujo.

10.3.5.- Índice de Hausner

Los valores del índice de Hausner para lactosa y quitosán, de acuerdo con Schmidt and Rudendörfer, muestran que tienen buenas propiedades de flujo, lo que no sucede con avicel, pero comparando este valor con la velocidad de flujo y el ángulo de reposo del quitosán esta predicción no es correcta.

10.3.6.- Índice de Compresibilidad

Interpretación del Índice de compresibilidad.

Índice de compresibilidad (%)	Flujo
5-15	Excelente
12-16	Bueno
18-21	Regular Aceptable
23-35	Pobre
33-38	Medianamente pobre
> 40	Extremadamente pobre

Fuente: Wells, J. 1987.

Tabla 17. INTERVALO DE VALORES PARA INTERPRETAR EL ÍNDICE DE COMPRESIBILIDAD

Según la clasificación lactosa presenta un flujo, bueno; quitosán un flujo regular aceptable y avicel PH 101 presenta un flujo pobre.

Los índices antes mencionados son valores empíricos que ayudan a predecir las características de flujo de los polvos que se utilizan en una formulación, para prever posibles fallas durante la manufactura.

10.3.7.- Cinética de consolidación

Durante el llenado de la matriz en una tabletadora, las partículas están en continuo movimiento, dentro de la matriz los polvos tienden a arreglarse una partícula junto a otra, esta etapa es conocida como acomodo aparente de las partículas. La velocidad y facilidad con que las partículas se acomodan es una determinación importante para determinar si un excipiente tendera a formar tabletas laminada o fracturadas debido al lento acomodo de partículas que presenta.

La figura 25 presenta el acomodo de las partículas antes y después de ser sometidas a diferentes números de asentamientos. En donde avicel PH 101 mostró ser el excipiente con un rápido acomodo de partículas, seguido de lactosa spray-dried y por último quitosán, esto es atribuido al tamaño de partícula, como ya se menciona quitosán es el excipiente que presenta un mayor tamaño de partícula, además de ser el material más amorfo de los tres excipientes empleados (Anexo 2).

En la figura 26 se muestra el gráfico de $\ln V_0/V$ contra el número de asentamientos (n), en donde la pendiente es la constante de la velocidad de consolidación.

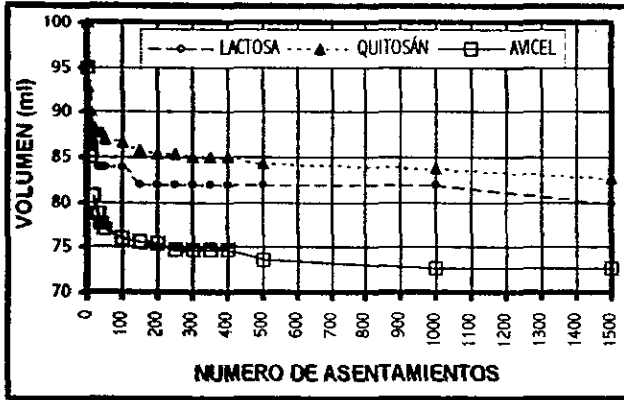


Figura 25. ARREGLO DE LAS PARTICULAS

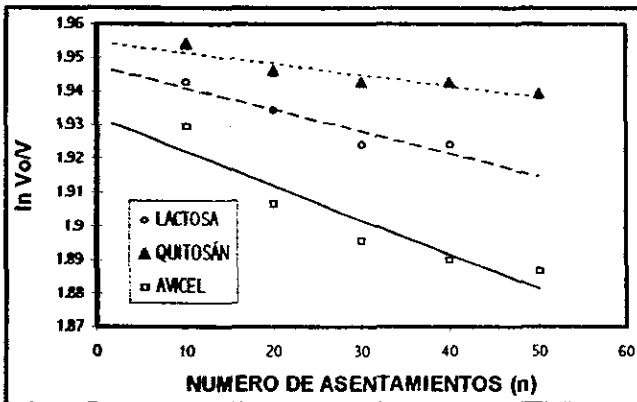


Figura 26. CINETICA DE CONSOLIDACION DE LOS TRES EXCIPIENTES EMPLEADOS

Material	K (n ⁻¹)	Coefficiente de correlación lineal (R ²)
Lactosa Spray-dried	0.0007	0.8978
Quitosán	0.0003	0.8502
Avicel PH101	0.001	0.8790

Tabla 18. CONSTANTES DE VELOCIDAD DE CONSOLIDACIÓN

De acuerdo con los valores absolutos de las pendientes; la mayor constante de consolidación la presenta avicel, seguida de lactosa y por último quitosán, esto se atribuye a que avicel presenta el menor tamaño de partícula y por lo tanto sus partículas tienden a ser más cohesivas lo que propicia un mejor empaquetamiento.

10.3.8.- Densificación de los polvos

Otro estudio que se puede realizar con los polvos, antes y después de ser sometidos a una serie de asentamientos, es determinar el grado de reducción de volumen que esta dado por:

$$C = \frac{V_0 - V}{V} = \text{Grado de reducción del volumen.}$$

Donde:

V₀= Volumen inicial

V= Volumen a "n" número de asentamientos

Kawakita, utilizando la ecuación de reducción de volumen propone la siguiente ecuación para determinar la densificación de los polvos (Pesonen, T. and Paronen, P. 1986).

$$\frac{n}{C} = \frac{1}{a}n + \frac{1}{ab}$$

Donde: a y b son constantes "a" describe el grado de reducción de volumen, en el límite de asentamientos y es denominado compactabilidad; $\frac{1}{b}$ es considerado como la constante que relacionada con la cohesión y es llamado cohesividad.

Se obtuvieron los valores numéricos para las constantes a y $1/b$, graficando n/c vs n (figura 27), el valor de "a" es la pendiente de la ecuación de regresión lineal, y $1/b$ fue obtenido de la pendiente $1/a$ y el intercepto $1/(ab)$.

$$\frac{n}{C} = -n + \frac{1}{ab}$$

$$y = mx + y_0$$

$$y_0 = \frac{1}{a} * \frac{1}{b}$$

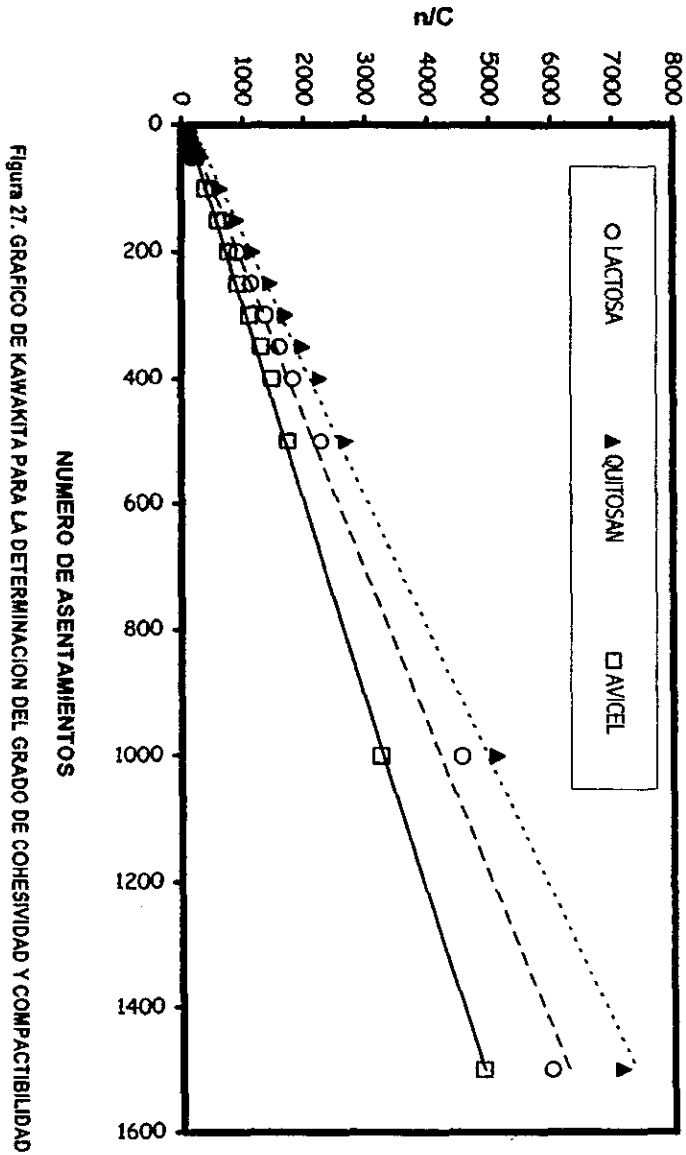
$$\frac{1}{b} = \frac{y_0}{\frac{1}{a}} = \frac{y_0}{m}$$

Con esta ecuación se obtiene el valor de la cohesividad de los polvos.

Material	Compactabilidad (%)	Grado de Cohesividad	Coefficiente de correlación lineal
Lactosa Spray-dried	24.23	23.89	0.9944
Quitosán	20.79	35.96	0.9964
Avicel PH 101	31.13	28.73	0.9988

Tabla 19. PROPIEDADES DE COMPACTABILIDAD Y COHESIVIDAD DE LOS POLVOS.

De acuerdo a los resultados de la tabla 19, el quitosán resulto ser el polvo que tiene mayores problemas para fluir libremente, ya que es el material con los valores más altos de cohesividad, además es el que menor porcentaje presenta de compactabilidad, estos resultados sugieren que, se obtendrán comprimidos con problemas al ser elaborados con este material.



10.4.- Propiedades reológicas y de densidad de las mezclas.

Los resultados de la tabla 20, muestran las combinaciones de los excipientes con un 2 % de lubricante (estearato de magnesio).

Propiedad	Lactosa Spray-dried	Quitosán	Avicel
Densidad Aparente (g/cm ³)	0.71 (2.56)	0.29 (2.68)	0.36 (2.83)
Densidad Compactada (g/cm ³)	0.75 (0.01)	0.36 (0.76)	0.47 (1.06)
Angulo de reposo (°)	40.33 (5.83)	55.78 (4.79)	63.77 (0.54)
Velocidad de flujo (g/s)	5.43 (3.88)	Obstruido	Obstruido
Indice de Hausner	1.06 (1.31)	1.23 (2.26)	1.28 (1.83)
Indice de Compresibilidad	5.72 (21.69)	18.94 (9.68)	22.14 (6.41)

* los datos dentro del paréntesis indican el coeficiente de variación de 3 determinaciones

Tabla 20. CARACTERÍSTICAS REOLÓGICAS Y DE DENSIDAD PARA LA COMBINACIÓN CON LUBRICANTE

En la tabla 21, se muestran los resultados para la combinación excipiente fármaco (acetaminofen).

Propiedad	Lactosa Spray-dried	Quitosán	Avicel
Densidad Aparente (g/cm ³)	0.64 (0.41)	0.29 (1)	0.34 (3.28)
Densidad Compactada (g/cm ³)	0.75 (1.73)	0.37 (1.0)	0.46 (0.0)
Angulo de reposo (°)	52.11 (0.37)	59.39 (3.70)	68.94 (6.93)
Velocidad de flujo (g/s)	7.88 (13.54)	Obstruido	Obstruido
Indice de Hausner	1.16 (1.33)	1.30 (0.01)	1.35 (3.27)
Indice de Compresibilidad	14.81 (8.63)	22.99 (0.0)	26.10 (9.28)

* los datos dentro del paréntesis indican el coeficiente de variación de 3 determinaciones

Tabla 21. CARACTERÍSTICAS REOLÓGICAS Y DE DENSIDAD PARA LA COMBINACIÓN CON FÁRMACO

En la tabla 22. Se muestran los resultados para la combinación de los excipientes con lubricante y fármaco.

Propiedad	Lactosa Spray-dried	Quitosaán	Avicel
Densidad Aparente (g/cm ³)	0.70 (2.99)	0.30 (1.16)	0.35 (1.89)
Densidad Compactada (g/cm ³)	0.77 (0.01)	0.37 (0.02)	0.47 (0.96)
Angulo de reposo (°)	43.33 (2.69)	54.10 (2.70)	63.50 (7.32)
Velocidad de flujo (g/s)	7.28 (0.50)	Obstruido	Obstruido
Indice de Hausner	1.09 (2.96)	1.26 (1.18)	1.34 (1.03)
Indice de Compresibilidad	8.33 (34.59)	20.46 (4.58)	25.72 (2.98)

* los datos dentro del paréntesis indican el coeficiente de variación de 3 determinaciones

Tabla 22. CARACTERÍSTICAS REOLÓGICAS Y DE DENSIDAD PARA LA COMBINACIÓN CON LUBRICANTE Y FÁRMACO

10.4.1.- Densidad aparente

Como se observa en las tablas 20, 21, 22 la densidad aparente para lactosa se ve disminuida por la presencia de fármaco. Esto se puede atribuir a los efectos electrostáticos que ejercen las partículas de acetaminofen. Para los otros excipientes no hubo cambios significativos en el valor de la densidad aparente.

10.4.2.- Densidad consolidada

Para ninguno de los materiales empleados hubo cambios significativos por la presencia de lubricante o fármaco, esto sugiere que el aplicar una presión a las mezclas obliga a las partículas a reacomodarse.

10.4.3.-Angulo de reposo

Con la adición de lubricante en las formulaciones el ángulo de reposo tiende a disminuir; esto sugiere que el estearato de magnesio disminuye las fuerzas de fricción entre las partículas; por otro lado la presencia de fármaco propicia que el ángulo de reposo se incremente; esto puede ser debido a que el fármaco aumenta las fuerzas de fricción entre las partículas.

El material con los mayores ángulos de reposo, es el avicel, seguido de quitosán y por último lactosa; esto sugiere que las mezclas de lactosa tendrán menos problemas de flujo durante el llenado de la matriz en una maquina tableteadora.

10.4.4.- Velocidad de flujo

Las mezclas con quitosán y avicel no fluyen libremente; la velocidad de flujo para lactosa se ve disminuida con la presencia de fármaco.

10.4.5.- Índice de Hausner

En general la adición de fármaco propicia que exista un incremento en el índice de Hausner, las mezclas de lactosa resultaron con valores menores de 1.25 y de acuerdo con los criterios establecidos para los valores del índice estas mezclas presentaron buenas propiedades de flujo. Las mezclas con avicel tiende a pobres propiedades de flujo ya que presenta los valores más altos, la mezcla de quitosán lubricante presento buenas propiedades de flujo, no así las otras mezclas con el mismo material.

10.4.6.- Índice de compresibilidad.

De acuerdo a los valores propuestos en la tabla 18, para la interpretación del índice de compresibilidad, las mezclas de lactosa presentan excelentes propiedades de flujo, las mezclas de quitosán presentan aceptables propiedades de flujo y las mezclas de avicel presentan pobres propiedades de flujo.

10.4.7.- Cinética de consolidación

El reacomodo que sufren las partículas al someterlas a una tensión debida al número de asentamientos se muestra en la figura 28. Donde se observa que la mayor reducción de volumen la presentan las mezclas de avicel; en particular las mezclas que contienen fármaco. El quitosán presenta una reducción intermedia de volumen entre el avicel y la lactosa; la mezcla quitosán-fármaco es la que en particular presenta la mayor reducción de volumen. La adición de fármaco o lubricante a la lactosa ocasiona que exista un menor volumen desplazado durante el reacomodo de las partículas.

