



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

**SISTEMA COMPUTACIONAL MULTIMEDIA:
ELABORACIÓN DE COMPRIMIDOS
FARMACÉUTICOS.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A
B E A T R I Z M A G A Ñ A V E R A

ASESORES: D.A.R. JUAN JOSÉ DÍAZ ESQUIVEL
Q.F.B. ENRIQUE AMADOR GONZÁLEZ
M en C. PATRICIA RIVERA GARCÍA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



AGENCIAS
 AFINANCIADAS
 MEXI

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

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

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

ATN: Q. MAL DEL CARMEN GARCIA MIZARES
 Jefa del Departamento de Exámenes
 Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 26 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

"Sistema computacional para la elaboración de medicamentos
 Farmacéuticos"

que presenta el pasante: Rosario Magaña Vera.

con número de cuenta: 9656496-1 para obtener el TÍTULO de:
Química Farmacéutica Bióloga

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

A T E N T A M E N T E .
 "POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuatitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 27 de Abril de 2001

PRESIDENTE D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez

VOCAL Era. Raquel López Arellano

SECRETARIO M en C. Patricia Rivera García

PRIMER SUPLENTE Q.B.P. Martha Elena García Corrales

SEGUNDO SUPLENTE Q.F.B. Luis Estrada Flores

AGRADECIMIENTOS

☪ A DIOS:

Por haberme permitido llegar
hasta aquí, esperando que
esta meta en mi vida pueda
servir para algo en su obra.

☪ A MIS PADRES:

ANTONIO MAGAÑA Y M. DEL CARMEN

Por que solo somos una semillita
de lo que ellos son y nuestros triunfos
en gran medida pertenecen a ellos

☪ A MIS HERMANOS:

Andrea, Pilli, Toño y Mi Querida Normis
por ser un capitulo muy importante en
mi vida

☪ A JUAN Y SOFI.

Por el asilo político y apoyo
durante toda mi carrera.

♥ A MIS CHIQUITINES:

JESSY Y JUANITO: Por que
son lo más especial que tengo

☺ A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS:

Nuria, Jesenia, Claudia, Miriam S, Liztli,
Alicia, Chio, Gris, Teco, Edgar, Héctor fox y Jim.

Gracias:

A la profesora Paty y a el Profesor Armando (Sin ellos no se hubiera podido realizar este trabajo), Dra. Raquel López (Por todo lo que ha hecho por mi, espero no decepcionarla.), a "El Prof. JUANJO" (Por su paciencia y confianza que ha depositado en mi, espero que sepa lo especial que es para muchos de nosotros).

QUIERO AGRADECER MUY ESPECIAL MENTE A:

Una persona que me ha enseñado que los sueños pueden alcanzarse,
Que ha sembrado, su optimismo, alegría y confianza en mi, a.

ENRIQUE AMADOR GONZALEZ

Con todo Respeto y Admiración.

INDICE

Indice General	1
Resumen	6
Introducción	8
Objetivos	12

I. ASPECTOS FARMACÉUTICOS

1. GENERALIDADES DE COMPRIMIDOS	13
1.1 Perspectiva histórica.	13
1.1 Definición de comprimido.	15
1.1 Tipos de comprimidos	15
1.3.1 Comprimidos per orales (para deglutir)	15
1.3.2 Comprimidos masticables.	15
1.3.3 Comprimidos orales.	15
a) Pastillas para chupar.	16
a) Comprimidos sublinguales	16
a) Comprimidos bucales.	16
1.3.4 Comprimidos parenterales	16
a) comprimidos para inyección	17
a) Comprimidos para implantación.	17
1.3.4 Comprimidos vaginales	17
1.3.4 Comprimidos efervescentes	17
1.3.4 Comprimidos de acción sostenida y liberación controlada	18
1.3.4 Comprimidos multicapa.	19
1.3.4 Comprimidos recubiertos.	19
1.3 Ventajas y desventajas de los comprimidos con respecto a otras formas farmacéuticas.	21
1. INGREDIENTES DE LA FORMULACION.	24
2.1 Lubricantes.	25
2.1.1 Función en la formulación y fabricación de comprimidos.	25
2.1.2 Modo de acción de los lubricantes.	26
a) Laminar	26
a) Pelicular.	26
2.1.3 Características de los comprimidos afectadas por el lubricante	27
2.1.4 Índice de sensibilidad al lubricante.	29
2.1.5 Clasificación de los lubricantes.	30
2.1.6 Deslizantes y antiadherentes.	3
2.2 Desintegrante.	32

2.2.1 Mecanismo de acción de los desintegrantes.	33
2.2.2 Métodos empleados para incorporar los agentes desintegrantes.	33
2.3 Diluyente.	34
2.4 Aglutinante.	34
2.5 Colorante.	36
2.6 Antioxidante	36
2.7 Conservador.	36
2.8 Tensoactivo	36
2.9 Saborizante	37
1. VIAS DE FABRICACIÓN A LOS COMPRIMIDOS.	39
3.1 Granulación por vía húmeda	41
3.1.1 Teoría de la granulación	44
3.1.1.1 Objetivos de la granulación	44
3.1.1.2 Variedades de la granulación.	44
3.1.2 Teoría de la saturación líquida.	45
3.2 Granulación por vía seca.	48
3.3 Compresión directa.	51
3.3.1 Ventajas de la compresión directa.	52
3.3.2 Limitaciones de la compresión directa	54
3.3.3 Excipientes para compresión directa	55
1. COMPRESIÓN.	58
4.1 Definiciones básicas.	58
4.2 Física de la compactación de tabletas.	61
4.2.1 Etapas del proceso de compactación.	61
4.2.2 Caracterización del mecanismo de reducción de volumen.	64
4.2.3 Compactación dinámica (Fuerzas generadas durante la compactación)	67
4.2.4 Enlazamiento dentro de un compacto.	68
4.2.5 Características del material que afectan el proceso de compactación.	72
4.2.6 Efecto de la presión sobre la compactación.	74
4.2.7 Descripción del comportamiento viscoelástico.	76
4.2.8 Técnicas de análisis de datos	76
4.2.8.1 Uso de Datos de la presión aplicada y desplazamiento del punzón.	77
• Ecuación de Walker y Bal`Shin.	78
• Ecuación de Kawakita.	78
• Ecuación de Heckel.	79
• Ecuación de Leuenberger.	81
• Curvas F-D.	83

**SISTEMA COMPUTACIONAL MULTIMEDIA:
"ELABORACIÓN DE COMPRIMIDOS FARMACÉUTICOS"**

4 2.8.2	Uso de datos de presión transmitida	84
4.2.9	Descripción física de una tableta.	86
2.	TABLETEADORAS	88
5 1	Historia de las tableteadoras.	88
5.2	Tipos de tableteadoras.	90
5 2 1	Tableteadoras monopunzónicas	90
5.2.1.1	Mecanismo de tableteadoras monopunzonicas.	
5.2 1.2	Regulaciones fundamentales de la tableteadora monopunzonica	92
5 2 2	Tableteadora Rotativa	93
5.2 2 1	Mecanismo de tableteadora rotativa	93
5 3	Punzones y matrices (unidad básica de compresión)	94
5.3.1	Requisitos de punzones	94
5 3 2	Requisitos de matrices.	96
5.3.3	Cuidados que deben tenerse con el punzón inferior.	96
5 4	Formato y diseño de los comprimidos	97
5.5	Terminología del punzón	98
5 6	Terminología de la matriz.	100
3.	EVALUACIONES.	101
6 1	Evaluaciones a polvos (sólidos antes de comprimir)	101
6.1 1	Propiedades a nivel partícula.	102
6.1.1.1	Morfología y textura de las partículas.	102
6.1.1.2	Difracción de rayos x	109
6 1.1.3	Análisis térmico.	111
6 1.2	Propiedades a nivel bulto	112
6.1 2.1	Área superficial	112
6.1.2.2	Porosidad.	115 1
6.1.2.3	Tamaño de partícula.	116
6.1.2.3.1	Distribución del tamaño de partícula.	118
6.1.2.3.2	Métodos para determinar el tamaño de partícula	122
a)	Microscopia.	122
b)	Tamizado	123
c)	Difracción de rayo láser	124
d)	Sedimentación.	126
6 1.2.4	Reología.	127
6.1.2.4.1	Velocidad de flujo	129
6.1.2.4.2	Angulo de reposo.	130
6.1.2.4.3	Angulo de espátula.	132
6.1.2.5	Densidad.	133
6.1.2.6	Índice de Carr e índice de Hausner	135
6.1.2.7	Humedad.	136
6.2	Evaluaciones a comprimidos.	136

**SISTEMA COMPUTACIONAL MULTIMEDIA:
"ELABORACIÓN DE COMPRIMIDOS FARMACÉUTICOS"**

6.2.1	Caracteres organolépticos.	138
6.2.2	Caracteres Geométricos	139
6.2.3	Caracteres mecánicos.	139
6.2.3.1	Dureza.	141
6.2.3.2	Friabilidad.	141
6.2.4	Caracteres posológicos.	142
6.2.4.1	Uniformidad de peso	142
6.2.5	Caracteres de biodisponibilidad	143
6.2.5.1	Tiempo de desintegración.	143
6.2.5.2	Prueba de disolución.	143
4.	ACONDICIONAMIENTO.	147
7.1	Envase primario.	147
7.2	Envase secundario.	148
7.3	Envase colectivo	148
7.4	Material de empaque y estabilidad	148
7.5	Empaque de burbuja "blister"	149
7.5.1	Materiales de empaque de burbuja	150
5.	PROBLEMAS QUE SE PRESENTAN DURANTE LA ELABORACIÓN DE COMPRIMIDOS.	151
8.1	Condiciones que influyen en la variación de peso durante la compresión	151
8.2	Otros problemas	153
8.2.1	"Sticking"	153
8.2.2	"Binding".	153
8.2.3	"Camping".	153
6.	VALIDACION DEL PROCESO.	163
9.1	Concepto.	164
9.2	Razones para validar en la Industria Farmacéutica.	164
9.4	Calificación y pruebas de reto.	166
9.5	Componentes de la validación.	167
II.	ASPECTOS COMPUTACIONALES.	173
1.	Introducción	173
2.	Uso de la Computadora en la Educación.	174
2.1	Software Educativo.	177
2.1.1	Historia del Software Educativo.	177
2.2	Uso de la computadora en área de Farmacéutica.	178
3.	¿Qué es multimedia?	180
3.1	Hipertexto e hipermedia	182
4.	Requerimientos de Hardware y Software para desarrollar un sistema	

SISTEMA COMPUTACIONAL MULTIMEDIA:
"ELABORACIÓN DE COMPRIMIDOS FARMACÉUTICOS"

multimedia.	182
4.1 Los Authoring	184
5. Asimetrix Multimedia ToolBook	185
6 Tipos de navegación dentro de las aplicaciones	187
7 Desarrollo del sistema multimedia " <i>COMPRIM</i> "	189
RESULTADOS	196
➤ Manual de Usuario	198
➤ Guía de Instalación	203
➤ Pantallas del sistema.	206
DISCUSIÓN	225
CONCLUSIONES	228
BIBLIOGRAFIA	229

RESUMEN

A través del presente trabajo se desarrollo un Sistema Computacional en Ambiente Multimedia denominado "COMPRIM" en el cual se presentan temas como

1. Generalidades de comprimidos (Perspectiva histórica, Definición. Tipos de comprimidos y Ventajas y desventajas con respecto a otras formas farmacéuticas)
2. Ingredientes de la formulación
3. Vías de fabricación
4. Compresión
5. Tableteadoras
6. Evaluaciones
7. Dificultades que experimentan los comprimidos durante su elaboración
8. Acondicionamiento
9. Validación del proceso

El sistema "COMPRIM" es una herramienta auxiliar en la enseñanza de tecnología farmacéutica, presentando los temas anteriormente mencionados de una manera compacta, amena y atractiva. Integrando diferentes medios como son video, sonido, animación, fotografías y texto para ejemplificar conceptos y captar la atención del usuario.

Para desarrollar "COMPRIM" se hizo una recopilación bibliografica de la información, dicha información fue organizada, depurada y sistematizada, para plasmarla en un trabajo escrito, el cual también forma parte de esta tesis en donde se explican ampliamente los temas abordados en el sistema También fue necesario la recopilación de material grafico(imágenes), la selección, digitalización y edición de las mismas, además de la captura, digitalización y edición de video así como de archivos de sonido.

Todo lo anterior fue integrado a través del *Authoring Toolbook.*, además de este software se emplearon otros programas de apoyo para la captura, digitalización y edición de las imágenes, el sonido y el video.

"COMPRIM" cuenta con los siguientes elementos:

ELEMENTO	NUMERO
Pantallas	149
Hotwords	31
Imágenes	140
Archivos de sonido	7
Archivos de video	12
Animaciones	3

"COMPRIM" se desarrollo con la ayuda de un grupo interdisciplinario conformado por profesores de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán y la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza –UNAM

INTRODUCCION

Como especialistas de los medicamentos es nuestro deber desarrollar formas farmacéuticas⁽¹⁾ que satisfagan totalmente las exigencias de los pacientes, además de permitir la adecuada función del principio o los principios activos; es decir, la creación de formas farmacéuticas que estén en consonancia con las cualidades fisiológicas del tipo de aplicación y con las propiedades fisicoquímicas del principio activo. La forma farmacéutica no tiene una función exclusiva como vehículo. Los principios activos, los excipientes y la tecnología de fabricación pueden influir en gran medida en la actividad del medicamento.

De todas las formas farmacéuticas existentes 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 comprimidos y cápsulas <<Roman. F 1990 Pág 107>>

Es por ello que como profesionistas del área farmacéutica debemos conocer con amplitud lo relativo a este tema: **"Elaboración de comprimidos farmacéuticos"**.

Sin embargo, el cúmulo de información y conocimientos que forman parte de este tema son demasiado grandes. Por tal razón se hace necesario encontrar métodos alternativos y efectivos para transmitir dichos conocimientos y considerando la explosión informática que se está dando en nuestros días (fenómeno en el cual se presenta una cantidad enorme de información y conocimientos que crecen a ritmo acelerado, de los cuales disponemos hoy día).

El presente trabajo propone aprovechar la herramienta de la computación y mediante la aplicación de un sistema multimedia exponer dicho tema de manera que permita a los estudiantes y profesores del área farmacéutica, así como al personal de la industria farmacéutica:

- Adquirir los conocimientos de una manera clara, completa, amena y digerible, mediante la integración de recursos, como imagen, animación, sonido y video.

⁽¹⁾Forma farmacéutica. Es la mezcla de uno o más fármacos con o sin aditivos, que presentan características para su adecuada dosificación, conservación y administración <<Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993 Estabilidad de Medicamentos >>

- Lograr un ritmo individual de aprendizaje, ya que debido a que no todos aprendemos o asimilamos con la misma rapidez los conocimientos y el aprendizaje como proceso individual se logra mejor cuando se adapta a el ritmo de cada estudiante
- El uso de estos sistemas podrá disminuir los tiempos empleados en el aprendizaje del tema

Dicho sistema permitirá retroalimentar al estudiante, al profesor y al egresado de diversas Instituciones de Educación Superior y de ninguna manera la implementación del sistema multimedia pretende desplazar al profesor ya que el profesor sigue siendo absolutamente indispensable para el proceso de aprendizaje, por el contrario el sistema es solo una herramienta de trabajo en la cual el profesor puede apoyarse

En la actualidad disponemos de 2 herramientas que han sido utilizadas con éxito para fines didácticos estos son el video y la computadora. El presente trabajo emplea el concepto de sistemas CAL (Enseñanza Asistida por Computadora) que a través de un sistema multimedia expone el tema: "**Elaboración de comprimidos farmacéuticos**" para apoyar la enseñanza de la tecnología farmacéutica.

El contenido del trabajo de manera resumida es el siguiente:

I. ASPECTOS FARMACEUTICOS.

1.- **Generalidades de Comprimidos.**- Presenta una breve perspectiva histórica, muestra la definición de comprimido y los diferentes tipos existentes, menciona de manera breve los procedimientos para recubrir, justifica por que recubrir así como presenta las ventajas y desventajas de los comprimidos con respecto a otras formas farmacéuticas.

2.- **Ingredientes de la formulación.**- Presenta los materiales que integran una formulación, incluye definiciones básicas como principio activo y excipiente así como la función que tiene cada uno de estos dentro de la formulación y por que se hacen necesarios dentro de la misma.

3.- **Vías de Fabricación de los comprimidos.**- Describe las vías de fabricación de los comprimidos (Compresión directa, Granulación por vía húmeda, Granulación por vía seca), así como el criterio a seguir para su elección y explica la teoría de la granulación

4.- **Compresión.**- Incluye definiciones básicas (compactabilidad, compresibilidad, compresión etc), Explica los eventos que tienen lugar durante la compresión, presenta las ecuaciones más usadas para explicar algunos fenómenos de la compresión, describe las fuerzas que intervienen en la compactación.

5.- **Tableteadoras.**- Muestra los diferentes tipos de equipo empleados para la elaboración de comprimidos (tableteadoras monopunzonicas y rotativas), sus partes, cuidados que deben tener con estas y su mecanismo.

6.- **Evaluaciones.**- Describe las evaluaciones realizadas a los sólidos antes de comprimir(polvos) así como a los sólidos después de comprimir(comprimidos).

7.- **Problemas que se presentan durante la elaboración de Comprimidos:** Expone los problemas más comunes que se presentan en la elaboración de comprimidos al mismo tiempo propone alternativas viables para la solución de los mismos.

8.- **Acondicionamiento.**- Muestra los procesos de acondicionamiento realizado a los comprimidos, así como los tipos de empaques

9.- **Validación del proceso de tableteado.**- Describe el proceso de validación para esta operación y las principales acciones a realizar durante su desarrollo

II.- ASPECTOS COMPUTACIONALES.

En este capítulo se abordan aspectos como el uso de la computadora en la educación, se describe el perfil de la computadora como tutora, como herramienta y como aprendiz.

Se trata el concepto de *Hardware* y *Software* y se presenta una perspectiva histórica del *software* educativo.

SISTEMA COMPUTACIONAL MULTIMEDIA:
"ELABORACIÓN DE COMPRIMIDOS FARMACÉUTICOS"

También se plantean las semejanzas y diferencias de términos como multimedia, Hipermedia e Hipertexto.

Se explica como se elaboro el sistema multimedia "COMPRIM". Y se da una descripción del *Authoring ' Tool Book* empleado para el desarrollo de este sistema

OBJETIVOS

Objetivo General:

Elaborar un sistema computacional multimedia referente a la elaboración de comprimidos farmacéuticos con el fin de proporcionar una herramienta de aprendizaje para los estudiantes de Tecnología Farmacéutica y Desarrollo Farmacéutico, de actualización para los profesores de las Instituciones de Educación Superior del área farmacéutica y de capacitación para el personal operativo de producción de la Industria Farmacéutica.

Objetivos Particulares:

- Recopilar, depurar y sistematizar información acerca de la fabricación de comprimidos, de manera que permita entender conceptos básicos, formar un criterio para la elaboración de comprimidos, conocer el equipo que se emplea durante dicho proceso y entender la validación del mismo
- Recopilar el material gráfico, de video y sonido a incluir en el sistema computacional
- Diseñar la interface de usuario mediante la elaboración de un diagrama de flujo.
- Desarrollar el sistema computacional en ambiente multimedia.
- Elaborar un manual de usuario que apoyen el uso del sistema
- Empaquetar el sistema y entregarlo a las instancias pertinentes.

**ASPECTOS
FARMACEUTICOS**

I ASPECTOS FARMACÉUTICOS

1 GENERALIDADES DE COMPRIMIDOS

1.1 PERSPECTIVA HISTORICA

Los comprimidos (tabletas) y los tipos derivados de ellas, tienen hoy indudablemente la mayor importancia entre las formas farmacéuticas. Tienen sus antecedentes en la llamada "*Terra Sigilata*" hace unos 500 años antes de Cristo: los griegos retiraban, de la isla de Lemnos en el Egeo, la arcilla que se halla en grandes depósitos naturales y con religioso ceremonial, la amasaban en medallones que eran estampados con el sello sacerdotal de autenticidad; de allí el nombre de "Tierra sellada" Se utilizaba como adsorbente (intoxicaciones, diarreas, etc.) y gozó de tan perdurable reputación que aún hoy los caolines de gran pureza para empleo farmacéutico figuran en los catálogos y farmacopeas como "bolo de armenia" o bolo blanco

El impetuoso desarrollo que ha tenido la tableta como forma farmacéutica comenzó con el invento de la prensa para comprimir polvos ideada por el Ingles W Brockedon en el año de 1843 Sin embargo este personaje no era farmacéutico por lo que el proceso estaba destinado a comprimir polvo para la manufactura de lápices, pero él reconocía la posibilidad de aplicar este principio para la producción de medicamentos << Mett,Ç 1996 Pág 1-10 >>

En 1875, J Dunton patento un proceso para la preparación de polvos previa a la compresión

En 1878 los estadounidenses S.M Borroughs y H.S Wellcome usaron por primera vez el término tableta y en 1881 registraron la marca tabloides.

El nombre de tableta (Tabuletta, Tabletta) deriva de "Tabuletta"= tablilla, plaquita. Aunque algunas farmacopeas designaban a las tabletas como "compressi" (derivado de comprimir" o también como "comprimidos", aludiendo así a los procedimientos utilizados para su preparación.

Una monografía de tabletas de Trinitrato de Glicerilo fue incluida en la farmacopea Británica de 1885

En 1887 C Killgore descubrió que la incorporación de almidón en las tabletas mejoraba enormemente su desintegración

Fue hasta 1903 que Allen y Hanbury's desarrollaron el prototipo de tableteadora moderna rotativa

En la segunda edición de la medicamenta Italiana, publicada en 1917, se hace referencia a los tabloides o comprimidos, forma farmacéutica "... Importada de América hace poco más de 20 años, se ha extendido mucho en la actualidad. Al principio se reservaba para unas pocas sales, pero después poco a poco se ha aplicado a una infinidad de sustancias"

<<Perez, C 1997 Pag 2-4>>

Muy pronto se reconocieron las enormes perspectivas de esta forma farmacéutica: a la comodidad del sistema de administración se añadieron la ventaja de corregir el sabor desagradable de muchos medicamentos, y quedaron dosificados de un modo casi perfecto en cada comprimido.

El recubrimiento con azúcar de tabletas y píldoras fue un proceso que los farmacéuticos aprendieron de los confiteros, quienes lo han practicado desde la edad media.

Diversas circunstancias favorecieron el desarrollo de esta forma farmacéutica y su generalización. En particular la fácil administración en comprimidos de un analgésico de popularidad creciente tal como la aspirina; simultáneamente se presentaron así una cantidad de formulas medicamentosas hasta convertir al comprimido en una forma de elección

La historia no hace sino confirmar la tendencia, las farmacopeas abren sus paginas a un numero creciente de comprimidos

1.2 DEFINICION DE COMPRIMIDO

Un comprimido o tableta es una forma farmacéutica sólida de dosificación unitaria que contiene sustancias medicinales o principios activos con alguna actividad farmacológica, con o sin excipientes cuyo **método de fabricación es por compresión** <<Lieberman H and Lachman, L 1980 Pag 109>> << Escobar, F 1995 Pag 2>> << Helman, J 1981 Pag 1689-1690 >>

1.3 TIPOS DE COMPRIMIDOS

Existen numerosos tipos de comprimidos o tabletas desarrollados para diferentes aplicaciones entre los que encontramos:

1.3.1 Comprimidos comunes o per orales (para deglutir): Este tipo de comprimidos son los más comúnmente empleados, son tragados o deglutidos y se desintegran y liberan el fármaco contenido en el tracto gastrointestinal.

1.3.2 Comprimidos masticables: Comprimidos agradables al gusto que han de poder ser fragmentadas con los dientes y tragadas luego. Poseen sabor aromático agradable, no contienen desintegrantes y son preferidas por aquellos pacientes que tienen dificultades para deglutir.

1.3.3 Comprimidos orales: Entre los que se encuentran las pastillas para chupar, los comprimidos sublinguales y los bucales. Estos comprimidos deben ejercer su actividad medicamentosa en la cavidad bucal o en el espacio faríngeo. Estas formas pueden actuar de manera local o pueden ser resorbibles. Es característica de estos comprimidos el que no se disgreguen sino que se disuelvan en forma lenta y continua. Es por lo tanto necesario que carezcan de sabor o que este sea bueno. La disminución en la velocidad de disolución se consigue por la elevada presión de compresión, pero sobre todo por la omisión de desintegrantes y la utilización de sacarosa, glucosa etc. Estas sustancias hidrosolubles

retrasan la disolución por que los conductos quedan obturados por la saliva que forma una solución concentrada de tales sustancias lo que impide que nuevas cantidades de agua difundan al interior de las tabletas.

- a) **Pastillas para chupar** Estas pastillas tienen aplicación en la prevención y tratamiento de infecciones de la cavidad buco-faríngea como medicamentos. predominan en ellas los antisépticos, desinfectantes, anestésicos locales y expectorantes.

- b) **Comprimidos sublinguales:** Contienen medicamentos que serían destruidos o inactivados a su paso por el tracto gastrointestinal y por este motivo deben ser absorbidos a través de la mucosa de la parte inferior de la lengua. En general deben estar concebidas de forma que cedan lentamente la sustancia activa que contienen (20-60 min). En algunos casos especiales, las tabletas sublinguales deben desintegrarse lo más rápidamente posible concretamente cuando se incorporan ciertos medicamentos como: nitroglicerina, tetranitrato de eritrol, etc; usados en caso de angina de pecho o asma. Las tabletas sublinguales deben ser pequeñas, no deben tener bordes agudos y deben ser de superficie lisa con el fin de evitar irritaciones en la mucosa y no originar flujo excesivo de saliva (lo que puede producir el indeseable transporte al estómago de los medicamentos que lo contienen).

- c) **Comprimidos bucales:** Se aplican en la cara interna de la mejilla o en el espacio intermedio entre las encías y los labios; algunas formulaciones de hormonas esteroideas son de este tipo.

1.3.4 Comprimidos parenterales: Dentro de este grupo encontramos a las tabletas para inyección y las tabletas para implantación cuya preparación debe ser ESTERIL (ASEPTICA) y libre de pirógenos.

- a) **Comprimidos para inyección.** Sirven para la preparación de una solución inyectable transparente y estéril. Debe contener solo principios activos y excipientes hidrosolubles los cuales deben ser inocuos en cuanto a efectos fisiológicos y farmacológicos. Estas formas farmacéuticas tienen especial importancia en farmacia militar y en situaciones de riesgo catastrófico.
- b) **Comprimidos para implantación ("Pellets"):** Se aplican debajo de la piel, "implantados" Un ejemplo son los Depot de Hormonas, cuya velocidad de disolución en flujo tisular debe ser muy pequeña. Esta condición se consigue mediante elevada presión de compresión o un recubrimiento obtenido por la fusión conjunta de las sustancias activas con ciertos excipientes, como por ejemplo grasas hidrogenadas o Polietilenglicol 6000.

1.3.5 Comprimidos vaginales: Las tabletas vaginales contienen casi siempre fármacos para utilizarse localmente en la mucosa vaginal, para evitar la destrucción de la flora vaginal, su pH debe ser ácido.

1.3.6 Comprimidos efervescentes: La efervescencia se define como la formación de burbujas de gas que se desprenden de un medio líquido como resultado de una reacción química <<Lieberman, L and Lachman, L. 1980 Vol 1 Pág 225>>

Las mezclas efervescentes tienen cierta popularidad debido a que ofrecen a los consumidores una forma farmacéutica atractiva para preparar y administrar. Además, esta forma farmacéutica proporciona un enmascaramiento del sabor desagradable de muchos fármacos mediante la carbonatación.

La reacción de efervescencia más utilizada (aunque no es la única) se lleva a cabo entre un ácido soluble y un carbonato ácido metálico que propicia la liberación de dióxido de carbono:



Esta reacción ocurre espontáneamente cuando el ácido y el carbonato se mezclan con el Agua, aunque también puede ocurrir en presencia de cantidades pequeñas de agua enlazada o absorbida en las materias primas.

En esta circunstancia, la reacción proseguirá una vez iniciada debido a que uno de los productos de la reacción es Agua. Las materias primas deben ser solubles ya que si no lo son la Reacción no ocurre y la tableta tardará en desintegrarse.

1.3.7 Comprimidos de Acción Sostenida y Liberación Controlada:

Estos dos tipos de comprimidos, pertenecen a las formas farmacéuticas no convencionales que son sistemas terapéuticos en los cuales la liberación del fármaco no es inmediata y es controlada durante tiempos prolongados a través de diversos mecanismos físicos, fisicoquímicos o químicos.

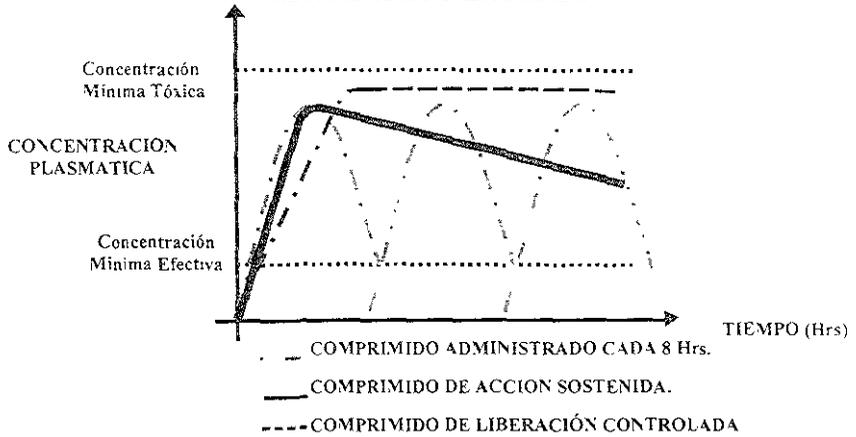
a) **Comprimidos de Acción Sostenida**

Son diseñados para prolongar la liberación del fármaco de tal manera que su aparición en la circulación general es retardada y/o prolongada y sus perfiles plasmáticos son mantenidos durante tiempos relativamente prolongados. El pico máximo de sus perfiles plasmáticos decrece en función del tiempo y la duración de su efecto terapéutico es sostenido. (Ver figura 1) <<Cruz, R 1997>>

b) **Comprimidos de Liberación Controlada:**

Son sistemas terapéuticos en los cuales existe una predictibilidad y reproducibilidad de una unidad a otra en sus cinética de liberación. Estos sistemas pueden ser diseñados para tiempos prolongados de liberación (incluso por años). El nivel máximo de sus perfiles plasmáticos permanece constante con una duración prolongada. <<Cruz, R 1997>>

FIGURA 1 GRAFICA DE CONCENTRACION PLASMÁTICA EN FUNCION DEL TIEMPO PARA COMPRIMIDOS NO CONVENCIONALES EN COMPARACIÓN CON UN COMPRIMIDO ADMINISTRADO CADA 8 HORAS



1.3.8 Comprimidos multicapa: comprimidos compuestos de 2 o más etapas que permiten aislar ingredientes que son incompatibles, o bien son elaborados así con el propósito de controlar la liberación.

1.3.9 Comprimidos recubiertos: Esta subforma se origina por operaciones complementarias a la compresión que permiten recubrir el comprimido simple o desnudo llamado NUCLEO. En la tabla 1 se observan los procedimientos para recubrir.

TABLA No 1 PROCEDIMIENTOS PARA RECUBRIR
COMPRIMIDOS

(Núcleos)

<ul style="list-style-type: none"> • Procedimiento para recubrir GRAGEADO (RECUBRIMIENTO CON AZUCAR O SUGAR COATING) • PRODUCTO GRAGEA Definida como forma farmacéutica recubierta con capas de azúcar constituida por un núcleo rodeado por una cubierta continua y homogénea • FASES I - Sellado. preparación que se extiende bien sobre la superficie a cubrir y se adhiere de manera firme. es para eliminar pequeños poros e irregularidades debe ser una base adecuada para que exista una unión adhesiva con las capas ulteriores. capa protectora que aumenta la resistencia mecánica del núcleo. Aquí se le da el efecto enterico o se alteran las características de liberación del fármaco II - Engrosado. aplicación de polvos y jarabes para dar forma a los núcleos III - Alisado y coloreado. aplicación de jarabes con polvos su función es mejorar la calidad de la superficie dando un acabado liso y opaco adecuado para que se distribuya homogéneamente la pintura IV - Pulido. acabado final del recubrimiento en el cual con la aplicación de ceras y la fricción del rodamiento de las grageas sobre una superficie blanda se le da brillo a las mismas • DESVENTAJAS Mayor número de etapas Mayor tiempo de recubrimiento Mayores costos Dependencia con el operario Aumento de masa y volumen • VENTAJAS Apariencia muy elegante 	<ul style="list-style-type: none"> • Procedimiento para recubrir RECUBRIMIENTO DE PELICULA (FILM-COATING) • PRODUCTO COMPRIMIDO PELICULADO Definido como Núcleo recubierto con una fina película de polímeros seleccionados disueltos en solventes adecuados • FASES C A P A U N I C A EN VARIAS MANOS DE COMPOSICION Y APLICACIÓN UNIFORME • DESVENTAJAS Como inconveniente. figura el empleo de solventes inflamables y tóxicos por lo que se requiere medidas especiales de seguridad aunque en la actualidad existen soluciones acuosas de recubrimiento • VENTAJAS Menor número de etapas Disminución del tiempo de recubrimiento Menores costos No hay dependencia con el operario
---	---

²⁾ Los 2 Procedimientos para recubrir. arriba mencionados son los mas utilizados aunque no son los únicos (existen también el recubrimiento por compresión y recubrimiento Electrostatico, así como variantes del recubrimiento de azúcar y de película que por la relevancia que han adquirido se conocen con denominación propia - Recubrimiento de lecho Fluidizado, Recubrimiento automatico Recubrimiento enterico o gastroresistente-)

¿PORQUÉ RECUBRIR?

Es importante considerar que sumarle pasos al procedimiento para la obtención de un medicamento implica un aumento de costos por lo que en el desarrollo de un nuevo medicamento se deben contar con razones de peso que justifiquen el recubrimiento del mismo y esto puede estar avalado por las siguientes razones.

- Mejorar el aspecto del comprimido
- Mejorar la posibilidad de deglución gracias a lo liso de la superficie y la ausencia de aristas
- Enmascarar un olor o sabor desagradable
- Prevenir incompatibilidades, separando los ingredientes interaccionantes, ubicando uno en el núcleo y otro en la cubierta
- Incrementar la resistencia contra la abrasión mecánica
- Mejora la estabilidad del principio activo
- Proteger al medicamento contra su inactivación o destrucción por la acidez gástrica.
- Proteger al paciente contra los medicamentos que irritan la mucosa bucal o gástrica.
- Mejorar la posibilidad de diferenciación e identificación de preparados por los diversos tipos de color de la capa del recubrimiento
- Permitir modificar la liberación del fármaco del comprimido

1.4 VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS COMPRIMIDOS CON RESPECTO A OTRAS FORMAS FARMACEUTICAS.

Entre las diversas formas farmacéuticas existentes en la industria farmacéutica los comprimidos poseen ciertas ventajas y desventajas con respecto a otras formas farmacéuticas las cuales son descritas brevemente a continuación.

- Los comprimidos orales son de fácil ADMINISTRACION ya que constituyen una manera muy natural de administración en donde no es necesario atravesar ninguna barrera como la piel y no causan trauma alguno.

Pero por desgracia no se puede administrar a pacientes inconscientes o con vomito y no son muy recomendables cuando se requiere un efecto inmediato ya que para poder ejercer su efecto terapéutico, los comprimidos deben disgregarse en los fluidos entéricos, luego los principios activos deben disolverse en los mismos para que se produzca la transferencia al torrente sanguíneo y posteriormente se distribuya para llegar al órgano blanco por lo que se hace necesario en algunas ocasiones emplear otra forma farmacéutica que derive en un efecto más rápido.