La mezcla de lactosa-lubricante-fármaco, presenta un reacomodo constante a los 100 asentamientos, a partir de 400 asentamientos presenta un cambio brusco en la reducción del volumen y se mantienen constante, este cambio se atribuye a que el material se fuerza tanto al reacomodo que las partículas sufren fragmentación debida a la atricción, el mismo caso ocurre con las mezcla lactosa-fármaco.

En general las partículas se mantienen constantes en su reacomodo a partir de 100 asentamientos; por lo que para determinar la cinética de consolidación se tomaron los valores de 10 hasta 50 asentamientos. En la figura 29, se muestra las cinéticas de consolidación para las mezclas donde se observa que las mezclas de avicel PH 101 son las que presentan las pendientes más altas, seguidas de quitosán y por último las mezclas de lactosa spray-dried.

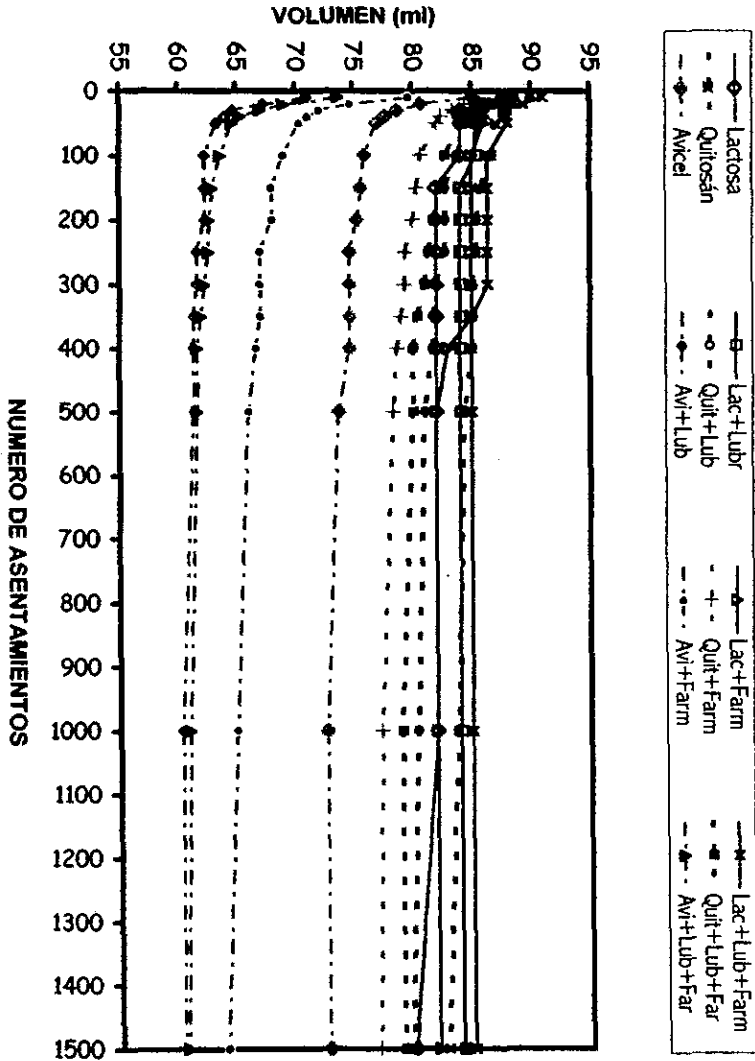


Figura 26. REACOMODO DE LAS PARTICULAS EN LAS MEZCLAS

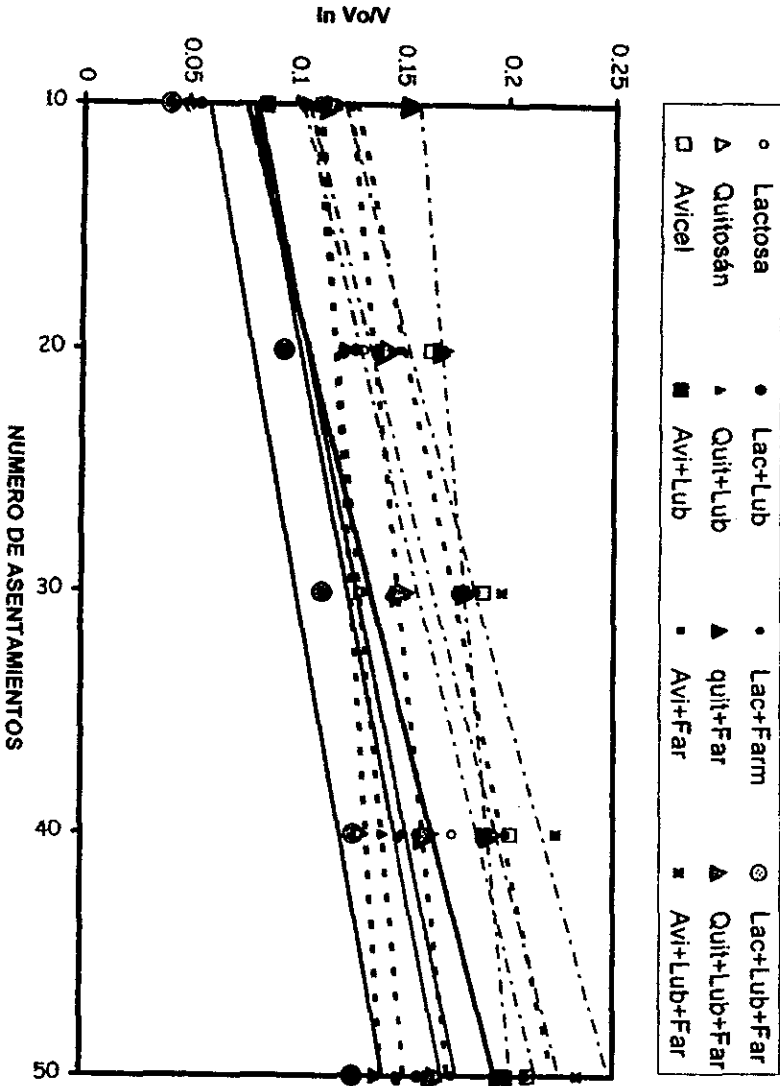


Figura 28. CINETICA DE CONSOLIDACION PARA MEZCLAS

En la tabla 23, se muestran las constantes de consolidación, y efectivamente las mezclas de avicel PH 101 son las que presentan una mayor velocidad de consolidación en especial las mezclas que contienen fármaco. Para quitosán se incrementa la velocidad con la presencia del fármaco y del lubricante. El mismo comportamiento se observa en las mezclas de lactosa spray-dried. Esto se observa mejor en la figura 30.

Material	K (n ⁻¹)	Coefficiente de correlación lineal (R ²)
Lactosa Spray-dried	0.0007	0.8978
Lactosa-Lubricante	0.0018	0.9674
Lactosa-Fármaco	0.0013	0.9417
Lactosa-Lubric-Farma	0.0017	0.9617
Quitosán	0.0003	0.8502
Quitosán-lubricante	0.0011	0.9585
Quitosán-fármaco	0.0011	0.9673
Quitosán-lubri-farm	0.0012	0.9039
Avicel PH101	0.001	0.8790
A. icel-lubricante	0.0028	0.8868
Avicel-fármaco	0.0032	0.9079
Avicel-lubric-farmaco	0.0030	0.8713

Tabla 23. CONSTANTES DE LA VELOCIDAD DE CONSOLIDACIÓN PARA LAS MEZCLAS

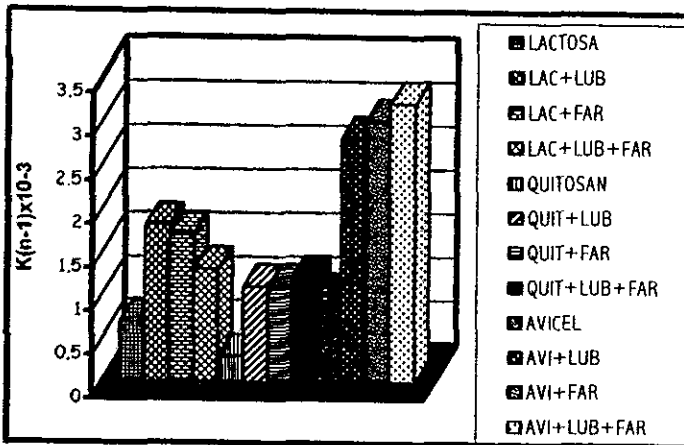


Figura 30. CONSTANTES DE CONSOLIDACION PARA LAS MEZCLAS

10.4.8.- Densificación de las mezclas

En la figura 31, se muestra el gráfico de Kawakita para las mezclas de donde se obtienen las constantes de compactabilidad y cohesividad que se muestran en la tabla 24. Donde se observa que las mezclas con mayor porcentaje de compactabilidad son las de avicel PH 101, seguidas por las de quitosán y por último lactosa.

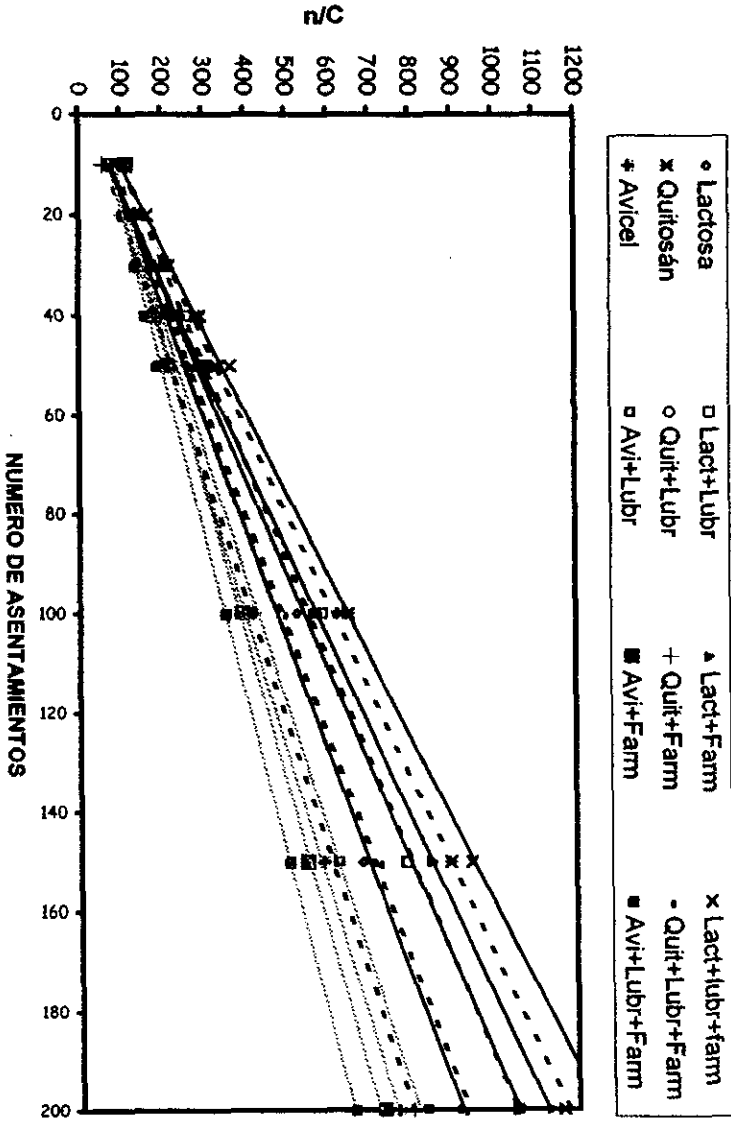
Se observa que las mezclas de lactosa spray-dried con la presencia de fármaco su constante de compactabilidad disminuye significativamente. Quitosán aumenta su constante con la presencia de fármaco, en menor proporción con la presencia de lubricante. Avicel al igual que quitosán presenta un incremento de su constante de compactabilidad con la presencia de fármaco, no así cuando se encuentra con lubricante donde sus constantes menores. Esto se observa en la figura 32.

En la figura 33, se muestran las constantes de cohesividad de las mezclas donde se puede observar que las mezclas de avicel PH 101 son las más cohesivas, seguidas por el quitosán y por último la lactosa spray-dried.

Las mezclas lactosa-lubricante, lactosa-fármaco presentan menor grado de cohesividad. La mezcla de quitosán-fármaco es menos cohesiva que las otras mezclas de quitosán inclusive solo. Para avicel la mezcla más cohesiva resulto ser avicel-fármaco.

Material	Compactabilidad (%)	Constante Cohesividad	Coefficiente de correlación lineal
Lactosa	22.62	8.22	0.9967
Lactosa - Lubricante	20.02	3.81	0.9992
Lactosa - Fármaco	18.01	3.58	0.9998
Lactosa - Lubr - Farm	16.52	7.45	0.9993
Quitosán	17.66	8.53	0.9981
Quitosán-Lubricante	20.02	11.21	0.9992
Quitosán-Fármaco	25.86	7.80	0.9997
Quitosán-Lubr-Farm	22.41	10.13	0.9992
Avicel	27.50	10.56	0.9996
Avicel-Lubricante	25.96	12.26	0.9967
Avicel-Fármaco	30.21	17.45	0.9975
Avicel-Lubr-Farm	32.74	15.38	0.9987

Tabla 24. CONSTANTES DE COMPACTABILIDAD Y COHESIVIDAD DE LAS MEZCLAS.



Figra 31. GRAFICO DE KAWAKITA PARA LAS MEZCLAS

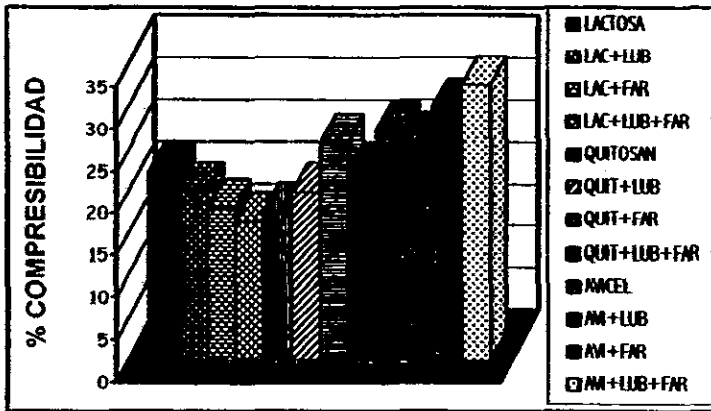


Figura 32. CONSTANTES DE COMPACTABILIDAD PARA LAS MEZCLAS

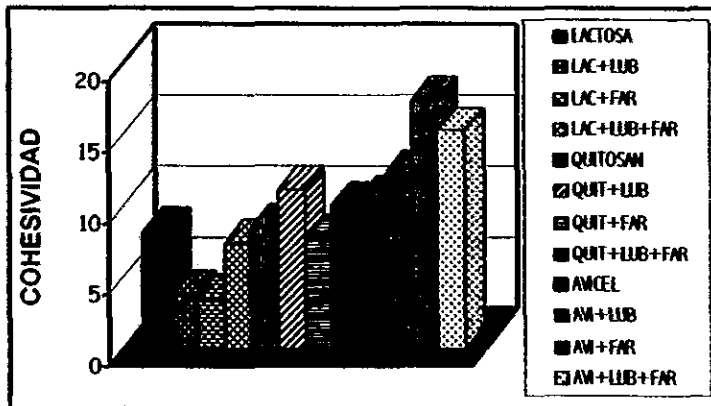


Figura 33. CONSTANTES DE COHESIVIDAD PARA LAS MEZCLAS

10.5.- Resultados de los comprimidos

Las propiedades anteriormente evaluadas se traducen en la calidad de los comprimidos obtenidos. En esta última etapa se evalúan las características de dureza, friabilidad, espesor y tiempo de desintegración de los comprimidos elaborados.

10.5.1.- Espesor

En la tabla 25. Se muestran los resultados de los comprimidos elaborados, con su respectivo coeficiente de variación. Se puede observar que el espesor depende del tipo de excipiente y la fuerza de compresión. Siendo quitosán y sus mezclas los que presentan el mayor espesor, seguido por lactosa y por último avicel.

Estos resultados concuerdan con los obtenidos en la cinética de consolidación y con la constante de compatibilidad ya que para avicel siempre fueron mayores. También se debe considerar que quitosán es un polímero que tiende a sufrir de formación elástica, por lo que al dejar de aplicarle la presión tiende a recobrase. En general todas las mezclas a mayor fuerza de compresión menor espesor (figura 34).

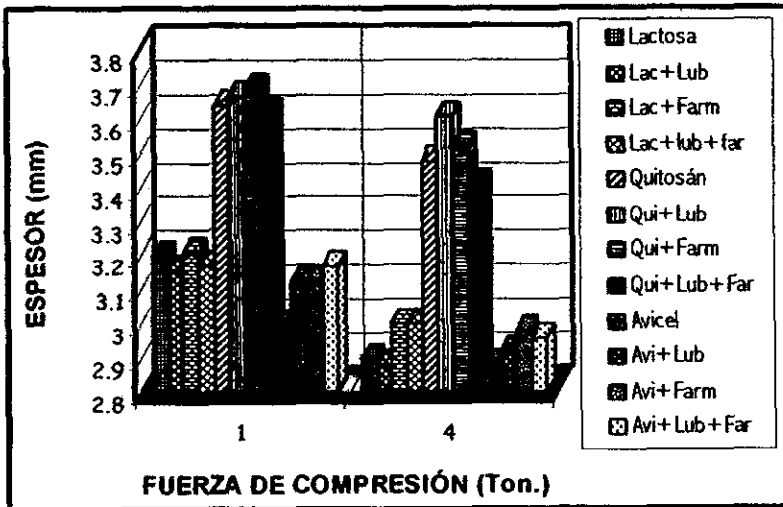


Figura 34. ESPESOR OBTENIDO PARA LOS COMPRIMIDOS

RESULTADOS

Excipiente	Lubricante (%)	Fármaco (%)	Fuerza de compresión (Ton.)	Espesor (mm)	Dureza (Kp)	Friabilidad (%)	Tiempo de Desintegración (min.)
Lactosa	0.0	0.0	1	3.20 (2.94)	5.25 (50)	1.05	1:47
Lactosa	0.0	0.0	4	2.90 (4.14)	13.89 (44)	6.37	11:04
Lactosa	10.0	0.0	1	3.16 (3.16)	8.13 (39)	1.74	1:05
Lactosa	10.0	0.0	4	2.88 (1.74)	14.51 (42)	23.15	14:25
Lactosa	0.0	10.0	1	3.21 (2.18)	5.36 (91)	2.52	1:13
Lactosa	0.0	10.0	4	3.0 (2.33)	3.44 (35)	7.20	11:36
Lactosa	10.0	10.0	1	3.17 (3.79)	5.83 (11)	1.61	1:20
Lactosa	10.0	10.0	4	3.0 (1.67)	4.14 (30)	6.49	12:16
Quitosón	0.0	0.0	1	3.64 (9.89)	3.96 (15)	0.81	3:25
Quitosón	0.0	0.0	4	3.48 (2.59)	5.49 (11)	0.87	3:55
Quitosón	10.0	0.0	1	3.67 (3.0)	0.54 (22)	1.27	0:20
Quitosón	10.0	0.0	4	3.61 (1.66)	0.68 (15)	4.37	0:30
Quitosón	0.0	10.0	1	3.69 (1.63)	1.14 (61)	6.82	0:38
Quitosón	0.0	10.0	4	3.52 (2.27)	1.49 (9.40)	4.45	0:45
Quitosón	10.0	10.0	1	3.62 (4.14)	2.64 (17)	8.01	0:33
Quitosón	10.0	10.0	4	3.41 (1.47)	4.92 (8.9)	6.76	0:41
Avicel	0.0	0.0	1	3.0 (4.67)	32.34 (3.56)	0.64	90:22
Avicel	0.0	0.0	4	2.88 (1.74)	35.0 (3.12)	0.77	120:13
Avicel	10.0	0.0	1	3.13 (2.88)	19.10 (12.04)	0.93	16:50
Avicel	10.0	0.0	4	2.92 (1.03)	25.54 (3.29)	1.10	80:56
Avicel	0.0	10.0	1	3.13 (0.64)	19.65 (3.66)	0.88	10:44
Avicel	0.0	10.0	4	2.98 (1.01)	25.98 (3.46)	2.22	73:43
Avicel	10.0	10.0	1	3.17 (2.57)	25.09 (7.01)	0.75	26:40
Avicel	10.0	10.0	4	2.96 (2.03)	35.0 (7.5)	1.01	90:40

Tabla 25. RESULTADOS DE LAS EVALUACIONES REALIZADAS A LOS COMPRIMIDOS.

10.5.2.- Dureza

Los comprimidos deben ser resistentes al rompimiento durante la manipulación debida acondicionamiento, transporte y manejo a los que son sometidos. En la figura 35, se muestra el comportamiento de los comprimidos durante la ruptura de las tabletas, observándose en general que a mayor fuerza de compresión mayor resistencia a la ruptura.

Siendo los más resistentes los comprimidos elaborados con avicel, seguidos de lactosa y por último quitosán. Esto se puede atribuir a que conforme disminuye el tamaño de partícula se incrementan las fuerzas cohesivas, lo que da como resultado tabletas más duras.

La mezcla de avicel-lubricante, fue la que presento menor resistencia a la ruptura de los comprimidos elaborados con avicel; esto puede ser atribuido por el efecto negativo que ejerce el estearato de magnesio, ya que este lubricante actúa por mecanismo de corte, impidiendo la unión entre las partículas, esto mismo sucedió en la mezcla de quitosán-lubricante, que fue la mínima dureza que se obtuvo para los comprimidos elaborados con este excipiente. En cambio para lactosa no hubo cambios significativos en la resistencia a la ruptura por la presencia de lubricante, ya que este aglutinante tiende a la fragmentación ofreciendo nuevas superficies limpias y, por tanto, contrarresta el efecto nocivo que ejerce el lubricante.

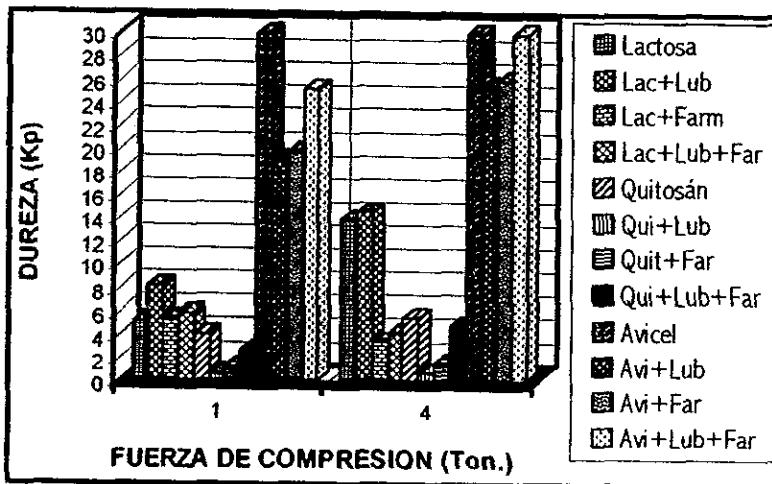


Figura 35. DUREZA DE LOS COMPRIMIDOS

10.5.3.- Friabilidad

Los comprimidos tienden a desmoronarse debido al golpeteo que sufren durante la manipulación normal; esto se denomina friabilidad o resistencia a la abrasión. Una pérdida menor al 0.8% se considera satisfactoria (Amador, E. 1995. Pp 130).

En la figura 36, se muestran las tendencias de la friabilidad en función de la fuerza de compresión. En general se observa que todos los comprimidos son friables. Para avicel y lactosa a mayor fuerza de compresión mayor friabilidad. Para quitosán a mayor fuerza de compresión menor friabilidad, este resultado sugiere que quitosán sufre fragmentación elástica, por lo que al aplicarle una fuerza de compresión mayor fuerza a las partículas a estar juntas debido a que se rompe el umbral de recobro elástico.

Los comprimidos que resultaron ser los más friables son los elaborados con lactosa-estearato de magnesio a una fuerza de compresión de 4 toneladas, esto se puede atribuir a que las áreas limpias de las partículas de lactosa obtenidas por la presión ejercida son ocupadas por las partículas del lubricante, impidiendo que se formara el comprimido adecuado.

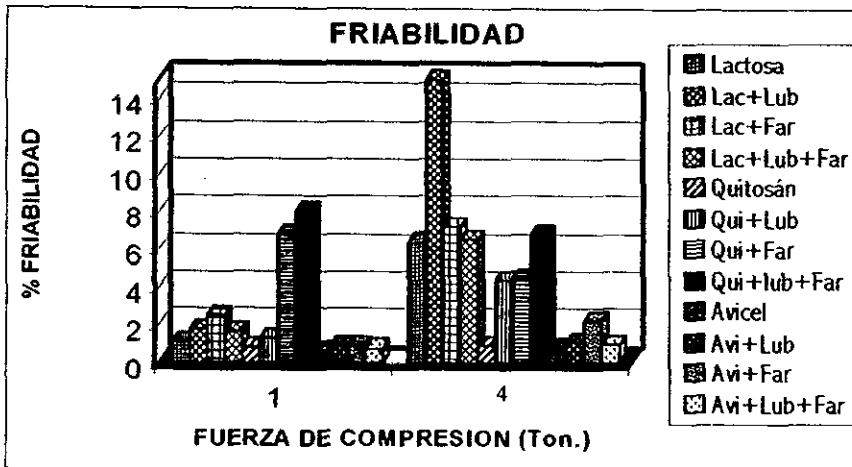


Figura 36. FRIABILIDAD DE LOS COMPRIMIDOS

10.5.4.- Tiempo de desintegración

En la figura 37, se muestran los tiempos de desintegración de los comprimidos, donde se observa que los comprimidos elaborados con quitosán son los que presentan los tiempos más cortos de desintegración. Los tiempos más prolongados los presenta avicel y estos se prolongan aún más cuando se aumenta la fuerza de compresión. Estos resultados pueden ser debidos a la influencia del tamaño de partícula ya que quitosán es el que presenta el mayor tamaño de partícula, y al formar el comprimido tiende a dejar más espacios vacíos por donde puede penetrar más rápidamente el agua, lo que facilita la desintegración.

Según la USP, el tiempo de desintegración debe ser menor de 30 min. Los comprimidos elaborados con lactosa pasan esta prueba ya que sus tiempos son menores de 15 min. El mayor tiempo de desintegración se tienen con tabletas que se elaboraron con lactosa-lubricante, esto se puede deber a las características hidrófobas dl lubricante.

Estos resultados concuerdan con los resultados de durezas, ya que como se observaba los comprimidos con avicel fueron los más duros y, por tanto, los que presentaron los mayores tiempos, y las menores durezas la presento quitosán y, por tanto, los menores tiempos de desintegración.

En general todos los comprimidos aumentan el tiempo de desintegración al aumentar la fuerza de compresión.

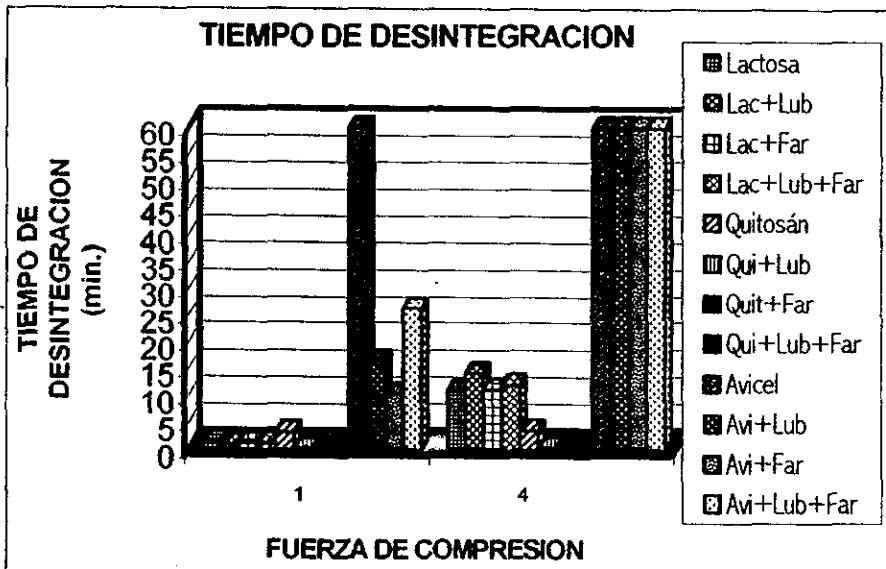


Figura 37. TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS

10.6.- Modelos obtenidos para los resultados de los comprimidos

Los datos obtenidos de las determinaciones realizadas a los comprimidos se procesaron empleando un paquete estadístico Statistics Analysis System, SAS Institute Inc., 1995 (SAS).

10.6.1.- Espesor

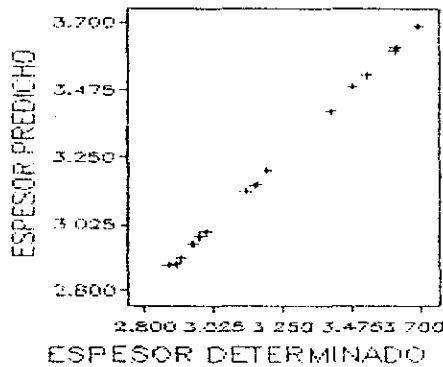


Figura 38. CORRELACIÓN DEL ESPESOR PREDICHO POR EL MODELO VS ESPESOR DETERMINADO

El modelo obtenido para la respuesta Y1 nos permite determinar que 95.65% de la variación del espesor se debe a la fuerza de compresión (X4) y al tipo de excipiente (X1). Se observa en la figura 38 que existe una correlación lineal entre el espesor que predice el modelo y el que se obtienen experimentalmente.

$$Y1 = \text{Espesor (mm)} \ 3.065 + 0.515 \cdot (X1=0) - 0.044 \cdot (X1=1) - 0.094 \cdot X4$$

NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE LOS FACTORES DEL MÓDELO		NIVEL DE SIGNIFICANCIA DEL MÓDELO (Pr > F)
X1		0.0000
X4		0.0000
Pr > F 0.0000	R ² AJUS 0.9565	C.V. 1.8223

Tabla 26. PARÁMETROS ESTADÍSTICOS PARA EL NIVEL DE SIGNIFICANCIA DEL MÓDELO.

En el modelo aparece un signo negativo que acompaña al coeficiente de la fuerza de compresión, lo que indica que al aumentar la fuerza disminuye el espesor. Y este se observa en la figura 39 se observa que al modificar el excipiente se modifica el espesor así como al variar la fuerza de compresión.