- En cuanto a POSOLOGIA ofrecen una dosis más exacta que otras formas farmacéuticas además de ser inequívocos, versátiles y razonablemente exactos ya que con una formulación adecuada y con auxilio del equipo apropiado cada comprimido contiene dentro del grado de dispersión la cantidad de fármaco que se menciona en el marbete, no hay equívoco de indicación, un comprimido representa una dosis quedando la posibilidad de acudir a las fracciones de, $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$ o múltiplos
- DURABILIDAD DE LAS CARACTERISTICAS FISICAS por periodos largos de almacenamiento:

En las formas farmacéuticas sólidas se protege mas al principio activo del ataque de microorganismos con respecto de las líquidas y semisólidas.

Se puede lograr también una mayor protección frente a las condiciones de temperatura y humedad. Por otra parte, al almacenar una suspensión o emulsión al final de un tiempo se puede presentar la formación de un "Caking" o una separación de fases respectivamente

- ESTABILIDAD física y química del principio activo, se presentan pocas incompatibilidades tomando en cuenta las precauciones de la formulación. Como en las tabletas todos los excipientes están en estado sólido, se reducen al mínimo las interacciones entre estos y el principio activo además de tener un bajo contenido de humedad. Aunque si el o los principios activos son lábiles al oxígeno o a la

I. GENERALIDADES DE COMPRIMIDOS.

humedad ambiental, la tableta no ofrece una completa protección por lo que en estos casos se recurre al recubrimiento y/o empaque especial

- **PORTABILIDAD:** A diferencia de las formas farmacéuticas líquidas no se requiere medidas, el paciente lo puede llevar con él sin resultar evidente en los prácticos "BLISTERS" o encefalofanado.
- **Características ORGANOLEPTICAS.** En algunas ocasiones, el principio activo posee sabor y olor desagradable pero los comprimidos ofrecen la opción de enmascararlos a través de técnicas de recubrimiento, microencapsulación, compresión en multicapa etc.

TABLA No 2 VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE COMPRIMIDOS

COMPRIMIDOS	
VENTAJAS	DESVENTAJAS
<ul style="list-style-type: none">• Fácil administración• Dosis exacta, inequívoca y versátil.• Proporciona mayor estabilidad que las formas farmacéuticas líquidas o semisólidas.• Fácil transporte.• Posibilidad de enmascarar propiedades organolépticas desagradables.	<ul style="list-style-type: none">• No aplicable para pacientes inconscientes.• No recomendable para pacientes con vomito.• No recomendable cuando se requiera un efecto terapéutico inmediato.

Estas son unas de las tantas razones que hacen de los comprimidos la forma farmacéutica más ampliamente usada en el mercado en nuestros días.

2. INGREDIENTES DE LA FORMULACION

Los materiales que integran una formulación de comprimidos se pueden agrupar en 2 categorías.

1 Fármaco(s) o Principio(s) Activo(s)

2 Excipientes

- Diluentes
- Aglutinantes.
- Lubricantes
- Deslizantes
- Antiadherentes.
- Desintegrantes

- Colorantes
- Saborizantes
- Antioxidantes
- Ag Tensoactivos

Un Fármaco o Principio activo es toda sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presenta en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento

<<NOM-073-SSA1-1993 ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS>>

Un medicamento consta de mas de un principio activo o varios. Hay otros materiales presentes en la formulación que son necesarios para facilitar el proceso de fabricación o ayudan a lograr el efecto terapéutico y/o Farmacocinético; estos otros materiales son generalmente referidos como EXCIPIENTES <<Morctón. R. C. 1996 Pag 11-23>>

Un excipiente puede ser definido de manera tradicional como:

EXCIPIENTE: Ingrediente de la formulación que facilita su elaboración, coadyuva en el objetivo terapéutico del fármaco o bien facilita la biodisponibilidad del mismo.

El IPEC-América (Consejo Internacional de Excipientes Farmacéuticos) ha producido la siguiente definición de excipiente

Excipiente Farmacéutico. Cualquier sustancia diferente del principio activo o pro fármaco el cual debe ser evaluado por seguridad y además puede:

- 1 Auxiliar en el proceso durante la manufactura
- 2 Proteger, apoyar o realzar la estabilidad, Biodisponibilidad o aceptabilidad por parte del paciente
- 3 Ayudar en la identificación del producto
- 4 Incrementar algún otro atributo de la seguridad y efectividad total del producto durante su uso o almacenamiento <<Moretón, R C 1996 Pág 11-23>>

Cada excipiente desempeña funciones específicas diferentes dentro de la formulación así tenemos a:

2.1 LUBRICANTES.

Definición

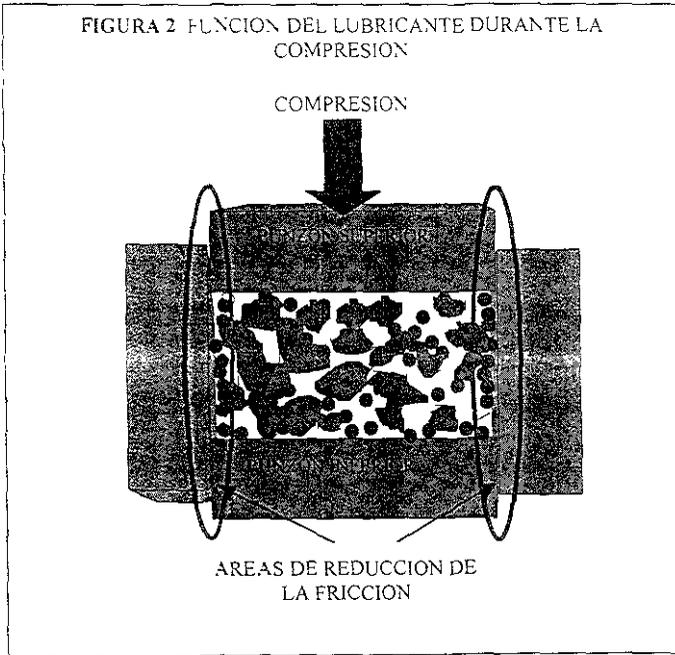
LUBRICANTE: Empleado para reducir la fricción entre piezas metálicas (punzón y matriz) y el compacto durante las etapas de compresión y eyección con lo que se previene la adhesión del compacto al interior de la matriz <<Lieberman, H and Lachman, L 1980 Pág 88>>

2.1.1 FUNCION EN LA FORMULACION Y FABRICACION DE COMPRIMIDOS.

Los lubricantes son agregados a una formulación de comprimidos principalmente para reducir la fricción entre las piezas metálicas y los gránulos, lo que implica una mayor duración de las piezas metálicas y ahorro de energía durante la compresión, así como evitar

los problemas de estabilidad que se producirían al aumentar la temperatura en la cámara de compresión .

Las otras funciones que se atribuyen a un lubricante son prevenir el pegado de los gránulos a las partes de la tableteadora y mejorar las propiedades de flujo de los gránulos



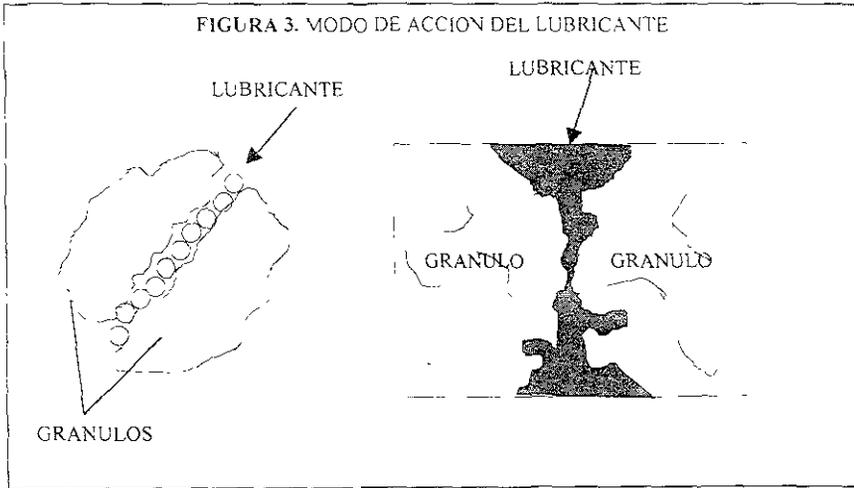
<<Reyes. E 1999 Pág 5>>

2.1.2 MODO DE ACCION DE LOS LUBRICANTES:

La forma en que los lubricantes ejercen su función dentro de una formulación se clasifica en dos tipos:

- a) **Laminar:** Al entrar en contacto con las superficies de otros sólidos, existe un mejor deslizamiento entre estos.
- b) **Pelicular:** Esta se produce en dos niveles:

- Sobre la superficie de los gránulos se forma una película de lubricante (compuesta de pequeñas partículas) que subsiste durante la compresión.
- Sobre la superficie de los punzones y la matriz se encuentra en contacto con el material a comprimir, se forma una película de lubricante, con la cual se facilita tanto la compresión como la expulsión de la tableta.



<<Reyes E. 1999 Pág 6>>

2.1.3 CARACTERÍSTICAS DE LOS COMPRIMIDOS AFECTADAS POR EL LUBRICANTE.

Los lubricantes no solo imparten mejoras en las propiedades de flujo del polvo a comprimir sino que muy a menudo se presentan efectos indeseables en las propiedades farmacotécnicas atribuibles a el tipo o porcentaje del lubricante utilizado Dentro de estas propiedades que se ven afectadas por el lubricante están: El perfil de disolución, la desintegración y la dureza.

PERFIL DE DISOLUCIÓN:

La evaluación de la disolución de un fármaco es la prueba de calidad in vitro que evalúa en cierta medida el comportamiento que tendrá el fármaco in vivo.

Asegura la reproducibilidad entre lotes, sin embargo, la biodisponibilidad de un fármaco contenido en una tableta u otra forma farmacéutica es un problema muy complejo y el resultado de la prueba de disolución no provee de un índice de biodisponibilidad

La mayoría de los lubricantes son de naturaleza hidrofóbica, y al encontrarse sobre la superficie de la tableta y de los gránulos que la forman impiden la penetración del medio de disolución al interior del comprimido, con lo cual existe un aumento del tiempo de disolución debido a un incremento de la concentración de lubricante en la formulación

<<Reyes F 1999 Pág 7>>

DESINTEGRACION

Para que un fármaco esté disponible para el cuerpo primero debe estar en solución, para la mayoría de las tabletas convencionales, el primer paso importante en la secuencia es el "rompimiento" de la tableta en pedazos pequeños o gránulos, este proceso se conoce como desintegración. Aunque a priori se espera una correlación entre la desintegración y la disolución a menudo la desintegración es un factor limitante para la disolución de un fármaco.

La desintegración de igual manera se ve afectada por los mismos factores que el perfil de disolución, el aumento en el tiempo de desintegración es causado por la formación de una película de lubricante sobre las partículas de los ingredientes de la tableta, la formación de la película hidrofóbica puede disminuir dramáticamente la humectabilidad de una mezcla de polvo y por lo tanto retardar la penetración de agua al interior de las tabletas lo cual esta en función de la naturaleza y cantidad del lubricante utilizada en la formulación.

DUREZA

Generalmente con un aumento en el porcentaje del lubricante existe una disminución en la dureza de los comprimidos, lo cual se debe a que la película del lubricante formada en la superficie de los gránulos impide y debilita la formación de uniones entre las partículas

2.1.4 ÍNDICE DE SENSIBILIDAD AL LUBRICANTE:

El limite de sensibilidad al lubricante proporciona una idea de cómo se modifica la dureza en función de la cantidad de lubricante adicionado, cuya formula es la siguiente

$$LSR = \frac{CS_{(SL)} - CS_{(CL)}}{CS_{(SL)}}$$

En donde:

LSR = Índice de Sensibilidad al lubricante

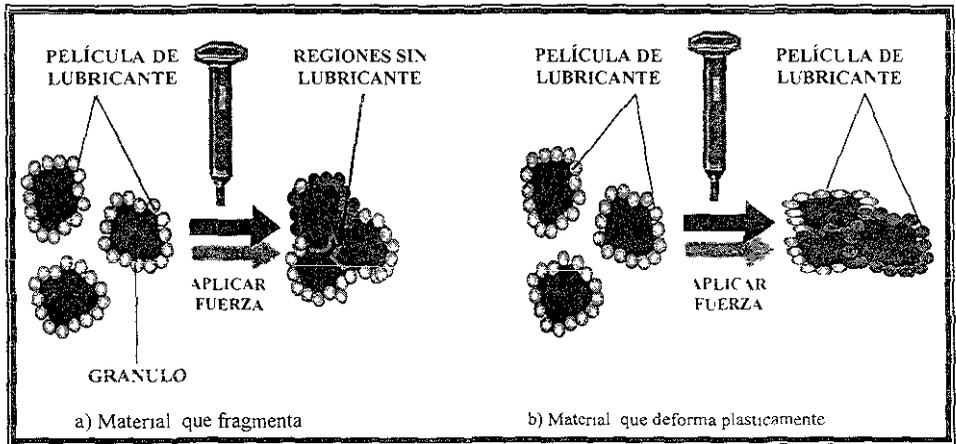
CS_(SL) = Resistencia a la ruptura sin lubricante

CS_(CL) = Resistencia a la ruptura con lubricante



Los materiales que se fragmentan son menos sensibles al lubricante que los materiales que se deforman plásticamente. Como se ilustra en el esquema que se muestra a continuación

FIGUA 4. ESQUEMA DE SENSIBILIDAD AL LUBRICANTE



En la figura 4-a) se ilustra un material que fragmenta en donde el material esta cubierto por una película de lubricante en todo su contorno: al aplicar la fuerza el material fragmenta y se expone cierta área limpia que carece de película de lubricante, esta región será capaz de formar enlaces y la dureza no se vera muy afectada.

2. INGREDIENTES DE LA FORMULACION.

En la figura 4-b) se ilustra un material que deforma plásticamente al aplicar la fuerza de compresión, este se deforma pero en ningún momento se encuentran regiones del material expuestas sin la película de lubricante, por lo que será más difícil formar enlaces y la dureza estará más comprometida.

2.1.5 CLASIFICACION DE LOS LUBRICANTES.

TABLA 3. CLASIFICACIÓN DE LOS LUBRICANTES

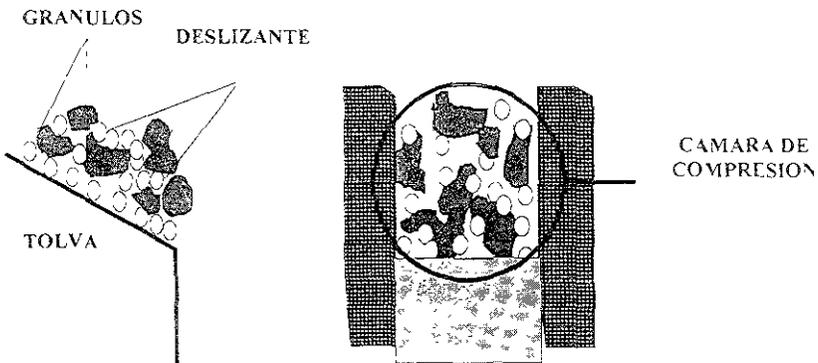
LUBRICANTES	
INSOLUBLES EN AGUA	SOLUBLES EN AGUA
Estearatos metálicos (magnesio, calcio, zinc)	Poliétilen glicoles
Ácido esteárico.	Benzoato de sodio
Aceites vegetales hidrogenados	Acetato de sodio
Talco	
Almidón de maíz.	

2.1.6 DESLIZANTES Y ANTIADHERENTES

Muy a menudo se emplea el término lubricante en forma indistinta ya sea que se trata de un deslizante, un antiadherente o un lubricante por lo que a continuación se definen dichos términos:

DESLIZANTE: El término deslizante se emplea para describir al excipiente que ayuda a regular el flujo en la tolva y el llenado de la matriz, reduciendo la fricción interparticular. lo que se traduce en un mejor llenado de la cámara de compresión y obtención de regularidad en la masa de los comprimidos <<Reyes, E 1999 Pág. 4>>

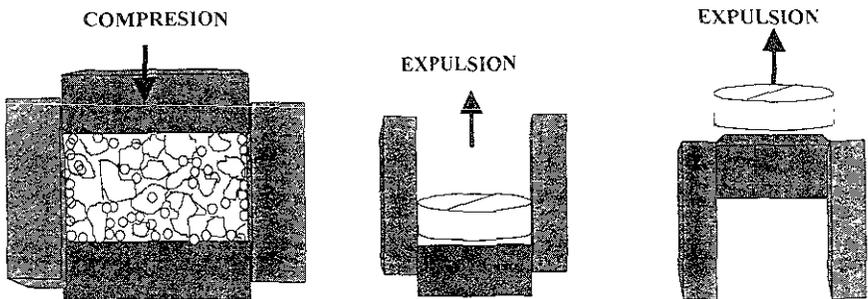
FIGURA 5. REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LA FUNCION DEL DESLIZANTE



<<Reyes E. 1999 Pag 4>>

ANTIADHERENTE: Su función es evitar el pegado del material a comprimir en la superficie de la matriz y punzones durante la compresión y la expulsión de la tableta como se observa en la figura 6. lo que repercute en la obtención de comprimidos de buen aspecto <<FMC Problem Solver 1984>>

FIGURA 6. FUNCION DEL ANTIADHERENTE DURANTE LA COMPRESIÓN



<<Reyes. L. 1999 Pag. 5>>

Como se mencionó anteriormente algunos autores manejan indistintamente el término lubricante para designar a excipientes deslizantes, antiadherentes y lubricantes, pero cabe hacer notar que no siempre un excipiente de este tipo podrá otorgar a la mezcla a comprimir

2. INGREDIENTES DE LA FORMULACION.

buenas propiedades de antifricción (lubricante), antiadherencia y regulador de flujo (deslizante). Por ejemplo, el talco es un excelente antiadherente pero posee pobre efecto lubricante o bien el estearato de Magnesio tiene un excelente efecto lubricante pero es un pobre antiadherente como se muestra en la siguiente tabla:

TABLA 4. PROPIEDADES DE LOS LUBRICANTES

LUBRICANTE	ANTIFRICCION	ANTIADHERENTE	DESILIZANTE
Estearato de Magnesio	EXCELENTE	POBRE	NULO
Estearato de Calcio	EXCELENTE	POBRE	NULO
Ácido Esteárico	BUENO	EXCELENTE	BUENO
Talco	POBRE	EXCELENTE	BUENO
Almidón	NULO	BUENO	EXCELENTE
PEG 4000	EFICAZ	POBRE	EFICAZ

La mezcla más comúnmente empleada para lubricar es talco con estearato de magnesio.

2.2 DESINTEGRANTE

La DESINTEGRACION es definida como la separación de los comprimidos en pequeñas partículas.

DESINTEGRANTE: Es un agente dispersor de la masa compactada de la tableta una vez que entra en contacto con el medio acuoso <<FMC Problem Solver 1984>>

2.2.1 MECANISMO DE ACCION DE LOS 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 el agua penetra fácilmente en 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 el mecanismo común para casi todos los desintegrantes La absorción de agua y el hinchamiento son mecanismos primarios para que ocurra la desintegración
- 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 regresan 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 hinchan, es la causa de la capilaridad resultante del estrés y la expansión del aire <<García, E 1998 Pag 10>>

2.2.2 METODOS EMPLEADOS PARA INCORPORAR LOS AGENTES DESINTEGRANTES:

Hay dos métodos empleados para incorporar los agentes desintegrantes a las tabletas, estos son llamados adición externa y adición interna. El método más común es la adición interna en donde el desintegrante es mezclado con otros polvos antes de humectar con la solución aglutinante, así el desintegrante es adicionado dentro del granulo Cuando este método es usado parte del desintegrante es adicionado internamente y parte mediante la adición externa Esto proporciona destrucción inmediata de la tableta en los gránulos que fueron comprimidos previamente, mientras que el agente desintegrante dentro del granulo produce

2. INGREDIENTES DE LA FORMULACION.

una erosión adicional de los gránulos hacia las partículas de polvo originales. Aunque este método es atractivo en teoría, es solo parcialmente efectivo en práctica, debido a que cualquier agente desintegrante incorporado dentro de los gránulos pierde algo de su fuerza destructiva debido a su "encubrimiento" por el aglutinante. Sin embargo donde es posible el uso de este método en dos etapas usualmente produce una desintegración mejor y más completa. que el método usual de adición del desintegrante a la superficie del gránulo únicamente

2.3 DILUENTE

DILUENTE: Excipiente de la formulación que sirve para llevar al comprimido a un volumen preestablecido, es decir aumenta la masa de la tableta <<FMC Problem Solver 1984>>

Los diluentes son los materiales de relleno que lejos de perjudicar, favorecen la elaboración del comprimido; por lo general se buscan materiales que tengan alguna otra función (desintegrante, lubricante, etc) Por ejemplo el almidón puede servir como desintegrante y aglutinante

2.4 AGLUTINANTE

AGLUTINANTE:
Excipiente de la formulación cuya finalidad es mejorar las propiedades de compresibilidad; provocan la unión de las partículas en la mezcla <<FMC Problem Solver 1984>>

Los aglutinantes generalmente son azúcares o materiales poliméricos, los últimos caen en dos clases: 1) Polímeros naturales como almidones y gomas incluyendo la goma acacia y tragacanto y 2) Polímeros sintéticos como la polivinil pirrolidona y la metil celulosa. Los aglutinantes de los dos tipos pueden ser adicionados secos a la mezcla de polvos y la

mezcla humectada con agua, alcohol y mezclas de alcohol agua o el aglutinante puede ser adicionado en forma de pasta o en solución en el solvente adecuado.

Este último método, usando la solución aglutinante, requiere menos cantidad de aglutinante para producir la misma dureza en comparación que si se adiciona en seco. En algunos casos no es posible obtener gránulos de suficiente dureza usando el método en seco.

En la elaboración de comprimidos farmacéuticos existen algunos principios activos cuya naturaleza fisicoquímica es inadecuada para alcanzar el grado de cohesión necesario para fabricar una tableta, por lo que se hace necesario el uso de aglutinantes que como se menciono anteriormente son sustancias que se añaden para incrementar la adhesividad de los materiales con los que se trabaja.

La teoría del uso de un aglutinante se explica básicamente como la consolidación de dos o mas materiales por una substancia 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

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

Los aglutinantes tiene propiedades que les dan la habilidad de auxiliar en la compactación de tabletas, estas son

- a) Bajo modulo elástico. que mejora la compresibilidad de la mezcla
- 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 si mismos, reforzando por tanto la matriz de la tableta.

2.5 COLORANTES

Son excipientes opcionales que imparten coloración a la tableta, además de mejorar el valor estético de un producto. También sirven para distinguir un producto de otro durante la etapa de manufactura como un atributo de control. También sirve para identificar la medicación particular para el paciente. Generalmente se utilizan tonos pastel ya que es menos probable que presenten moteado que los colores oscuros. Los colores usados en los productos medicinales están limitados a aquellos certificados por la FDA << Lieberman, H and Lachman, I 1980 Pág 97 >>

2.6 ANTIOXIDANTE

ANTIOXIDANTE:

Ingrediente de la formulación cuya función es **evitar reacciones de oxidación** y asegurar la estabilidad de los principios activos, algunos ejemplos de antioxidantes son: butil Hidroxi Anisol (BHA), Ácido Ascórbico , etc <<FMC Problem Solver 1984>>

2.7 CONSERVADOR

CONSERVADOR:

Excipiente empleado para evitar la contaminación microbiológica, por ejemplo. Metil parabeno y propil parabeno <<FMC Problem Solver 1984>>

2.8 TENSOACTIVO (SURFACTANTE):

Los tensoactivos reducen la tensión superficial del agua, estos tienen que ser usados en formulaciones de comprimidos para incrementar la penetración de agua, ayudar en la desintegración, mejorar las propiedades de mojado y disolución de las sustancias hidrofóbicas

2.9 SABORIZANTES

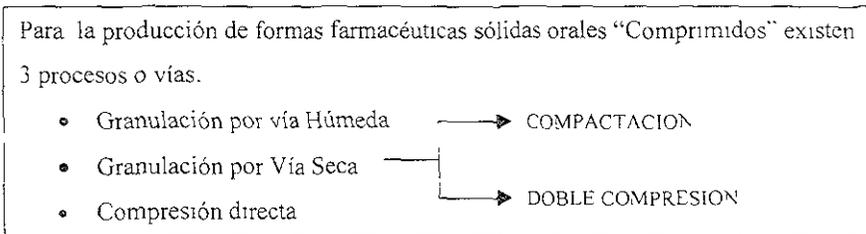
El sabor es influencia de la palatabilidad de cualquier cosa que se prueba, sea comida, bebida o un medicamento. El formulador farmacéutico al poner sabor a un nuevo producto, debe tener algunos conocimientos básicos de sabores para enmascarar sabores amargos, ácidos, salados y otros sabores inconvenientes de los fármacos, en líquidos o en formas de dosificación sólidas como las tabletas masticables << Lieberman H and Lachman L. 1980 Pag 97 >>

TABLA 5. EXCIPIENTES Y SU FUNCION

EXCIPIENTE	FUNCION EN LA FORMULACION	EJEMPLOS
LUBRICANTE	REDUCE LA FRICCIÓN ENTRE LAS PIEZAS METALICAS, PREVIENE ADHESIÓN A PUNZONES	ACIDO ESTEARICO ACEITE MINERAL ESTEARATO DE MAGNESIO
DESLIZANTE	ASEGURA BUENAS PROPIEDADES DE FLUJO REDUCIENDO LA FRICCIÓN INTERPARTICULAR	ALMIDON SECO DIOXIDO DE SILICIO BENZOATO DE SODIO. (Acrostl 200) ESTEARATOS METALICOS
ANTIADHERENTE	EVITA EL PEGADO DEL MATERIAL A COMPRIMIR EN LA SUPERFICIE DE LA MATRIZ Y LOS PUNZONES DURANTE LA COMPRESIÓN	TALCO ALMIDON DE MAIZ ESTEARATOS METALICOS
DESINTEGRANTE	ASEGURA LA DESINTEGRACIÓN	ALMIDON Y DERIVADOS CELULOSAS ARCILLAS PIRROLIDONAS
DILUENTE	PERMITE DAR VOLUMEN Y LLEVAR A UN PESO PREESTABLECIDO.	LACTOSA CELULOZA MICROCRISTALINA ALMIDON
AGLUTINANTE	MEJORA LAS PROPIEDADES DE COMPRESIBILIDAD	ALMIDON CARBOXI METIL CELULOZA POLIVINIL PIRROLIDONA Y DERIVADOS
COLORANTE	IMPARTE COLORACIÓN A LAS TABLETAS	COLORES CERTIFICADOS POR FDA
ANTIOXIDANTE	EVITA LA OXIDACIÓN	BHA BHT
CONSERVADORES	EVITA LA CONTAMINACIÓN MICROBIOLÓGICA	PROPIOL PARABENO METIL PARABENO
TENSOACTIVOS	REDUCE LA TENSION INTERFACIAL DEL AGUA, MEJORA LAS PROPIEDADES DE MOJADO.	LAURIL SULFATO DE SODIO. DIOCTIL SULFOCINATO DE SODIO (DDS)

3. VIAS DE FABRICACION DE LOS COMPRIMIDOS.

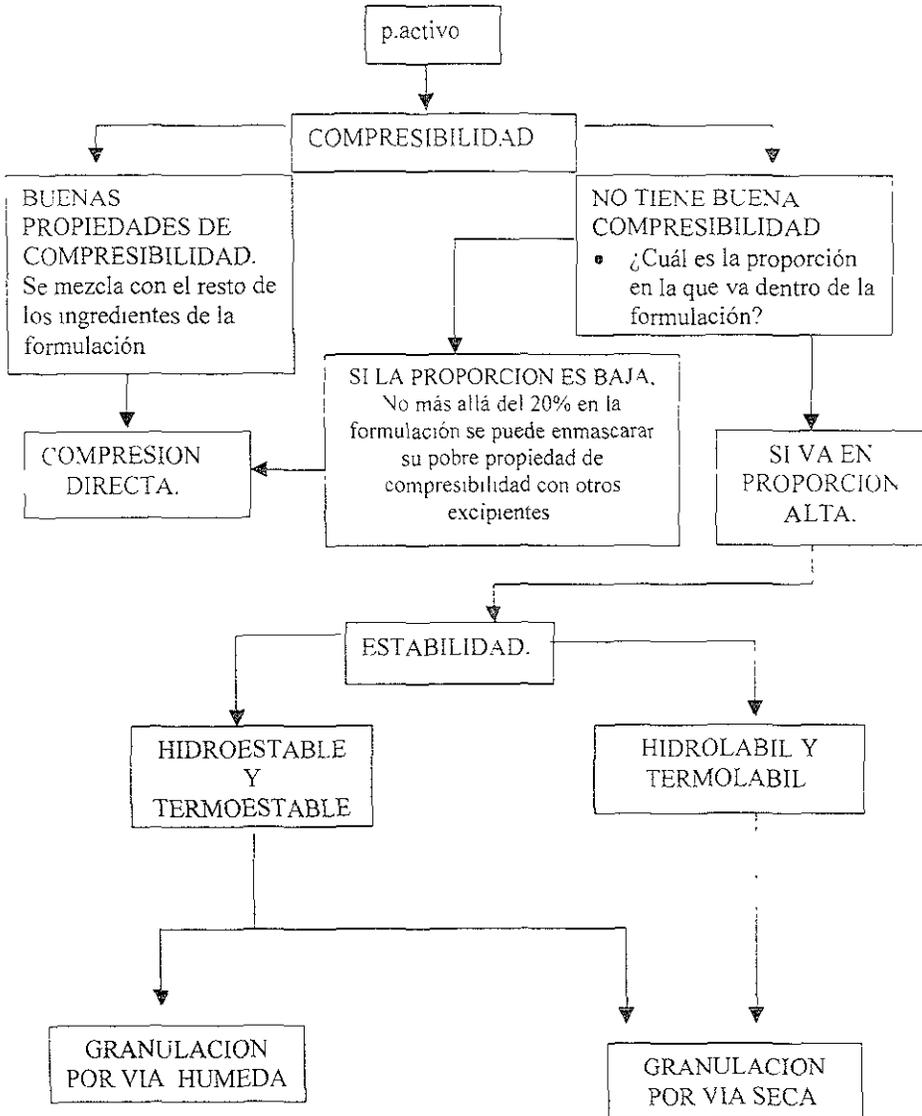
Las propiedades de una tableta son afectadas por la formulación y el método de manufactura. Para poder fabricar tabletas es necesario que los sólidos (principio activo solo o mezclado con excipientes) posean ciertas características físicas, como son flujo libre a través de la tolva y dentro de la matriz, propiedades cohesivas, lubricación etc. Como la mayoría de los sólidos poseen solo una o alguna de estas propiedades, se han desarrollado métodos para obtener sólidos adecuados y así poderlos comprimir para producir tabletas de CALIDAD



La selección del mejor proceso o vía de fabricación para la producción de comprimidos podría ser determinada por las propiedades del principio activo, por lo que se deben conocer perfectamente las características del mismo, además de considerar otras cuestiones, como aspectos económicos, de operación etc.

A continuación se muestra un esquema para la selección de la vía de fabricación en función a las cualidades o características del principio activo.

FIGURA 7. ESQUEMA DE SELECCION DE LA VIA DE FABRICACION



<<Cruz. R 1997 >>

3.1 GRANULACION POR VÍA HUMEDA.

Es el método más convencional, en el cual, los polvos se transforman en gránulos con flujo adecuado y mejores propiedades de cohesión que facilitan su compresión, se obtiene un incremento del tamaño de partícula por la adición de un agente aglutinante ya sea en solución acuosa, con solventes orgánicos (etano, metanol etc.) o en seco y con posterior humectación, de tal manera que se transforma la mezcla seca en húmeda, la cual es procesada forzándola a pasar a través de un tamiz para obtener una forma granular húmeda, la cual es secada, posteriormente tamizada, mezclada con el resto de los ingredientes y finalmente comprimida.

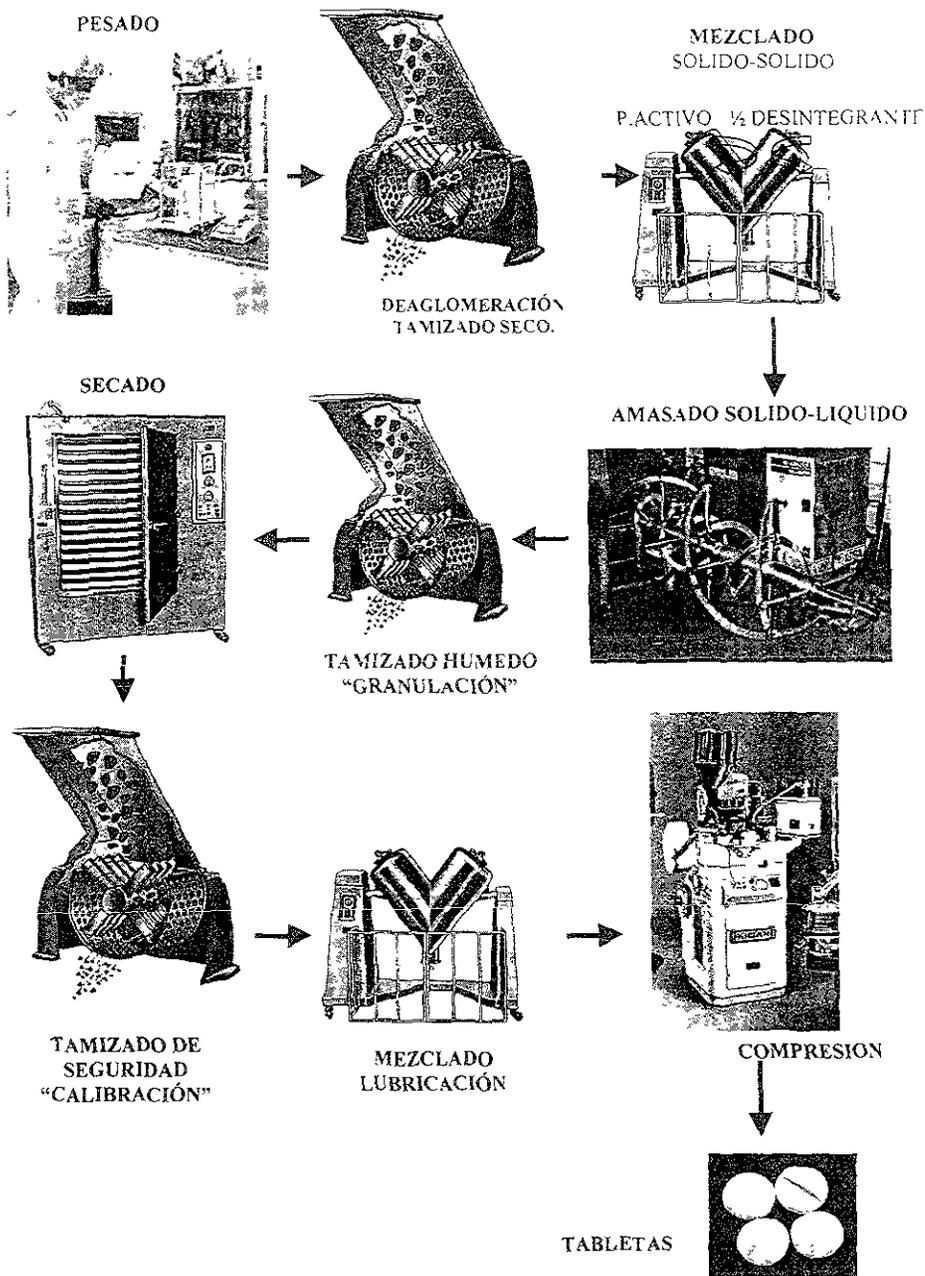
La desventaja que presenta es que no puede aplicarse a materiales que son hidrolabiles, ni termolabiles, debido a que facilitaría el proceso de degradación. Otra gran desventaja es su costo, debido a los requerimientos de mano de obra, tiempo, equipo, energía y espacio.