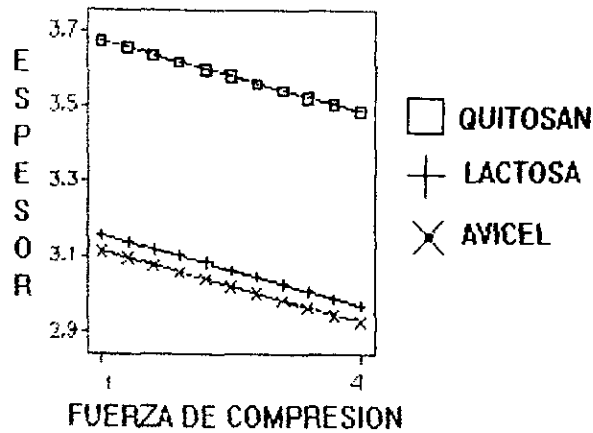


Figura 39. ESPESOR EN FUNCIÓN DE LA FUERZA DE COMPRESIÓN

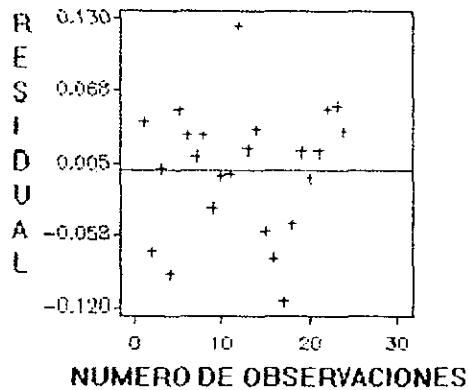


Figura 40. RESIDUALES DEL ESPESOR EN FUNCIÓN DEL VALOR OBSERVADO DEL ESPESOR.

En la figura 40 se observa el gráfico de los residuales, donde se determina que los residuos se distribuyen tanto en el extremo negativo como positivo lo que sugiere que los supuestos de normalidad, independencia y homogeneidad se cumplen.

En el anexo 3 se muestran la modelización que sufrió $Y_1 =$ espesor para obtener el modelo final.

10.6.2.- Dureza

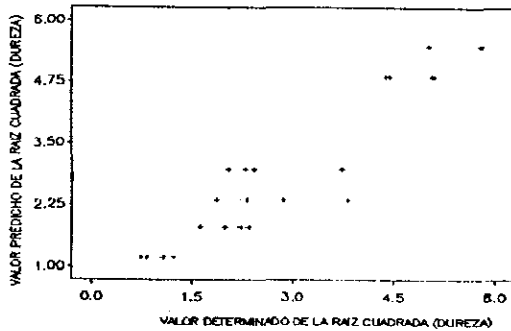


Figura 41. CORRELACIÓN DEL VALOR PREDICHO POR EL MODELO Y EL VALOR OBTENIDO EXPERIMENTALMENTE

El modelo obtenido para esta respuesta nos permite explicar que el 89.32 de la variación en la dureza se debe a el excipiente(X1) y la presencia del lubricante (X3).

$$Y2 = \text{SQRT}(DUREZA) = 2.662 - 1.159*(X1='0') + 2.502*(X1='1') - 0.307*X3 .$$

NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE LOS FACTORES DEL MODELO		NIVEL DE SIGNIFICANCIA DEL MODELO (Pr > F)
X1		0.0000
X3		0.0174
Pr>F 0.0000	R ² AJUS 0.8809	C.V 18.655

Tabla 27. NIVEL DE SIGNIFICANCIA DEL MODELO

En el modelo se observa un signo negativo en el coeficiente del lubricante, lo cual nos predice que como aumenta la cantidad de lubricante la dureza disminuye; siendo más significativo el cambio de excipiente.

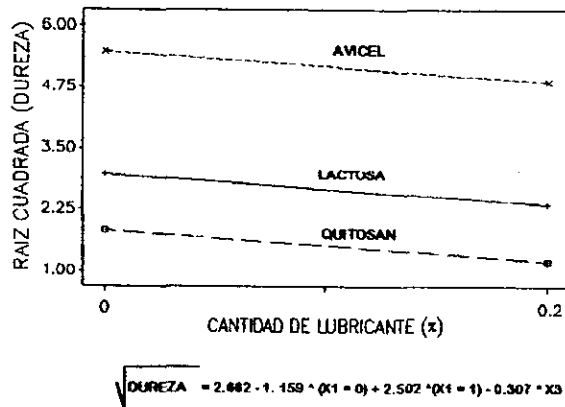


Figura 42. DUREZA EN FUNCIÓN DE LA PRESENCIA DE LUBRICANTE

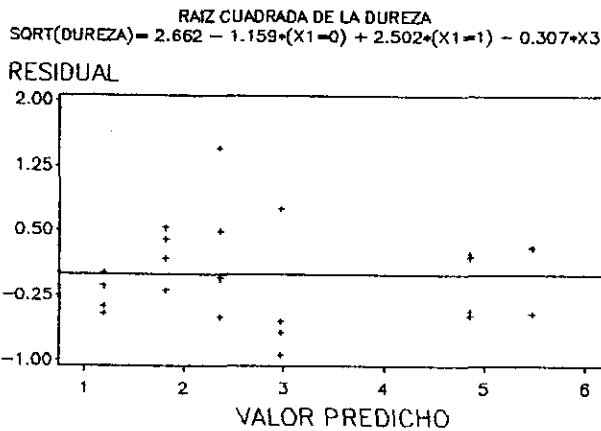


Figura 43. GRÁFICO DE RESIDUOS DE $\sqrt{\text{dureza}}$ EN FUNCIÓN DEL VALOR OBSERVADO DE DUREZA

En la figura 43, se observa el gráfico de los residuales, donde se determina que los residuos se distribuyen tanto en el extremo negativo como positivo lo que sugiere que los supuestos de normalidad, independencia y homogeneidad se cumplen.

En el anexo 3 se muestran la modelización que sufrió $Y_2 = \text{dureza}$ para obtener el modelo final.

10.6.3.- Friabilidad

Las variables no pueden explicarse por el modelo obtenido, ya que este es poco significativo.

$$\text{Modelo } Y_3 = \frac{1}{\sqrt{\text{friabilidad}}} = 0.782 + 0.234 * X_1$$

NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE LOS FACTORES DEL MODELO		NIVEL DE SIGNIFICANCIA DEL MODELO (Pr > F)	
X1		0.0018	
Pr > F 0.0018	R ² AJUS 0.3351	CV 33.763	

Tabla 28. NIVEL DE SIGNIFICANCIA DEL MODELO

10.6.4.- Tiempo de desintegración

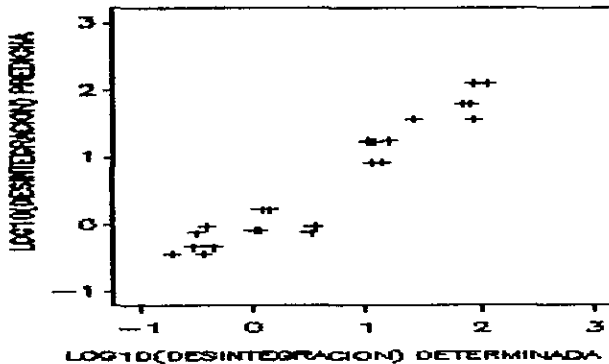


Figura 44. CORRELACIÓN ENTRE LOG (DESINTEGRACIÓN) PREDICHO POR EL MODELO VS LOG (DESINTEGRACIÓN) DETERMINADO EXPERIMENTALMENTE.

El análisis del modelo obtenido para el tiempo de desintegración, nos permitió determinar que el 89.13% de la variación de esta respuesta esta explicada por la variación debida al excipiente (X1), Cantidad de lubricante (X3), Fuerza de compresión (X4) y la interacción (X4*X1).

$$Y_4 = \text{LOG10(DESINT)} = 0.582 - 0.807 * (X_1 = '0') + 1.095 * (X_1 = '1') - 0.153 * X_3 + 0.502 * X_4 - 0.454 * X_4 * (X_1 = '0') - 0.228 * X_4 * (X_1 = '1')$$

NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE LOS FACTORES DEL MODELO		NIVEL DE SIGNIFICANCIA DEL MODELO (Pr > F)
X1		0.0000
X4		0.0003
X3		0.0237
X4*X1		0.0267
Pr>F 0.0000	R ² AJUS 0.8913	C.V 44.549

Tabla 29. NIVEL DE SIGNIFICANCIA DEL MODELO

En la figura 45. Se observa el comportamiento del tiempo de desintegración en función de la cantidad de lubricante y a una fuerza de compresión de 1 tonelada. Donde se observa que la presencia de lubricante es significativa para esta respuesta.

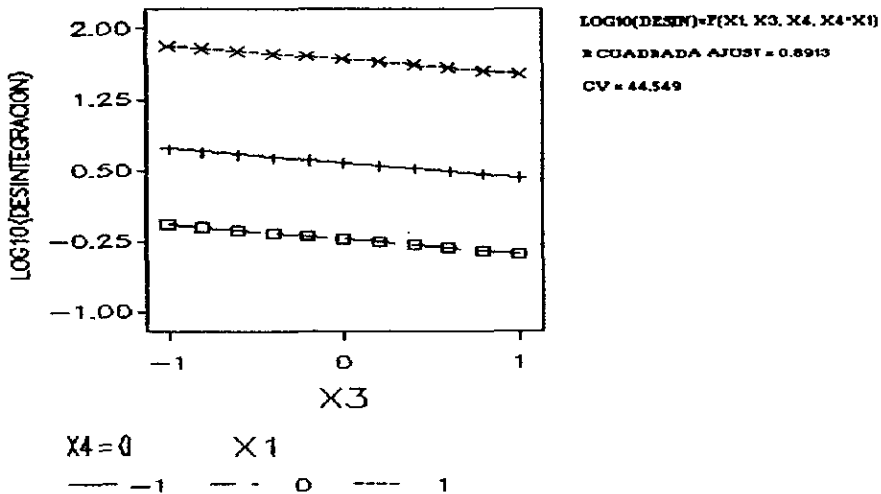


Figura 45. LOG DE LA DESINTEGRACION EN FUNCION DE LA PRESENCIA DE LUBRICANTE

RESIDUAL DE DESINTEGRACION

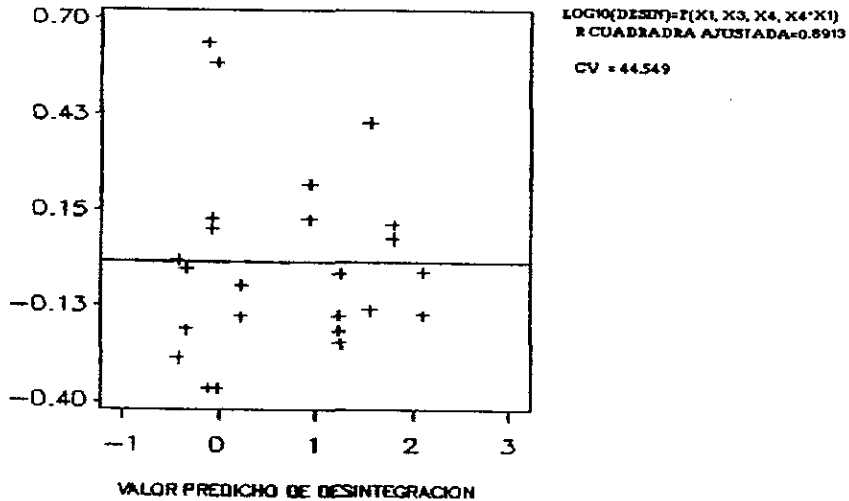


Figura 46. VALOR PREDICHO POR EL MODELO VS EL VALOR DETERMINADO EXPERIMENTALMENTE

En la figura 46, se observa el gráfico de los residuales, se observa que los residuos se distribuyen tanto en el extremo negativo como positivo; lo que sugiere que los supuestos de normalidad, independencia y homogeneidad se cumplen.

En el anexo 3 se muestra la modelización completa de $Y_4 =$ tiempo de desintegración, para la obtención del modelo final.

CONCLUSIONES

11.- CONCLUSIONES

En presente estudio se obtuvieron y se caracterizaron química y físicamente las partículas de quitosán obtenidas a partir de desechos de cangrejo, por el método de optimización.

Los estudios químicos mostraron que es un biopolímero no ramificado compuesto de enlaces intermonómeros 1-4- β -glucosamina, con un peso molecular aproximadamente de 1.2×10^5 daltons. Es una partícula de consistencia fibrosa, amorfa, de superficie rugosa, su tamaño de partícula promedio es de 339.87 μm .

Las evaluaciones reológicas, mostraron que quitosán no posee las características adecuadas de fluidez que se requieren para un excipiente de compresión directa. Estas propiedades son función de la forma, textura, distribución del tamaño de partícula que conforman a cada material; así el material más esférico (lactosa spray-dried) fluye más fácilmente. Al adicionar un lubricante a las mezclas no mostraron mejoras en las propiedades de flujo.

Los comprimidos de quitosán presentaron las durezas y tiempos de desintegración, más bajos; tienden a ser menos friables que los comprimidos con lactosa spray-dried a altas fuerzas de compresión. Presento, además, el espesor mayor que los otros dos excipientes evaluados.

Los resultados obtenidos con los comprimidos concuerdan con los aspectos reológicos, constantes de compactabilidad, cinética de consolidación, ya que quitosán mostró que sus mezclas presentaban las constantes más bajas. Esto sugiere que una evaluación temprana de los aspectos reológicos de una formulación para compresión directa, ayudara a predecir si esta funcionara o prever los posibles problemas que se tendrán durante la compresión.

En conclusión el desempeño de los excipientes durante la compresión esta en función de sus propiedades químicas como, cristalinidad, conformación molecular, contenido de humedad, ya sea debido a la adsorción o al agua enlazada; así como sus propiedades físicas, tamaño, forma y textura de las partículas, lo que se traduce en la forma en que reducen su volumen y la forma en que se enlazan o se unen durante la compresión.

Se obtuvieron modelos para cada respuesta de los comprimidos, excepto para la friabilidad donde no se obtuvo un modelo significativo; de donde se deduce que los aspectos que más influyeron en estas respuestas fueron la fuerza de compresión, el tipo de diluyente y la presencia de lubricante.

El presente trabajo evidencia, la importancia que hoy en día tienen diversas sustancias obtenidas de fuentes naturales, con aplicaciones potenciales en el área farmacéutica; como es el caso del quitosán; el cual puede ser empleado como excipiente de compresión directa.

Para optimizar su aplicación se requiere realizar otro proyecto de investigación en el cual se controlen las siguientes variables: Un tamaño de partícula de aproximadamente 80 μm , así como una distribución de tamaño estrecha, que el grado de deacetilación sea de 92%, y comparar el quitosán obtenido contra uno comercial de la misma fuente de obtención.

BIBLIOGRAFIA

12.- BIBLIOGRAFIA

1. Amador, E. (1995). *Caracterización Física Y Mecánica De Lactosos Para Compresión Directa*. Tesis De Licenciatura. Facultad De Estudios Superiores Cuautitlán – UNAM.
2. Amidon, G. (1995). *Physical And Mechanical Property Characterization Of Powders*. Physical Characterization Of Pharmaceutical Solids. Edited by Harry g. Brittain. Marcel Dekker. New York. Pág. 282-217.
3. Austin, P. R., Brine, C. J. et. al (1981). *Chitin: New Facets of Research*. *Science*. 212(15):749.
4. Banker, G. And Peck, G. *Tablet Formulation And Design*. The Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. I Edit. Lieberman, H. And Lachman, L. Marcel Dekker, Inc, New York.
5. Berkely, R. C. (1979). *Chitin and Chitosan And Their Degradative Enzymes*. In *Microbial Polysaccharides and Polysaccharases*. Society for General Microbiology. Pág. 205 - 206.
6. Bough, W. A., Salter, W.L. et.al (1978). *Influence Of Manufacturing Variables On The Characteristics And Effectiveness Of Chitosan Products Of Chemical Composition, Viscosity And Molecular - Weight Distribution Of Chitosan Products*. *Biotechnology and Bioengineering XX*. Pág. 1931.
7. Brewer, E., and Ramsland, A. (1995). *Particle Size Determination by Automated Microscopical Imaging Analysis. With Comparison to Laser Diffraction*. *Journal of Pharmaceutical sciences*. 84(4): 499-501.
8. Charalambous, G. Derastakis, G. (1984). *Food Emulsifiers. Chemistry Technology*. Functional Properties and Applications. Elviesier.
9. Czeisler, Jeffrey and Pertman, K. (1991). *Diluents*. *Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology*. Edit. James Swarbrick, James, Boylan. Marcel Dekker. New York & Basel. Vol. IV. Pág. 37 – 83.