Los comprimidos elaborados por esta vía tienden a ser más duros, menos porosos, con tiempos de desintegración mayores que los comprimidos elaborados por vía

SECA <<Escobar, F. Pág 5, García, E 1998 Pág 12, Lieberman, A 1980 pag 113-115 >>

3. VIAS DE FABRICACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS.

FIGURA 8. ESQUEMA DE OBTENCIÓN DE TABLETAS A TRAVÉS DE GRANULACIÓN POR VIA HUMEDA



3. VIAS DE FABRICACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS.

TABLA 6. OBJETIVO Y/O DESCRIPCIÓN DE CADA UNA DE LAS OPERACIONES EFECTUADAS EN EL PROCESO DE GRANULACION POR VIA HUMEDA

OPERACION	OBJETIVO Y/O DESCRIPCIÓN DE LA OPERACIÓN.
PESADO	Se debe verificar identidad y cantidad de las materias primas requeridas por la formulación
TAMIZADO DE SEGURIDAD	Se realiza para eliminar los bloques del material que se hubieran podido formar. para hacer más eficiente la operación de mezclado
MEZCLADO SOLIDO- SOLIDO	Se mezcla el p activo, el diluyente y ½ del desintegrante.
G R A N U L A D O	<p>MEZCLADO EN HUMEDO</p> <p>TAMIZADO</p> <p>Se humedece la mezcla anterior con la solución de aglutinante, esto se realiza por lo regular con un mezclador de alto esfuerzo de corte (horizontal, vertical o planetaria. la adición de la solución aglutinante por lo regular se realiza con la mezcladora en marcha y se continúa el mezclado hasta tener una masa "apta" para la granulación La cual es procesada forzándola a pasar a través de un tamiz para obtener una forma granular húmeda, uniforme y fácil de secar</p>
SECADO DE LOS GRANULOS	Esta operación se emplea con el objetivo de eliminar la mayor parte de solvente utilizado, dejando una humedad residual en el producto intermedio que en general no es mayor al 5% del peso del granulado. Se emplean hornos de lecho estático, de lecho fluido, de vacío o con microondas. De acuerdo a los nuevos conceptos en el diseño de plantas farmacéuticas, es preferible el empleo de secadores de lecho fluido y vacío por su mayor adaptabilidad a procesos de contención total, puesto que en lecho estático es necesario manipular los materiales de forma directa, ya sea para colectarlos o retirarlos de las charolas La utilización de un equipo de lecho fluidizado tiene la ventaja de que reduce tiempo de proceso, instalaciones y mano de obra y a que puede mezclar, granular y secar
MEZCLADO PREVIO A COMPRESION	Se mezcla el granulado, el lubricante y el ½ del desintegrante restante
COMPRESION.	Formación de cuerpos sólidos de ciertas características, a través de la compresión, proceso que será discutido más ampliamente en el capítulo siguiente

3.1.1 TEORÍA DE LA GRANULACIÓN

DEFINICIÓN: La granulación es un proceso físico mediante el cual se convierten materiales pulverizados, en pequeños bloques de agregado permanente llamados gránulos, los cuales se aproximan a formas esféricas, cuya finalidad es mejorar las características de fluidez y compresibilidad

3.1.1.1 OBJETIVOS DE LA GRANULACIÓN. (4 Cometidos básicos)

- 1 - Impartir a los polvos un flujo libre y constante incrementando su tamaño y estabilidad
- 2 - Aumentar la compactabilidad de los polvos, favoreciendo un máximo contacto entre el aglutinante y el fármaco
- 3 - Asegurar una uniformidad del contenido en la tableta formada, gracias a la equiparación entre distintas densidades de los polvos al condensarlos en granulos
- 4 - Mejorar la disolución de los fármacos hidrofóbicos incorporando estrechamente entre sus partículas un acarreador hidrofílico que facilite su humectación

<<Lieberman, A Vol2 1981 Pág. 186-187 >>

3.1.1.2 VARIEDADES DE GRANULACIÓN

VARIEDAD	PROCESO
AGITACIÓN	Aglomeración de polvos por agitación mecánica en presencia de las proporciones requeridas de la fase líquida (Granulación Húmeda)
COMPACTACION	Compresión de polvos en una masa sólida que es fragmentada en piezas más pequeñas (granulación seca)
GLOBULACION	Formación de gotas de soluciones, lechadas o fundidas, seguido por solidificación (Spray drying, secado por aspersión, congelación por aspersión, cristalización por aspersión.)
ENLACE POR CALOR	Acción del calor para producir una masa sinterizada o del calor más presión por rodillo (nodulación)

3.1.2 TEORÍA DE LA SATURACION LIQUIDA

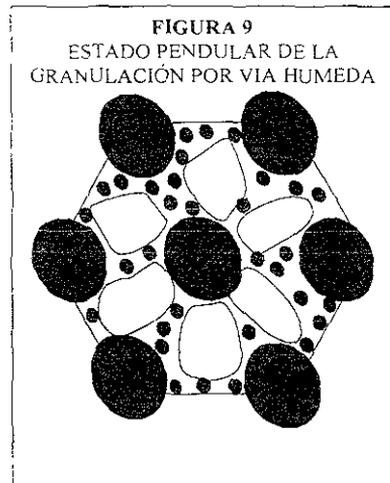
La Teoría de la saturación líquida⁽¹⁾ es una descripción de la actividad sólido-sólido, o bien trata la distribución del aglutinante a través de la masa, en un punto de partida para la mayoría de las discusiones prácticas de la tecnología de granulación

Se considera que durante la granulación con solución aglutinante existen 3 etapas

- formación del núcleo
- Etapa de transición
- Etapa de crecimiento

Cuando se añade una solución de aglutinante A una masa de polvos, la tendencia de estos es esferonizarse: los espacios vacíos entre las partículas se llenan sólo en forma parcial con la solución, la cual forma un puente bicóncavo entre las partículas, dando en un primer momento una esfera . seca en la superficie mojado en su interior. esto es conocido como:

ESTADO PENDULAR (Figura 9) en donde El grado de saturación líquida es bajo . (Se ha puesto poco liquido aglutinante, se han eliminado pocos espacios de aire)



La adición de la solución así como la agitación con la que se hace dicha adición, consolida a los gránulos y los hace más unidos por atracción capilar, quedando formados así los núcleos

⁽¹⁾En general, en esta teoría se emplea la terminología usada por Newitt, que está asimilada de los procedimientos de desecación de sólidos húmedos, justificada porque las etapas son iguales, pero en sentido inverso, ya que en este caso es humectación << Helman. J Tomo VI. 1981 Pág 1713>>

La siguiente etapa es la de transición en donde se consigue el incremento de tamaño de los núcleos, al final de esta etapa se tiene un lecho de muchos gránulos húmedos en donde por adición de aglutinante y el continuo amasado, prosigue la etapa de crecimiento en donde ocurren sucesos como

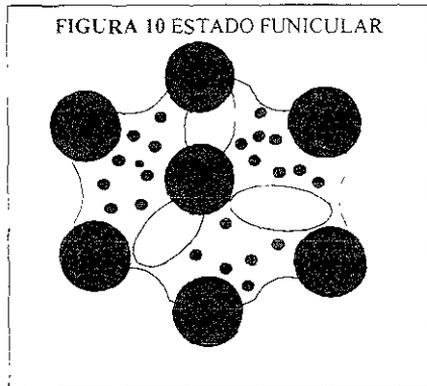
Los gránulos más grandes se fracturan, permitiendo así a través de las fracturas generadas captar partículas más pequeñas, dando como resultado partículas más gruesas.

Aunque también puede suceder que los gránulos más pequeños se unan para dar gránulos mayores o bien que las partículas de polvo que no habían sido atrapadas sean captadas por gránulos pequeños y estos a su vez se unan a otros para producir gránulos más grandes

Si se sigue añadiendo la solución aglutinante se dará lugar a los estados conocidos como

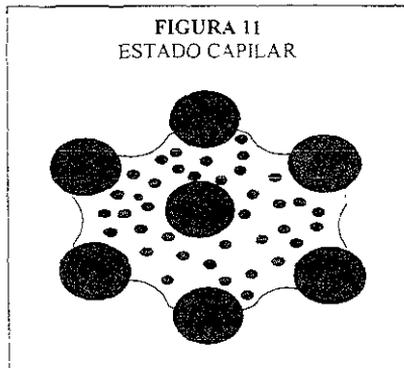
FUNICULAR

Cuando ya se desplazo la mayor cantidad de aire y el grado de saturación líquida es mayor que en el estado pendular. (Figura 10).



CAPILAR

En donde se observa una masa consistente, la mayoría de los espacios de aire han sido desplazados y ocupados por el líquido aglutinante. (Figura 11)



GOTA

Existe una humectación excesiva, etapa que debe evitarse ya que se produce disolución de los materiales hidrosolubles. además de extender el tiempo de secado dando gránulos excesivamente duros y frágiles al extremo del límite de elasticidad (Figura 12)

<<Helman J 1981 pag 1713-1714>>

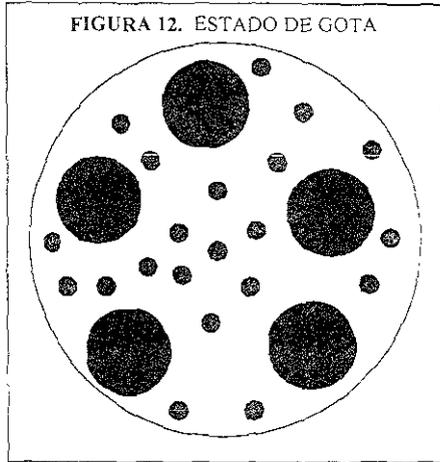
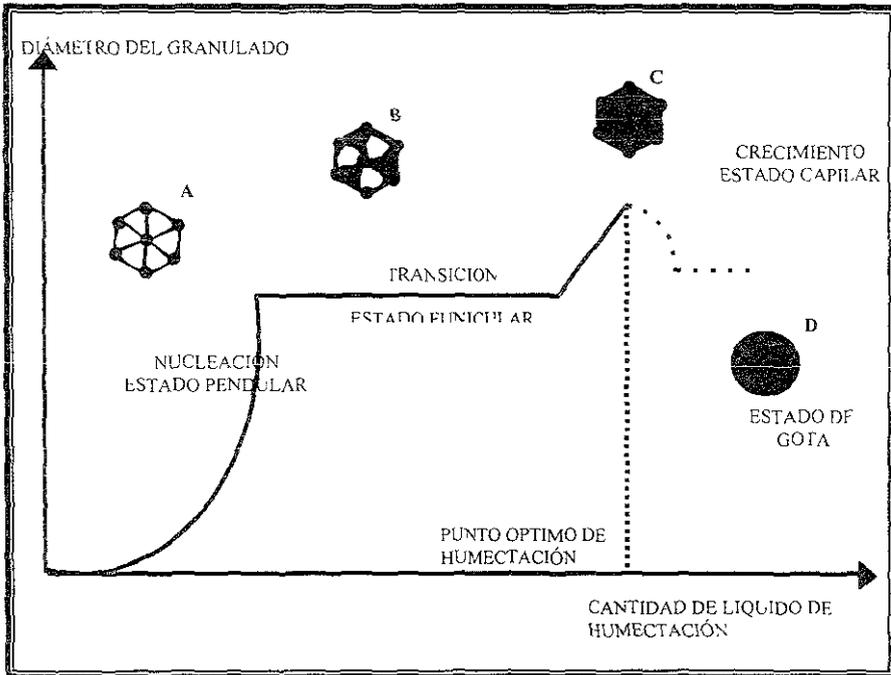


FIGURA 13. ESTADOS DE LA SATURACIÓN LIQUIDA Y ETAPAS DEL CRECIMIENTO DE UN GRANULADO



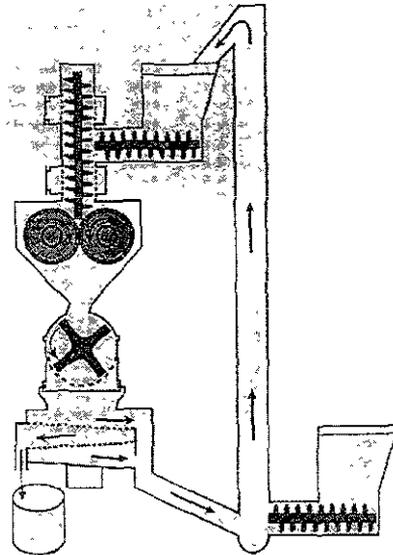
<<Díaz, J >>

3.2 GRANULACION POR VIA SECA

Por este método se obtiene un aumento del tamaño de partícula debido a la aplicación de presión sobre los sólidos, formando paquetes compactos. La precompresión se puede obtener comprimiendo en una tableteadora, cuyos punzones son de mayor diámetro con respecto al de la tableta final obteniendo como resultado tabletas denominadas *slugs*, estos *slugs* se rompen en pequeños fragmentos en molinos y la porción resultante se somete nuevamente a la compresión, la operación se repite las veces necesarias hasta obtener partículas o gránulos de tamaño y consistencia adecuada para construir una tableta, o también se puede realizar la precompresión por medio de un compactador que ejerce presión a los polvos por medio de dos rodillos (Figura 14), formando paquetes compactados, los cuales son posteriormente tamizados y después son sometidos a compresión.

Cuando el principio activo carece de propiedades adecuadas de cohesividad, es necesario adicionarle un agente aglutinante que actúe en seco, es empleado para principios activos sensibles a la humedad o a la temperatura. Este método es empleado en la elaboración de efervescentes y aspirina <<Escobar F 1995 Pas 6, Perusquia, J Pag 29, Garcia I 1998 Pag 12, Perez, C 1997 Pág 5>>

FIGURA 14 COMPACTADOR DE RODILLOS



FITZPATRICK®

3. VIAS DE FABRICACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS.

FIGURA 15. ESQUEMA DE GRANULACION POR VIA SECA EMPLEANDO UN CHILSONADOR

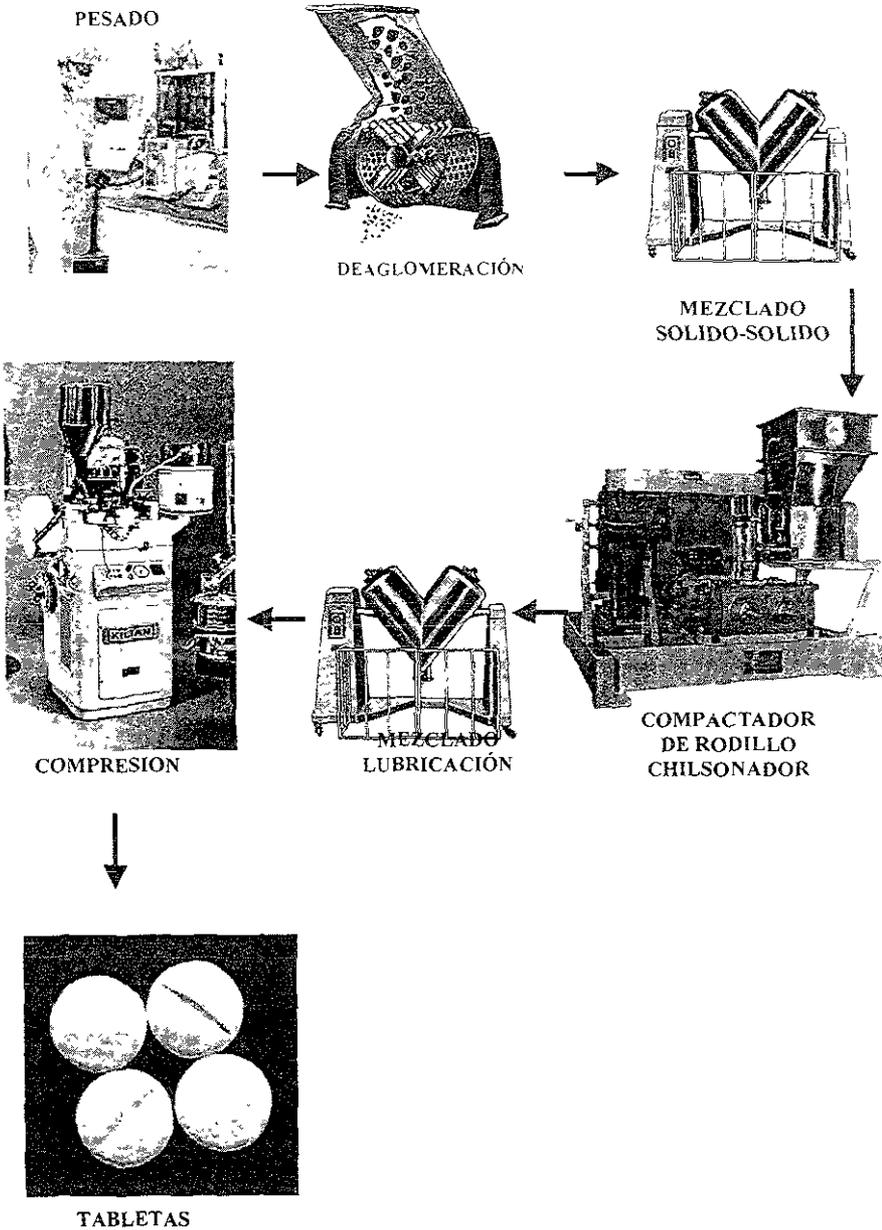
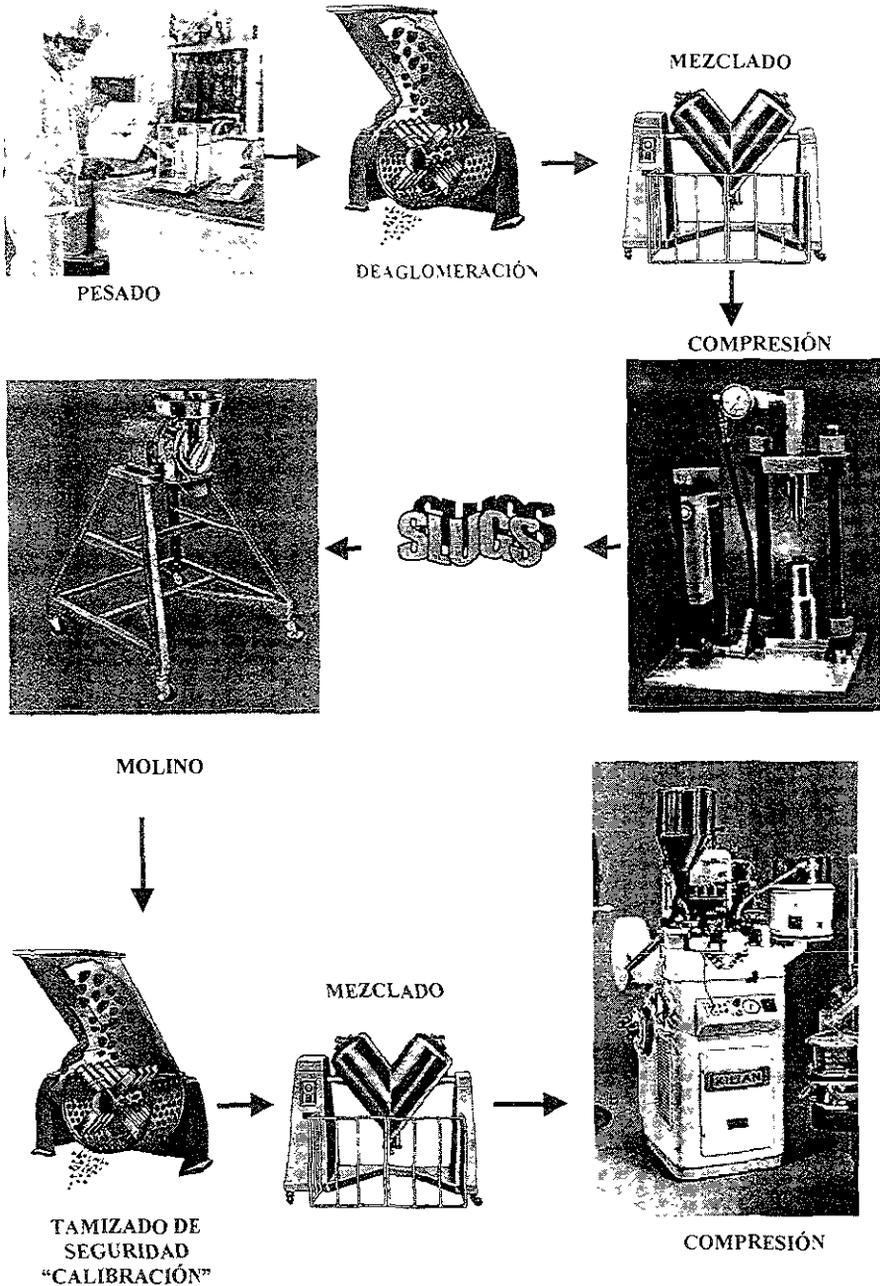


FIGURA 16. ESQUEMA DE GRANULACION POR VIA SECA FORMANDO SLUGS

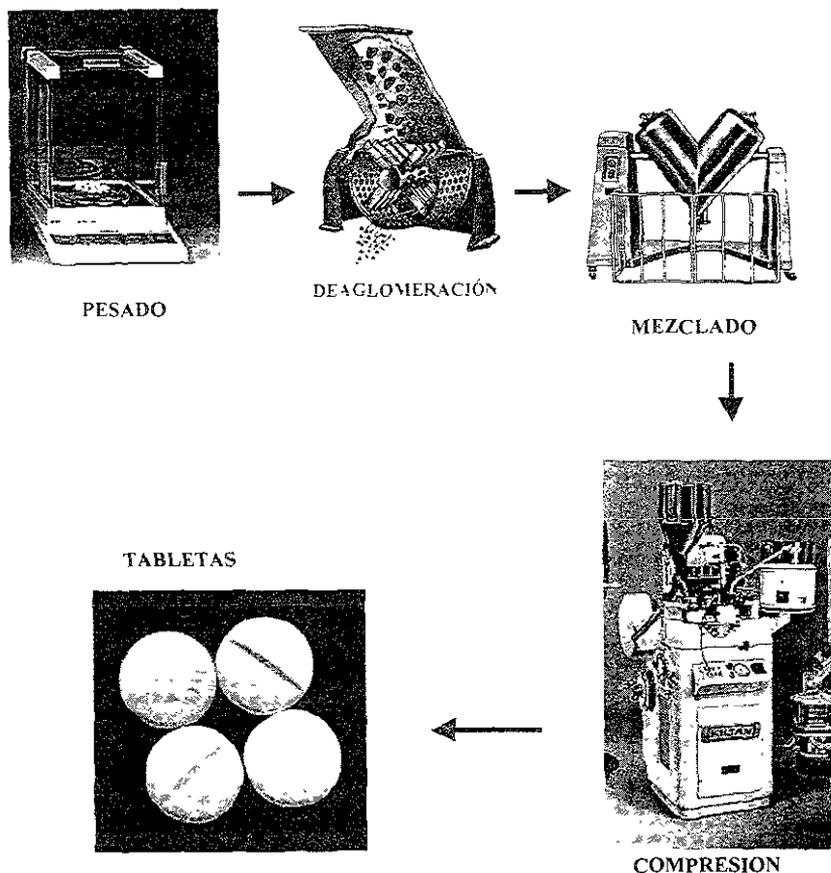


3.3 COMPRESION DIRECTA

Se denomina compresión directa al hecho de elaborar una tableta utilizando únicamente el tamizado de los materiales por seguridad, mezclar los ingredientes activos y los excipientes adecuados y por último comprimir << Garcia, E.1998 Pag. 12>>

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

FIGURA 17 ESQUEMA DE COMPRESION DIRECTA



3.3.1 VENTAJAS DE LA COMPRESION DIRECTA

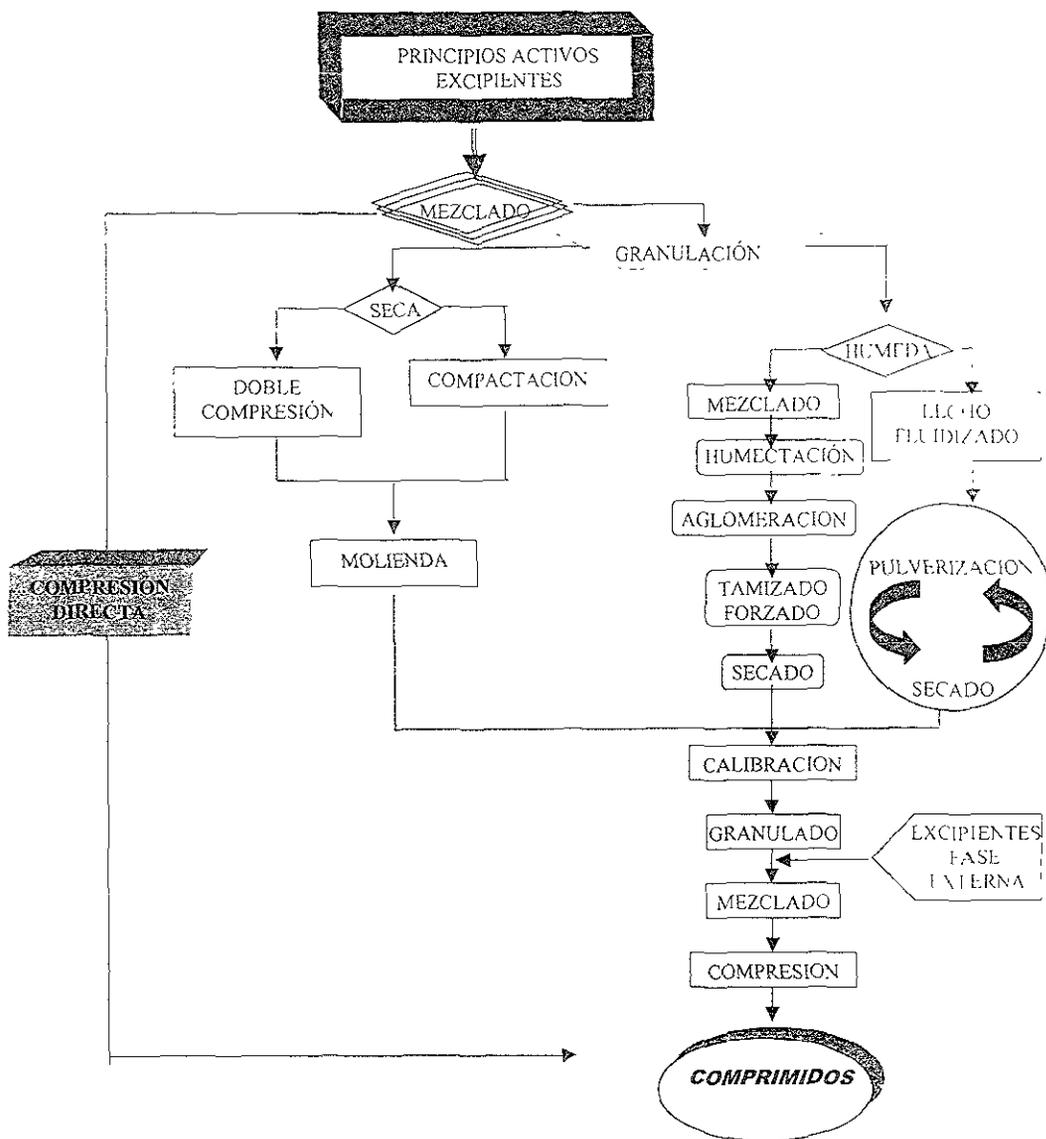
- Es un método económico, los ahorros se pueden dar en un menor número de horas-hombre por lote de producción, menos etapas de manufactura y piezas de equipo, menos espacio y menos consumo de energía. (Ver figura 18)
- Eliminación de calor y humedad, con lo cual se pueden mejorar las condiciones de estabilidad del ingrediente activo; los ciclos de secado pueden llevar no solo 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
- Mejor tiempo de desintegración en compresión directa todo el desintegrante es capaz de funcionar óptimamente, y cuando están formulados 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 puedan 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

<<García, E 1998 Pág. 13 >>

FIGURA 18. OPERACIONES INVOLUCRADAS EN LA OBTENCIÓN DE COMPRIMIDOS



<<Lopez R 1990>>

3.3.2 LIMITACIONES DE LA COMPRESION 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 de dosis baja. 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 alta que presentan características de gran volumen aparente, pobre compresibilidad y pobres propiedades de flujo, no son apropiados para compresión directa.

La elección de excipientes por sus propiedades es extremadamente crítica en la 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 diluentes 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 de lote a lote en las materias primas, las cuales pueden inferir seriamente en la calidad de compresión

Muchos ingredientes activos no son compresibles en su forma cristalina o amorfa, entonces en la elección de 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 en la tolva o en la línea de alimentación de la tableteadora.

3.3.3 EXCIPIENTES PARA COMPRESION DIRECTA.

La selección de excipientes es la base de una conciliación entre la eficacia terapéutica y la optimización desde una perspectiva industrial de las formulaciones de compresión directa. Desde el punto de vista de la biodisponibilidad, es vital la seguridad de un contenido uniforme de un principio activo de comprimido a comprimido, con disolución dentro de los márgenes establecidos, y una prolongada estabilidad. Desde el punto de vista industrial se requiere una maximización de la dureza de la tableta sin la aplicación de excesivas fuerzas de compresión (detrimentales para disolución, aspecto del comprimido y para la durabilidad del equipo); el empleo de la mayor proporción posible de excipientes simples (en función de los costos); y una reproductibilidad de lote a lote.

Los excipientes especialmente desarrollados para compresión directa de comprimidos son derivados químicos no reactivos, que funcionan simultáneamente como aglutinantes y diluentes. Consisten en aglomerados cristalinos fabricados por procesos de cristalización o de secado por aspersión, lográndose una deformación plástica, similar a la de los gránulos. Se trata de que doten a la tableta de una cohesividad tal, que permitan prescindir de la granulación. Sin embargo, las mezclas de estos productos con principios activos no son capaces de alcanzar una compresibilidad ideal, y la frecuente necesidad de mantener un equilibrio entre costos y eficiencia conduce a la búsqueda de asociaciones ventajosas.

Una vez que una formulación de compresión directa ha sido capaz de asegurar una adecuada estabilidad química, y una correcta disolución del principio activo, la combinación de las propiedades de los excipientes debe resolver tres problemas esenciales: excelente compresibilidad, buena fluidez y lubricación. Además, debe poseer la capacidad de brindar formulaciones reproducibles lote a lote, sin lo cual la compresión directa en alta escala es prácticamente imposible <<Pérez, C 1997.Pag 8 >> Anteriormente el término compresión directa era empleado ampliamente para identificar la compresión de un solo compuesto cristalino (usualmente una sal inorgánica como

cloruro de sodio, bromuro de sodio o el bromuro de potasio) en un compacto sin adición de ninguna otra sustancia, pero pocas sustancias químicas poseen las propiedades de flujo, lubricación y cohesión bajo presión para hacer posibles dichos compactos.

El advenimiento de la compresión directa fue posible por la disponibilidad comercial de nuevos Excipientes o nuevas formas de excipientes "antiguos" los cuales poseen buena fluidez y buena compresibilidad. El primero de dichos excipientes fue la lactosa "spray-dried"⁴⁾ la cual, no obstante, mostró tener defectos en términos de compresibilidad y estabilidad de color, iniciando la revolución de la compresión directa. Otros materiales de relleno (diluentes) fueron introducidos comercialmente en los 60's incluyendo la Celulosa Microcristalina, el primer diluyente y aglutinante efectivo en seco.

Almidón Sta-Rx 1500® un almidón comprimible el cual mantiene sus propiedades desintegrantes; Emcompress® un fosfato dibásico de calcio de flujo libre; y una diversidad de azúcares para compresión directa.

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

- a) Modificación de la forma física (fosfato dibásico de calcio, sorbitol)
- b) Modificación simultánea de la forma física y química (almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina)
- c) La adición de impurezas de estructura similar para alterar la cristalización (dextrosa, azúcar compresible).
- d) Coprocesado. (coaglutinación, coextrucción) de dos o más excipientes de compresión directa.

En cada caso los cambios han resultado en materiales que se parecen más a microgranulaciones que a partículas cristalinas individuales optimizando así la fluidez y compresibilidad. <<Amador, E 1995 Pag 24>>

⁴⁾ La Lactosa Spray-dried, se reportó en 1963.

3. VÍAS DE FABRICACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS.

TABLA 7 MANIPULACION DE EXCIPIENTES PARA COMPRESION DIRECTA

Tipo de modificación y/o transformación	Ejemplo
Modificación de la distribución del tamaño de partícula	Fosfato dibásico de calcio dihidratado Emcompress®
Transformación física	Modificación física del tipo de cristal (como secado por aspersión de lactosa) Fast-Flo®, Tablettose®
Transformación fisicoquímica	Tratamiento químico de la celulosa por hidrólisis parcial para remover las porciones amorfas de Celulosa y producir celulosa microcristalina, por ejemplo el Avicel® o el Emcocel®
Co-Transformación física	Co-Cristalización de azúcares con pequeñas concentraciones de otros materiales como sucrosa y maltodextrinas, por ejemplo. Dipac®, Microtal®, Emdex®

4. COMPRESIÓN

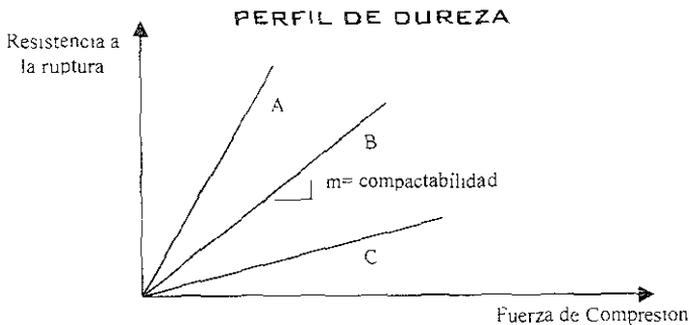
4.1 DEFINICIONES BASICAS

Las definiciones que se presentan a continuación corresponden a algunos términos comúnmente empleados en relación a el tema de compresión de polvos farmacéuticos, algunos autores tienden a usar los términos indiferentemente

- COMPRESION. Operación que consiste en comprimir.
- COMPRIMIR. Aplicar una fuerza sobre un conjunto de elementos sólidos en una cámara de compresión (matriz) para disminuir el volumen <<Diaz J J 1996>>
- COMPACTABILIDAD. La habilidad de un material para **producir un compacto cohesivo** <<Leuenberger H 1982 Pag 41-55>>

Usualmente la compactabilidad se describe en terminos de resistencia de la tableta (Dureza, Resistencia a la ruptura) en funcion de la fuerza de compresión aplicada.

FIGURA 19. GRAFICO DE PERFIL DE DUREZA



Del gráfico anterior podemos decir que:

El material A es más compactable que el material B y este a su vez es más compactable que el material C

COMPACTABILIDAD:

$$A > B > C$$

- **COMPRESIBILIDAD:** Es la aptitud o habilidad de una cama de polvos a **disminuir su volumen** bajo el efecto de una presión, para dar un comprimido <<Leuenberger H 1982 Pág 41-55>>
- **COMPRIMABILIDAD** Aptitud a dar un comprimido <<Diaz, J 1996>>
- **TIEMPO DE CONSOLIDACIÓN** Es definido como el periodo de tiempo en el que la masa de polvo se encuentra sujeta a un aumento de fuerza, la porosidad de la cama de polvos es reducida progresivamente durante este periodo
- **TIEMPO DE CONTACTO:** Es el periodo durante el cual se puede detectar una fuerza sobre la cara del punzón superior
- **TIEMPO DE RESIDENCIA:** Es definido como el tiempo en el que el comprimido o tableta formado permanece dentro de la matriz Va del tiempo de máxima fuerza hasta que es completada la eyección.
- **EYECCIÓN.** Es la expulsión de la tableta de la matriz, efectuada por el punzón inferior.
- **TIEMPO DE EYECCION:** Es el periodo durante el cual el comprimido esta siendo eyectado de la matriz <<Armstrong,A 1990 Pag 19-27>>



¿ES DIFERENTE LA COMPRESIBILIDAD Y LA COMPACTABILIDAD?

Si. Un material puede tener una alta compresibilidad pero tener una mala compactabilidad, es decir al aplicar la fuerza del punzón superior sobre la cama de polvos, este tiene una gran habilidad para reducir su volumen, pero una vez que el punzón superior se levanta y el punzón inferior eyecta el comprimido, se esperaría que el compacto fuera coherente, pero no es así, el compacto coherente no se forma, este es un material con gran recuperación elástica.

FIGURA 20 ESQUEMA DE COMPRESIBILIDAD

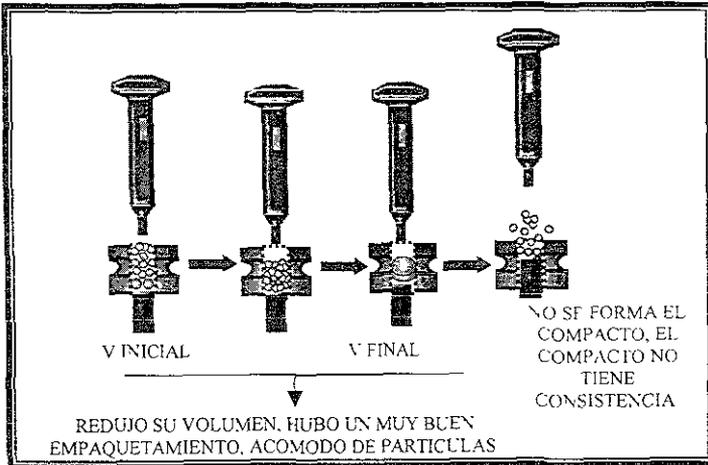
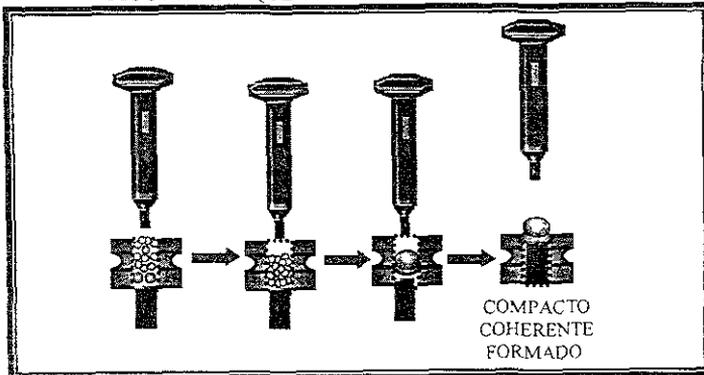


FIGURA 21. ESQUEMA DE COMPACTABILIDAD



4.2 FÍSICA DE LA COMPACTACION DE TABLETAS

4.2.1 ETAPAS EN EL PROCESO DE COMPACTACION

La formación de un compacto a partir de un polvo ocurre en varias etapas: rearreglo de partículas, deformación elástica, deformación plástica y finalmente fragmentación. El tipo de deformación depende de la velocidad y la magnitud de la fuerza aplicada así como la duración de la tensión inducida localmente y las propiedades físicas del material

<<Celik and Driscoll 1993 Pág 2119-2141>>

Cuando una fuerza es aplicada sobre una cama de polvos que consta de mas o menos partículas porosas, varios mecanismos se involucran en la transformación del polvo en un compacto coherente con una forma bien definida. Un proceso de compactación es normalmente descrito mediante un cierto número de fases secuenciales. Inicialmente las partículas en la matriz se rearreglan, lo que resulta en una estructura empaquetada. Con una cierta presión o con una elevada fricción interparticular se previene cualquier movimiento interparticular adicional.

La subsecuente reducción del volumen del compacto es acompañada por deformaciones elásticas y plásticas sobre las partículas iniciales <<Celik and Driscoll 1993 Pág 2119-2141>>

Si la presión aplicada se libera antes de que la tensión alcance un cierto valor, entonces las partículas se deforman elásticamente y recuperan su forma original y retornan a su estado de rearreglo. El valor referido es el "LIMITE ELASTICO"⁵ arriba del cual la deformación de las partículas se hace irreversiblemente.

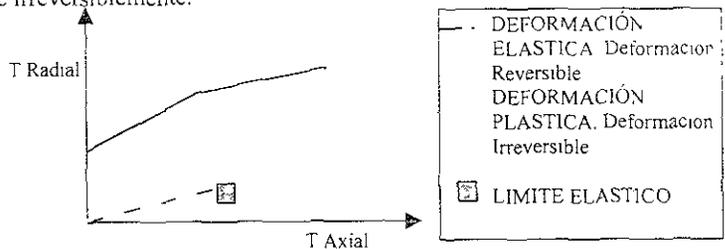


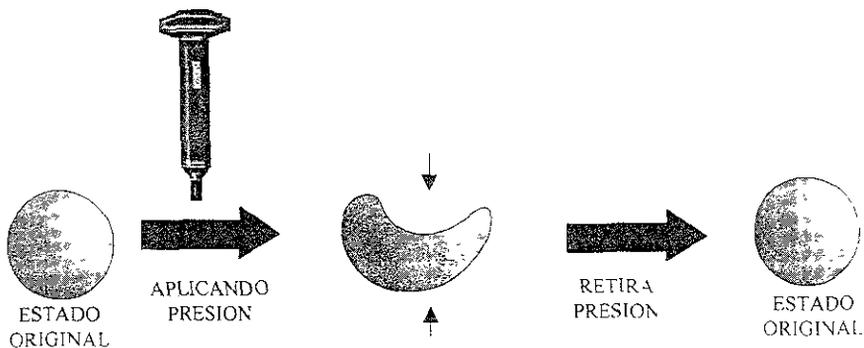
FIGURA 22. GRÁFICO DE TENSIÓN RADIAL EN FUNCIÓN DE LA TENSIÓN AXIAL.

⁵ 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 cuasielástico <<García.E 1998 Pág 17>>

Entonces

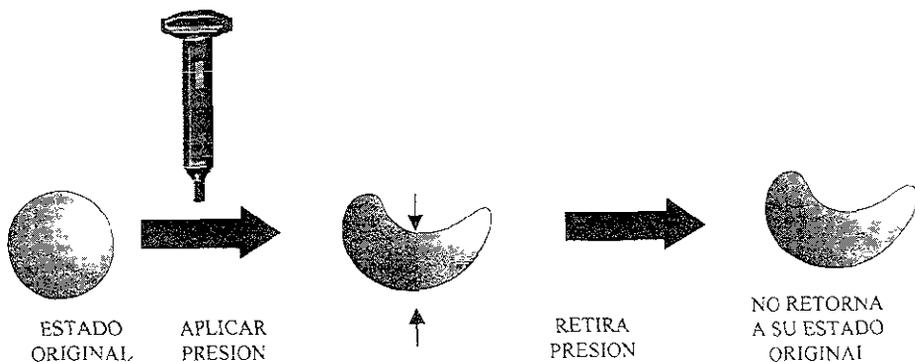
LA DEFORMACION ELASTICA: Es reversible. Es cuando la tensión provoca un cambio de forma de partícula que se revierte cuando cesa la tensión

FIGURA 23 ESQUEMA DE LA DEFORMACIÓN ELÁSTICA



LA DEFORMACION PLASTICA: Es irreversible; es cuando el cuerpo no recupera su forma original al cesar la tensión. <<García,E 1998 Pág 17>>

FIGURA 24. ESQUEMA DE LA DEFORMACION PLÁSTICA



Pero también puede ocurrir fragmentación.

LA FRAGMENTACION: Puede definirse como la división de una partícula en un número de pequeñas partes discretas.

Los fragmentos de las partículas encontrarán entonces nuevas posiciones, lo cual disminuirá aún más el volumen del compacto.

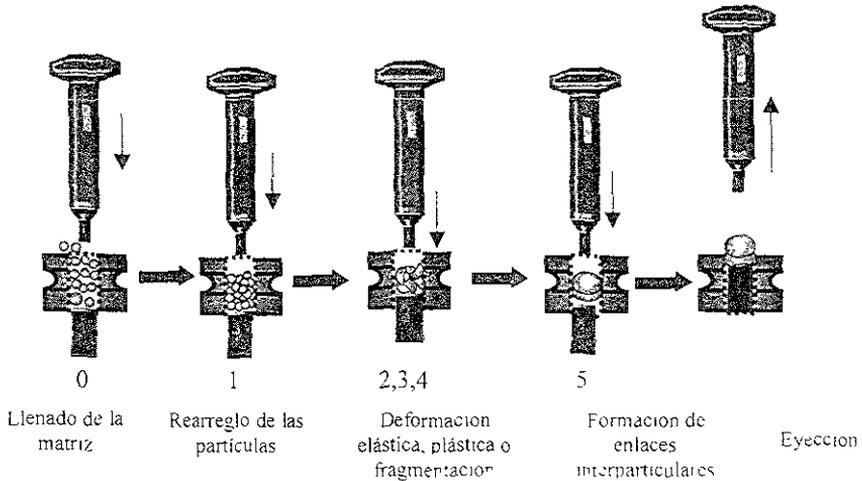
Cuando la presión aplicada se incrementa adicionalmente, las pequeñas partículas formadas pueden deformarse de nuevo. Así una partícula individual puede pasar a través de varios de estos procesos diversas ocasiones durante una compresión. Como una consecuencia de la compresión del polvo, las superficies de las partículas entran en una proximidad tal, que se establece la atracción interparticular formando enlaces <<Nystöm, C and Goran, A 1993, Pag. 2143, 2196>>

El proceso de reducción de volumen consume energía (Proceso Endotérmico) y normalmente incrementa la cantidad de área superficial de la partícula capaz de establecer fuerzas de atracción interparticulares. Sin embargo, la formación de un enlace es un proceso exotérmico, con lo cual se libera energía. Durante la expulsión de un compacto, cuando se reduce la presión, muchos materiales producen compactos laminados o resultan en compactos con baja dureza. Estas observaciones indican la importancia del componente elástico de los materiales en proceso de formación de un tableta.

En resumen las etapas que están involucradas en la compactación de un polvo son:

1. Rearreglo de las partículas. (reacomodo)
2. Deformación elástica de las partículas.
3. Deformación plástica de las partículas
4. Fragmentación de las partículas.
5. Formación de enlaces interparticulares

FIGURA 25 DESCRIPCIÓN DEL PROCESO DE COMPACTACION DE UN POLVO



No existe un material farmacéutico que exhiba sólo uno de los mecanismos de deformación mencionados anteriormente. No obstante, existe un amplio rango que va desde materiales muy elásticos hasta materiales altamente plásticos o materiales frágiles y quebradizos. Aunque un material se considere como frágil, pequeñas partículas del mismo pueden deformar plásticamente <<Celik, M and Driscoll, E 1993 Pág. 2119-2141>>

Ejemplos de materiales que consolidan mediante deformación plástica son: Cloruro de Sodio, Almidón y Celulosa microcristalina. Materiales que fragmentan son por ejemplo Lactosa cristalina, Sucrosa y Emcompres[®]. Sin embargo, todos los materiales poseen un carácter elástico y uno plástico.

4.2.2 CARACTERIZACIÓN DEL MECANISMO DE REDUCCIÓN DE VOLUMEN

Para metales y otros materiales que poseen un elevado orden de cristalinidad o estructura homogénea, con bajas concentraciones de defectos cristalinos, poros o grietas, la relación entre la deformación del material y un incremento en la tensión aplicada se

encuentra bien establecida. Después de una deformación elástica inicial, estos materiales deforman plásticamente y finalmente si la tensión es lo suficientemente alta el material exhibe un comportamiento quebradizo y se fragmenta.

Sin embargo, la mayoría de los materiales farmacéuticos, principalmente compuestos orgánicos, exhiben propiedades de consolidación muy alejadas de este simple modelo. La principal diferencia reportada es que muchos materiales pueden sufrir fragmentación de partículas durante la compresión inicial, seguida de deformación plástica y/o elástica a presiones mayores. Este fenómeno posiblemente pueda explicarse considerando la compleja estructura de las partículas de muchos compuestos farmacéuticos

Frecuentemente poseen un comportamiento frágil (quebradizo) o consisten de agregados de partículas altamente porosas. Estas partículas "Secundarias" pueden entonces durante la compresión inicial, comportarse como unidades frágiles que producen un gran número de partículas pequeñas discretas. Estas partículas formadas durante la compresión, pueden entonces mostrar deformación elástica y plástica, seguida posiblemente de una fragmentación final, cuando la fuerza de compactación se incrementa aún más.

En la siguiente tabla se muestra la secuencia en los mecanismos de reducción de volumen para metales y materiales farmacéuticos. En el caso de los materiales farmacéuticos ilustra cuales son los mecanismos esperados y cuales han sido observados

Tabla 8. SECUENCIAS DEL MECANISMO DE REDUCCIÓN DE VOLUMEN^a

Mecanismo esperado para metales ^b	Mecanismo esperado para materiales farmacéuticos ^c	Mecanismos observados experimentalmente para materiales farmacéuticos ^d
	E. Deformación Elástica de partículas iniciales débiles	
	P ₁ Deformación Plástica de partículas iniciales débiles.	
	F. Fragmentación de las partículas iniciales en un número de pequeñas partículas discretas de gran fuerza (resistencia o dureza)	F
E Deformación Elástica	E ₂ Deformación Elástica de las pequeñas partículas formadas	E ₂
P Deformación Plástica	P ₂ Deformación Plástica de las pequeñas partículas formadas	P ₂
F Fragmentación de partículas	F ₂ Fragmentación de las pequeñas partículas formadas	

^a Aquí no se incluye el rearrreglo de las partículas.

^b Representando materiales con bajas concentraciones de defectos cristalinos, poros y grietas.

^c Representando materiales con altas concentraciones de defectos.

^d Utilizando por ejemplo, funciones de presión-porosidad.

El mecanismo de reducción de volumen dominante para algunos materiales farmacéuticos se resume en la tabla 9

Tabla 9. SECUENCIA DE LOS MECANISMOS DE REDUCCIÓN DE VOLUMEN DOMINANTES DETERMINADOS PARA ALGUNOS MATERIALES FARMACÉUTICOS

Materiales	Mecanismos de acuerdo a la Tabla 8
Cloruro de Sodio	P
Emcompress ^s	$F_2 - P_2$
Bicarbonato de Sodio	P
Lactosa	$F_1 + E_2 + P_2$
Paracetamol	$F_1 - E_2 + P_2$
Fenacetina	$F - E_2$
Aspirina	$F - E_2 + P_2$

Observando los datos de la tabla anterior es claro que la mayoría de los materiales muestran un comportamiento complejo y no pueden simplemente ser "Etiquetados como materiales plásticos o frágiles (materiales que sufren fragmentación)" << \ystrom,C 1993 Pag 2:43-2196>>

4.2.3 COMPACTACION DINAMICA

(Fuerzas generadas durante la compactación)

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 debido a la presión, y son las siguientes.

- 1) fuerzas elásticas: son independientes de la velocidad de compactación; el modelo utilizado para la compresión de 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 debido 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 solo del peso del objeto y del coeficiente de fricción.

- 3) Fuerzas viscosas. Depende de la velocidad de corte y, en caso de 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 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 las fuerzas generadas siempre estarán en el equilibrio, independientemente de la velocidad de compactación, y se aplican entonces las leyes de la elástica.

Cuando el material se vence plásticamente a su límite elástico o valor umbral, la fuerza o deformación producida es dependiente del tiempo, pero las tensiones son independientes de la velocidad de la aplicación de la fuerza. Puede existir una tercera situación en la cual el material exhibe deformación elástica y viscosa, ambas ocurriendo en 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. <<García, E. 1998 Pág 15>>

4.2.4 ENLAZAMIENTO DENTRO DE UN COMPACTO

Los mecanismos para la formación de los cuerpos partícula-partícula de manera general, pueden ser adhesión y cohesión, Así las atracciones entre superficies de **diferente material** son llamadas fuerza de **adhesión** y las atracciones interparticulares de superficies del **mismo material** son llamadas fuerzas de **cohesión**.

Los mecanismos generados de enlace han sido clasificados por Rumpf en 5 principales

- 1) Puentes sólidos (fusión, cristalización, reacciones químicas y aglutinantes endurecidos).

- 2) Enlaces debidos a líquidos móviles (fuerzas de tensión capilar y superficial).
- 3) Puentes de aglutinante sin movimiento libre (aglutinantes viscosos y capas de adsorción).
- 4) Atracción entre partículas sólidas (fuerzas moleculares y electrostáticas).
- 5) Enlaces relacionados a la forma (entrelazamiento o atrapamiento mecánico)

Para los comprimidos farmacéuticos, normalmente se consideran 3 tipos

- A) Formación de puentes sólidos, por ejemplo, mediante un proceso de fusión o recristalización.
- B) Fuerzas de atracción activadas a distancia, por ejemplo: fuerzas intermoleculares y electrostáticas.
- C) Atrapamiento mecánico, dependiente de partículas con forma muy irregular

Generalmente puede asumirse que para un material comprimido más de un mecanismo contribuye a el efecto total, pero solamente uno o posiblemente dos de estos mecanismos dominaran un sistema específico.

PUENTES SÓLIDOS

Pueden ser definidos como áreas de contacto real, por ejemplo contacto a un nivel atómico entre las superficies adyacentes en el compacto. Diferentes tipos de puentes sólidos han sido propuestos en la literatura. Los puentes sólidos debido a fusión, difusión "propia" de átomos entre superficie y recristalización de materiales solubles en los compactos.

En la tabla 10 se muestran algunas especificaciones de los mecanismos de enlace en la compactación de polvos secos

TABLA 10. ALGUNAS ESPECIFICACIONES DE LOS MECANISMOS DE ENLACE EN LA COMPACTACIÓN DE POLVOS SECOS

TIPO	ENERGÍA DE DISOCIACIÓN (k cal/mol)	DISTANCIA DE SEPARACIÓN AL EQUILIBRIO (Å°)	DISTANCIA DE MÁXIMA ATRACCIÓN. (Å°)
PUENTES SÓLIDOS			
Covalente Homopolar	50-150	<2	<10
Covalente Heteropolar	100-200		<10
Iónico	100-200	<3	<10
FUERZAS INTERMOLECLARES			
Hidrógeno		3-4	100-1000
Vander Waals	2-7	3-4	100-1000
Eléctrostático	1-10		
ATRAPAMIENTO MECANICO			

<< \stom,C and Gorar,A 1993 2143-2196 >>

El mecanismo de enlace por puentes sólidos corresponde a enlaces fuertes, en donde hay un verdadero contacto entre las partículas adyacentes. El grupo de fuerzas intermoleculares puede describirse como enlaces débiles que actúan a distancia.

FUERZAS INTERMOLECULARES

El término, fuerzas intermoleculares, se usa como un término colectivo para todas las fuerzas de enlace que actúan entre las superficies separadas por alguna distancia. Así el término de fuerzas intermoleculares incluye a las **fuerzas de Van der Waals**. Estas operan tanto en ambiente de vacío como en gas o líquido a una distancia aproximadamente de 100-1000 Å. Dentro de las fuerzas de Van der Waals encontramos a las fuerzas de London <<Nyström, C and Görán, A 1993 Pág 2143-2196>>

Las Fuerzas de London: son fuerzas intermoleculares que actúan entre todos los átomos independientemente de su polaridad o de su carga eléctrica. Deben su origen a el momento eléctrico variable producido por el movimiento de los electrones en sus orbitas atómicas, son capaces de inducir un momento correspondientemente en un átomo o ion adyacente, y así conducir una atracción.

En pocas palabras son una combinación de fuerzas atractivas y repulsivas originadas de la interpenetración de los niveles electrónicos de los átomos que conducen a la atracción neta de tipo dipoloinducido-dipoloinducido (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 el 75 y 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.

<<García F 1998 Pág 20>>

Fuerzas electrostáticas: La mayoría de los polvos poseen carga electrostática, sin embargo la magnitud de estas fuerzas es mucho más pequeña que la de las fuerzas de Vander Waals y éstas por lo tanto contribuyen muy poco a la fuerza final de formación del granulo. Sin embargo es razonable asumir que las fuerzas electrostáticas juegan un rol importante en la formación inicial del aglomerado.

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

átomo de hidrógeno que le permite acercarse al átomo eléctrico negativo y establecer el enlace.

Las fuerzas intermoleculares constituyen el mecanismo de enlace (unión) dominante para materiales farmacéuticos

ATRAPAMIENTO MECANICO

El término atrapamiento mecánico, se emplea para describir el "enganche" y enroscamiento o enrollamiento conjunto de material empacado. Se sostiene que materiales enlazados predominantemente por este mecanismo requieren de elevadas fuerzas de compresión y resultan en compactos de baja dureza y un tiempo de desintegración extremadamente largo. Sin embargo, una descripción más limitada de este mecanismo de enlace indica que este es dependiente de la forma y estructura superficial de las partículas, por ejemplo, fibras largas con forma de aguja y partículas irregulares, tienen una gran tendencia a "engancharse" y "enrollarse" conjuntamente durante la compactación en comparación con unas partículas esféricas lisas.

4.2.5 CARACTERÍSTICAS DEL MATERIAL QUE AFECTAN EL PROCESO DE COMPACTACION

Entre las propiedades físicas del material que afectan las características de la compactación están

- a) Cristalinidad.
- b) Tamaño de partícula
- c) Forma de la partícula
- d) Propiedades superficiales del material.
- e) Características de deformación

Un material **crystalino** generalmente exhibirá características de **deformación elástica**, mientras los materiales **amorfo**s tienden a ser **deformados plásticamente**.

Los materiales que 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 de un 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 formarse a la velocidad necesaria para acomodar la tensión inducida, habrá fractura con la consecuencia que se reducirán las tendencias de rebote después de la compactación

Los materiales amorfo

s 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 las durezas de las tabletas es una función del tamaño de partícula de los materiales a ser compactados.

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 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:

- 1) Incremento en el área total de contacto
- 2) Incremento en la fuerza de corte efectiva.

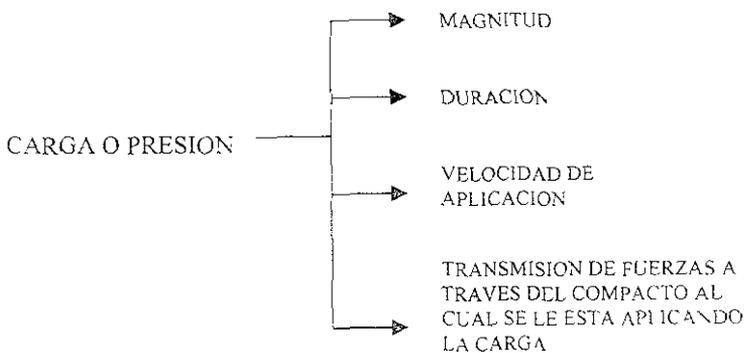
La forma de la partícula afecta las características de empaqueo y por lo tanto las características de compactación. en la primera etapa del proceso de compactación se lleva a cabo un arreglo de las partículas. si la forma de estas es tal que el rearreglo ocurre libremente (generalmente esto es aplicable a las partículas que son casi esféricas). la compactación será mejor. Sin embargo, si las partículas son irregulares y no se empaquetan fácilmente entonces estas partículas se fijan en su posición, y se requerirá una fuerza mayor para quebrar estas estructuras

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 sus superficies se encontraran contaminadas con humedad adsorbida o gases, capas de óxido de 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 de ser traspasadas durante la compactación de modo que surjan áreas limpias que entren en contacto y produzca un buen cohesivo

4.2.6 EFECTO DE LA PRESION SOBRE LA COMPACTACION

No solo las características del material afectan el proceso de compactación. La carga o presión de compactación es el **factor principal** que afecta el proceso de compactación



La magnitud de la carga de compactación determina principalmente las características principales del compacto que se pueden medir por medio de durómetros

La relación entre la fuerza aplicada y la dureza implica que la cohesividad de las partículas dentro de la tableta o la fuerza de enlace creada entre estas es función de la carga aplicada

La función básica de la carga o presión de compactación es incrementar el área real de contacto entre las partículas incrementando por ello la fuerza de enlace entre estas

La duración y la velocidad de aplicación de la carga son también factores mayores que gobiernan el efecto de esta, la aplicación de la carga imparte trabajo al material dentro de la matriz, y la cantidad del trabajo depende de aplicación, siendo este 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 y adhesión

La velocidad de aplicación de la carga es un factor importante puesto que si el material es incapaz de deformarse plásticamente 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 una carga a una velocidad lo suficientemente rápida para vencer la velocidad de deformación crítica.

4.2.7 DESCRIPCIÓN DEL COMPORTAMIENTO VISCOELÁSTICO.

Un material viscoelástico, es aquel que exhibe una relación entre la presión y la deformación que tiene tanto componentes elásticos como viscosos.

Los sólidos ideales o elásticos se deforman cuando se sujetan a una presión pero vuelven a ganar su forma y dimensiones cuando se libera la presión. El comportamiento elástico puede modelizarse, por un resorte ideal cuyo comportamiento obedece la ley de Hooke.

$$\sigma = E \epsilon$$

σ = Presión en el resorte

ϵ = Deformación o tensión

E = Modulo de Young o módulo de elasticidad

La constante de proporcionalidad, E, llamada modulo de Young o modulo de elasticidad, es una medida de dureza y rigidez de un material sólido, es decir su resistencia a la presión. ϵ es la deformación o tensión, σ es la presión en el resorte. El comportamiento viscoso puede modelarse, a su vez, por un amortiguador que puede visualizarse como un pistón que se mueve dentro de un cilindro lleno de lubricante viscosos. Se requiere presión para desplazar al pistón, el comportamiento del amortiguador obedece la ecuación

$$\sigma = F \frac{d\epsilon}{dt}$$

En donde

σ = Presión

F = Constante de proporcionalidad
Viscosa

$\frac{d\epsilon}{dt}$ = Velocidad de deformación
dt

En la teoría del comportamiento viscoelástico, ambos comportamientos se combinan, si los dos elementos se combinan en paralelo, el material se conoce como **Sólido de Kelvin**.

$$\sigma = E \epsilon + F \frac{d\epsilon}{dt}$$

Y si se colocan en serie, el material será un sólido de Maxwell

$$\frac{d\sigma}{dt} + \frac{E}{F} \sigma = E \frac{d\epsilon}{dt}$$

Cuando un sólido de Kelvin se sujeta a un perfil de deformación, la presión resultante será una combinación lineal dependiendo de la deformación y la magnitud de la velocidad de deformación. Por lo tanto se comportará como un resorte cuando se deforma lentamente, cuando se sujeta a una gran velocidad de deformación, predominará el comportamiento amortiguador <<Estrada L :99~ Pag 20-22>>

4.2.8 TÉCNICAS DE ANÁLISIS DE DATOS.

Varios autores han revisado los mecanismos de compactación y propuesto diversas técnicas de análisis de datos. Los parámetros que cada uno de ellos utilizan varían significativamente

- Mediciones de fuerza aplicada y desplazamiento de los punzones.
- Transmisión de carga axial y radial
- Fricción con las paredes de la matriz.
- Fuerza de eyección
- Cambios de temperatura, entre otros

Muchas de las ecuaciones que se han obtenido tienen aplicabilidad solamente sobre un rango limitado de fuerza aplicada y solo para algunos tipos de materiales, debido a la complejidad de los sistemas que se compactan

Es conveniente clasificar las técnicas de análisis, conforme a los parámetros que utilizan.

4.2.8.1 USO DE DATOS DE PRESIÓN APLICADA Y DESPLAZAMIENTO DEL PUNZON.

Estas mediciones han resultado ser valiosas para el estudio de la presión aplicada y el volumen (o la densidad) de los compactos, muchas de las relaciones son empíricas.

Las ecuaciones más utilizadas serán descritas a continuación:

- ECUACION DE WALKER Y BAL'SHIN

En 1923 Walker observó una relación logarítmica entre la presión aplicada (P_a) y el volumen relativo (V_r) del compacto

$$V_r = C_1 - K_1 \text{Log } P_a$$

EN DONDE

C_1 = Constante

K_1 = Constante

V_r = Volumen relativo del compacto

P_a = Presión aplicada.

El valor de K_1 para materiales que deforman plásticamente es mayor que para materiales que fragmentan

Walker relaciono el coeficiente C_1, K_1 con el comportamiento de compactación de los sólidos y reportó que los cocientes más altos se daban para materiales que daban tabletas más débiles

Bal'shin también propuso una ecuación similar para algunos polvos metálicos

$$\text{Log } P_a = -K_2 V_r + C_2$$

Donde:

K_2 es "El modulo de presión" análogo al Modulo de Young y C_2 es el coeficiente de deformabilidad. Los polvos metálicos exhiben linealidad a rangos de presión intermedios y bajos

- ECUACIÓN DE KAWAKITA.

Es otra ecuación que ha recibido atención considerable, y se expresa del siguiente modo:

$$C = (V_1 - V_p) / V_r = abP_a / (1 + bP_a)$$

EN DONDE.

C = Es el grado de reducción de volumen.

V_1 = Es el volumen aparente inicial.

V_p = Es el volumen de polvo bajo presión aplicada

P_a = Presión aplicada.

a y b son constantes que pueden calcularse de Gráficos de Pa/C en función Pa

La constante a no se correlaciona con ninguna propiedad del material a ser compactado, mientras que b, llamada el coeficiente de compresión se relaciona con la plasticidad del material

Entre las limitaciones que se han señalado a la ecuación de Kawakita esta el que al parecer describe el proceso solo hasta cierta presión, arriba de la cual ya no es aplicable.

• ECUACIÓN DE HECKEL.

Heckel consideró que la reducción en la fabricación de espacios vacíos obedece a una cinética de primer orden

La ecuación de Heckel es usada para analizar la relación entre la **Densidad relativa** durante la compactación y la **presión aplicada** cuya expresión es la siguiente <<Roberts, R and Rowe R.1986 Pág 566-571>> <<Roberts, R and Rowe. R. 1985 Pag. 377-383>>

$$\ln [1 / (1-D)] = KP - A$$

En donde,

P= Presión aplicada.

K= Constante

A= Constante.

D= densidad relativa

La Densidad relativa es dada por la deformación permanente o la razón de la densidad aparente del compacto a una presión P y la densidad verdadera de el polvo.

Del valor del intercepto A la densidad relativa puede ser calculada usando la ecuación

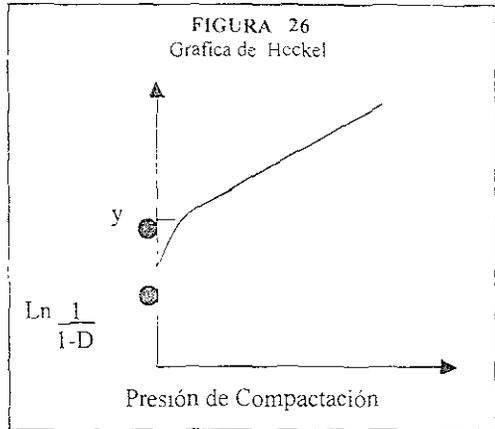
<<Joseph, B S Nbung.M.H and Schnaanc, R L 1994 3105-3129.>>

$$D = 1 - e^{-A}$$

La constante de Heckel K ha sido relacionada al recíproco de la presión umbral media; que es la mínima presión requerida para causar deformación del material que sufre la compactación, K es una constante del material y es una medida de la habilidad del material a deformar plásticamente *Un valor grande de la constante de Heckel indica el comienzo de la deformación plástica a presiones relativamente bajas

INSTITUTO TECNOLÓGICO DE AERONÁUTICA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

El intercepto de la porción curva a bajas presiones representa un valor debido a la densificación por rearreglo de las partículas; el intercepto obtenido de la pendiente de la porción superior de la curva es una reflexión de la densificación después de la consolidación.



Una gráfica típica de Heckel, es como la que se observa en la figura 26 es lineal sólo a altas presiones, Heckel sugirió que la región de la curva inicial puede atribuirse al movimiento y rearreglo de partículas en ausencia de enlaces interparticulares mientras que la porción lineal se atribuye a deformación plástica y fusión



La aplicación de una gráfica de Heckel a la compactación de polvos farmacéuticos permite una interpretación de los mecanismos de consolidación y una medida de la presión umbral del polvo en examen.

Las gráficas de Heckel exhiben cierto comportamiento de acuerdo al material de estudio, han sido clasificados en tres tipos denominados por números de la siguiente manera.

TIPO 1 Cuando el material está en distintas porciones de tamaño de partícula y se consolida por **flujo plástico**, variaciones en la densidad del lecho de polvo inicial resultan en distintas densidades de lecho finales bajo cualquier presión particular aplicada.

FIGURA 27-A

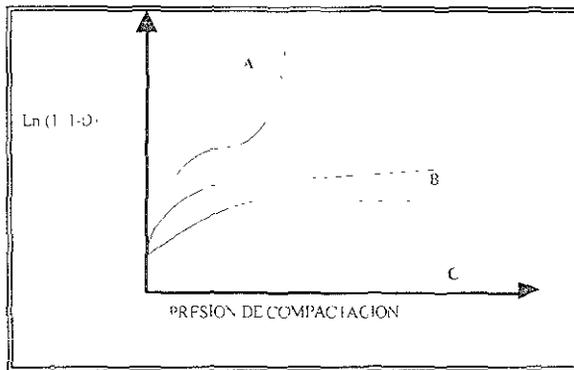
TIPO 2 Cuando el material **consolida por fragmentación**, ocurre una relación simple arriba de cierta presión sin importar la densidad inicial, esto también es independiente del

tamaño de partícula y se piensa que es debido a la destrucción progresiva de las partículas por fragmentación y su subsecuente compactación por deformación plástica
 FIGURA 27-B

TIPO 3 Este gráfico se atribuye a la ausencia de un paso de rearrreglo de partículas acoplado con la deformación plástica y posible fusión de asperezas.

FIGURA 27-C <<Roberts J. V y Rowe R.C. 1985 377-384>>

FIGURA 27 TIPOS DE GRAFICOS DE HECKEL.



• ECUACIÓN DE LEUENBERGER

Leuengerger relaciono los dos índices más importantes de la compactación de polvos: COMPACTABILIDAD Y COMPRESIBILIDAD

En la industria Farmacéutica es importante el conocer acerca de la compactabilidad y compactabilidad de polvos para ser capaz de obtener un comprimido de una adecuada dureza sin someter al compacto a esfuerzos excesivos.

Esta relación puede expresarse como

$$P = P_{\text{máx}} [1 - \exp(-\gamma \sigma_c \rho_r)]$$

En donde

P = Dureza de Brinell⁶⁾ o resistencia a la deformación.

$P_{m\acute{a}x}$ = Denota la resistencia a la deformación (P) teórica máxima que se obtendrá conforme σ_c se acerque al infinito y la densidad relativa (ρ_r) se acerque a 1 o bien ρ tienda a infinito (La presión máxima describe la compactabilidad)

σ_c = Fuerza de compresión aplicada

ρ_r = Densidad relativa donde $\rho_r = 1 - \epsilon$ (ϵ = porosidad)

γ = Susceptibilidad de compresión (Describe indirectamente la compresibilidad)

<<Doelker E 1983 Pág 371-385>> <<Jetzer W Lewenberger H and Sucker, H '983 33-48.>>
<<Lewenberger H 1982 41-45>>

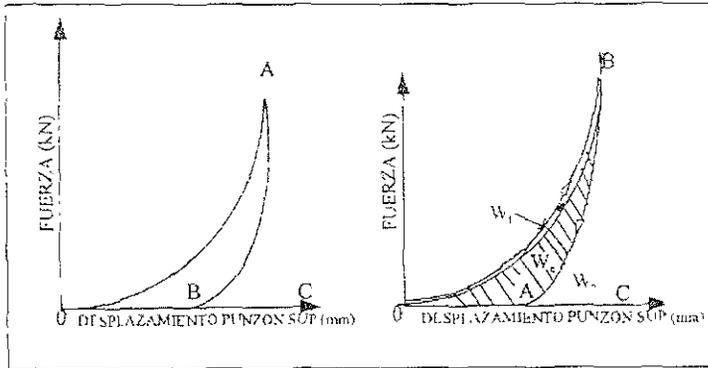
Se ha observado una buena correlación cuando se aplica la ecuación a polvo de un solo componente y sus mezclas binarias. Se nota que un valor bajo de $P_{m\acute{a}x}$ indica una compactabilidad pobre, y este valor limitante no puede ser excedido, hasta incluso en fuertes presiones. Un valor alto de γ indica que el límite teórico de la dureza y una disminución aguda de la porosidad del compacto puede ser obtenido con relativamente bajas presiones de compactación.