10. Dárr, A (1981). *Tecnología Farmacéutica*. Acribia, Zaragoza. Pág. 292-304.
11. Fessenden, R. and Fessenden, J. (1983). *Química Orgánica*. Editorial Iberoamericana. México, D.F. Pág. 322 – 336 y 942 –952.
12. Hackman, R. H. (1987). *Chitin And The Fine Structure Of Cuticles*. Chitin and Benzoylphenyl Ureas. Wright, J. E. and Retnakaran, A. Ed, Dr. W. Junk Publishers.
13. Hennen, W. (1996). *Chitosan*. Publishing INC. Woodland. Pág. 1-31
14. Kawashima, Y. Handa, T. et al. (1985). *The Effects Of Thickness And Hardness Of The Coating Film On The Drug Release Rate Theophylline Granules Coated With Chitosan-Sodium Tripolyphosphate Complex*. *Chemical Pharmaceutical Bulletin* 33(6): 2469-2474.
15. Knapczyk, J. (1992). *Antimycotic Buccal and Vaginal Tablets with Chitosan*. *International Journal of Pharmaceutics*. 88:89-14.
16. Knapczyk, J., Krowczynski, L., Krzek, J. (1992). *Requirements Of Chitosan For Pharmaceutical And Biomedical Application*. Nicholas Copernicus Medical Academy. Pág. 657-663.
17. Knapczyk, J. (1993). *Excipient Ability Of Chitosan For Direct Tableting*. *International Journal of Pharmaceutics*. 89: 1-7. Knorr, Dietrich. (1984). *Use Of Chitinous Polymers In Food*. *Food Technology*. 38(1):85.
18. Lehr, C., Bouwstra, J. et al. (1992). *In Vitro Evaluation Of Mucopolysaccharide Properties Of Chitosan And Some Other Natural Polymers*. *International Journal of Pharmaceutics*. 78:43-48.
19. Marshall, K., and Rudnic, E. (1990). *Modern Pharmaceutics Tableted Dosage Forms*. Second Edition. Edit. Banker, G. and Rhodes, C. Marcel Dekker. New York.

20. Martin, A. (1983), *Physical Pharmacy*, 3^{era} Edition. Lee and Febiger. Philadelphia. Pág 492-520.
21. Miyazaki, S. , Ishii, K. And Nadai T. (1981). *The Use Of Chitin And Chitosan As Drug Carriers*. Chem. Pharm. Bull. 29(10): 3067-3069.
22. Morrison. R. and Boyd, R. (1990). *Química Orgánica*. 5ª. Edición. Editorial Addison-Wesley Iberoamérica. Delaware. E.U.A. Pág. 590 – 620.
23. Muzzarelli, R. C., Jeuniaux, C. and Gooday, G. (1986). *Chitin in Nature and Technology*. Plenum Press. N. Y. London 3rd.
24. Newman, A. (1995). *Micromeritics Physical Characterization of Pharmaceutical Solids*. Edited By James Swarbrick. Edit. Marcel Dekker. Inc. New jersey. Pág. 253-281.
25. Nicol, S. (1991). *Life After Death For Empty Shells*. *New Scientist*. (9): 46-48
26. No Hong, K. and Meyers, S. (1989). *Crawfish Chitosan as A Coagulant in Recovery of Organic Compounds from Seafood Processing Streams*. *Journal Agriculture food Chemistry* 37(3):580.
27. Paronen, P. and Juslin, M. (1983). *Compression And Characteristics of Four Starches*. *Journal Pharmaceutical Pharmacology*. 35:627 – 635.
28. Pesonen, T., and Paronen, P. (1986). *Evaluation of A New Cellulose Material as Binding Agent for Direct Compression of Tablets*. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 12 (11-13), 2091-2111.
29. Randall, C. (1995). *Particle Size Distribution*. *Physical Characterization of Pharmaceutical Solids*. Edited By James Swarbrick. Edit. Marcel Dekker. Inc. New jersey. Pág. 157 – 183.

30. Rippie., E.(1990). *Comprasion of Solids and Comprassed Dosage Forms*. Encyclopedia Of Pharmaceutical Technology. Edit. James Swarbrick, James, Boylan. Marcel Dekker. New York & Basel. Vol. III. Pág. 149 – 165.
31. Román, F. (1990). *Innovación Y Desarrollo Farmacéutico*. Asociación Farmacéutica Mexicana. México D.F. Pág. 105 – 117.
32. Sanghvi, P., Collins, C., and Shukla, A. (1993). *Evaluation of Prefflo® Modified Starches as New Direct Compression Excipients. Tableting Characteristics*. *Pharmaceutical Research*, 10(11).
33. Sawayanagi, Y. et. al. (1982). *Directly Comprassed Tablets Containing Chitin Or Chitosan In Addition To Mannitol*. *Chemical Pharmacie Bulletin*. 30 (11):4216-4218 11
34. Sawayanagi, Y. et. al. (1982) *Enhoncement Of Dissolution Properties Of Grisofulvin From Ground Mixturas With Chitin Or Chitosan*. *Chemical Pharmacie Bulletin* 30 (12): 4464-4467.
35. Sawayanagi, Y. et. al. (1983). *Dissolution Properties and Bioavailability Of Phenytoin From Ground Mixturas With Chitin Or Chitosan*. *Chemical Pharmacie Bulletin*. 31(6):2069-2068.
36. Sawayanagi, Y. et. al. (1982) *Directly Comprassed Tablets Containg Chitin Or Chitosan In Addition To Lactosa Or Polato Strach*. *Chemical Pharmacie Bulletin*. 30(8):2935-2940.
37. Schmidt, P.C. and Rubensdorfer, J.W. (1994). *Evaluation Of Ludpress ASA - Multipurpose Excipient For Direct Comprasion. Part. I: Powder Characteristics And Tableting Properties*. *Drug Development And Industrial Pharmacy*. 20(18): 2899-2925.
38. Shahidi, F. and Synowiecki, J. (1991). *Isolation And Characterization Of Nutrients And Value-added Products From Snow Crab (Chionoecetes Opilio) And Shrimp (Pandalus Borealis) Processing Discards*. *JOURNAL Agriculture Food Chemistry*. 39(6):1527.

39. Shamlou, P. (1988). *Handling of Bulk Solids. Theory and Practice*. Edt. Butterworths. London.
40. Shangraw, R. (1991). *Direct Compression Tableting*. Encyclopaedia Of Pharmaceutical Technology. Edit. James Swarbrick, James, Boylan. Marcel Dekker. New York & Basel. Vol. IV. Pág. 85- 106.
41. Shimahara, K., Takiguchi, Y. (1988). *Preparation Of Crustacean Chitin And Chitosan*. *Bulletin* 161(47):417-423.
42. Shotton, E., Hersey, A. and Wray, E. (1981). *Compaction and Compression. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*.
43. Showard, S., and Jin-Wang, L. (1992). *Flow - Properties of Solids*. Encyclopaedia Of Pharmaceutical Technology. Edit. James Swarbrick, James, Boylan. Marcel Dekker. New York & Basel. Vol. VI. Pág. 141- 169.
44. Soryanarayanan, R.(1995). *X-Ray Powder Diffractometry*. Physical Characterization of Pharmaceutical Solids. Edited By James Swarbrick. Edit. Marcel Dekker. Inc. New jersey. Pág. 187 - 222.
45. Svarovsky, L. (1987). Powder Testing. *The Physical Properties of Bulk Powders*. Guide Methods, Of Measuring. Elsevier applied science. London.
46. Thomas, C. and Pourcelot, Y. (1993). *Preformulation Of Five Commercial Cellulosas in Drug Development: Rheological And Mechanical Behavior*. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 19 (15):1947-1964.
47. Upadrasha, S. et al (1992). *Chitosan as A Tablet Binder*. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 18 (15):1701-1708.

BIBLIOGRAFIA

48. Wallace, J. (1990). *Cellulose Derivatives And Natural Products Utilised In Pharmaceuticals*. Encyclopaedia Of Pharmaceutical Technology. Edit. James Swarbrick, James, Boylan. Marcel Dekker. New York & Basel. Vol. II.
49. Wells, J. (1988). *Pharmaceutical Preformulation The Physicochemical Properties Of Drugs Substances*. Series en pharmaceutical technology. John Willey and Sons. New York.
50. Wells, J. (1996). *Tablet Testing*. Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology. Edit. James Swarbrick, James, Boylan. Marcel Dekker. New York & Basel. Vol. XIV. Págs. 401 – 418.
51. Zikakis, J. P. (1984). *Chitin, Chitosan And Related Enzymes*. Academic. Press. De. Inc Orlando Florida. USA.

ANEXOS

ANEXO I.

Micrografías de los excipientes utilizados



Figura 1-1. AVICEL PH 101

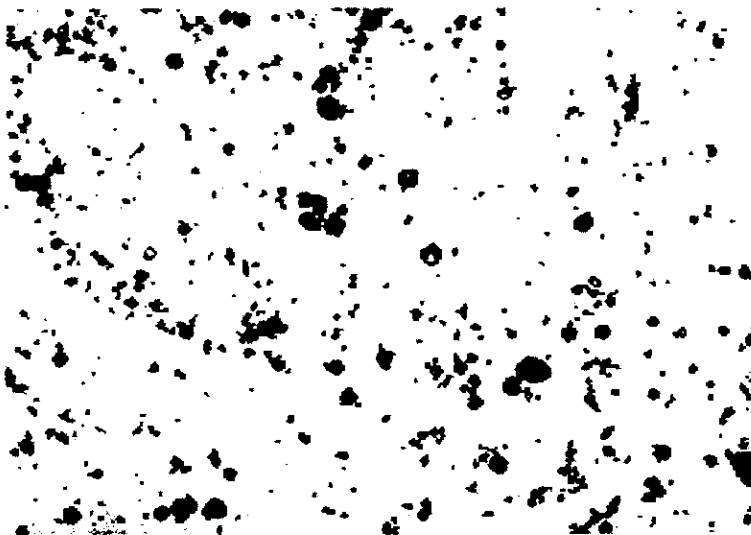


Figura. 1-2. LACTOSA SPRAY-DRIED

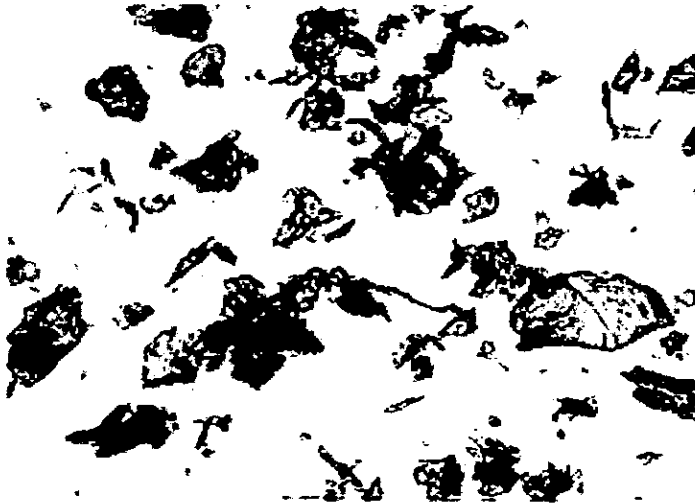


Figura 1-3. QUITOSÁN CAMPO IZQUIERDO

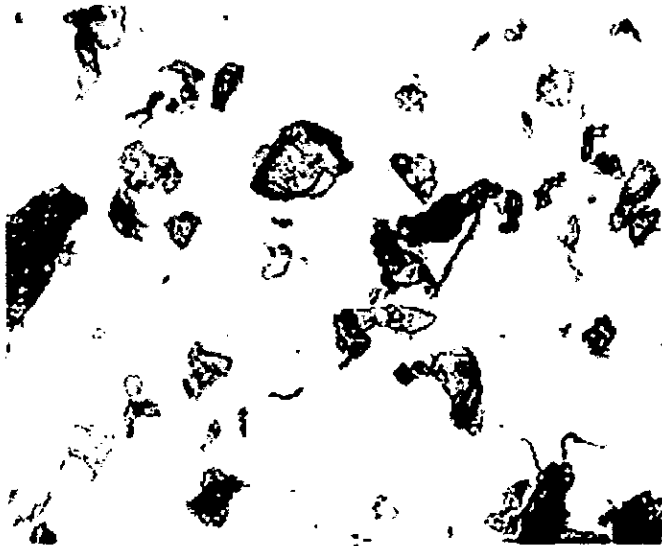
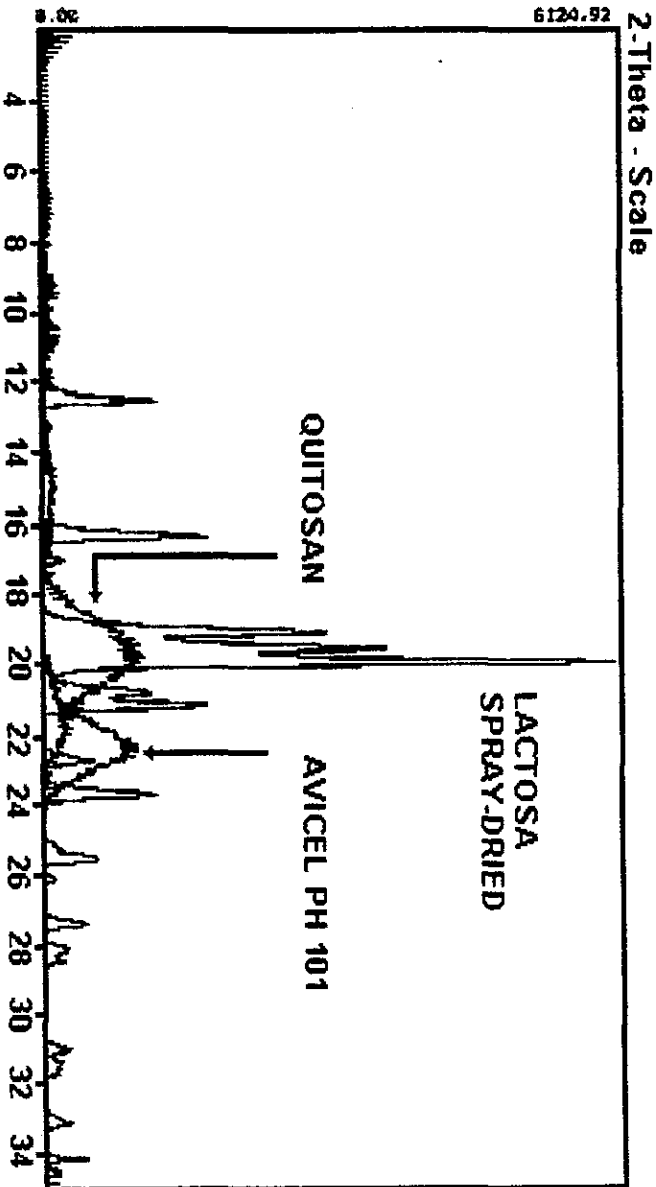