⁶⁾En la prueba de la dureza de Brinell, se utiliza una prensa para empujar una bola hacia el interior de la superficie del objeto bajo prueba. El valor derivado de esta manera representa la resistencia de la sustancia a la penetración o deformación y es expresada como una fuerza por unidad de área <<Jetzer, W, Lewenberger, H And Sucker, H 1983, Pág 33-39>>

• CURVAS F-D, ENERGIA Y POTENCIA INVOLUCRADA EN LA COMPACTACION.

Un método común de evaluar el comportamiento de compactación de los materiales es el uso de perfiles de fuerzas del punzón contra el desplazamiento del punzón (curvas F-D) de las cuales se puede calcular el trabajo involucrado durante la compactación

FIGURA 28. PERFILES DE DUREZA vs DESPLAZAMIENTO (curvas F-D)



(a) representación diagramática. (b) W_f trabajo realizado para vencer la fricción, W_e energía de deformación elástica, W_n energía mecánica neta <<Estrada L 1997 Pag 28>>

Se ha sugerido que, puesto que los polvos con diferentes características de empaque y diferentes propiedades de deformación elástica/plástica absorberán cantidades de energía distintas, sería más útil medir el “trabajo de compactación” que cualquier otra característica. Celik y Marshall⁷⁾ observaron que el orden de magnitud de energía total involucrada durante la compactación de polvos y resistencia mecánica de sus compactos eran similares.

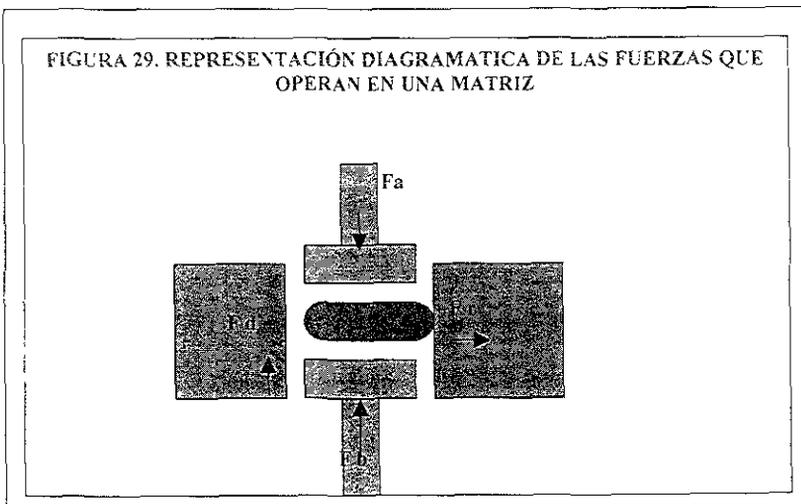
7) Citado por Estrada, L 1997 Pag 28

En la Figura 28 el Área OAB representa el trabajo ejercido por el punzón superior sobre el material comprimido, conforme el compacto se expande durante la descompresión, algo de este trabajo se transferirá al punzón superior. Este trabajo de expansión durante la descompresión se representa por el área ABC, el área OAC corresponde al trabajo total involucrado en la compactación. Sin embargo la expansión del compacto debida a la recuperación elástica puede continuar después de que el punzón superior ha perdido contacto con el compacto, y así, el trabajo medido puede no representar el trabajo completo de compactación. Además el trabajo requerido para vencer a la fricción con la pared de la matriz puede calcularse de la diferencia entre el área bajo las curvas obtenidas para los punzones inferior y superior y si este trabajo es deducido del total, entonces se puede calcular el trabajo neto global.

4.2.8.2 USO DE DATOS DE PRESION TRANSMITIDA.

TRANSMISIÓN DE TENSIÓN DEL PUNZON SUPERIOR AL INFERIOR

Durante una compactación simple de una masa de polvo, ocurre un patrón de transmisión de fuerzas, muy complicado. Los mayores componentes son Fuerza axial (F_a) y fuerza radial (F_r) ejercida sobre la pared de la matriz.



La fuerza detectada por el punzón inferior (F_b), es menor que F_a debido a la existencia de una fuerza de fricción (F_d), entre la pared de la matriz y el sólido a ser compactado

Si μ es el coeficiente de fricción entre el sólido particulado y la pared de la matriz entonces

$$F_d = \mu F_r$$

Shalby y Evans encontraron una relación logarítmica entre la presión aplicada P_a y la Presión transmitida al punzón inferior (P_b)

$$P_a = P_b \exp(4H_c K_g / D)$$

EN DONDE

H_c - Espesor del compacto

D = Diámetro

K_g = Constante del material

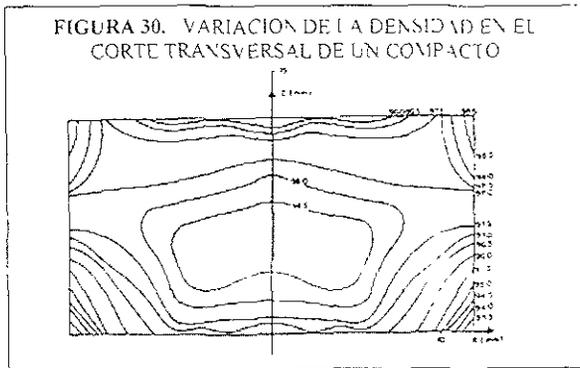
Otros han modificado esta ecuación para incluir la razón de la tensión axial a la radial (que es igual a el coeficiente de Poisson ν)

$$P_a = P_b \exp(4 \mu \nu H_c / D) \text{ ó } \ln(P_a/P_b) = 4 \mu \nu H_c / D$$

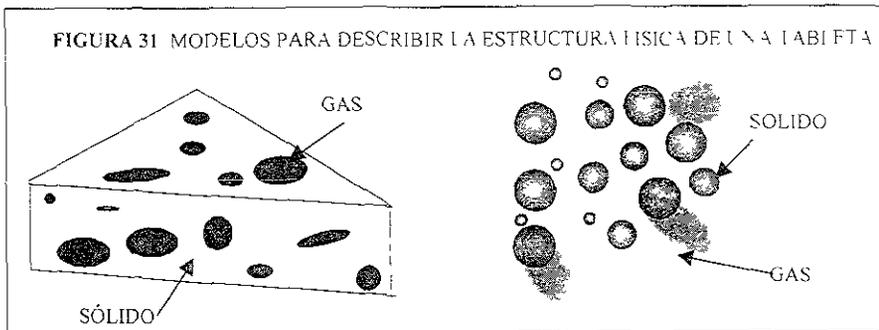
En términos prácticos, las ecuaciones de arriba son útiles para mostrar la importancia de un bajo cociente H_c / D para la tableta ha ser compactada y la influencia del coeficiente de fricción entre el polvo y la matriz; cuando este es alto, habrá una disminución considerable de la presión aplicada sobre la longitud del compacto resultando en una región pobremente compactada adyacente al punzón inferior

4.2.9 DESCRIPCIÓN FÍSICA DE UNA TABLETA.

La compactación axial de polvos farmacéuticos resulta en un anisótropo e inhomogéneo compacto o tableta, es decir, que una tableta muestra variaciones en algunas características como porosidad, densidad, enlace (union), y fuerza (resistencia) mecánica en diferentes direcciones y partes. La figura 30 muestra la variación de densidad en un corte transversal de un compacto.



En el caso de presiones de compactación normales, que no exceden 300-500 Mpa, la porosidad final del compacto se encontrará en el rango de 1% a 25% dependiendo de la compresibilidad del polvo. Pueden emplearse dos modelos extremos para describir la distribución de esta fase gaseosa (ver figura 31).



Primeramente, el aire puede considerarse como una fase dispersa de unidades individuales incorporadas en una fase sólida continua (como queso suizo) entonces los poros se consideran como poros interparticulares dentro de la gran partícula (comprimido). En segundo lugar, el aire puede considerarse como una fase continua en la cual, unidades de partículas sólidas individuales se encuentran dispersas. En este caso, las partículas sólidas individuales están separadas por alguna distancia y la tableta contiene poros continuos. Entonces, la tableta puede ser penetrada por un fluido y ser caracterizada, por sus propiedades de permeabilidad y el área superficial determinada mediante permeametría.

Uno de estos modelos está más cerca de la descripción correcta y se encuentra muy relacionada el grado de compresión y a la naturaleza del tipo de enlace dominante. Si puentes sólidos pueden formarse fácilmente debido a fusión, el primer modelo puede ser relevante. Este puede ser el caso de algunos materiales poliméricos con baja temperatura de fusión. Sin embargo en el caso de materiales para tableteo comunes, existe evidencia que soporta al segundo modelo << Nyström C, Goran, A. Et al. 1993 21-3-2196 >>

*** TESIS URGENTES ***

Pedro Ahumada

TRATO DIRECTO

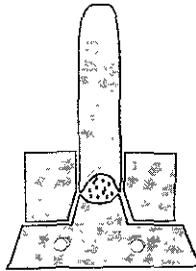
REP. DE CUBA No. 99 DESP. 23-A
CENTRO HISTORICO TEL. 5512-8469
PRESUPUESTOS 10 AM. 7 PM.
SABADOS DE 10 AM. 3 PM.

5. TABLETEADORAS

5.1 HISTORIA DE LAS TABLETEADORAS.

La representación más antigua de un dispositivo para tableteado viene del año 1843, es originaria del Ingles Brockedon. Esta consiste de una matriz, punzon inferior y superior. Estos elementos se encuentran ahora con mayor o menor variación en todas las tableteadoras.

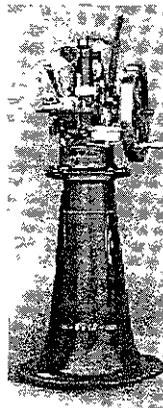
FIGURA 32. TABLETEADORA MANUAL DE BROKEDON 1843 (PATENTE BRITANICA N° 9977)



En una prensa Construida por Fritz Kiltan a fines del siglo antepasado. El rendimiento máximo era de 5.000 tabletas por jornada de trabajo.

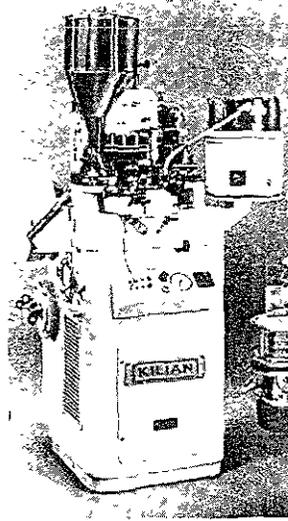
En la siguiente ilustración vemos una de las primeras tableteadoras rotativas. Este modelo llamado HEINZELMANN, tubo un rendimiento de hasta 100,000 tabletas en 10 horas.

FIGURA 33. TABLETEADORA HEINZELMANN



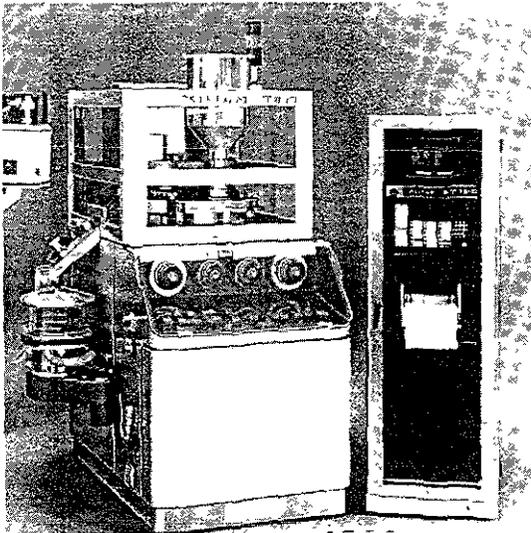
Dando un salto de 50 años, en la siguiente ilustración vemos una tableteadora del tipo H de KILIAN, cuyo rendimiento era 105.000 tabletas por hora

FIGURA 34. TABLETEADORA H-KILIAN



En la siguiente imagen se ilustra una tableteadora KILIAN T 300 que en el año de 1987 representaba a las tableteadoras de mayor rendimiento, con un rendimiento máximo de 900,000 tabletas por hora

FIGURA 35. TABLETEADORA KILIAN T-300



5.2 TIPOS DE TABLETEADORAS.

Las partes esenciales que constituyen a una tableteadora son los punzones y la matriz.

Los dispositivos se ajustan de tal modo que para realizar la fabricación de comprimidos o tabletas existen dos tipos de tableteadoras

- ROTATORIA
- MONOPUNZONICA (Alternativa o excéntrica)

5.2.1 TABLETEADORA MONOPUNZONICA

También llamada alternativa o excéntrica. Sus partes principales son las siguientes.

- La matriz, que es un bloque de acero cilíndrico perforado por uno o más agujeros cilíndricos verticales
- Los punzones, móviles, superior e inferior. Los movimientos verticales de ambos son regulables, el del punzón superior por medio de una excéntrica, que le da la denominación a la máquina.
- La platina de compresión, fija, alberga la matriz y representa la pista donde transcurren los eventos que tienen lugar en la compresión propiamente dicha
- La tolva-zapata, con una función doble, asentada sobre la platina esta le sirve de piso: es móvil y por su parte superior se carga el granulado con los polvos adicionales para comprimir. Al moverse en la platina pasa sobre la matriz y deposita en el hueco una cantidad de material. Al terminar el ciclo de compresión y volver a pasar, empuja en función de la zapata, el comprimido terminado, sacándolo de línea a un canal de caída

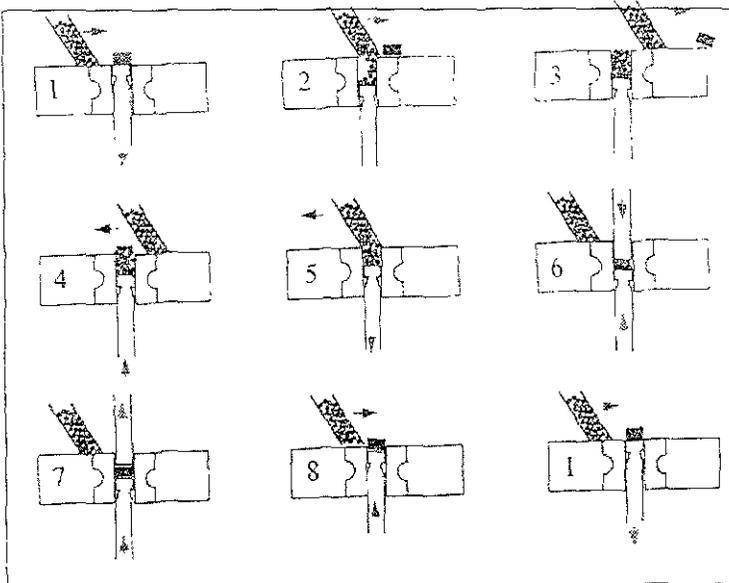
La tolva puede tener movimiento de vaivén o bien circular.

5.2.1.1 MECANISMO DE LA TABLETEADORA MONOPUNZONICA.

- I. El punzón inferior siempre permanece dentro del diametro interno de la matriz, formando una reservorio.

- II La cavidad de la matriz es llenada con el granulado proveniente de la tolva. La cual se desplaza sobre la zapata en un movimiento de vaivén. Pero su movimiento traspasa la cavidad de la matriz. de tal manera que en su regreso el punzón inferior se eleva y el material en exceso es liberado. (es decir, este es el mecanismo de ajuste de la masa).
- III La presión es aplicada a los gránulos en el interior de la matriz. igualmente por el punzón superior e inferior. cuando el punzón inferior asciende y el punzón superior desciende por la acción de una leva tipo cortada.
- IV Una vez formada la tableta, ambos punzones comienzan a ascender, de tal manera que el inferior se encarga de llevar a la tableta a la superficie de la zapata.
- V Por ultimo se vuelve a recorrer una distancia igual a la anterior liberando a la tableta de la zapata. repitiéndose el ciclo

FIGURA 36. ESQUEMA DEL FUNCIONAMIENTO DE LA TABLETEADORA MONOPUNZONICA



5.2.1.2 REGULACIONES FUNDAMENTALES DE LA TABLETEADORA MONOPUNZONICA

- **CALCE DE LA MATRIZ Y LOS PUNZONES** Se fija la matriz en la platina por medio de tornillos o pernos apropiados. lo mismo se hace con los punzones. Estos se ajustarán estando dentro de la matriz, y colocando un poco de almidón entre ambos, a fin de que no se perfilen los bordes al tocarse entre sí. El ajustado final se probará moviendo la maquinaria a mano suavemente, cuidando en especial el momento de entrada del punzón superior dentro de la matriz.
- **AJUSTE DE PESO** el movimiento hacia abajo del punzón inferior está limitado por una silla graduable, el ajuste de la misma, por en medio de un sinfín y contratornillo correspondiente, fijará el volumen de la cámara de compresión y con ello el peso. Este ajuste es sólo aproximado y se hará con el granulado genuino a comprimir.
- **AJUSTE DE PRESION-DUREZA.** Aflojando el tornillo-retén de la excéntrica se libera la excursión del punzón superior, se calibran por tanteo (la platina de la excéntrica tiene marcas de referencia, no exactas pero que sirven de guía), y se ajusta firmemente el tornillo retén. Se prueba a mano con la tolva ya cargada, y si no advierte obstrucción mecánica se pone en marcha el motor. Casi todas las excéntricas tienen transmisión por embrague, de modo que bajando la palanca del mismo, se prueba brevemente la máquina. Si todo está en orden se comienza la compresión. Los comprimidos que resultan de los primeros minutos de trabajo se desechan, esa producción va a el granulador oscilante reciclándose por mezclado con el resto del granulado. Esta etapa constituye el "asentado" de la máquina. Una vez producida la entrada en régimen –que se corrobora por la constancia de peso y dureza- se hace un ensayo "previo" de la producción, determinándose el peso promedio, dureza y tiempo de desintegración. Si se encuentra dentro de los límites establecidos, se continúa la elaboración hasta el fin.

Debe vigilarse a diario el nivel de las graseras; los punzones y matrices se limpian con alcohol y un trapo suave, no usar nunca esponja de aluminio o un abrasivo ni siquiera los de aerosil-silicón.

5.2.2 TABLETEADORA ROTATIVA

En una tableteadora excéntrica la tolva-zapata es móvil, en tanto que la matriz y la platina se encuentran fijas. En las rotativas en cambio, la tolva esta fija y la función de la zapata de eyección la cumple otra pieza. La matriz y los punzones están adosados a una platina circular y se desplazan con esta, que tiene un movimiento giratorio horizontal.

La platina tiene una serie de matrices a la que acompañan en su giro. sus correspondientes punzones (superior e inferior)

5.2.2.1 MECANISMO DE LA TABLETEADORA ROTATIVA

El mecanismo de la tableteadora rotativa es el siguiente.

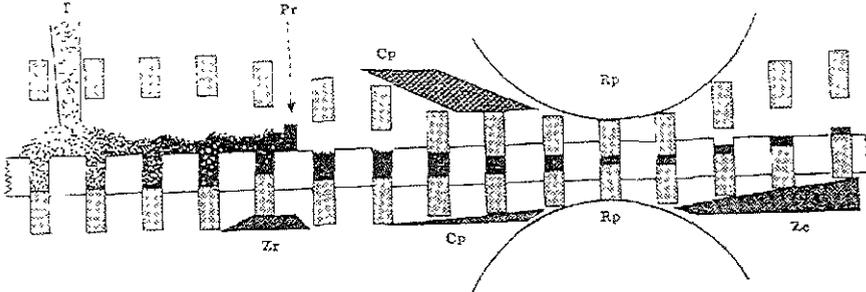
I La platina, en su marcha, pasa bajo la tolva fija y se carga de granulado. La cantidad de carga es superior al peso fijado, al continuar la platina su carrera los punzones inferiores se encuentran con la zapata (Zr en el esquema 37) que regula el volumen final, rechazando el excedente que es quitado por la pestaña (Pr).

II Se da un empaquetamiento suave, dos cuñas de acero (Cp) producen una ligera precompresión –desde arriba y desde abajo- generando la deformación elástica y el reacomodo de los gránulos.

III. Al terminar la zona de cuñas de precompresión, los punzones se encuentran con los rodillos de presión (Rp) que realizan propiamente la compresión, produciendo la deformación plástica y la formación de enlaces. El comprimido queda terminado.

IV Continuando su giro, la platina se encuentra con una pestaña de eyección que saca a el comprimido fuera de la pista, hacia un canal de caída

FIGURA 37. ESQUEMA DE FUNCIONAMIENTO DE LA TABLETEADORA ROTATIVA



I - horno de alimentación, Pr - Pestaña reguladora, Rp = Ruedas de presión, Zr = Zapata reguladora, Cp = cuñas de compresión, Ze - Zapata de eyección

5.3 PUNZONES Y MATRICES (UNIDAD BÁSICA DE COMPRESIÓN)

Debido a que el conjunto constituido por la matriz y los dos punzones es el responsable de dar forma y cualidades físicas a la tableta, se debe tener especial cuidado en su manejo y mantenimiento.

Por otro lado todas sus dimensiones deben estar dentro de las especificaciones marcadas por el IPT⁸¹ (Industrial Pharmaceutical Technology)

5.3.1 REQUISITOS DE PUNZONES.

Ambos punzones deben cubrir ciertos requisitos previos a su empleo, a fin de asegurar que se obtendrán comprimidos de calidad

Las dimensiones principales con las cuales deben cumplir son las siguientes

- A) Altura total del punzón.
- B) Altura del cuerpo.
- C) Altura del vástago del émbolo.

⁸¹ IPT (Industrial Pharmaceutical Technology) Organismo regulador de estándares en la industria Farmacéutica en Europa

- D) Grosor de la cabeza
- E) Angulo superior de la cabeza.
- F) Diámetro del cuello.
- G) Diámetro del cuerpo
- H) Diámetro del vástago
- I) Profundidad de la cavidad

Además de todas las dimensiones anteriores, también debe cumplir con otros aspectos:

- Cuando la forma de la tableta no es circular, es necesario que el punzón superior contenga en su cuerpo una cuña, que lo mantenga alineado con respecto a la posición de la matriz. Porque si el punzón superior gira, y se sale de su alineación golpearía la matriz, lo cual dañaría a ambos.
- La cuña debe cumplir con ciertas especificaciones como son, el largo, ancho, profundidad y ubicarse a 30° del eje mayor de la tableta
- Los filos de los punzones no deben presentar golpes o deformaciones.
- Es importante que las caras de los punzones tengan acabado espejo, para obtener tabletas de calidad. (sin rugosidades)
- El punzón inferior debe ser más grueso en su parte inferior y poseer un ángulo de aproximadamente 90° .
- Deben poseer acabado espejo en la parte responsable de dar forma a la tableta (TIP)
- Los punzones deben de ser fabricados con material resistente a la oxidación y a la presión que van a soportar. La dureza del material se logra con aleaciones a base de: manganeso, tungsteno y vanadio. Los carburos de estos metales son más duros y resistentes que los correspondientes de hierro.

5.3.2 REQUISITOS DE MATRICES.

Con lo que respecta a la matriz, ésta también debe cumplir con ciertas especificaciones como son:

- A. Altura total
- B. Diámetro total
- C. Diámetro de la ranura central.
- D. Eje mayor de la cavidad de la matriz

Por otro lado las matrices deben poseer acabado espejo en su cavidad interna. Al igual que los punzones éstas deben estar fabricadas de un material resistente a la oxidación y a la fuerza de compresión.

5.3.3 CUIDADOS QUE DEBEN TENERSE CON EL PUNZON INFERIOR.

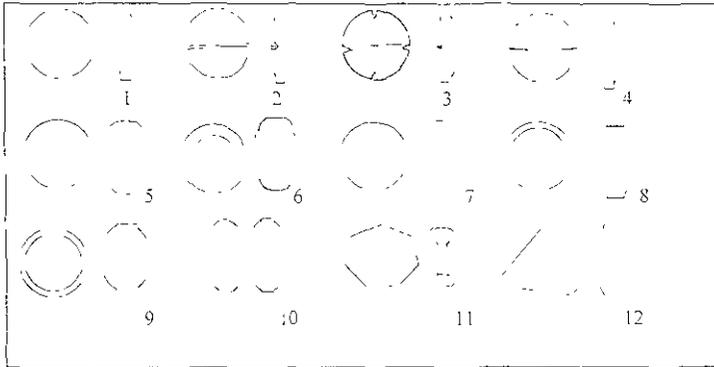
Los cuidados del punzón inferior, se deben tener en ambas tableteadoras y se pueden presentar dos casos:

- a) El punzón inferior en su trayectoria ascendente para lograr expulsar la tableta de la matriz, puede no llegar al nivel superior de esta, ocasionando una ruptura de las tabletas al llegar al rasador.
- b) Por el contrario, cuando el punzón inferior asciende por encima del nivel superior de la matriz, éste chocará con el rasador ocasionando el desgaste de este último y de los filos del punzón.
- c) Por lo tanto, para obtener tabletas de calidad y mantener en buen estado el rasador y los filos del punzón inferior, se debe ajustar la altura a la cual asciende éste, es decir que solamente ascienda al nivel de la matriz.

5.4 FORMATOS Y DISEÑOS DE LOS COMPRIMIDOS

El formato de los comprimidos es muy variado. Cada fabricante procura, en lo posible, identificar su producto con una forma distintiva. En la figura 38 se muestran las formas más comúnmente usadas para designar a los comprimidos geoméricamente hablando.

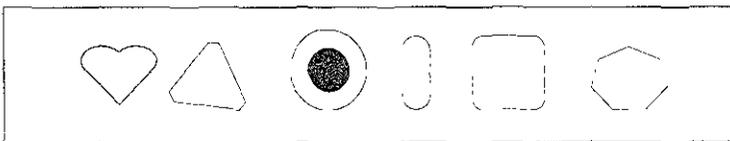
FIGURA 38. TIPOS DE COMPRIMIDOS



El más común es el no 1 Estándar convexo, es circular y de sección biconvexa, se ilustran en esta misma figura algunos otros elementos frecuentes, como ranurado, que puede ser sencillo como en el número 2 (Estándar convexo bisectado) o en cruz como en el caso del Número 3 (Estándar convexo cuadrisechado) que permite fraccionar al comprimido por la mitad o en cuartos correspondientemente. De vez en cuando en lugar de ranura o muesca hay una cresta recta embozada, no es tan eficaz para lograr el fraccionamiento. También es común que aparezcan letras, el nombre de la preparación, codificaciones, etc.

La nomenclatura de la forma se hace en base a la proyección polar y la ecuatorial. En la polar -figura 39- aparte de la circular se distinguen como corrientes la cardiode, triangular, anillo "salvavidas", cápsula, cuadrada, oval, rectangular, octagonal, entre otras

FIGURA 39. FORMAS DE LOS COMPRIMIDOS



En la proyección ecuatorial, los elementos fundamentales son

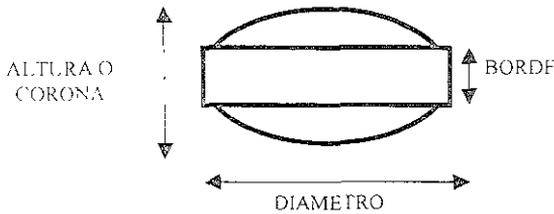
Diámetro

Corona (altura total)

Borde

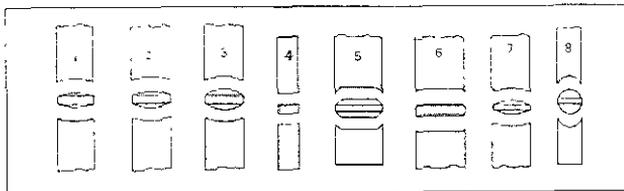
Como se muestra en la figura siguiente.

FIGURA 40. ELEMENTOS DE UN COMPRIMIDO EN UNA PROYECCIÓN ECUATORIAL



La nomenclatura de la proyección ecuatorial, así como el formato de los punzones que les dan origen y nombre se ilustran en la siguiente figura

FIGURA 41. NOMENCLATURA DE LA PROYECCIÓN ECUATORIAL DE LOS COMPRIMIDOS COMUNES



1 - Concavo, 2 - Concavo estándar, 3 - Cóncavo profundo, 4 - Cara plana, 5 - Tipo cápsula (capleta), 6 - Borde bicéfalo, 7 - Ovalado, 8 - esférico

5.5 TERMINOLOGÍA DEL PUNZON.

- Cabeza Es el fin del punzón que guía este a través de la pista de levas de la prensa
- Cuello: Es el área entre la cabeza y el tonel.
- Tonel Es el área entre el cuello y el tallo
- Tallo Es el área del punzón opuesta a la cabeza, comenzando por la punta y extendiéndose hasta el punto en donde el diámetro del tonel empieza

5.6 TERMINOLOGÍA DE LA MATRIZ.

Matriz O.D. Es el diámetro externo de la matriz

Altura de la matriz Es la altura total de la matriz

Barreno (diámetro interior de la matriz) es la cavidad en donde se hace la tableta

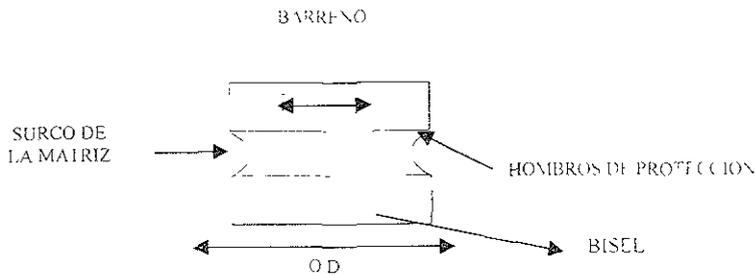
bisel Angulo de acceso a el barreno.

Surco de la matriz es el surco alrededor de la periferia de la matriz el cual permite fijar a la matriz en la prensa

Hombros de proteccion de la matriz: es el área que rodea a la matriz entre el surco y el

O.D. <<Lieberman, A. And Tach... 1981 Pag 451-455>>

Figura 42 DIAGRAMA DE LAS PARTES DE UNA MATRIZ



6. EVALUACIONES

6.1 EVALUACIONES A POLVOS (SÓLIDOS ANTES DE COMPRIMIR)

En la manufactura de cualquier producto farmacéutico se comienza necesariamente con la materia prima y la calidad de ésta determinará en última instancia el valor de cualquier producto determinado, en la industria farmacéutica. Existen especificaciones que permiten que el producto sea fabricado de tal manera que nunca se presente una falla.

Tradicionalmente, la caracterización de los materiales (materias primas), y los productos se ha centrado en los aspectos de pureza química y solo se ha dado una pequeña importancia a las propiedades físicas de los polvos. Sin embargo, cada farmacéutico conoce al menos algún problema que ha surgido debido a alguna variación en las propiedades físicas de las materias primas, y en los que una mejor caracterización pudo haber prevenido el problema.

Una clasificación de las técnicas para caracterización física es la siguiente.

- 1 - Propiedades a nivel molecular
- 2 - Propiedades a nivel partícula (particulares)
- 3 - Propiedades de "Bulto" (volumen)

<<Brittain, II 1991 Pág 963>>

Las Propiedades moleculares pueden ser definidas como las características del material que teóricamente pueden ser determinadas por un pequeño conjunto de moléculas individuales.

Algunos ejemplos de estas determinaciones son

- * espectroscopia de infrarrojo
- * resonancia magnética nuclear

Las propiedades a nivel partícula (particulares)

Son características del material que pueden teóricamente ser determinadas mediante el análisis de una o unas cuantas partículas.

Por ejemplo

- Estudio de la morfología y textura de las partículas
- Distribución de tamaño de partícula
- Difracción de Rayos X
- Análisis térmico

Las propiedades de Bulk (Volumen)

Son aquellas características que requieren una cantidad relativamente grande del material para llevar a cabo la determinación

Por ejemplo

- Área superficial.
- Porosidad.
- Reología (Flujo)
- Densidades.
- Índice de Carr e Índice de Hausner

6.1.1 PROPIEDADES A NIVEL PARTICULA

6.1.1.1 MORFOLOGÍA Y TEXTURA DE LAS PARTICULAS.

La morfología de los sólidos farmacéuticos es un parámetro importante ya que este puede influir significativamente en otras propiedades de los sólidos como son: características de flujo y aglutinamiento, especialmente cuando se trata de compresión directa <<NEWMAN W and BRITTAIN, G 1995 Pag 128-129>>

La forma de las partículas juega un papel importante también en la determinación del tamaño de partícula. Una simple definición del diámetro de tamaño de partícula se basa en una esfera la cual tiene un único diámetro. sin embargo la mayoría de las partículas no son totalmente esféricas, esto complica el análisis estadístico, la forma de la partícula ha derivado en diferentes geometrías y por ende en varios diámetros equivalentes

TABLA II DEFINICION DE DIAMETROS ESTADISTICOS

DIAMETRO MEDIO	Definicion ESTADISTICA	DESCRIPCION
ARITMETICO	$\frac{\sum nd}{\sum n}$	Diámetro medio ponderado por un número
MOMENTO DEL DIAMETRO	$\frac{\sum nd^2}{\sum nd}$	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

n - Cantidad de partículas. d = Diametro

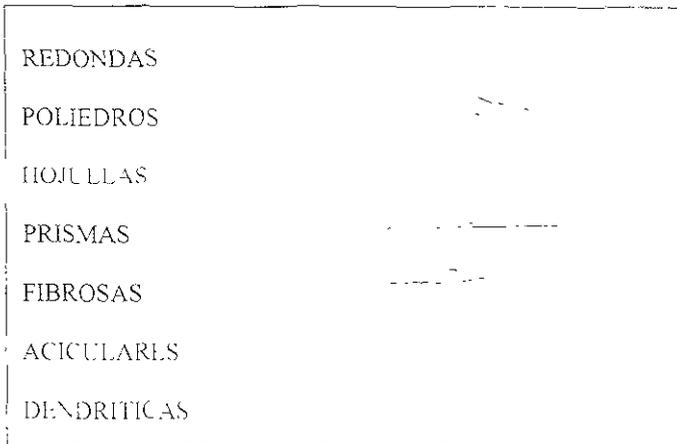
TABLA 12 EJEMPLO D: CALCULO DE DIAMETROS ESTADISTICOS

Tamaño del rango en micrómetros	promedio del tamaño del rango en micrometros (d)	Número de partículas en cada tamaño del rango (n)	(nd)	(nd ²)	(n ³)	(nd ⁴)
0.50-1.00	0.75	2	1.5	1.125	0.84375	0.6328125
1.00-1.50	1.25	10	12.5	15.625	19.53125	24.4140625
1.50-2.00	1.75	22	38.5	67.375	117.90625	206.335938
2.00-2.50	2.25	54	121.5	273.375	615.09375	1383.96094
2.50-3.00	2.75	17	46.75	128.5625	353.546875	972.253906
3.00-3.50	3.25	8	26	84.5	274.625	892.53125
3.50-4.00	3.75	5	18.75	70.3125	263.671875	988.769531
		118	265.5	640.875	1645.21875	4468.89844

TABLA 13 RESULTADOS DEL EJEMPLO ANTERIOR

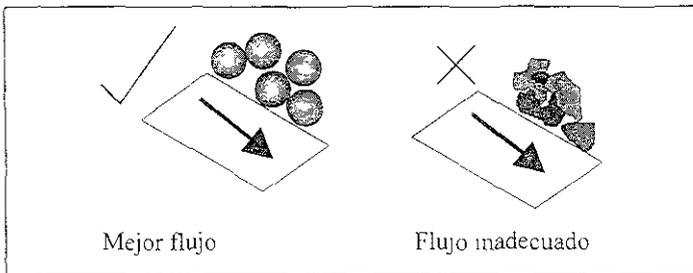
$\frac{\sum nd}{\sum n}$	2.25
$\frac{\sum nd^2}{\sum nd}$	2.41
$\frac{\sum nd^3}{\sum nd^2}$	2.57
$\frac{\sum nd^4}{\sum nd^3}$	2.72
$\left[\frac{\sum nd^2}{\sum n} \right]^{1/2}$	2.33
$\left[\frac{\sum nd^3}{\sum n} \right]^{1/3}$	2.41

FIGURA 44. VARIEDAD DE FORMAS QUE PODEMOS ENCONTRAR EN LAS PARTICULAS



Como mencionamos anteriormente la forma y la textura influyen en el flujo de materiales así por ejemplo partículas rugosas ejercen mayor fricción interparticular entre ellas mismas y el flujo no será muy bueno, en cambio partículas lisas tendrán un mejor flujo

FIGURA 45. INFLUENCIA DE LA FORMA EN EL FLUJO DE LAS PARTICULAS



De la misma manera, partículas con tendencia más esférica tendrá mejor flujo que las de forma angular, con esquinas o bordes angulares, puntiagudos, polihédricas etc. Esto lo podemos ejemplificar con un grupo de canicas que fluyen mucho mejor que un montículo de arena

Para observar la morfología y textura solemos recurrir a la microscopia (Óptica o Electrónica)

La Microscopia Óptica es limitado en el rango de ampliaciones o aumentos, teniendo un límite aproximado de 600x

En la Microscopia Electrónica se puede trabajar con una extraordinaria ampliación hasta los 90.000x y la imagen se observa en un grado de 3 dimensiones, los dos metodos son complementarios <<Newman W and Brittain G 1998 P2g 128>>

La figura 46 se muestra un ejemplo de fotografías de microscopio optico La figura 47 Muestran microfotografías de los materiales tal como se observan en el microscopio electrónico

FIGURA 46. Ejemplo de fotografías tomadas con microscopio optico

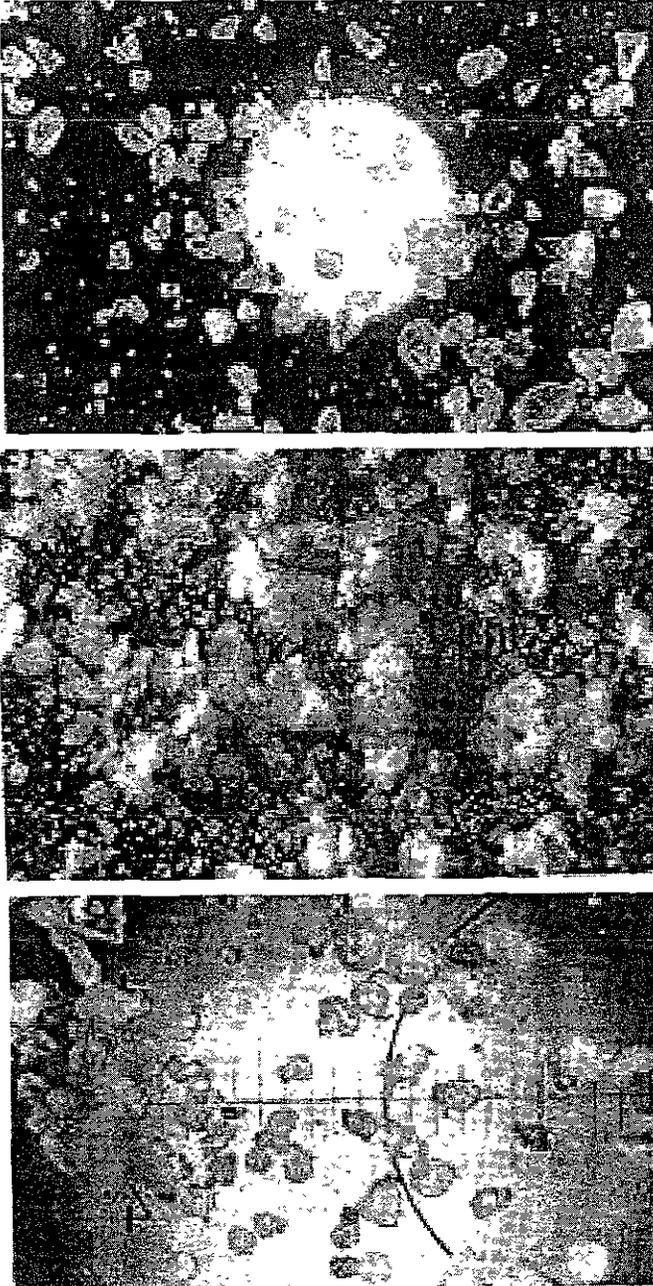
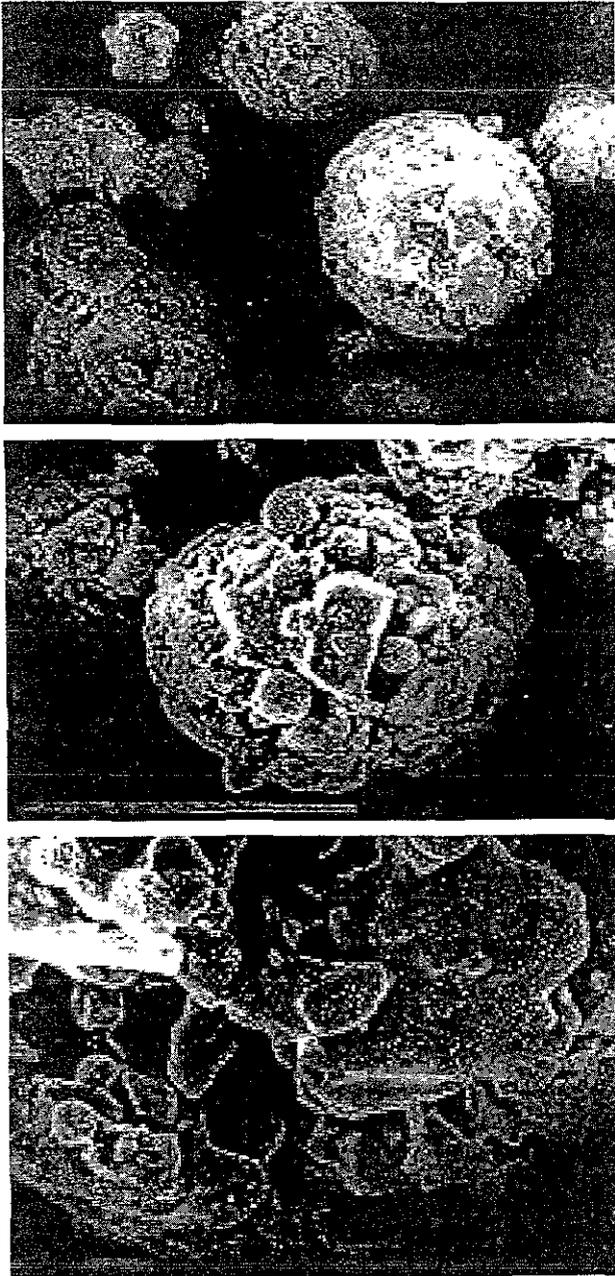


FIGURA 47 Ejemplo de fotografías tomadas con microscopio electrónico



6.1.1.2 DIFRACCIÓN DE RAYOS X

¿ EN QUE SE BASA LA ESPECTROSCOPIA 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

¿PARA QUE NOS ES UTIL ESTA TÉCNICA?

Estas medidas dan una información muy útil sobre la **composición de la estructura de la materia.**

¿ CÓMO DEFINIMOS A LOS RAYOS X ?

Los rayos X se definen como una radiación electromagnética de longitud de onda corta producida por la desaceleración de electrones de elevada energía o por transiciones electrónicas que implican electrones de los orbitales internos de los átomos.

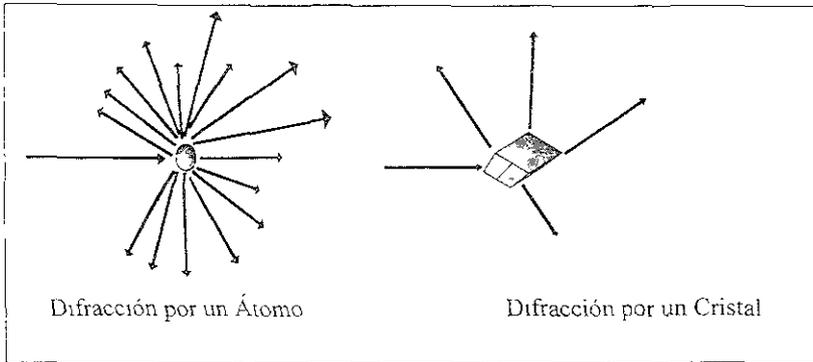
Los rayos X fueron descubiertos por Roentgen en 1885, fueron llamados así por su naturaleza desconocida. El intervalo de longitud de onda de los rayos X va desde aproximadamente 10^{-5} Å hasta alrededor de 100 Å, sin embargo, la espectroscopia de rayos X convencional abarca la región de aproximadamente 0.1Å a 25Å

Los rayos X son producidos cuando electrones de alta velocidad colisionan con un blanco metálico. La difracción para un material cristalino, se lleva acabo en los átomos que se encuentran regularmente espaciados y que actúan como centros de dispersión para rayos X; si los rayos X tienen una longitud de onda semejante a la distancia interatómica en los cristales, entonces se realiza la difracción. La difracción se debe esencialmente a la existencia de relaciones de fases entre 2 o mas rayos difractados << Suriyanarayanan, R (1995) Pág 188-192>>

¿QUÉ ES UN RAYO DIFRACTADO?

Es un rayo compuesto de un gran número de rayos dispersados reforzándose mutuamente uno a otro. La difracción es esencialmente un fenómeno de dispersión.

FIGURA 48 ESQUEMA DE UN RAYO DIFRACTADO



Desde su descubrimiento en 1912 por von Lave, 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 entre los átomos en los materiales cristalinos se han deducido directamente de los estudios de difracción. Además tales estudios han proporcionado un entendimiento de los metales, de los materiales poliméricos y de otros tipos de sólidos. La difracción de rayos X es ampliamente utilizada en la evaluación de estructuras de productos compuestos complejos tales como esteroides, vitaminas y antibióticos.

El método de difracción de rayos X en polvo cristalino, se basa en el hecho de que cada sustancia cristalina produce un patrón único. Así, se puede encontrar un ajuste exacto entre la figura de una muestra desconocida y una muestra auténtica, se puede asumir la entidad química.

El estado cristalino es caracterizado por un perfecto orden del arreglo molecular de las partículas, no así las partículas amorfas donde su estado es caracterizado por un desorden al

rearrreglo molecular. La difracción de rayos x es más empleada para la determinación del grado de cristalinidad de polvos que se utiliza en la industria farmacéutica

6.1.1.3 ANALISIS TERMICO

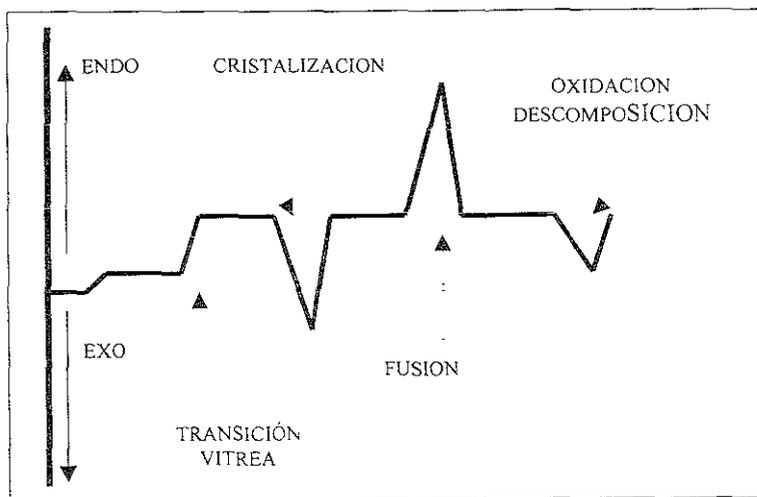
El análisis térmico incluye a todos los métodos en los cuales se mide una propiedad física como función de la temperatura, mientras la sustancia estudiada es calentada o enfriada con un programa de temperatura controlado.

Las propiedades que se pueden medir con el análisis térmicos son

- Propiedades mecánicas en el análisis dinámico mecánico (DMA)
- Calor específico, esfuerzo mecánico y deformación con el análisis Termomecánico (TMA)
- Pérdida de peso con el análisis termogravimétrico (TGA)
- Calor específico en calorimetría diferencial de barrido (CDB)

A través del análisis térmico es posible estudiar procesos exotérmicos (como la cristalización y la oxidación), y procesos endotérmicos (fusión, ebullición, sublimación, desolvatación y transiciones al estado sólido)

FIGURA 49. INFORMACION TIPICA QUE PUEDE SER OBTENIDA MEDIANTE CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE BARRIDO



6.1.2 PROPIEDADES A NIVEL BULTO

6.1.2.1 AREA SUPERFICIAL

En la industria farmacéutica el área superficial es importante en la caracterización de material durante el desarrollo y formulación. El área superficial de un material puede influir en factores como la actividad química, adsorción, disolución y biodisponibilidad.

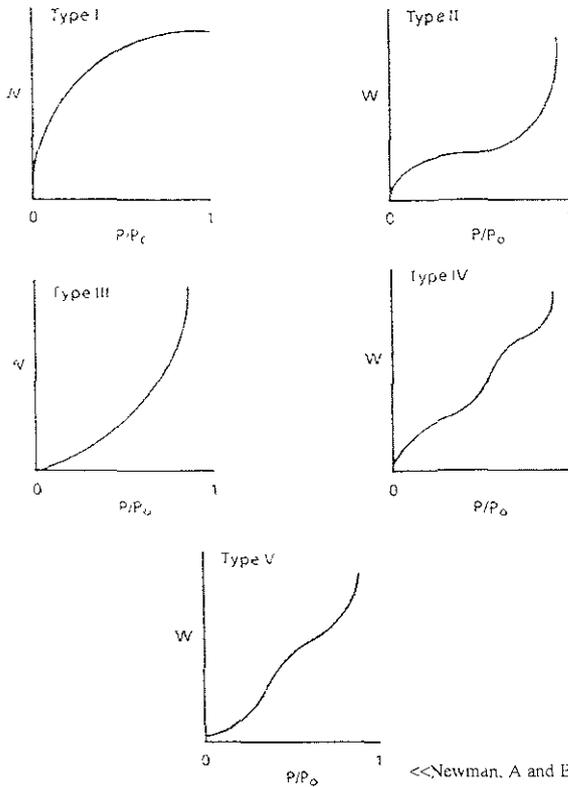
La adsorción de un gas inerte sobre materiales sólidos representa uno de los métodos más usados para la determinación de área superficial, sin embargo hay otros métodos disponibles.

El método de BET desarrollado por Brunauer, Emmett y Teller se fundamenta en la adsorción de la monocapa de un gas inerte para determinar área superficial a temperaturas reducidas.

Cualquier gas condensable puede ser empleado en el aparato de BET, sin embargo se prefieren gases como Nitrógeno y Kriptón. El nitrógeno es usado como gas de Adsorción para muestras que exhiben áreas superficiales de aproximadamente $20 \text{ m}^2/\text{g}$ o más grandes, mientras materiales con áreas superficiales más pequeñas debe ser medida usando Kriptón. A bajas presiones de vapor de Kriptón causa que grandes cantidades de gas sea adsorbida sobre el sólido resultando en valores más exactos.

La manera en la cual un material adsorbe un gas es traducida en una isoterma de adsorción. Todas las Isotermas de adsorción pueden ser descritas por 5 curvas representativas mostradas en la figura 50.

FIGURA 50 REPRESENTACIÓN DE LAS ISOTERMICAS TÍPICAS DE ABSORCION



La forma de la isoterma refleja las condiciones específicas de adsorción, tal como el tamaño de poro y calor de adsorción. El tipo más común de isoterma en el aparato de BET es el de la isoterma de tipo II mostrado en la figura 50

El punto de inflexión de esta isoterma modifica la formación de la monocapa. La ecuación de área superficial de BET está basada en la teoría cinética de Langmuir de la adsorción de un gas en monocapa sobre la superficie de un sólido.

La teoría de Langmuir de la colisión de una molécula de un gas con un sólido no elástico y las moléculas del gas permanecen en contacto con el sólido después de cambiar a fase de gas, resultando en la adsorción.

La siguiente ecuación describe como las moléculas del gas se pegan a el sólido y como las moléculas se evaporan dejando la partícula sólida

$$V = \frac{V_m b_i}{1 - b_i}$$

En Donde

V = Es el Volumen del gas Adsorbido a presiones P

V_m = Es el Volumen Adsorbido cuando la superficie entera es cubierta por monocapa

b = Constante

Esta ecuación puede se rescrita en forma lineal como

$$\frac{P}{V} = \frac{1}{V_m} + \frac{P}{V_m b_i}$$

Brunauer, Emmett, and Teller ampliaron la teoría de Langmuir a la multimolecular capa de adsorción, ellos plantearon la condensación de moléculas de gas sobre la capa adsorbida y la evaporación de la capa.

La relación lineal de esta relacion se llama ecuacion de BET

$$\frac{P}{V(P_0 - P)} = \frac{1}{V_m C} + \frac{C - 1}{V_m C} \frac{P}{P_0}$$

en Donde

V = Volumen de gas adsorbido a una presión P

P = Presión parcial de Adsorción.

V_m = volumen de gas adsorbido en monocapa

P_0 = Presión de saturación líquida del gas

C = constante e BET.

Al realizar una gráfica de $P/V (P_0 - P)$ contra P/P_0 se obtiene una linea recta que de acuerdo a la ecuación de BET la pendiente es:

$$\text{Pendiente} = \frac{C - 1}{V_m C}$$

El intercepto

$$\text{Intercepto} = \frac{1}{V_m C}$$

La monocapa de adsorción del gas (V_m) y la constante de BET (C) es calculada de la pendiente y el intercepto

$$V_m = \frac{1}{\text{pendiente} + \text{intercepto}}$$

$$C = \frac{\text{pendiente}}{\text{intercepto}} - 1$$

El área total superficial (S_t) de una muestra es calculada con la siguiente ecuación

$$S_t = \frac{V_m N_a A_s}{M}$$

En Donde

S_t = Área superficial total.

N_a = Número de Avogadro

A_s = Área seccional cruzada del adsorbente (Área de un mol de nitrógeno 16×10^{16})

M = Peso molecular del adsorbente

El área superficial específica de un sólido es obtenida de

$$S = \frac{S_t}{m}$$

S = área superficial específica

m = masa de la muestra de polvo

<<Newman, A and Brittain II 1995 Pag. 254-258>>

6.1.2.2 POROSIDAD.

La estructura de un poro en un sólido puede contribuir a la desintegración, disolución y adsorción de un material farmacéutico. La porosidad y la distribución del tamaño de poro han sido usadas extensamente en estudios de comprimidos, granulados y excipientes, el siguiente sistema de clasificación de tamaño de poro ha sido desarrollado en base al promedio del tamaño del poro.

DESIGNACIÓN	TAMAÑO DE PORO (Å ^o)
Macro poro	> 1000
Meso poro	15- 1000
Micro poro	< 15

~<Newmar A. and Britton H 1995 Pág. 26--265 - -

La porosidad de una muestra se basa una medida de espacios vacíos en un material y este puede ser calculado usando datos de un número de técnicas incluyendo densidad, adsorción de gases, desplazamiento de agua y porosimetría

POROSIMETRIA CON MERCURIO

La porosimetría con mercurio se basa en el hecho que el mercurio se comporta como un líquido que no moja muchas sustancias y no penetra el sólido amenos que una presión sea aplicada. Para medir la porosidad, la muestra es introducida a una cámara que después se llena con mercurio y se sujeta a incrementos de presiones , bajas presiones indican poros mas grandes mientras que altas presiones indican que los poros serian mucho mas pequeños

6.1.2.3 TAMAÑO DE PARTÍCULA.

El tamaño de partícula es una variable que influye en las propiedades de flujo de los polvos: las partículas grandes (250 μm) secas fluyen mejor que las partículas pequeñas porque tienen mayor masa y porque existe una menor fuerza superficial. Partículas pequeñas (menores a 149 μm) crean problemas de mezclado porque tienen una 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 $10\ \mu\text{m}$ de diámetro, las fuerzas polares débiles llamadas fuerzas de Van der Waals y electrostáticas también comienzan a afectar el flujo del polvo a través de la aglomeración de las partículas: sin embargo, en algunas instancias mejoran los resultados de flujo porque las partículas aglomeradas se comportan como una partícula única de tamaño grande.

Se ha observado que polvos que contienen altos porcentajes de partículas finas, 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 los polvos de partículas de $10\ \mu\text{m}$ o menores, cada tipo de polvo tiene un tamaño crítico en el cual las fuerzas cohesivas comienzan a afectar las propiedades de flujo de los polvos.

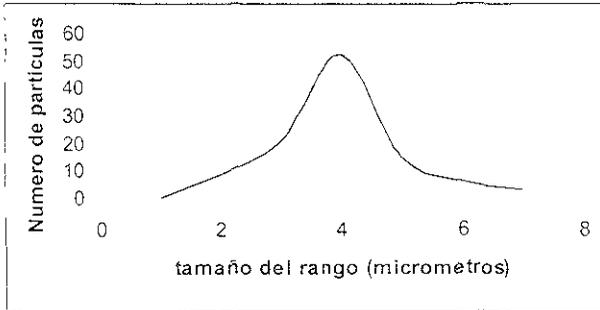
El tamaño de partícula de un polvo tiene efecto en las características de **empaquetamiento y en la densidad aparente** del polvo. Polvos con mayor cantidad de finos forman un empaquetamiento de mayor densidad, esto es debido a que las pequeñas partículas ocupan los espacios interparticulares que dejan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

En diferentes estudios se demostró que el **tamaño de partícula, influye en la dureza** de las tabletas, en las cuales se observa una relación lineal entre la fuerza de compresión y la resistencia a la compactación debido al tamaño de partícula. También se ha observado que a tamaños de partícula pequeños existe menor variación de peso en las tabletas. Por todo lo anterior es muy importante seleccionar un método adecuado para determinar el tamaño de partícula.

6.1.2.3.1 DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTICULA.

Cuando el número o el peso de las partículas se grafica contra el rango del tamaño o el promedio del tamaño de partícula da como resultado una curva de distribución de frecuencia.

FIGURA 51 GRAFICO DE DISTRIBUCIÓN NORMAL



Un ejemplo es el que se muestra en el gráfico 51 basado en los datos de la tabla 12. En dicho gráfico tenemos un ejemplo de distribución normal⁽⁹⁾ del tamaño de partícula.

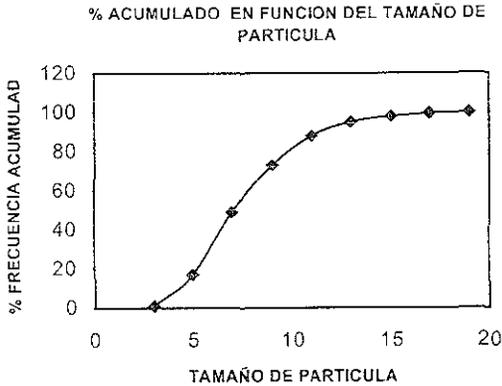
Un método alternativo para la representación de estos datos son los gráficos de porcentaje acumulado contra tamaño de partícula, esta gráfica es representada en la figura 52, gráfico que proviene de la tabla 14.

⁽⁹⁾ Una Distribución normal, es simétrica alrededor de un promedio el cual también es la moda

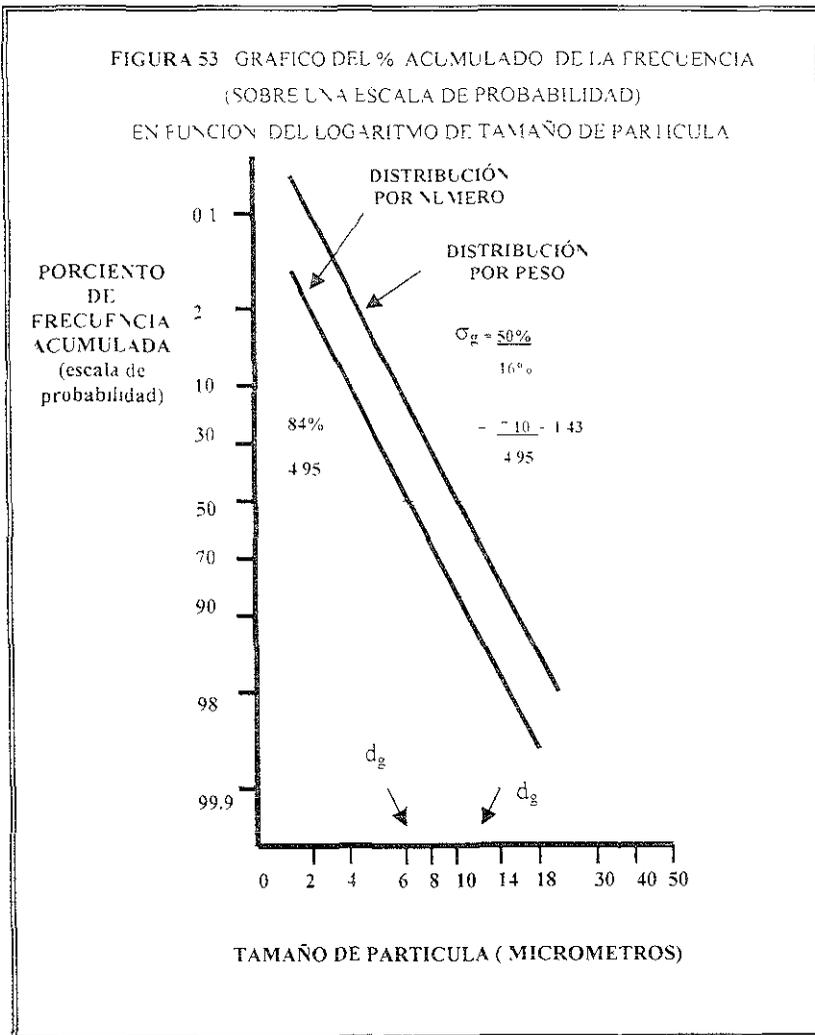
TABLA 14 CONVERSION DE DISTRIBUCIÓN POR NUMERO A DISTRIBUCIÓN POR PESO

Tamaño del rango en micrometros	Promedio del tamaño del rango en micrometros (d)	Número de partículas en cada tamaño del rango (n)	%	Frecuencia de por ciento acumulado (número)	nd	Nd ²	nd ³	Porciento nd ³ (peso)	Frecuencia de Porciento acumulado (peso)
2 a 4	3	2	1	1	6	18	54	0.03	0.03
4 a 6	5	32	16	17	160	800	4000	2.31	2.34
6 a 8	7	64	32	49	448	3136	21652	12.65	14.99
8 a 10	9	48	24	73	432	3888	34992	20.16	35.15
10 a 12	11	30	15	88	330	3630	39930	23.01	58.16
12 a 14	13	14	7	95	182	2366	30748	17.72	75.88
14 a 16	15	6	3	98	90	1350	20250	11.67	87.55
16 a 18	17	3	1.5	99.5	51	867	14739	8.49	96.04
18 a 20	19	1	0.5	100	19	361	6859	3.95	99.99
		200							

FIGURA 52 GRAFICO DE PORCENTAJE ACUMULADO EN FUNCION DEL TAMAÑO DE PARTICULA



Quando el logaritmo de tamaño de partícula se grafica contra el % acumulado de la frecuencia sobre una escala de probabilidad se observa una relación lineal como en la figura 53. En donde al 50% del porcentaje acumulado se traza una línea que una vez tocando el grafico trazado se proyecta hasta el eje de las "x" y en este punto se encuentra el diámetro promedio geométrico.



σ_g es la desviación geométrica estándar y se obtiene dividiendo el tamaño de partícula del 50% acumulado entre el tamaño de partícula del 84%

DISTRIBUCIONES POR NUMERO Y DISTRIBUCIONES POR PESO

La tabla 14 muestra una distribución por número, implica que los datos fueron colectados por una técnica como microscopia

Frecuentemente estamos interesados en obtener los datos en base a distribución por peso por lo que nos valemos de algunos artificios para convertir una distribución por número a una distribución por peso y viceversa

A través de las ecuaciones de Hatch-Choate es posible realizar estas conversiones.

TABLA 15. ECUACIONES DE HATCH-CHOATE

DIAMETRO	DISTRIBUCIÓN POR NUMERO	DISTRIBUCIÓN POR PESO
Longitud-numero promedio	$\text{Log } d_{ln} = \log d_g + 1.151 \log^2 \sigma_g$	$\text{Log } d_{lp} = \log d'_g + 5.757 \log^2 \sigma_g$
Superficie- numero promedio	$\text{Log } d_{sn} = \log d_g + 2.303 \log^2 \sigma_g$	$\text{Log } d_{sp} = \log d'_g + 4.606 \log^2 \sigma_g$
Volumen- numero promedio	$\text{Log } d_{vn} = \log d_g + 3.454 \log^2 \sigma_g$	$\text{Log } d_{vp} = \log d'_g + 3.454 \log^2 \sigma_g$
Volumen- superficie promedio	$\text{Log } d_{vs} = \log d_g + 5.757 \log^2 \sigma_g$	$\text{Log } d_{vs} = \log d'_g + 1.151 \log^2 \sigma_g$
Peso- momento promedio	$\text{Log } d_{vm} = \log d_g + 8.059 \log^2 \sigma_g$	$\text{Log } d_w = \log d'_g - 1.151 \log^2 \sigma_g$

EJEMPLO DEL USO DE LAS ECUACIONES DE HATCH-CHOATE

En una distribución por número se encontró que el d^g (diámetro geométrico) es de 7.1 micrómetros y la desviación geométrica estándar $\sigma_g = 1.43$ o $\log \sigma_g = 0.1553$ del grafico 53

Calcular d_{ln} y d'_g (diámetro aritmético y diámetro promedio geométrico por peso)

De la ecuación De Hatch-choate.

$$\begin{aligned} \text{Log } d_{ln} &= \log d_g + 1.151 \log^2 \sigma_g \\ \text{Log } d_{ln} &= 0.8513 + 1.151 (0.1553)^2 \\ d_{ln} &= 7.57 \text{ micrómetros.} \end{aligned}$$

Para obtener d'_g susstituímos en la ecuación:

$$\begin{aligned} \text{Log } d_{ln} &= \log d'_g + 5.757 \log^2 \sigma_g \\ d'_g &= 10.4 \text{ micrómetros.} \end{aligned}$$

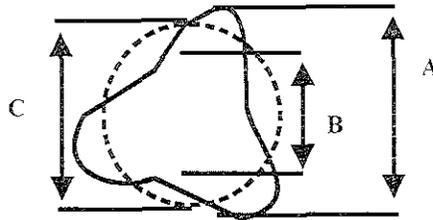
6.1.2.3.2 METODOS PARA DETERMINAR EL TAMAÑO DE PARTICULA

A) MICROSCOPIA

A las técnicas de microscopía 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 esta 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. Algunos de los diámetros característicos basados en las diferentes dimensiones de las partículas son:

FIGURA 54. DIAMETROS DE FERRET, MARTIN Y DEL AREA PROYECTADA



- Feret: Distancia entre dos tangentes situada en lados opuestos de las partículas paralela a una dirección fija.
- Martín. 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 la superficie donde la partícula descansa.

<<Martín A. 1993 pp 431-432>>

Las desventajas que este método presenta son.

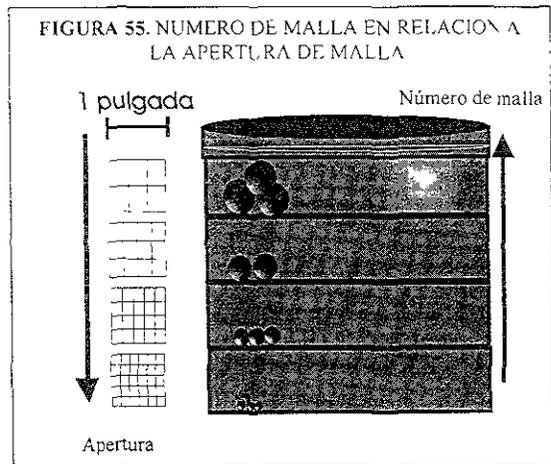
- Es bastante tedioso
- Las técnicas necesarias para preparar los porta objetos requieren habilidad.
- Con estos métodos solo se observaran dos de las tres dimensiones que tiene una partícula; longitud y anchura.

- La resolución máxima que establecen los límites inferiores de las partículas que pueden medirse con luz visible, la luz blanca puede resolver partículas de 0.2 a 100 μm este límite se puede reducir hasta más o menos 0.1 μm con el empleo de luz ultravioleta.
- Las ventajas del método de microscopía son:
Proporciona información sobre la forma y el espesor, lo cual no se consigue con otro método y además permite hacer un registro permanente mediante microfotografías

B) TAMIZADO (ANÁLISIS DE MALLAS-DISTRIBUCION POR PESO)

El análisis de Mallas es una distribución por tamaño y masa, se realiza a través de mallas o tamices con un diámetro determinado, el intervalo de la determinación de partículas va de 1cm (10 000 μm) hasta 44 μm (Tamiz No 325). Para determinar el tamaño generalmente se asigna la medida geométrica o aritmética de la apertura de los tamices

Y podemos decir que a mayor número de malla la apertura de los tamices será mucho más pequeña, ejemplificado en la figura 55



¿QUÉ SIGNIFICA EL NUMERO DE MALLA?

Es el número de orificios que hay en una pulgada de la malla; la apertura de malla depende del número de malla y el calibre de el alambre con el que esta hecho la malla (Se pueden tener dos mallas del número 10 con apertura de malla diferente debido a el calibre del alambre).

Por este método se obtienen diámetros basados en el peso.

Es una técnica tradicional que tiene la ventaja de ser barata.

Las principales desventajas son que el análisis de los polvos secos por debajo de la malla 400 (38 μm) es muy difícil. Materiales cohesivos y aglomerados son difíciles de analizar. Materiales como el dióxido de Titanio TiO_2 de 0.3 μm son imposibles de medir y resolver en una malla. El método no tiene suficiente resolución. Mientras el análisis se prolonga, la respuesta disminuye conforme las partículas se orientan para caer a través de las mallas. Esto significa que los tiempos y condiciones de análisis deben estandarizarse rigurosamente.

¿QUÉ ES EL CORTE DE MALLA?

Es la semisuma de la apertura de malla anterior más la actual de acuerdo a la ecuación

$$\text{Corte de malla} = \frac{\text{Apertura de malla anterior} + \text{apertura de malla Actual}}{2}$$

¿QUÉ SIGNIFICA FÍSICAMENTE?

Que la partícula es más pequeña que el diámetro del tamiz anterior pero más grande que el diámetro del tamiz actual. Es el diámetro promedio supuesto de las partículas que se encuentran depositadas sobre la malla inferior del corte.

C) DIFRACCIÓN DE RAYO LASER

Este método fue desarrollado en los años 70's; los primeros sistemas fueron Malvern Mastersizer (Malvern Instruments, Malvern, U. K) y los Microtrac full range Analyzer (Leedi & Northrup, North Wales, Pa).