Figura 1-4. QUITOSÁN CAMPO DERECHO

NOTA: TODAS LAS FOTOGRAFÍAS ESTAN A LA MISMA ESCALA Y SE REALIZARON CON LAS MISMAS CONDICIONES

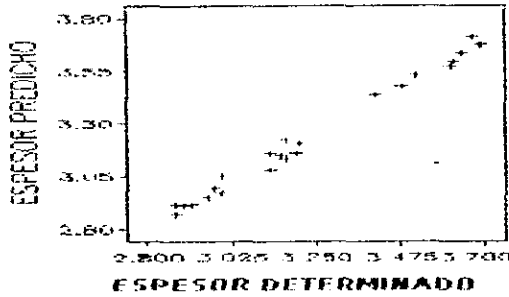
ANEXO II

Difractogramas de los excipientes empleados

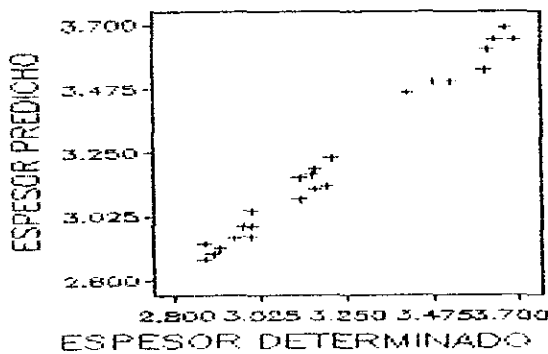


ANEXO III

Respuesta de los modelos para espesor

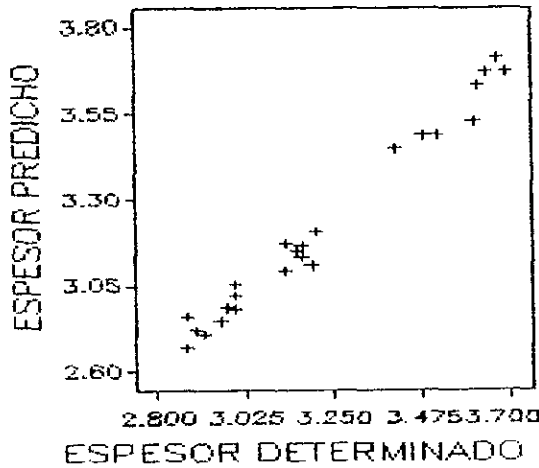


NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE LOS FACTORES DEL MODELO		NIVEL DE SIGNIFICANCIA DEL MODELO ($P_r > F$)
X1		0.0000
X4		0.0000
X2*X1		0.0697
X3		0.0718
X2		0.1247
X4*X1		0.1933
X3*X1		0.2149
X3*X4		0.7051
X2*X3		0.7682
X2*X4		0.9663
Pr>F 0.0000	R ² Ajust 0.9721	C.V. 1.4595

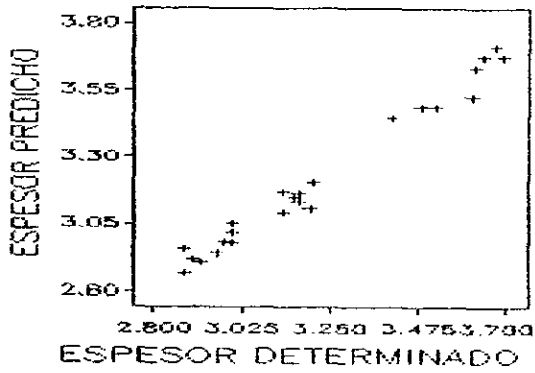


ANEXO III

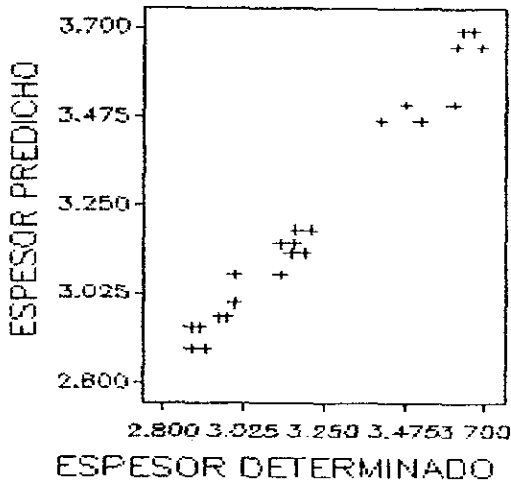
NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE LOS FACTORES DEL MODELO		NIVEL DE SIGNIFICANCIA DEL MODELO (Pr > F)	
X1		0.0000	
X4		0.0000	
X2*X1		0.0308	
X3		0.0375	
X2		0.0778	
X4*X1		0.1174	
X3*X1		0.1348	
Pr>F 0.0000	R ² Ajustado 0.9785	C.V. 1.2812	



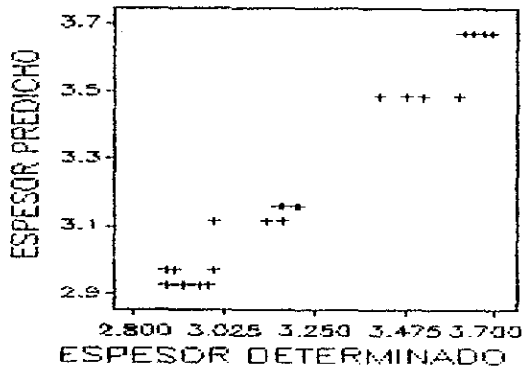
NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE LOS FACTORES DEL MODELO		NIVEL DE SIGNIFICANCIA DEL MODELO (Pr > F)	
X1		0.0000	
X4		0.0000	
X2*X1		0.0439	
X3		0.0520	
X2		0.0998	
X4*X1		0.1533	
Pr>F 0.0000	R ² Ajustado 0.9743	C.V. 1.4017	



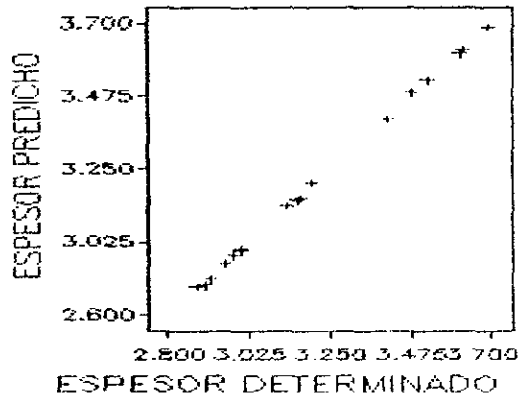
NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE LOS FACTORES DEL MODELO		NIVEL DE SIGNIFICANCIA DEL MODELO ($P_r > F$)
X1		0.0000
X4		0.0000
X2*X1		0.0570
X3		0.0644
X2		0.1188
$Pr > F$ 0.0000	R^2_{AJD} 0.9706	C.V. 1.4992



NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE LOS FACTORES DEL MODELO		NIVEL DE SIGNIFICANCIA DEL MODELO (Pr > F)	
X1		0.0000	
X4		0.0000	
X2*X1		0.0516	
X3		0.0644	
Pr>F 0.0000	R ² _{ABS} 0.9706	C.V. 1.4992	

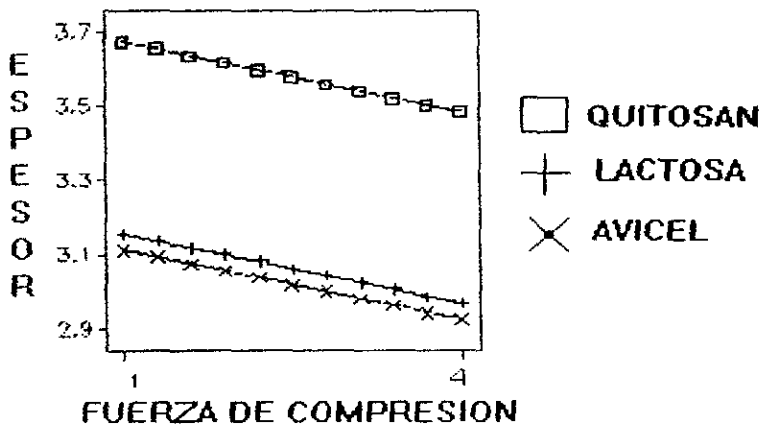


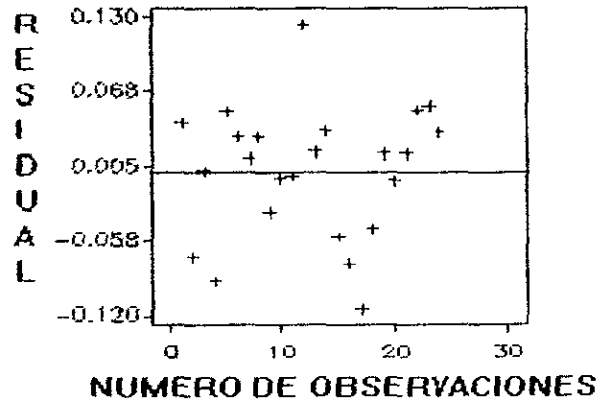
NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE LOS FACTORES DEL MODELO		NIVEL DE SIGNIFICANCIA DEL MODELO (Pr > F)	
X1		0.0000	
X4		0.0000	
X2*X1		0.0762	
Pr>F 0.0000	R ² _{ABS} 0.9655	C.V. 1.6238	



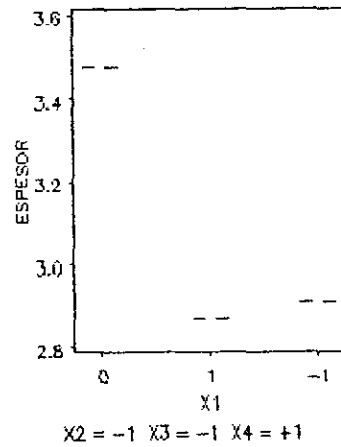
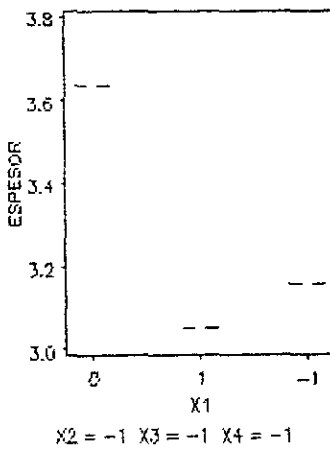
NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE LOS FACTORES DEL MODELO		NIVEL DE SIGNIFICANCIA DEL MODELO (Pr > F)
X1		0.0000
X4		0.0000
Pr>F	0.0000	R ² _{ANL} 0.9565
		C.V. 1.8223

ESPESOR: $3.065 + 0.515 \cdot (X1=0) - 0.044 \cdot (X1=1) - 0.094 \cdot X4$

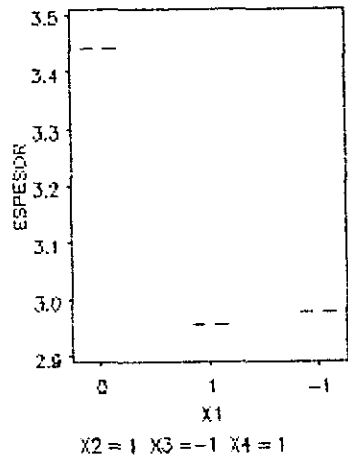
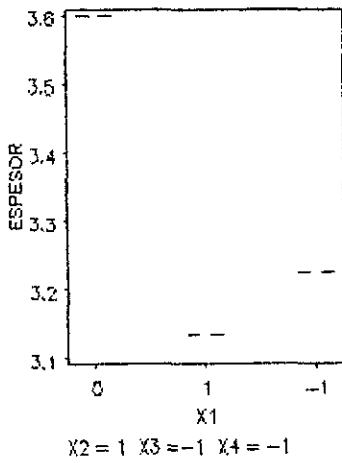
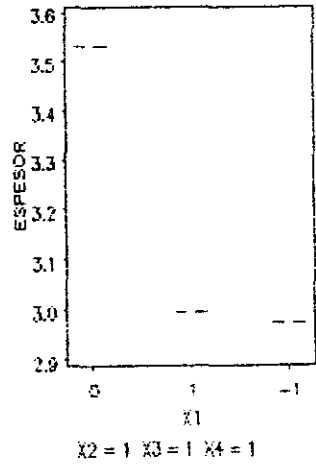
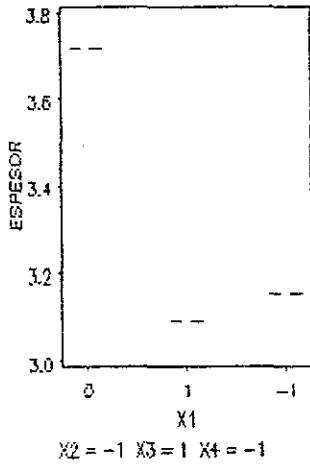




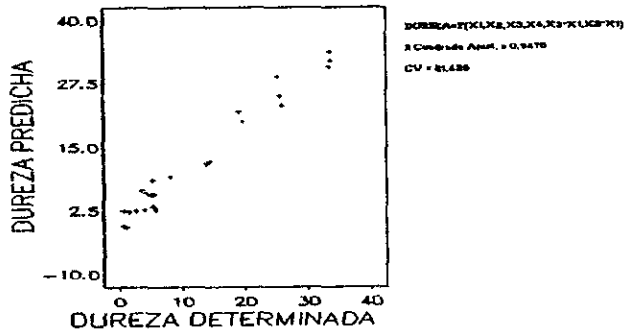
MODELOS PREDETERMINADOS



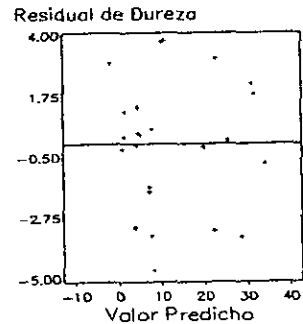
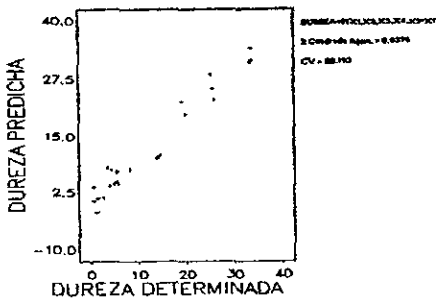
ANEXO III



Respuesta de los modelos para dureza

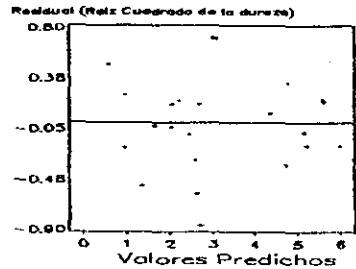
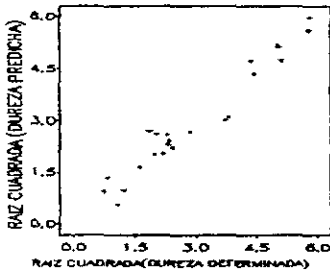


NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE LOS FACTORES DEL MODELO		NIVEL DE SIGNIFICANCIA DEL MODELO ($P_r > F$)
X1		0.0000
X3		0.0033
X4		0.0128
X3*X1		0.0112
X2		0.0329
X2*X1		0.1295
$P_r > F$ 0.0000	R^2_{AJUST} 0.9470	C.V. 21.426



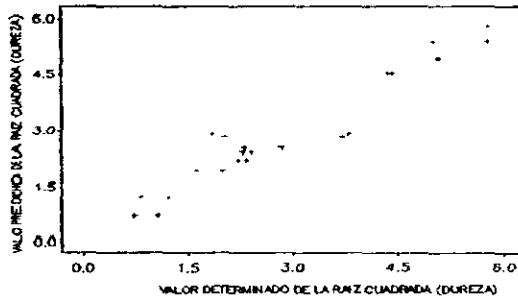
NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE LOS FACTORES DEL MODELO		NIVEL DE SIGNIFICANCIA DEL MODELO ($P_r > F$)
X1		0.0000
X3		0.0048
X3*X1		0.0163
X4		0.0180
X2		0.0440
$P_r > F$ 0.0000	R^2_{AJUST} 0.9379	C.V. 23.193

$$\text{DUREZA} = 7.569 - 4.961*(X1='0') + 19.39*(X1='1') - 1.281*X2 + 0.291*X3 + 1.544*X4 - 1.936*X3*(X1='0') - 4.686*X3*(X1='1')$$



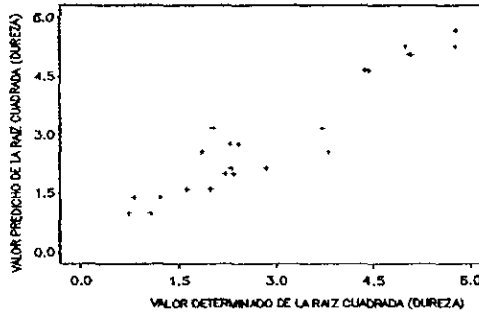
NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE LOS FACTORES DEL MODELO		NIVEL DE SIGNIFICANCIA DEL MODELO (Pr > F)
X1		0.0000
X3		0.0047
X4		0.0449
X3*X1		0.0485
X2		0.0632
Pr>F	0.0000	R ² ABS 0.9258
		C.V 14.731

$$\text{SQRT(DUREZA)} = 2.662 - 1.159*(X1='0') + 2.502*(X1='1') - 0.187*X2 + 0.0454*X3 + 0.203*X4 - 0.586*X3*(X1='0') - 0.471*X3*(X1='1')$$



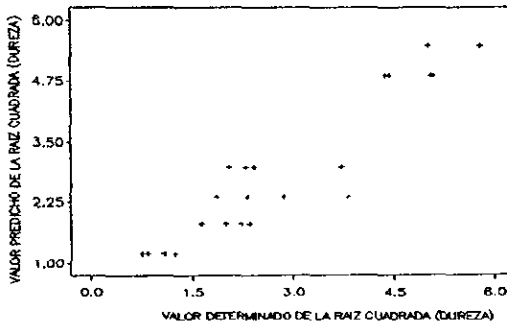
NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE LOS FACTORES DEL MODELO		NIVEL DE SIGNIFICANCIA DEL MODELO (Pr > F)
X1		0.0000
X3		0.0076
X4		0.0610
X3*X1		0.0696
Pr>F	0.0000	R ² AJUS 0.9127
		C.V 15.972

$$\text{SQRT(DUREZA)} = 2.662 - 1.159*(X1='0') + 2.502*(X1='1') + 0.0454*X3 + 0.203*X4 - 0.586*X3*(X1='0') - 0.471*X3*(X1='1')$$



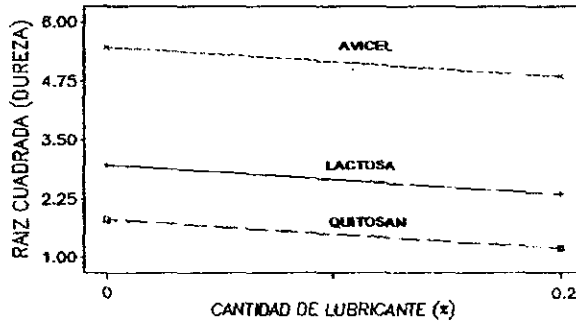
NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE LOS FACTORES DEL MODELO		NIVEL DE SIGNIFICANCIA DEL MODELO (Pr > F)
X1		0.0000
X3		0.0131
X4		0.0856
Pr>F	0.0000	R ² AJUS 0.8932
		C.V 17.671

$$\text{SQRT(DUREZA)} = 2.662 - 1.159*(X1='0') + 2.502*(X1='1') - 0.307*X3 + 0.203*X4$$



NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE LOS FACTORES DEL MODELO		NIVEL DE SIGNIFICANCIA DEL MODELO (Pr > F)
X1		0.0000
X3		0.0174
Pr>F 0.0000	R ² AJUS 0.8809	C.V 18.655

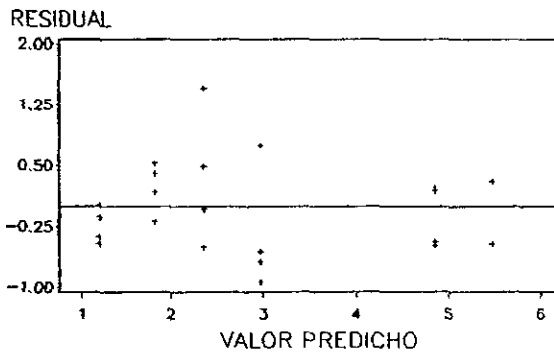
$$\text{SQRT(DUREZA)} = 2.662 - 1.159 \cdot (X1=0) + 2.502 \cdot (X1=1) - 0.307 \cdot X3$$



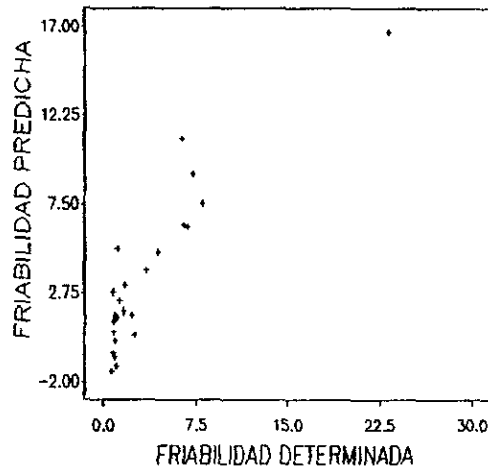
$$\sqrt{\text{DUREZA}} = 2.662 - 1.159 \cdot (X1 = 0) + 2.502 \cdot (X1 = 1) - 0.307 \cdot X3$$

RAIZ CUADRADA DE LA DUREZA

$$\text{SQRT(DUREZA)} = 2.662 - 1.159 \cdot (X1=0) + 2.502 \cdot (X1=1) - 0.307 \cdot X3$$

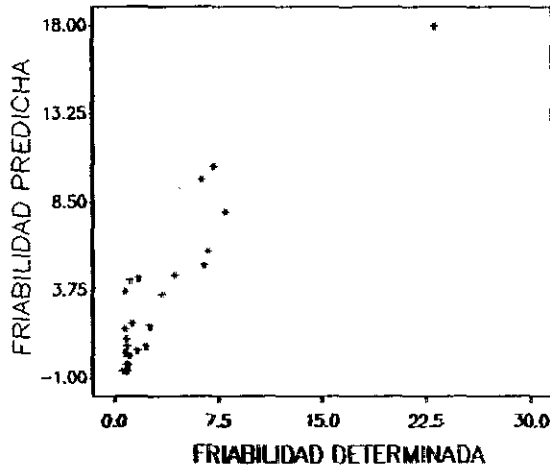


Respuestas De Los Modelos Obtenidos Para Friabilidad



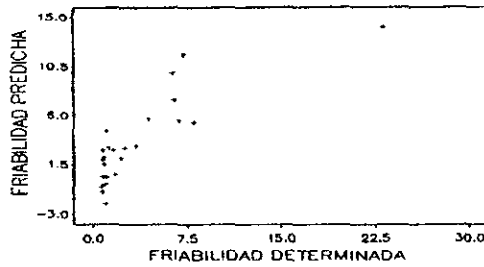
NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE LOS FACTORES DEL MODELO		NIVEL DE SIGNIFICANCIA DEL MODELO (Pr > F)
X4*X1		0.0173
X1		0.0280
X4		0.0796
X2*X4		0.0890
X3		0.1225
X3*X4		0.1583
X2*X1		0.1711
X2*X3		0.2874
X3*X1		0.4002
X2		0.9327
Pr > F 0.0432	R ² AJUS 0.5703	C.V. 89.875

$$\begin{aligned} \text{FRIABILIDAD} = & 6.266 - 2.971 \cdot (X1=0') - 5.229 \cdot (X1=1') - 1.811 \cdot X2 + 2.386 \cdot X3 + 4.536 \cdot X4 + 3.276 \cdot X2 \cdot (X1=0') \\ & + 1.989 \cdot X2 \cdot (X1=1') - 1.704 \cdot X3 \cdot (X1=0') - 2.141 \cdot X3 \cdot (X1=1') - 5.469 \cdot X4 \cdot (X1=0') - 4.299 \cdot X4 \cdot (X1=1') - 0.733 \cdot X2 \cdot X3 - \\ & 1.235 \cdot X2 \cdot X4 + 0.997 \cdot X3 \cdot X4. \end{aligned}$$

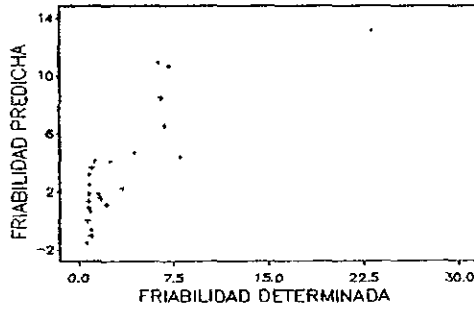


NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE LOS FACTORES DEL MODELO	NIVEL DE SIGNIFICANCIA DEL MODELO (Pr > F)
X4*X1	0.0133
X1	0.0228
X4	0.0742
X4*X2	0.0835
X3	0.1168
X3*X4	0.1527
X3*X2	0.2828
X2*X1	0.2841
Pr > F 0.0226	R ² AJUS 0.5691
	C.V 90.002

$$\text{FRIABILIDAD} = 6.266 - 2.971 \cdot (X_1 = 0) - 5.229 \cdot (X_1 = 1) + 1.105 \cdot X_3 + 4.536 \cdot X_4 - 5.469 \cdot X_4 \cdot (X_1 = 0) - 4.299 \cdot X_4 \cdot (X_1 = 1) - 1.235 \cdot X_4 \cdot X_2 + 0.997 \cdot X_3 \cdot X_4 + 1.465 \cdot X_2 \cdot (X_1 = 0) + 0.177 \cdot X_2 \cdot (X_1 = 1) - 1.811 \cdot X_2 \cdot (X_1 = 1) - 0.733 \cdot X_3 \cdot X_2.$$

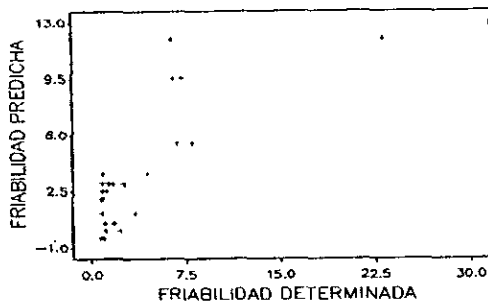


NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE LOS FACTORES DEL MODELO		NIVEL DE SIGNIFICANCIA DEL MODELO (Pr > F)	
X4*X1		0.0127	
X1		0.0228	
X4		0.0803	
X4*X2		0.0904	
X3		0.1265	
X3*X4		0.1648	
Pr > F 0.0085	R ² AJUS 0.5233	C.V 94.664	



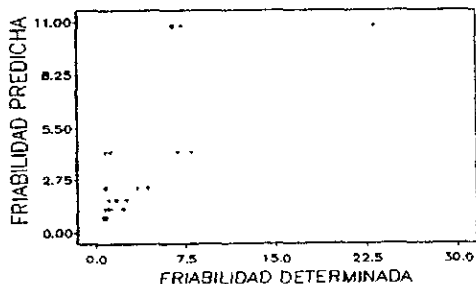
NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE LOS FACTORES DEL MODELO		NIVEL DE SIGNIFICANCIA DEL MODELO (Pr > F)	
X4*X1		0.0149	
X1		0.0265	
X4		0.0887	
X4*X2		0.995	
X3		0.1375	
Pr > F 0.0087	R ² AJUS 0.4895	C.V 97.959	

$$\text{FRIABILIDAD} = 6.266 - 2.971*(X1='0') - 5.229*(X1='1') + 1.105*X3 + 4.536*X4 - 5.469*X4*(X1='0') - 4.299*X4*(X1='1') - 1.235*X4*X2 .$$



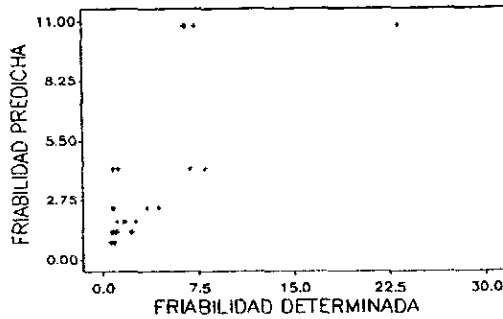
NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE LOS FACTORES DEL MODELO		NIVEL DE SIGNIFICANCIA DEL MODELO (Pr > F)	
X4*X1		0.0183	
X1		0.0322	
X4		0.0999	
X4*X2		0.1115	
Pr > F 0.0102	R ² AJUS	0.4461	C.V 102.04

$$\text{FRIABILIDAD} = 6.266 - 2.971 \cdot (X1=0') - 5.229 \cdot (X1=1') + 4.536 \cdot X4 - 5.469 \cdot X4 \cdot (X1=0') - 4.299 \cdot X4 \cdot (X1=1') - 1.235 \cdot X4 \cdot X2.$$



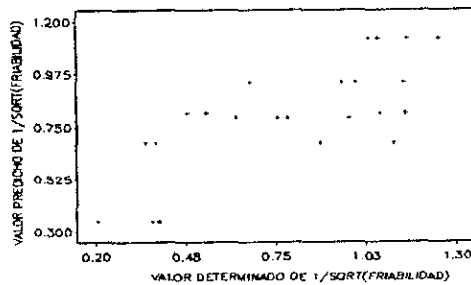
NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE LOS FACTORES DEL MODELO		NIVEL DE SIGNIFICANCIA DEL MODELO (Pr > F)	
X4*X1		0.0238	
X1		0.0407	
X4		0.1146	
Pr > F 0.0137	R ² AJUS	0.3901	C.V 107.07

$$\text{FRIABILIDAD} = 6.266 - 2.971 \cdot (X1=0') - 5.229 \cdot (X1=1') + 4.536 \cdot X4 - 5.469 \cdot X4 \cdot (X1=0') - 4.299 \cdot X4 \cdot (X1=1').$$



NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE LOS FACTORES DEL MODELO		NIVEL DE SIGNIFICANCIA DEL MODELO (Pr > F)	
X4*X1		0.0239	
X1		0.0407	
Pr > F 0.0137	R ² AJUS 0.3901	C.V 107.07	

$$FRIABILIDAD = 6.266 - 2.971*(X1=0') - 5.229*(X1=1') - 0.933*X4*(X1=0') + 0.238*X4*(X1=1') + 4.536*X4*(X1=-1')$$

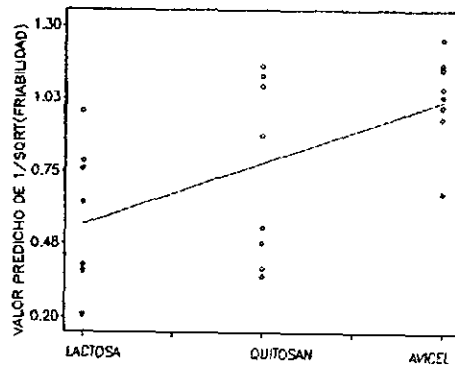


NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE LOS FACTORES DEL MODELO		NIVEL DE SIGNIFICANCIA DEL MODELO (Pr > F)	
X4*X1		0.0612	
X1		0.0035	
Pr > F 0.0052	R ² AJUS 0.4598	C.V 30.434	

$$1/SQRT(FRIABILIDAD) = 0.565 + 0.181*(X1=0') + 0.468*(X1=1') + 0.0627*X4*(X1=0') - 0.094*X4*(X1=1') - 0.223*X4*(X1=-1')$$

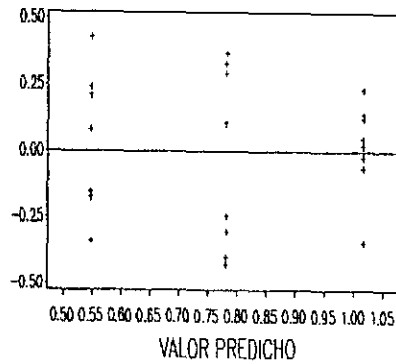
NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE LOS FACTORES DEL MODELO		NIVEL DE SIGNIFICANCIA DEL MODELO (Pr > F)	
X1		0.0018	
Pr > F 0.0018	R ² ADE 0.3351	C.V 33.763	

$$1/\text{SQRT}(\text{FRIABI}) = 0.782 + 0.234 \cdot X1$$



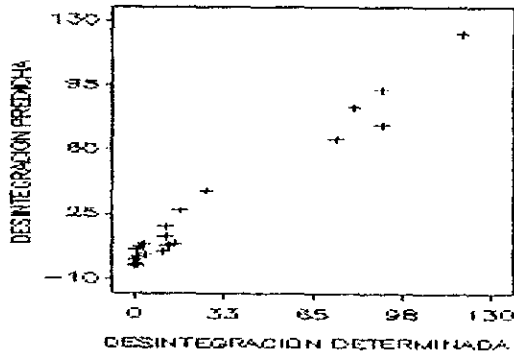
ANÁLISIS DE LOS RESIDUALES PARA EL MODELO DE FRIABILIDAD
 $1/\text{SQRT}(\text{FRIABILIDAD}) = 0.782 + 0.234 \cdot X1$

RESIDUAL



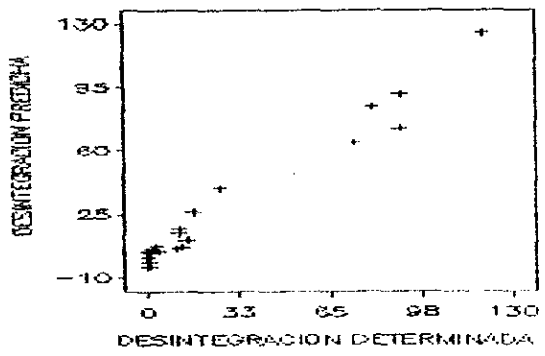
SORT = RAZ CUADRADA

RESPUESTAS DE LOS MODELOS OBTENIDOS PARA DESINTEGRACIÓN



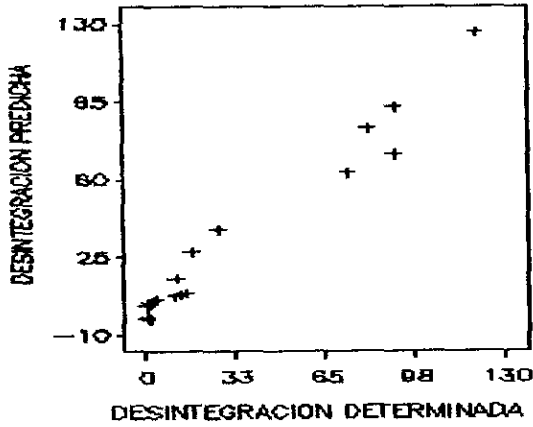
NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE LOS FACTORES DEL MODELO		NIVEL DE SIGNIFICANCIA DEL MODELO (Pr > F)
X1		0.0000
X4		0.0004
X4*X1		0.0008
X3*X1		0.0071
X3		0.0120
X2		0.0410
X2*X1		0.0421
X2*X3		0.1175
X3*X4		0.4745
X2*X4		0.5321
Pr>F 0.0000	R ² Ajustado 0.9282	C.V. 41.21

$$\begin{aligned}
 \text{DESINT} = & 6.708 - 5.599*(X1=0') + 56.80*(X1=1') - 0.245*X2 + 0.240*X3 + 5.495*X4 - 0.471*X2*(X1=0') - \\
 & 13.10*X2*(X1=1') - 1.016*X3*(X1=0') - 18.52*X3*(X1=1') - 5.426*X4*(X1=0') + 22.13*X4*(X1=1') + 3.462*X2*X3 \\
 & + 1.300*X2*X4 + 1.493*X3*X4 .
 \end{aligned}$$



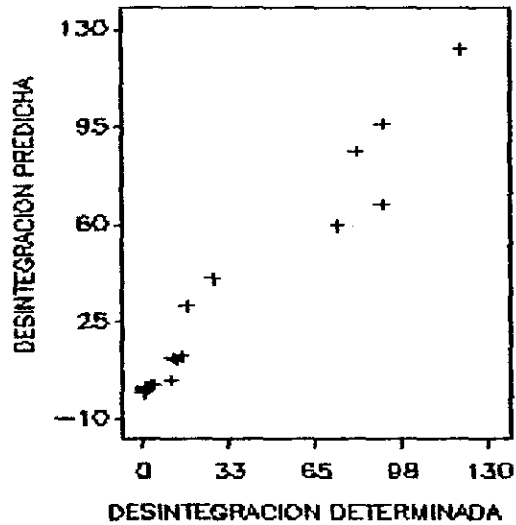
NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE LOS FACTORES DEL MODELO	NIVEL DE SIGNIFICANCIA DEL MODELO (Pr > F)
X1	0.0000
X4	0.0002
X4*X1	0.0004
X3*X1	0.0047
X3	0.0090
X2*X1	0.0332
X2	0.0339
X2*X3	0.1049
X3*X4	0.4597
Pr>F 0.0000	R ² Ajustado 0.9324
	CV 40.006

$$\begin{aligned}
 \text{DESINT} = & 6.708 - 5.599 \cdot (X1=0') + 56.80 \cdot (X1=1') - 0.245 \cdot X2 + 0.240 \cdot X3 + 5.495 \cdot X4 - 5.426 \cdot X4 \cdot (X1=0') \\
 & + 22.13 \cdot X4 \cdot (X1=1') - 1.016 \cdot X3 \cdot (X1=0') - 18.52 \cdot X3 \cdot (X1=1') - 0.471 \cdot X2 \cdot (X1=0') - 13.10 \cdot X2 \cdot (X1=1') + \\
 & 3.462 \cdot X2 \cdot X3 + 1.493 \cdot X3 \cdot X4 .
 \end{aligned}$$



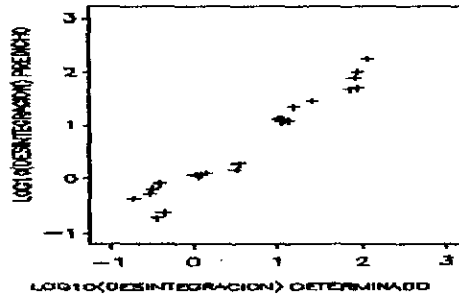
NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE LOS FACTORES DEL MODELO		NIVEL DE SIGNIFICANCIA DEL MODELO (Pr > F)
X1		0.0000
X4		0.0001
X4*X1		0.0002
X3*X1		0.0034
X3		0.0072
X2*X1		0.0275
X2		0.0294
X2*X3		0.0965
Pr>F 0.0000	R ² Ajustado 0.9349	C.V 39.256

$$\text{DESINT} = 6.708 - 5.599*(X1='0') + 56.80*(X1='1') - 0.245*X2 + 0.240*X3 + 5.495*X4 - 5.426*X4*(X1='0') + 22.13*X4*(X1='1') - 1.016*X3*(X1='0') - 18.52*X3*(X1='1') - 0.471*X2*(X1='0') - 13.10*X2*(X1='1') + 3.462*X2*X3$$



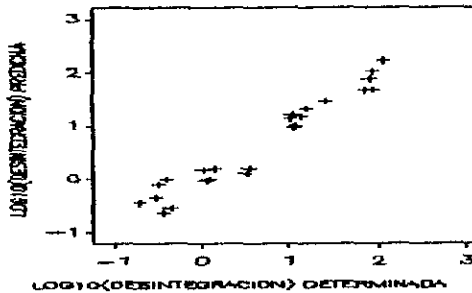
NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE LOS FACTORES DEL MODELO		NIVEL DE SIGNIFICANCIA DEL MODELO (Pr > F)
X1		0.0000
X4		0.0002
X4*X1		0.0004
X3*X1		0.0053
X3		0.0108
X2*X1		0.0402
X2		0.0408
Pr>F 0.0000	R ² ANS 0.9224	C.V 42.856

$$\text{DESINT} = 6.708 - 5.599*(X1='0') + 56.80*(X1='1') - 0.245*X2 + 0.240*X3 + 5.495*X4 - 5.426*X4*(X1='0') + 22.13*X4*(X1='1') - 1.016*X3*(X1='0') - 18.52*X3*(X1='1') - 0.471*X2*(X1='0') - 13.10*X2*(X1='1')$$



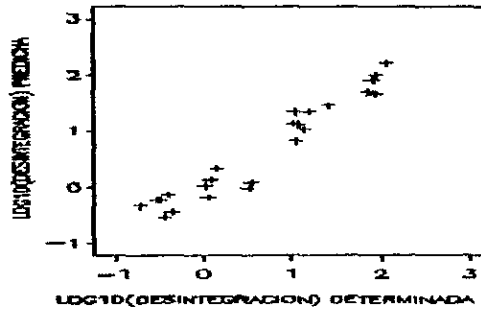
NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE LOS FACTORES DEL MODELO		NIVEL DE SIGNIFICANCIA DEL MODELO (Pr > F)	
X1		0.0000	
X4		0.0004	
X3		0.0179	
X4*X1		0.0201	
X2		0.0887	
X3*X1		0.1974	
X2*X1		0.4801	
Pr>F 0.0000		R ² ANS 0.9108	CV 40.352

$$\text{LOG10(DESINT)} = 0.582 - 0.807*(X1=0) + 1.095*(X1=1) - 0.014*X2 - 0.011*X3 + 0.502*X4 - 0.454*X4*(X1=0) - 0.228*X4*(X1=1) - 0.261*X3*(X1=0) - 0.164*X3*(X1=1) - 0.170*X2*(X1=0) - 0.098*X2*(X1=1).$$



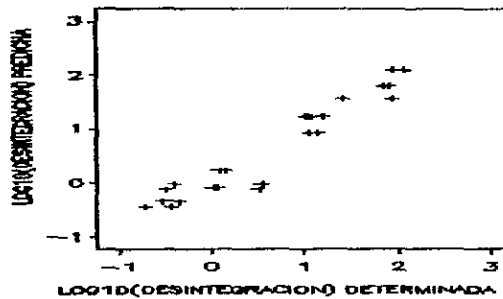
NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE LOS FACTORES DEL MODELO		NIVEL DE SIGNIFICANCIA DEL MODELO (Pr > F)	
X1		0.0000	
X4		0.0002	
X3		0.0146	
X4*X1		0.0156	
X2		0.0807	
X3*X1		0.1828	
Pr>F 0.0000		R ² ANS 0.9136	CV 39.714

$$\text{LOG}_{10}(\text{DESINT}) = 0.582 - 0.807*(X1='0') + 1.095*(X1='1') - 0.104*X2 - 0.011*X3 + 0.502*X4 - 0.454*X4*(X1='0') - 0.228*X4*(X1='1') - 0.261*X3*(X1='0') - 0.164*X3*(X1='1')$$



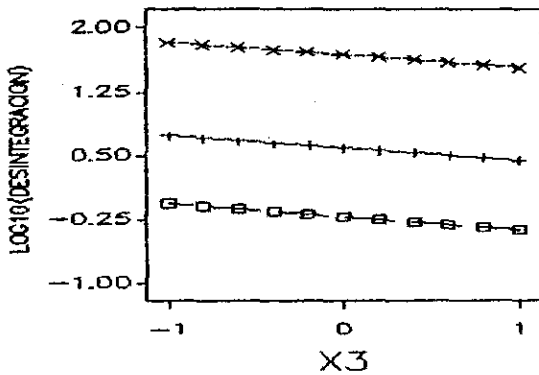
NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE LOS FACTORES DEL MODELO		NIVEL DE SIGNIFICANCIA DEL MODELO (Pr > F)
X1		0.0000
X4		0.0002
X3		0.0179
X4*X1		0.0194
X2		0.0937
Pr>F 0.0000	R ² Ajust 0.9037	C.V 41.945

$$\text{LOG}_{10}(\text{DESINT}) = 0.582 - 0.807*(X1='0') + 1.095*(X1='1') - 0.104*X2 - 0.153*X3 + 0.502*X4 - 0.454*X4*(X1='0') - 0.228*X4*(X1='1')$$



NIVEL DE SIGNIFICANCIA DE LOS FACTORES DEL MODELO		NIVEL DE SIGNIFICANCIA DEL MODELO (Pr > F)
X1		0.0000
X4		0.0003
X3		0.0237
X4*X1		0.0267
Pr>F	0.0000	R ² _{AJUS} 0.8913
		C.V 44.549

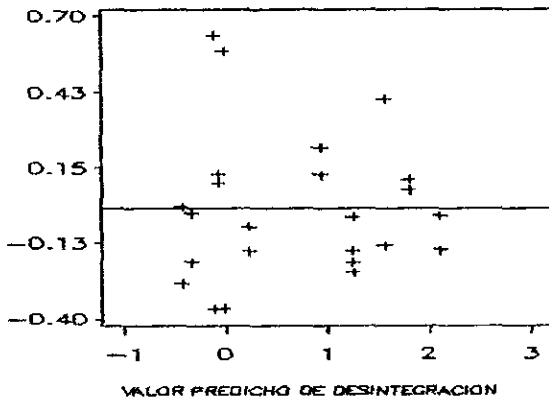
$$\text{LOG}_{10}(\text{DESINT}) = 0.582 - 0.807*(X1='0') + 1.095*(X1='1') - 0.153*X3 + 0.502*X4 - 0.454*X4*(X1='0') - 0.228*X4*(X1='1')$$



LOG₁₀(DESINT)=f(X1, X3, X4, X4*X1)
 X CUADRADA AJUST = 0.8913
 CV = 44.549

X4=0 X1
 — — — — — 0 — — — — — 1

RESIDUAL DE DESINTEGRACION



LOG₁₀(DESINT)=f(X1, X3, X4, X4*X1)
 X CUADRADA AJUSTADA=0.8913
 CV = 44.549