Esta técnica se basa en la intensidad de la difracción angular que sufre el haz de luz láser al paso de las partículas. El **ángulo de difracción disminuye cuando se aumenta el tamaño de la partícula**. Y la distribución del haz difractado puede ser relacionado con la distribución del tamaño de partícula, esta técnica se emplea en tamaños de partícula de

1 $2\mu\text{m}$ y menores de $1800\mu\text{m}$ Las muestras de polvo pueden ser introducidas en forma seca o de suspensión (que es la manera en que comúnmente se emplean), es importante considerar las características del medio en que las partículas son suspendidas, debido a que la solubilidad de las muestras debe ser baja en el medio que se utiliza para suspenderlas. También puede añadirse algún surfactante que facilite la dispersión y prevenir la agregación

Las ventajas que ofrece este método es que no requiere grandes tamaños de muestra, es un método rápido y preciso

TABLA 16. METODOS PARA DETERMINAR TAMAÑO DE PARTICULA

MÉTODO	TAMAÑO DE PARTICULA (MICRÓMETROS)	TAMAÑO DETERMINADO
Tamizado		Ancho
• Seco	< 0	
• Húmedo	2-74	
Microscopia		Diámetro de Martin, Feret u otro diámetro equivalente
• Óptica	0.5-500	
• Electrónica	0.002-15	
Zona de sensibilidad electrónica	0.05-500	Diámetro volumen peso.
Extinción de luz.	1-500	Diámetro circular equivalente
Difracción láser	0.1-600	Diámetro volumen peso promedio.
Clasificación centrífuga	0.5-50	Diámetro esférico equivalente
Sedimentación centrífuga.	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

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.

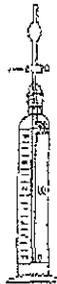
El impactador de cascada, envía con gran fuerza aire cargado con partículas a velocidad muy grande y uniforme a través de una serie de chorros, cada uno más pequeño que el precedente, contra unos porta objetos de vidrio y el impactador tiene lugar en una serie de etapas. Las velocidades de chorro de 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 porta objetos de arriba y las más pequeñas en los de más abajo, con posterioridad se debe determinar el tamaño exacto de las partículas impactadas en cada porta objeto.

C) SEDIMENTACIÓN

Este ha sido un método tradicional en la industria de pintura y cerámica, el rango de aplicación es de 2 a 50 μm .

El equipo utilizado puede ser tan sencillo como la pipeta de "ANDREASEN" o un diseño más complicado que involucra el uso de centrifugas o rayos x.

FIGURA 56. PIPETA DE ANDREASEN



El método no es bueno para materiales que no sedimentan o para materiales muy densos que sedimentan rápidamente

El tamaño de partícula puede ser obtenido por la sedimentación de acuerdo a la ley de Stokes

$$V = \frac{h}{t} = \frac{d^2}{18\eta_0} \text{st} (\rho_s - \rho_0)$$

EN DONDE

V= Velocidad de sedimentación

h= Altura del sedimento al tiempo t

d_{st}– Diametro promedio de la partícula

ρ_s= Densidad de las partículas

ρ₀= Densidad del medio de dispersión

η₀= Viscosidad del medio

LAS PRINCIPALES DESVENTAJAS DE LA TECNICA SON

- El tiempo que dura el análisis (aproximadamente entre 25 minutos y una hora)
- Gradientes de viscosidad provocados por cambios en temperatura.
- Incapacidad para manejar mezclas de diferente densidad, rango limitado (por debajo de los 2 μm, predomina el movimiento Browniano y el sistema es impreciso, por arriba de 50 μm la sedimentación es turbulenta y la ecuación de Stokes no es aplicable)

6.1.2.4 REOLOGÍA

¿Qué es la Reología?

La reología se encarga de estudiar las propiedades del flujo de los gases, líquidos y sólidos cuando se someten a la acción de una fuerza << Helman, J 1981. Tomo 2 Pag 495>>

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

La fluidez de los polvos se define 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 un polvo esta comprometida con las siguientes variables

- 1 La porosidad inter partícula, es un indicativo de la amplitud de espacio inter partícula existente en un cúmulo de polvo. Dicho espacio puede ser originado por la dificultad del polvo para deslizarse. Sin embargo al igual que el valor absoluto de la porosidad (el cual depende por completo de la densidad aparente de el polvo), es importante la cualidad de un veloz reacomodamiento de las partículas, que facilite la formación de una tableta densa.
2. Estructura atómica, determina tanto la configuración de la celda cristalina, como la naturaleza de las uniones intermoleculares entre las partículas
- 3 Forma. Las partículas con formas asimétricas e irregularidades en su superficie, presentan una mayor resistencia al deslizamiento
- 4 Tamaño de partícula y repartición granulométrica. Un reducido tamaño de partícula se traduce en un incremento del área superficial disponible para formar interacciones electrostáticas, que conducen a la aglomeración entre las partículas, impidiendo su flujo libre .
- 5 Humedad. El contenido de humedad, tiene un efecto bifásico sobre el flujo de los polvos, en general un moderado porcentaje (a partir de 0.5%) minimiza las atracciones electrostáticas; porcentajes mayores a 4% conducen al apelmazamiento de los polvos por la formación de micro puentes líquidos y tensiones superficiales entre las partículas.
- 6 Electricidad estática. Se da casi en todos los sistemas particulados, ya sea como resultado de la fricción interparticular, o a través de la generación de potenciales de contacto por transferencia de electrones, se traduce en la adhesión entre partículas y en la generación de aglomerados. A medida que disminuye la rugosidad de las

partículas las fuerzas electrostáticas cobran mayor importancia, pues existen mayores superficies de contacto disponibles para las atracciones intermoleculares. El efecto de las fuerzas electrostáticas es ínfima comparado con el peso específico de los materiales granulados pero muy considerable en los casos de las formulaciones de compresión directa, sobre todo cuando estas contienen materiales no conductivos, los cuales tienden a la acumulación de cargas.

Las fuerzas fundamentales que pueden afectar el flujo de los polvos son:

COHESIÓN: es la atracción mutua y es la resistencia a la separación de partículas de un mismo material en contacto.

FRICCION es la resistencia ejercida por una partícula contra el movimiento de otra partícula, en los puntos de contacto las fuerzas friccionales actúan en una tangente al punto de contacto superficial. La fuerza friccional se incrementa conforme el área de contacto real (microscópica) y el estrés promedio requerido para cortar las uniones formadas entre la irregularidades (asperezas) de las partículas en contacto aumentan.

6.1.2.4.1 VELOCIDAD DE FLUJO

Las propiedades de flujo de los materiales son críticas para una eficiente operación de tableteo. Un buen flujo de los polvos o granulación a comprimir es necesario para asegurar un mezclado eficiente y aceptable uniformidad de peso en las tabletas.

- VELOCIDAD DE FLUJO SIN VIBRACIÓN

Las propiedades de flujo de los polvos se determinan midiendo el tiempo (en segundos) necesario para que cierta cantidad de polvo pase a través de un embudo en condiciones estandarizadas.

- VELOCIDAD DE FLUJO CON VIBRACIÓN:

En esta prueba se emplea un aparato "Erweka" para medir la velocidad de flujo. se deposita cuidadosamente una cantidad de polvo suficiente para llenar el embudo del propio aparato, se pone en marcha el equipo al mismo tiempo que el cronometro. el cual se detiene cuando ya no se observe la salida del material a través del embudo posteriormente se pesa el material que paso a través del embudo y se calcula la velocidad de flujo en g/s

6.1.2.4.2 ANGULO DE REPOSO

EL ANGULO DE REPOSO: Es definido como el ángulo entre el plano horizontal y la pendiente de una pila de polvos bajo el campo gravitacional

El ángulo de reposos o ángulo de deslizamiento es una medicion relativa de la friccion entre las partículas del polvo, pero también para muchas particulas de la cohesividad

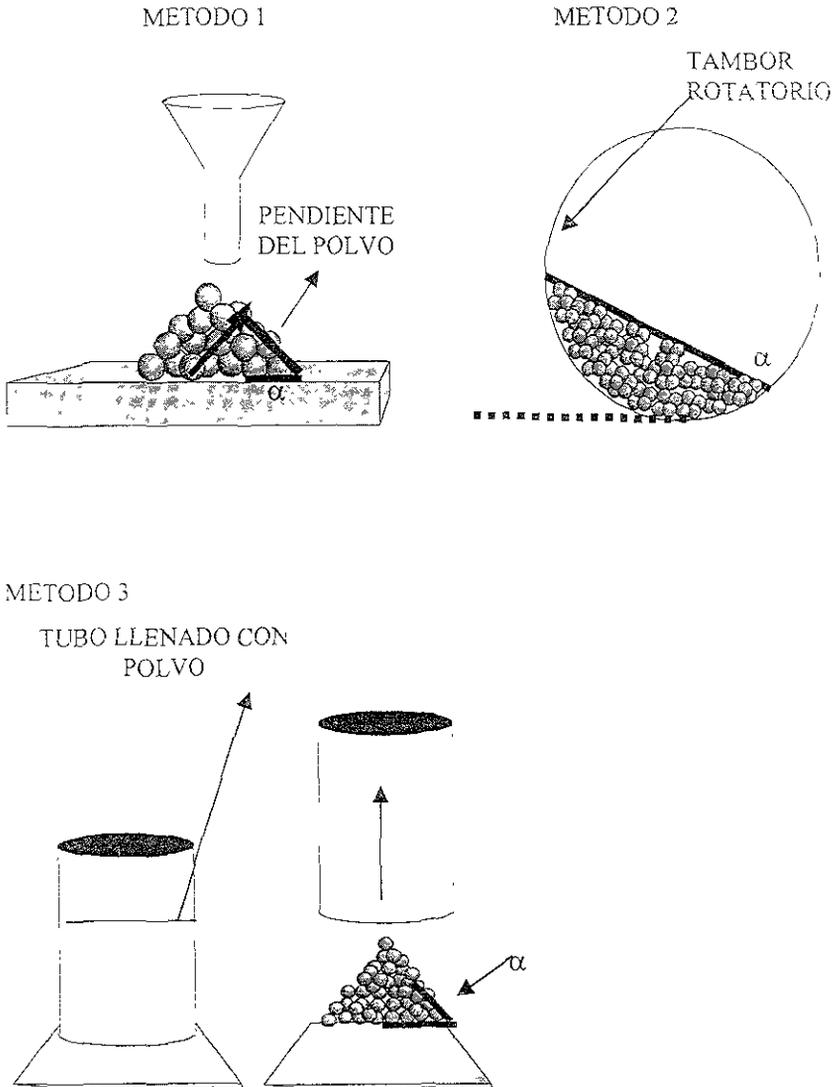
El valor exacto del ángulo medido depende del método usado

El ángulo de reposo puede ser medido en varias formas.

METODOS PARA MEDIR ANGULO DE REPOSO	}	DINAMICO ESTATICO
--	---	--------------------------

En la siguiente figura se muestran ejemplos de diversos métodos empleados para medir ángulo de reposo.

FIGURA 57 METODOS PARA MEDIR ANGULO DE REPOSO



El método 1 y 2 son mediciones dinámicas del ángulo de reposo. En el método 1 el material fluye desde un embudo que se coloca sobre una superficie lisa y plana.

En el método 2 el polvo es movido en el tambor rotatorio en el cual el ángulo de reposo se mide como se ilustra en la figura 57

El valor del ángulo de reposo determinado a partir de métodos donde el polvo "fluye" (cae copiosamente) para formar una pila, es frecuentemente distorsionado por el impacto de las partículas que caen

El método 3 es una medición estática del ángulo porque el contenedor del polvo es removido para que el polvo pueda fluir por efecto de la gravedad

En esta prueba se coloca una cantidad conocida del material dentro de un cilindro hueco cerrado en su parte inferior con 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 se mide con ayuda del transportador en al menos 3 puntos diferentes y la prueba se realiza por triplicado

Hay varios factores que modifican el ángulo de reposo, como el tamaño de partícula, la forma, el contenido de humedad, la superficie (rugosa o lisa) de la partícula, pero a pesar de ello se pueden hacer varias generalizaciones con respecto a este parámetro

$\alpha > 60^\circ$ son polvos cohesivos

$\alpha < 25^\circ$ partículas no cohesivas

- Valores altos de α usualmente significan flujo pobre del material y las partículas son usualmente menores de 75-100 μm .
- Valores bajos de α usualmente significan buenas propiedades del flujo y las partículas son usualmente mayores de 250 μm

Otros autores indican que para la mayoría de los polvos farmacéuticos, el ángulo de reposo varía entre 25° y 45°, los valores menores de α indican mejores características.

<<Amador, E 1995 Pág 118-120>>

6.1.2.4.3 ANGULO DE ESPÁTULA

Es el ángulo situado en la base del cono de polvo retenido sobre una espátula después de que ésta fue sumergida horizontalmente en un lecho de este polvo y después fue retirada verticalmente

A menores ángulos de espátula mayor es el flujo <<Díaz, J 1997 Pág 79>>

6.1.2.5 DENSIDAD

LA DENSIDAD: Es definida como la relación de masa entre el volumen de una sustancia. es expresada en $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ o g/ml .

$$\rho = m / v \quad [\text{g}/\text{cm}^3]$$

Esta es una propiedad de la material que no depende de la cantidad de la masa en estudio, es decir si se estudian 100 g o 50 g de una sustancia, la densidad será la misma

La densidad de un polvo o un granulado puede afectar el proceso farmacéutico incluyendo a el flujo, mezclado y tableteado.

Un número de diferentes definiciones son reportadas en la literatura, los tipos de densidades más comúnmente reportadas son los siguientes:

DENSIDAD APARENTE (ρ_a): Es la masa de un material dividida por el volumen que ocupa el mismo incluyendo los poros y espacios ocupados por el aire.

FIGURA 58 DENSIDAD APARENTE

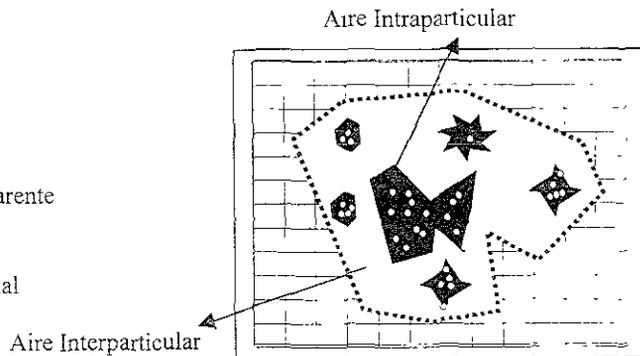
$$\rho_a = m / V_o$$

EN DONDE.

ρ_a = Densidad Aparente

m = masa

V_o = volumen inicial



La densidad aparente, de bulto o de volumen como también se le conoce depende de numerosos factores, los cuales son forma, tamaño, cohesión de las partículas.

Así las partículas más grandes, permiten la formación de espacios, ocupados por aire con lo cual resulta densidades aparentes bajas que con partículas pequeñas los cuales dejan menos espacios al estar juntas

DENSIDAD CONSOLIDADA (ρ_c) Es la masa del material dividida entre el volumen que ocupa dicha masa (Volumen final) excluyendo los espacios ocupados por el aire Interparticular, pero aún considera el aire Intraparticular

Si a la misma masa a la que se le determinó la ρ_a se le somete a cierto número de asentamientos (para desplazar el aire), hasta conseguir que el volumen no se modifique más, entonces la masa será la misma pero el volumen se habrá visto reducido.

$$\rho_c = m / V_f$$

EN DONDE

ρ_c = densidad consolidada.

M = masa

V_f = Volumen final.

FIGURA 59 DENSIDAD CONSOLIDADA

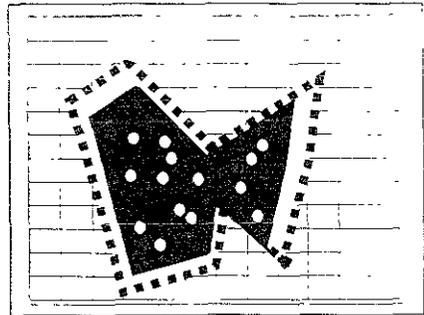
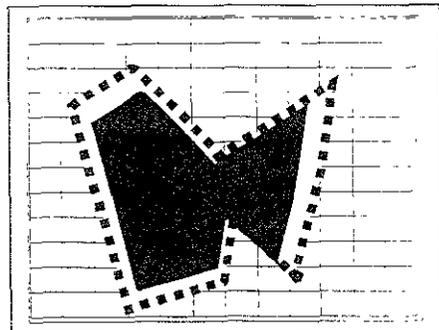


FIGURA 60 DENSIDAD VERDADERA

DENSIDAD VERDADERA:
La masa de una partícula dividida entre el volumen de la partícula excluyendo los poros abiertos y estrechos



6.1.2.4 INDICE DE COMPRESIBILIDAD O INDICE DE CARR.

$$I C = \frac{\rho_c - \rho_a}{\rho_c} \times 100$$

EN DONDE

ρ_c = Densidad compactada

ρ_a = Densidad Aparente.

I.C = Índice de compresibilidad

Este índice es usado para evaluar el flujo y su interpretación en la siguiente

TABLA 17. PARAMETROS DEL INDICE DE CARR

I Carr (%)	Flujo
5-15	Excelente
12-16	Bueno
18-21	Regular a Pasable
23-35	Pobre
33-38	Muy pobre
>40	Sumamente pobre

INDICE DE HAUSNER

$$I H = \frac{\rho_{\text{máx.}}}{\rho_{\text{mín.}}} \quad \text{o bien} \quad I H = \frac{\rho_c}{\rho_{ap}}$$

Este índice de igual manera se emplea para evaluar el flujo y su interpretación es la siguiente

Un índice mayor 1.25 resulta de un polvo con pobre fluidez, conforme el valor se acerca a 1 la fluidez se torna regular. Así

TABLA 18. PARAMETROS PARA EL INDICE DE HAUSNER

LH > 1.25	Pobre fluidez.
1.25	Regular
1.18-1.19	Bueno
1.14	Muy Bueno
1.1- 1.09	Excelente

6.1.2.7 HUMEDAD

LA HUMEDAD: Es la cantidad de Agua o solvente contenida en la masa de polvos

Los métodos más comunes para la determinación del contenido de Agua son.

- a) Método de Karl Fisher.
- b) Termobalanza
- c) Pérdida por secado
- d) Termogravimetría
- e) Calorimetría (análisis Térmico).

6.2 EVALUACIONES A COMPRIMIDOS

La calidad es un factor muy importante para que un producto pueda continuar en el mercado, y los comprimidos farmacéuticos no son la excepción

CALIDAD: Es hacer bien las cosas a la primera, Calidad es asegurar que el producto cumple con ciertas especificaciones y satisface las necesidades del cliente, que el producto cumple con el objetivo para el cual fue diseñado, esta determinara y define la aceptabilidad del producto, por lo que es necesario tener un seguimiento de la calidad

desde la materia prima, que será procesada durante la etapa en la que se está desarrollando el producto y sobre el producto terminado como tal

Por lo que se hace necesario realizar ciertas evaluaciones a los comprimidos, para evitar los rechazos y con esto evitar los costos por falla.

Los parámetros de comprobación de la calidad o las evaluaciones realizadas a comprimidos son

CARACTERES ORGANOLEPTICOS	Apariencia visual Olor Textura Sabor.
CARACTERES GEOMETRICOS	Forma y marcas Dimensiones (diámetro, espesor)
CARACTERES MECÁNICOS	Dureza Resistencia Mecánica (Friabilidad)
CARACTERES QUÍMICOS	Ensayo de los productos de degradación. Ensayo de contaminantes Contenido de Agua.
CARACTERES POSOLOGICOS	Uniformidad de Peso Uniformidad de contenido
CARACTERES DE ESTABILIDAD	Estabilidad del fármaco. Estabilidad del color. Efectos de la humedad. Efectos de la luz. Efectos del calor
CARACTERES DE BIODISPONIBILIDAD	Tiempo de desintegración. Velocidad de disolución

La jerarquía de cada uno de estos no es la misma. Los posológicos, los de biodisponibilidad y ensayo de la cantidad de principio activo son los que se realizan con más asiduidad.

Los de estabilidad se suponen realizados para la formulación de la muestra final, aunque es de rigor repetirlos ocasionalmente sobre lotes de rutina.

Las especificaciones y los procedimientos para medir algunos parámetros en listados se han ido desarrollando en las diferentes farmacopeas, en tanto que otros son norma del fabricante, puestos en práctica como una fase de la ejecución de las Buenas Prácticas de Manufactura (BMP's).

6.2.1 CARACTERES ORGANOLÉPTICOS

La apariencia visual es importante no solo como la presentación aparente de una buena manufactura, si no también por que el paciente realiza una inspección cuidadosa del comprimido y es un punto de referencia para él y a veces para el médico también respecto a la identificación.

En el examen de apariencia se tomará un número de comprimidos representativos del lote y se atenderá la repartición uniforme de color, la presencia de moteados, seguido de un examen de la superficie con ayuda de una lupa para comprobar la ausencia de oquedades, grietas, microcráteres, polvo suelto sobre la superficie. En el borde se cuidará la presencia de estrías verticales, indicio de un atascamiento en la eyección (mala lubricación).

En cuanto a el color, si este es blanco los comprimidos lo lucirán uniformes, si son coloreados no exhibirán puntos de mayor pigmentación o puntos blancos.

Respecto a el olor; se apreciará destapando un granel grande y husmeando de inmediato, o si no, entubando los comprimidos. Las anomalías de olor en los comprimidos que no han sido aromatizados ni contienen fármaco o excipientes odoríferos se pueden deber a la fermentación de almidón, lactosa, gelatina.

El sabor y la textura al paladar deberán considerarse a veces, en especial en los estudios de preformulación. Un comprimido de sabor desagradable o simplemente insípido, puede generar un rechazo en el paciente.

6.2.2 CARACTERES GEOMÉTRICOS.

Estas evaluaciones son de rutina, se realiza con la ayuda de un vernier en el que se leerán decima o vigésima de milímetro tanto de diámetro y espesor

Se toman un numero de comprimidos representativos del lote y se obtienen las dimensiones a c u de manera individual, posteriormente se obtiene la media, cuidando que esta no salga del intervalo de confianza o bien de los limites establecidos.

El diámetro del comprimido, es mayor que el de la matriz que lo engendro como resultado de la elasticidad residual de los gránulos

La altura maxima o espesor se determina no solo en las comprobaciones sobre lote finalizado, si no que se hace también durante la compresión, a intervalos regulares, registrándose en cartas de control los datos sucesivos, la constatación tiene importancia, la variación de la altura más allá de la estipulada indica mala alimentación de la matriz

6.2.3 CARACTERES MECANICOS

¿Por qué es importante realizar estas determinaciones?

Cuando los comprimidos salen de la tableteadora son recibidos en recipientes de capacidad variable. los primeros que quedan en el fondo deben soportar el peso del lote que le sobrepone o bien durante el acondicionamiento se someten a velocidades y choques que deben resistir.

Aun cuando se encuentran en manos de los pacientes en ocasiones los comprimidos son transportados en los bolsillos únicamente con el envase primario y si este no tuviera una buena resistencia mecánica terminarían hechos polvo.

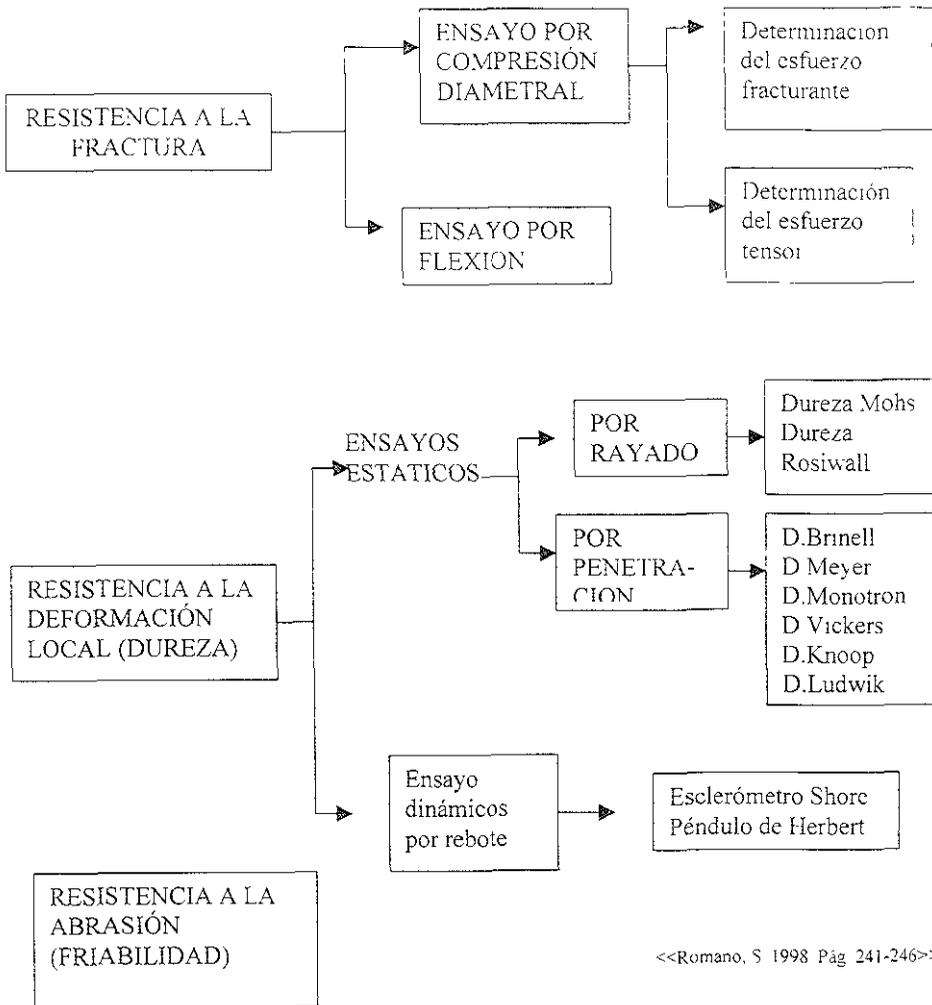
Y aunque la determinación de la resistencia mecánica de comprimidos no es un ensayo de tipo oficial, su realización es primordial durante la etapa de producción con el fin de asegurar que el producto es suficientemente firme para resistir todo tipo de manipulaciones posteriores a su elaboración sin sufrir ruptura, abrasión o desgaste.

La intensidad o modulo de las fuerzas que mantienen unidas las partículas integrantes del comprimido, debe relacionarse con la consistencia o resistencia mecánica del mismo La medida de tal resistencia podrá realizarse sometiendo la pieza a diversos

tipos de esfuerzo (presión, flexión, corte, torsión), así como por ensayo de fricción por rodamiento o abrasión

En el siguiente cuadro se muestra la amplia gama de ensayos de resistencia mecánica de los comprimidos farmacéuticos

FIGURA 61. ESQUEMA DE ENSAYOS DE RESISTENCIA MECANICA.



<<Romano, S 1998 Pág 241-246>>

6.2.3.1 DUREZA

La dureza: es definida como la resistencia de un espécimen contra la penetración dentro de su superficie

La dureza es una cualidad de la superficie según sea su valor podrá o no resistir las manipulaciones de envasado, transporte, etc. Y tiene cierta relación con la presión de compactación

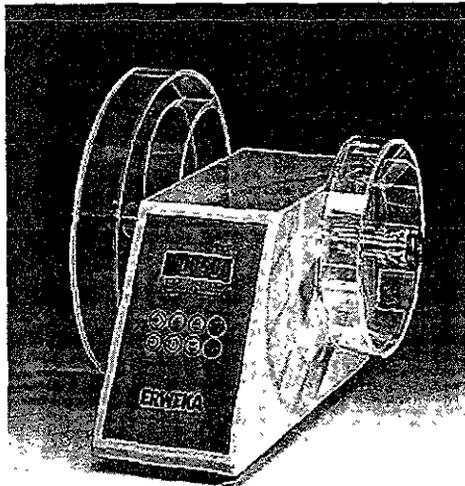
En algunas ocasiones existe confusión entre los términos dureza y resistencia a la fractura o son usados indistintamente

La resistencia a la fractura es la acción o efecto de romper o quebrar con esfuerzo, es evidente que ambos fenómenos son distintos la confusión surge de la utilización que hacen los anglosajones de la palabra "hardness" (dureza) << Romano s Y Vasquez F 1988 Pag 241-246 >>

6.2.3.2 FRIABILIDAD

Es la capacidad que tienen los comprimidos a resistir las fuerzas tangenciales con escasa pérdida de substancia. Es la medida de la resistencia de los comprimidos a la abrasión

FIGURA 62. FRIABILADOR ERWEKA.



La prueba de friabilidad se aplica para tabletas no recubiertas, se usa un tambor con un diámetro interno entre 283 y 291 mm Y una profundidad entre 36 y 4 mm De un polímero transparente sintético, un lado del tambor se remueve

¿Cómo se realiza la prueba?

- Se toma una muestra representativa del lote.
- Se cepillan con un cepillo suave su superficie
- Se pesan: Para tabletas con unidad de masa igual o menor que 650 mg se toma una muestra correspondiente a 6.5 g Para tabletas con unidades de masa de 650 mg tomar una muestra de 10 tabletas
- Se colocan en el friabilador (25 r.p.m por 4 min.)
- Cumplido el lapso se vuelven a cepillar y se pesan
- La prueba se realiza solo una vez, la pérdida por sustancia se expresa en % considerándose satisfactorio el ensayo de abrasión si es igual o inferior al 0.1%
- Si las tabletas se fracturan o quiebran no se aprueba el test, entonces se repite dos veces y se obtiene el promedio de las tres pruebas, la pérdida de masa no debe ser mayor al 1%.
- En caso de nuevas formulaciones se admite una pérdida inicial del 0.8%, hasta tener los datos de empaque suficiente para extender al 1%.<<USP-24 2000 2148>>

6.2.4 CARACTERES POSOLOGICOS

6.2.4.1 UNIFORMIDAD DE PESO

Al ser obtenidos por interacción mecánica, es de esperar que los comprimidos tengan un peso individual razonablemente igual, En general, al comenzar la operación y una vez "asentada" la maquina se hacen los ajustes adecuados para intentar que se logre un peso teórico que contendrá la dosis declarada en el medicamento.

La prueba se realiza tomando 10 tabletas y pesándolas individualmente, se procede a obtener la media y desviación estándar.

Normalmente el coeficiente de variación no debe ser mayor del 5%.

6.2.5 CARACTERES DE BIODISPONIBILIDAD

Aunque es imposible reproducir in vitro condiciones que den una idea cierta de lo que sucede in vivo, se han realizado intentos para disponer en alguna medida de la capacidad del comprimido para ceder el fármaco que contiene dentro de él

6.2.5.1 TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN

La desintegración del comprimido es el proceso por el cual se deshace en unidades menores cuando se pone en contacto con un líquido

Según la FEUM la prueba de desintegración se verifica utilizando un mínimo de 6 tabletas o grageas cuyo diámetro sea inferior a 15 mm, no se verifica con trociscos, con comprimidos masticables o con aquellas cuyo contenido se libera gradualmente en periodos de tiempo determinado, ni con las que liberan principio activo en dos o más periodos de tiempo separados entre sí a intervalos diferentes

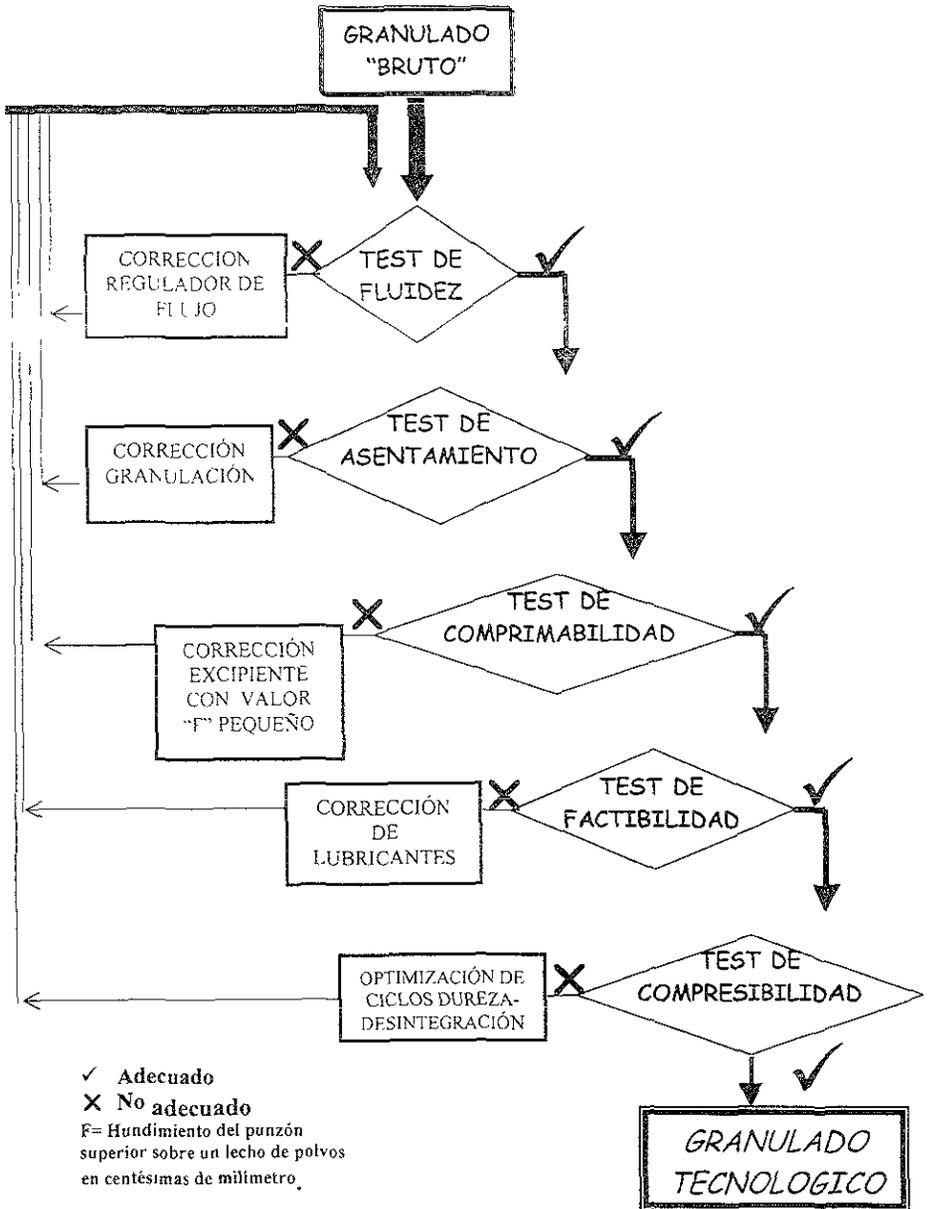
El tiempo de desintegración no implica la solubilización completa de las tabletas o a un de sus principios activos, si no que se define como el tiempo necesario para que las tabletas muestra se desintegren y que quede sobre la malla del aparato de prueba un residuo en forma de masa suave, sin núcleo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

La prueba de tiempo de desintegración para tabletas o grageas se efectúa empleando el aparato y el método que se describe según la monografía respectiva en la farmacopea

6.2.5.2 PRUEBA DE DISOLUCIÓN:

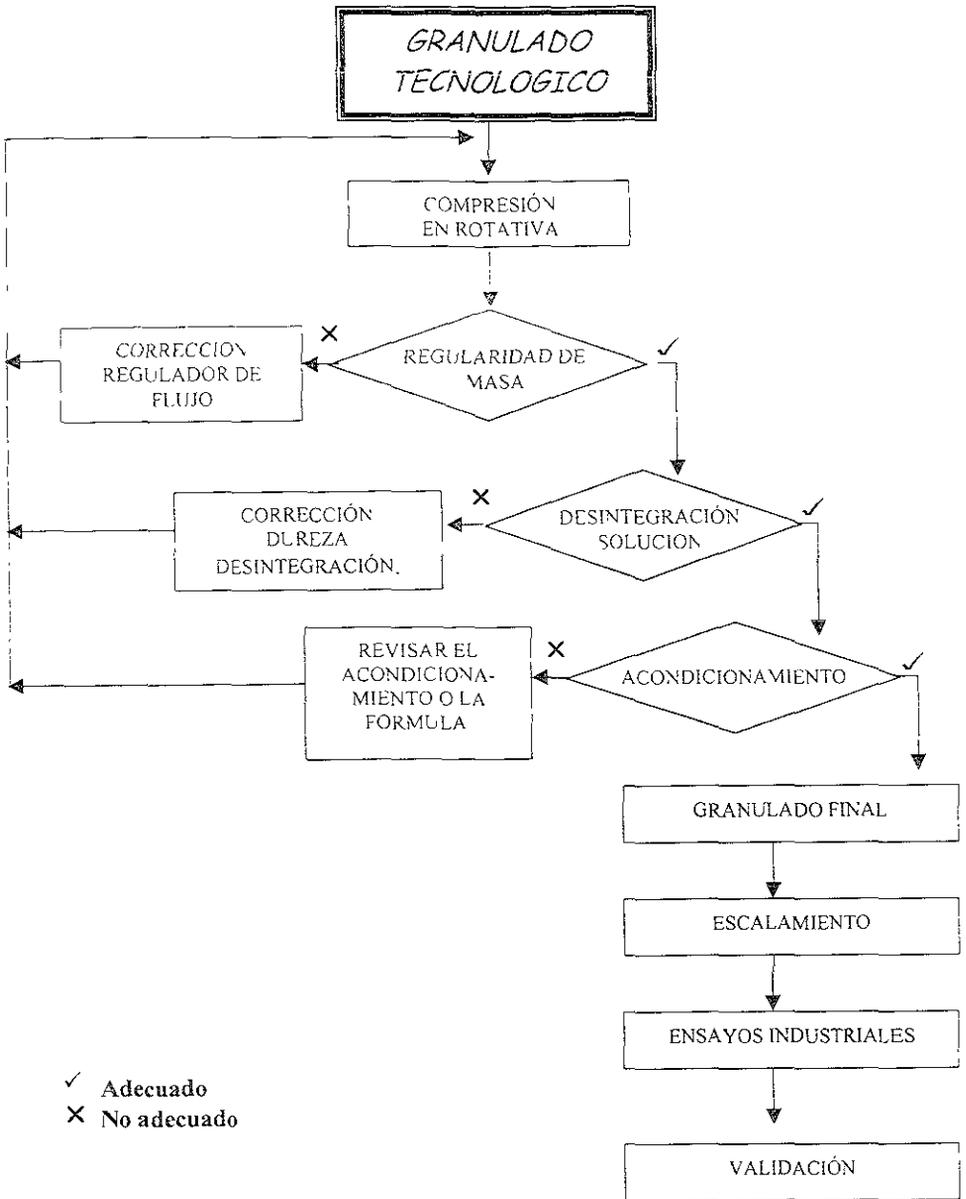
Esta prueba se basa en la determinación cuantitativa del principio activo que se encuentra en solución, después de un determinado tiempo de agitación de la forma farmacéutica en un medio de disolución adecuado <<Para mayores referencias, consultar la Tesis DESARROLLO DE UN SISTEMA MULTIMEDIA PARA BIOEQUIVALENCIA DE MEDICAMENTOS>>

FIGURA 63. ESQUEMA DE EVALUACIONES PARA UN GRANULADO



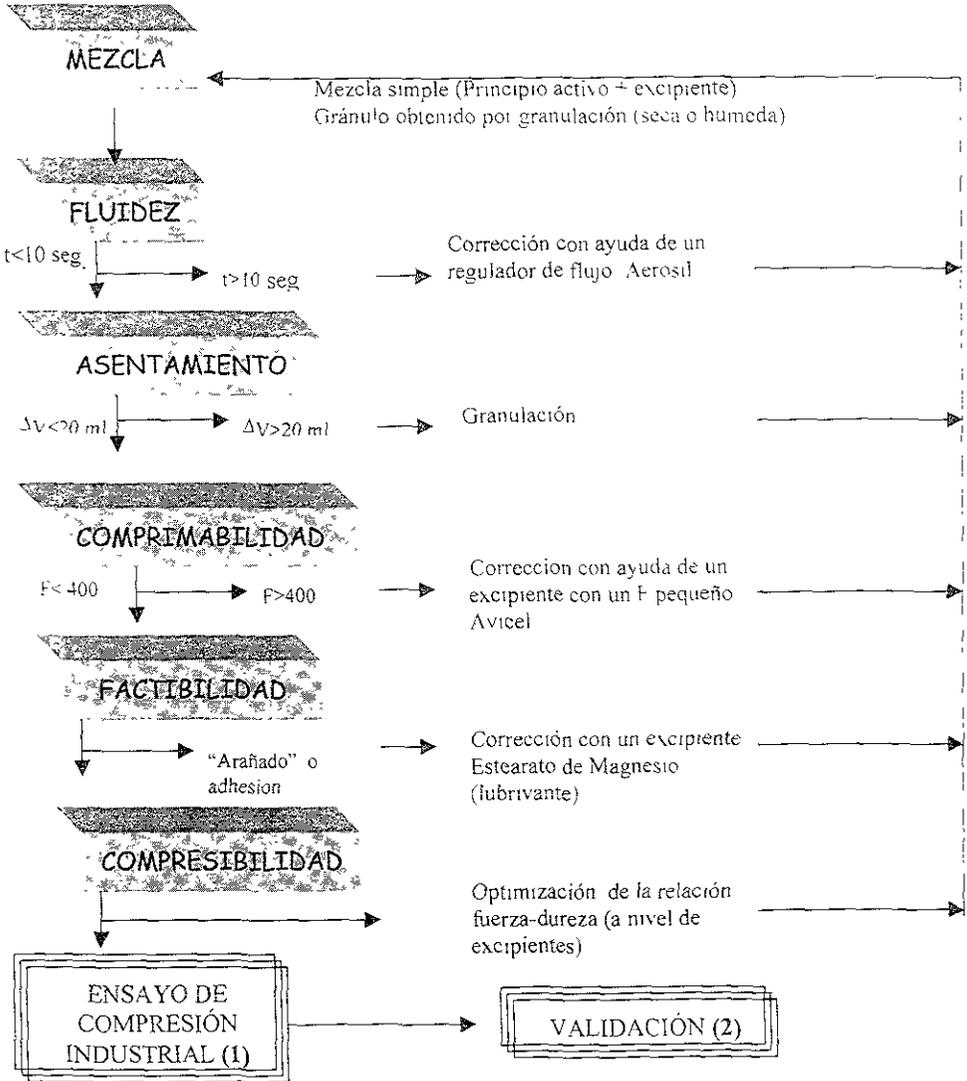
<<Diaz J 1996>>

FIGURA 64. PUESTA AL PUNTO



<<Díaz J 1996 >>

FIGURA 65. OPTIMIZACION DE LA COMPRESION



- 1) Seleccionar la mejor fórmula industrial en función de
 La regularidad de la masa
 La dureza de la masa
 La desintegración
 2) Tolerancia de
 Materias primas
 Proceso

METODOLOGÍA PARA OPTIMIZACIÓN EN LA TECNOLOGÍA DE COMPRESION	
1	Evaluación del flujo
2	Evaluación del asentamiento (Consolidación)
3	Evaluación de la comprimabilidad
4	Evaluación de la "factibilidad"
5	Evaluación de la compresibilidad

7. ACONDICIONAMIENTO

Una vez que las tabletas han sido terminadas, el producto está listo para ser envasado e identificado para su distribución y venta. A esta operación se le denomina **ACONDICIONAMIENTO**.

El acondicionamiento de una forma farmacéutica sólida se realiza empleando diversos materiales. El empaque primario puede consistir de materiales tales como celofán, aluminio o celofolial, dentro de los cuales es introducida la forma farmacéutica, a este tipo de acondicionamiento se le conoce comúnmente como **encelofanado** o **strip pack** porque la forma farmacéutica se coloca sin ningún otro envase de por medio (es decir se introduce desnuda).

7.1 ENVASE PRIMARIO

Según la Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-1993, Etiquetado de medicamentos se denomina:

Envase primario, a los elementos del sistema de envase que están en contacto con el medicamento

Otro tipo de envase primario es el blister (ampolla) o empaque de burbuja, que está constituido por dos materiales:

Un polímero (comúnmente PVC) que se somete a un moldeado térmico para proporcionar una cavidad (ampolla) en la que se introduce la forma farmacéutica, y foil de aluminio que se coloca como cubierta en el orificio por donde se introduce la forma farmacéutica. El foil recibe la impresión de los datos de identificación del producto como el nombre comercial y genérico, cantidad de principio(s) activo(s) por unidad de dosis, lote, fecha de caducidad y clave de registro ante secretaria de salubridad y Asistencia (SSA). El empaque primario cumple la función de aislar a la unidad de dosis del medio ambiente.

Para que el producto tenga una presentación comercial y se facilite su distribución y venta, el empaque primario es introducido en cajas de cartón, este es el envase secundario

7.2 ENVASE SECUNDARIO

Envase secundario. son los componentes que forman parte del empaque en el cual se comercializa el medicamento y no están en contacto directo con el <<\OM-072-SSA-1993>>

Esta operación se lleva a cabo en forma manual, aunque también existen máquinas semi-automatizadas y automatizadas que se conocen como encartonadoras

7.3 ENVASE COLECTIVO.

Para el transporte a los diversos distribuidores se ocupan envases colectivos

Envase colectivo. al envase que contiene una cantidad definida de envases de un solo producto y del mismo lote <<\OM-072-SSA-1993>>

7.4 EL MATERIAL DE EMPAQUE Y LA ESTABILIDAD.

Durante el desarrollo o diseño de un producto farmacéutico se habla de los materiales de empaque desde las fases iniciales, donde como resultado de los estudios de estabilidad de los fármacos en estado puro se hacen recomendaciones acerca de las características de los recipientes de las características de los recipientes o envases para conservarlos, sin embargo no es hasta la fase de diseño del medicamento como tal, que los aspectos del empaque empiezan a jugar un papel importante en la estabilidad de las formas farmacéuticas

Los aspectos a considerar en la selección de los materiales de empaque son:

- a) Tipo de unidad de empaque.
- b) Tipo de materiales de empaque.
- c) Posibles problemas de interacción con el contenido.

- d) En términos generales, el empaque para productos farmacéuticos debe cumplir con ciertos criterios que podrán resumirse en una buena protección, poca interacción y una calidad elevada y consistente. Tabla 19

TABLA 19 Características de los materiales de empaque que contribuyen a una mejor conservación del medicamento

CARACTERÍSTICA	EJEMPLOS
Baja permeabilidad	Al vapor de agua, al oxígeno y para evitar la pérdida de solventes
Baja penetración de la luz	Luz ultravioleta que promueve las reacciones químicas.
Baja absorción y adsorción.	De componentes de los medicamentos como fármacos, conservadores y de sabores
Baja migración	Desde materiales de plástico, de hule y de vidrio, hacia el medicamento
Máxima resistencia al ataque químico	Desde medio ambiente y desde componentes del medicamento.
Empaques de alta calidad	Juntas que sellen bien, empaques sin fracturas u otros defectos.

<<Villafuerte, L. 2000 Pag 19-29>>

7.5 EMPAQUE DE BURBUJA “Blister”

Los empaques de burbuja se consideran por sí mismos a prueba de violaciones, pueden mantener un alto grado de protección al producto y ayudar al uso adecuado por parte del paciente.

El acondicionamiento en empaque de burbuja o blister, como también se le conoce, es un método muy popular empleado para el acondicionamiento de formas farmacéuticas sólidas orales. Generalmente una máquina de formado-llenado-sellado prepara el empaque blister, formando una serie de cavidades en un material flexible, colocando una tableta en cada cavidad, sellando la abertura con una cubierta hecha a base de película o de papel aluminio, como el formato de tarjeta blister, permanece sellado individualmente hasta que el paciente

toma su dosis, este ofrece más un grado más elevado de protección al producto que un frasco, el cual expone a el producto a la atmósfera cada vez que el frasco se abre, además el blister permite el fácil transporte, incluso en el mismo bolsillo del paciente

7.5.1 MATERIALES DE EMPAQUE DE BURBUJA.

Para hacer los empaques blister se usa un arreglo de papel, plástico y papel aluminio. Las bobinas moldeables más comunes se basan en papel aluminio; en cloruro de polivinilo (PVC), el cual en ocasiones se cubre con cloruro de polivinilideno (PVDC) para fomentar las propiedades de barrera; y el policlorotrifluoroetileno (PCTFE), el cual se conoce más comúnmente por su nombre comercial. Aclar (Honeywell Engineered Applications and Solutions, Morris Township, NJ)

El polipropileno está ganando popularidad, especialmente en Europa, y el polietileno tereftalato glicol y el acrilonitrilo también se están utilizando como materiales de empaque de burbuja.

Una nueva familia de resinas que se basan en copolímeros oleofinicos cíclicos (COCs), está generando un interés considerable porque la película resultante combina una alta barrera a la humedad con las propiedades de facilidad de moldeo y sellado de las poliolefinas, tales como el polietileno (PE).

La cubierta generalmente consiste en papel aluminio, aluminio / papel, o un laminado de aluminio / película con una cubierta termosellante que se elige por su compatibilidad con la bobina de moldeo y la configuración del blister.

8. PROBLEMAS QUE SE PRESENTAN DURANTE LA ELABORACIÓN DE COMPRIMIDOS.

Los problemas que se enfrentan durante la elaboración de comprimidos son múltiples, algunos de estos son remediabiles fácilmente y en algunas ocasiones estos nos enfrentan a dificultades mayores, la solución debe ser encontrada lo más rápida y eficazmente posible ya que en caso que el problema fuera pasado por alto o inadvertido el producto no cumpliría con las especificaciones señaladas, y sería un producto de mala calidad dejando insatisfecho al cliente, como ya se menciona anteriormente en este trabajo (en la parte de evaluaciones) el peso del comprimido juega un papel muy importante en la posología del comprimido por lo que a continuación se mencionan algunas de las causas que pueden originar una variación de peso en la producción de comprimidos farmacéuticos

8.1 CONDICIONES QUE INFLUYEN EN LA VARIACION DEL PESO DURANTE LA COMPRESION:

- **LONGITUD DE LOS PUNZONES**

La variación de la longitud de los punzones dentro de un juego influyen en el peso durante la compresión

- **LLENADO IMPERFECTO**

Una de las condiciones que influyen en la variación de peso es el llenado imperfecto del granulado en el conducto de alimentación

- **GRANULADO CON MUCHOS FINOS**

El granulado con mucho polvo tiene tendencia a pegarse y a tupir la tolva, lo cual hace que no se depositen iguales cantidades de granulado en cada matriz.

- GRANULADO GRUESO

Una cantidad pequeña de polvo fino debe estar presente antes de la compresión de las tabletas para ayudar a llenar los espacios entre gránulos grandes dentro de la matriz. A veces un granulado muy grande tiende a causar fluctuaciones de peso, esto se puede corregir granulando a través de un tamiz más fino.

- GRANULOS GRANDES EN EL CONDUCTO DE ALIMENTACION

Ocasionalmente un granulado puede tener una pequeña cantidad de gránulos excepcionalmente grandes que no pasan a la matriz. La variación de peso no será un problema en la máquina de comprimir sino hasta que los gránulos demasiado grandes empiecen a llenar el conducto de alimentación de la tableteadora.

- DESGASTE DE LAS LEVAS GRANULADORAS DE PESOS

El desgaste de las levas granuladoras que controlan el peso en una tableteadora rotativa y el desgaste o desigualdad en la cabeza de los punzones son comúnmente factores que influyen en la variación del peso de las tabletas.

- DIFERENCIA EN LOS CONDUCTOS DE ALIMENTACION

En las máquinas rotativas dobles para comprimir tabletas, la variación de peso puede deberse ocasionalmente al hecho de que los conductos de alimentación no hayan sido construidos idénticamente para lograr que el granulado fluya satisfactoriamente a través de los mismos, esto da por resultado un desigual llenado de las matrices y se traduce en una variación de peso.

- LOS PUNZONES INFERIORES NO BAJAN

Esta circunstancia da como resultado tabletas desiguales en cuanto a el peso y el grosor. El fallo puede deberse a varios factores:

1. Lubricación insuficiente.
2. Una cantidad muy grande de polvo fino, el cual se separa.
3. Las extremidades de los punzones tienen rebaba.
4. Los tornillos que sujetan las matrices están muy apretados.

8.2 OTROS PROBLEMAS.

8.2.1 PEGADO(STICKING)

Como el termino indica hay tendencia a que una porción de la tableta se adhiera a la superficie del punzón. Una excesiva humedad en el granulado es la causa más común de este problema, una cantidad insuficiente de lubricante es otra posibilidad. Una medida para corregirla es aplicar la presión aplicada a la tableta, añadir más lubricante o secar el granulado adecuadamente, esto es lo opuesto al "capping" o laminado.

8.2.2 BORDE IMPERFECTO (BINDING)

La aparición de marcas en los bordes de las tabletas se define como borde imperfecto. Las matrices desgastadas, humedad excesiva y lubricante insuficiente pueden ser las causas de esta alteración, normalmente se resuelve esta dificultad añadiendo lubricante o volviendo a secar el granulado.

8.2.3 FORMACIÓN DE CAPAS O LAMINACIÓN (CAPPING)

Este termino se refiere a cuando una porción de tabletas se rompe y se separa de las misma. Esto es más común cuando se emplean punzones cóncavos y puede ser debido a una o varias de las siguientes causas:

- 1 - Polvo fino en exceso - si el granulado fluye dentro del conducto de alimentación de una manera uniforme, la tendencia a formar laminas puede ser eliminada o disminuida
- 2.- Secado excesivo - En caso de que el granulado se deseque demasiado
- 3.- Compresión a un alto grado de velocidad
- 4 - Deterioro de la cabeza de los punzones y de las matrices
- 5.-Insuficiente lubricante en el granulado.

A continuación se presenta una tabla en donde se incluyen algunos problemas y la posible solución que se le podría dar a el mismo

TABLA 20. PROBLEMAS QUE SE PRESENTAN DURANTE LA FABRICACIÓN DE COMPRIMIDOS.

PROBLEMA	CAUSA	REMEDIO
MEZCLADO EN SECO		
Aglomeración de partículas	<ul style="list-style-type: none"> • Ocurre cuando polvos finos cohesivos causan "balling up" y pobre distribución 	<ul style="list-style-type: none"> • Pasar por el tamiz los polvos finos cohesivos • Usar un mezclador más efectivo con acción de corte • Mezclar el polvo cohesivo con una porción (5-10%) de el excipiente en un mezclador eficaz, adicionar la masa y el mezclado normal. • Mezclar el polvo cohesivo con 5-10% excipiente y después mezclar con el resto
Mala uniformidad de la mezcla	<ul style="list-style-type: none"> • Inadecuada carga en el mezclador • Mezclado insuficiente • Mezclador ineficiente • Distribución ancha del tamaño de partícula • Mezclado excesivo • Baja dosificación de activos 	<ul style="list-style-type: none"> • Usar la carga adecuada para el mezclador. • Incrementar el tiempo de mezclado • Usar un mezclador alternativo • Seleccionar componentes con tamaño de partícula uniforme • Reducir el tiempo de mezclado. • Establecer condiciones optimas de mezclado • Usar mezcladores con acción de corte

	<ul style="list-style-type: none"> • Bajo nivel de excipientes 	<ul style="list-style-type: none"> • Mezclar la masa de excipientes disolver el principio activo en un disolvente volátil y adicionar en spray sobre la masa de excipientes, remover el solvente.
Segregación	<ul style="list-style-type: none"> • Distribución de tamaño de partícula demasiado ancha • Mezclado excesivo • Mezclado inapropiado 	<ul style="list-style-type: none"> • Reducir el tiempo de mezclado y establecer las condiciones óptimas de mezclado • Cambiar el tipo de mezclador
GRANULACIÓN HUMEDA (AMASADO HUMEDO)		
Masa pastosa	<ul style="list-style-type: none"> • Demasiada agua. • Sobre mezclado • Mezclador equivocado 	<ul style="list-style-type: none"> • Adicionar el agua lentamente, mezclar bien después de cada adición. • Reducir el agua o el tiempo de mezclado. • Cambiar de mezclador
TAMIZADO HUMEDO		
Tamizado atascado	<ul style="list-style-type: none"> • Masa húmeda pegajosa • Alto contenido de agua en la masa. 	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar emplear granulador oscilante. • Usar un granulador de extrucción. • Reducir el tiempo de mezcla. • Reducir el contenido de agua, Adicionar el agua gradualmente, mezclar bien el agua después de cada adición

SECADO		
Secado no uniforme en horno de charolas.	<ul style="list-style-type: none"> • Pobre circulación de aire • Sobrecarga 	<ul style="list-style-type: none"> • Mejorar el sistema de circulación de aire • Reducir el número de bandejas
Endurecimiento	<ul style="list-style-type: none"> • Rápida evaporación de agua, corteza dura, a menudo asociado con secado incompleto del interior del granulado 	<ul style="list-style-type: none"> • Reducir el aire del horno • Reducir el número de bandejas
Migración del color	<ul style="list-style-type: none"> • Colorantes solubles migran a la superficie del granulado, originando tabletas motcadas. • A menudo se asocia con el endurecimiento 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución del tamaño del granulado húmedo • Disminución del espesor de la cama del granulado, mezclar el granulado frecuentemente durante el secado • Recircular el aire
Migración del principio activo	<ul style="list-style-type: none"> • Un fármaco soluble migra a la superficie del granulado 	<ul style="list-style-type: none"> • Semejantes a las soluciones de migración del color.
TAMIZADO SECO (Granulación Seca)		
Exceso de finos	<ul style="list-style-type: none"> • Humedad en la granulación • Tamaño del tamizado muy pequeño 	<ul style="list-style-type: none"> • Incrementar el tiempo de secado • Establecer el punto óptimo de humedad • Mezclar el granulado frecuentemente durante el secado • Usar las partículas más grandes del tamizado

	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrecarga del granulado • Granulado débil 	<ul style="list-style-type: none"> • Alimentar al granulador gradualmente • Incrementar el contenido de aglutinante. • Incrementar el tiempo de amasado húmedo
Dificultad para tamizar	<ul style="list-style-type: none"> • Granulados muy duros. 	<ul style="list-style-type: none"> • Reducir la temperatura de secado • Reducir el contenido de Agua • Disminuir la cantidad de aglutinante. • Usar aglutinantes débiles • Reemplazar el agua por alcohol/agua
Pobre distribución del color	<ul style="list-style-type: none"> • Migración del colorante a la superficie del granulado. 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminuir el tamaño del granulado húmedo. • Disminuir el espesor de la cama de granulado. • Voltear el granulado frecuentemente durante el secado. • Disminuir la temperatura de secado
PESO DE LAS TABLETAS.		
Variación del peso de las tabletas fuera de los límites.	<ul style="list-style-type: none"> • Pobre o errático flujo de polvo • Rango de tamaño de partícula ancho • Tamaño de partícula no apropiado para el diámetro de la matriz • Punzones fuera de las especificaciones • Segregación de partículas especialmente 	<ul style="list-style-type: none"> • Corregir el flujo de los polvos • Evitar exceso de finos • Ajustar el rango del tamaño de partícula a lo óptimo recomendado para el diámetro de la matriz. • Examinar las dimensiones del punzon • Usar partículas de un estrecho rango de tamaño.

	<p>en una tableteadora rotativa de alta velocidad.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Problemas en el punzón inferior 	<ul style="list-style-type: none"> • Limpiar los casquillos • Remover los finos debajo de la malla 200
PUNZONES Y MATRICES		
<p>Polvo adherido a los bordes de los punzones y matrices, los punzones pueden quedarse dentro de la matriz.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pobre terminación o punzones y matrices gastados. • Inadecuada lubricación • Partículas finas o muy burdas mezcladas. • Ingredientes Higroscópicos • Componentes adhesivos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Encerar, pulir o reemplazar • Incrementar o cambiar de lubricante, usar lubricantes microfinos • Definir mejor el rango de tamaño de partícula • Proceso bajo condiciones de humedad escasa, emplear desecantes • Incrementar el nivel de lubricante • Adicionar 0.5% Cab-O-Sil O 5-10% Avicel PH 101
<p>Películado en punzones o pegado (adhesión de polvos a la cara de los punzones)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pobre acabado de la cara de los punzones • Punzones concavidad profunda 	<ul style="list-style-type: none"> • Pulir la cara de los punzones • Reducir la concavidad del punzón o usar punzones planos

TABLETAS

Laminado (es la separación de la tapa “la superficie” del cuerpo de la tableta)

- Inadecuados enlaces de las partículas, dando una tableta no cohesiva
- Pobre acabado o gastado de los punzones
- Muchos finos en la granulación
- Granulados débiles
- Débil aglutinante
- Granulaciones muy secas (con bajo contenido de humedad)
- Granulación insuficientemente seca
- Sobre lubricación de los polvos
- Usar un mejor aglutinante o un aglutinante adicional
- Pulir o reemplazar
- Remover el “exceso” de finos
- Incrementar la cantidad de aglutinante o reemplazar por algún otro más fuerte
- Cambiar por un aglutinante más fuerte Avicel PH 101 y PH 102 son particularmente efectivos en compresión directa (15-25%) y como aglutinante auxiliar en la granulación Húmeda (5-15%).
- Ajustar el nivel de humedad, establecer la humedad óptima y condiciones de secado
- Usualmente asociado con pegado a punzones, establecer los límites de humedad
- Reducir el nivel de lubricante
- Mezclar el lubricante solo 5-10 minutos en una mezcla final, particularmente importante en compresión directa, reemplazar estearatos metálicos con ácido esteárico o Sterotex®

	<ul style="list-style-type: none"> • Aire atrapado y mezcla ligera • Punzones de borde gastados 	<ul style="list-style-type: none"> • Densificar los polvos por granulación húmeda o por compactación • Pulir o reemplazar
BAJA DUREZA	<ul style="list-style-type: none"> • Presión de compactación baja • Exceso de lubricante lo que reduce los enlaces. • Sobre mezclado. • Granulado muy blando. • Excipientes y/o aglutinante (un nivel alto de almidón puede dar una tableta suave) 	<ul style="list-style-type: none"> • Incrementar la presión de compactación sin exceder de la presión recomendada por la maquina. • Reducir el nivel de lubricante • Mezclar el lubricante solo 5-10 minutos en la mezcla final. • Reemplazar estearato metálicos con ácido esteárico o Sterotex® • No sobre mezclar, esto puede mezclar, esto puede causar segregación y dureza variable • Ajustar la granulación • Determinar cual es el excipiente causante del problema y reemplazarlo o disminuir su nivel. • Adicionar lactosa a la formulación • Adicionar Avicel PH-101 o PH 102 (10-20 %)
Dureza variable	<ul style="list-style-type: none"> • Problemas en la maquinaria • Irregular llenado de la matriz 	<ul style="list-style-type: none"> • Examinar las dimensiones del punzón (ver variación de peso)

<p>Tiempo de desintegración muy largo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dureza de la tableta muy alta. • Sobre lubricación, puede causar impermeabilidad. • Requerir el uso de un desintegrante 	<ul style="list-style-type: none"> • Reducir la presión de la máquina para una tableta aceptable. • Reducir el nivel del lubricante • Mezclar el lubricante solo 5-10 min. en la mezcla final • Reemplazar estearatos metálicos con ácido esteárico o Sterotex® Precaución el ácido esteárico puede crear tabletas impermeables y elevar la temperatura de almacenaje. • Adicionar un surfactante Por ejemplo 0.1 de dioctil sodio sulfocinato o Lauril Sulfato de Sodio • Adicionar almidón de maíz 5-10% en forma seca
<p>Incremento de la dureza del comprimido con el paso del tiempo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Varios excipientes como la lactosa pueden causar este problema. 	<ul style="list-style-type: none"> • Reemplazar la porción de la lactosa o del almidón con Avicel.
<p>Ingredientes Higroscopicos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Humedad recogida 	<ul style="list-style-type: none"> • Usar adsorbentes Como Acrosil 200 • El uso de Avicel reduce el uso de adsorbentes • Tabletear bajo condiciones de humedad muy bajas • Guardar los ingredientes en un lugar seco y bien cerrado

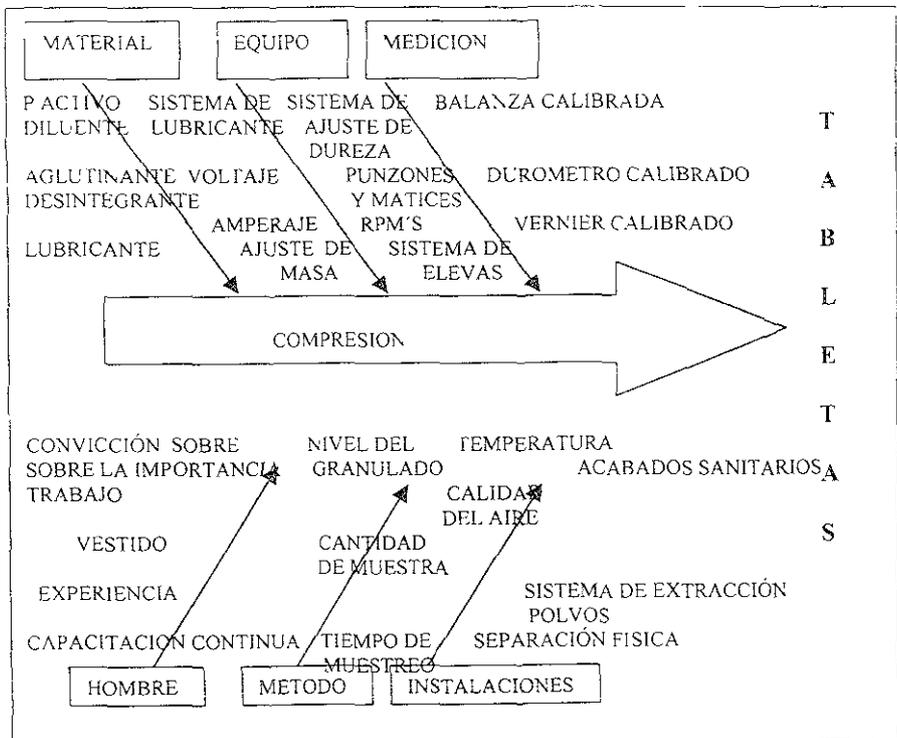
Tabletas Higroscópicas	<ul style="list-style-type: none"> • Humedad recogida 	<ul style="list-style-type: none"> • Comprimi bajo condiciones de humedad muy baja • Usar adsorbentes, usar Avicel reduce el uso de adsorbentes • Guardar las tabletas en contenedores bien cerrados. • Control de humedad en el área de tableteado y empaado • Usar adecuados envases especialmente en plásticos o blister
Perdida de dureza con el tiempo		<ul style="list-style-type: none"> • Ver ingredientes y tabletas higroscópicas

9. VALIDACION DEL PROCESO

Debido a que el objetivo de cualquier laboratorio farmacéutico es el de producir medicamentos que cumplan con las características de calidad especificadas, se ha recurrido a la validación de los procesos farmacéuticos, así como a la validación de los métodos analíticos con el fin de garantizar la calidad del producto final.

La validación involucra la determinación de las variables críticas e intervalos de aceptación de estas para mantener el proceso bajo control, por lo tanto es necesario conocer o determinar cuales son las variables del proceso que tienen mayor efecto sobre la calidad del producto final. La detección de dichos factores se puede lograr mediante la elaboración de un diagrama de Hishikawa (diagrama de espina de pescado o de causa-efecto) Como el que se ilustra abajo.

FIGURA 66 DIAGRAMA DE CAUSA -EFECIO PARA EL PROCESO DE TABLETEADO



Para poder realizar la validación del proceso es indispensable contar con el equipo e instalaciones calificados (que cumplan con ciertos requisitos o especificaciones) para así poder garantizar que su efecto no repercuta significativamente en la calidad del proceso

9.1 CONCEPTO DE VALIDACIÓN.

En 1980. Theodore Byers¹⁰⁾ definió de la siguiente manera a la validación:

* VALIDACION: Es el logro y la documentación de la evidencia suficiente para asegurar razonablemente, en función del método científico, de que el proceso bajo consideración, hace, y/o hará lo que se supone debe hacer <<Escobar F. 1995 Pág 14>>

La Norma Oficial mexicana 073- Estabilidad de Medicamentos define validación de la siguiente manera

Validación Acción de probar que cualquier material, proceso, procedimiento, actividad, equipo o mecanismo empleado en la fabricación o control debe lograr los resultados para los cuales se destina.

9.2 ¿CUÁLES SON LAS RAZONES PARA VALIDAR EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA?

Existen 3 razones básicas por las cuales la industria farmacéutica debe demostrar que sus procesos son consistentes, repetibles y confiables lote tras lote.

- a) Regulación.
- b) Aseguramiento de la calidad de los medicamentos.
- c) Reducción de costos.

¹⁰⁾ Citado por Escobar F. 1995 Pág 14

➤ Regulación gubernamental

En los estados unidos, la FDA (Food and Drug administration) a través de las GMP's no hablan específicamente acerca de la validación de procesos, pero el concepto de validación esta muy implicado en sus documentos.

Las GMP's hablan del diseño apropiado del equipo, personal calificado, procedimientos por escrito de producción y del control de calidad, diseñado para asegurar que los productos farmacéuticos poseen las características que deben tener

La validación es un resultado importante de la regulación de Buenas practicas de manufactura (GMP's)

El concepto del proceso de validación se ha envuelto y ha crecido bajo la sombra de la regulación de las GMP's

➤ Asegurar la calidad de los medicamentos

La validación es un proceso que implica que este se conozca, entienda y mantenga bajo control; si no esta validado entonces es imposible tener la confianza de que los productos manufacturados posean la calidad predicha en su diseño original, por lo tanto las GMP's y la validación son dos conceptos que no pueden estar separados, pues en esencia, ambos aseguran la calidad

➤ Reducción de costos.

Un proceso validado es más eficiente y da lugar a menos procesos, rechazos y mermas.

“Un proceso validado es fundamentalmente una práctica de un buen negocio”.

Aunque el cumplimiento de la regulación es importante, la razón principal para validar un proceso es asegurar la calidad y reducir los costos de producción.

9.3 INFORMACIÓN OBTENIDA A PARTIR DE LA VALIDACION

La validación de un proceso es un estudio científico que da la siguiente información

- a) Asegurar que el procedimiento esta haciendo lo que se supone debe hacer, es decir, el proceso se encuentra bajo control.
- b) Determinar cuales son las variables críticas del proceso y establece limites aceptables de éstas, seguidas por el continuo control de dichas variables

La optimización del proceso, cuyo objetivo es obtener la máxima eficacia, es una consecuencia lógica de mantener adecuadamente bajo control un proceso, así como también debidamente documentado, al estar manteniendo los estándares de calidad. Dentro de ciertos limites

9.4 CALIFICACION Y PRUEBAS DE RETO

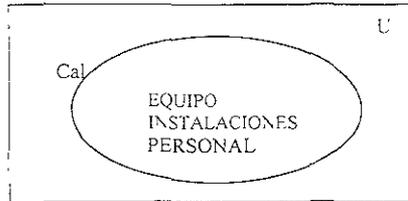
La validación involucra la calificación y las pruebas de reto.

La calificación es: La acción de verificar o confirmar que un objeto cumple con ciertos requisitos o condiciones para su adecuado funcionamiento, sin que necesariamente sea una evaluación cuantitativa, es decir se determina que el objeto en cuestión cumpla o posea los atributos que debe contener, así como funcionar adecuadamente, conforme a su diseño original. (en caso de personal, que posea los atributos conforme a su capacitación).

El principal objetivo de la calificación es garantizar por escrito, mediante el cumplimiento de un protocolo de calificación que las instalaciones, equipo y/o personal, realmente posean

los elementos mínimos necesarios para realizar la función, para la cual fue diseñados y/o capacitado, para obtener una calidad específica de un producto

La **calificación** se encarga de un **componente o elemento**, de un proceso. mientras que la **validación** se encarga de **todo el proceso** de manufactura del producto



Ejemplificando lo anterior con un diagrama de Venn tenemos que "El conjunto universo" es la validación, quien contiene a todos los "elementos" del proceso de manufactura y dentro de este conjunto universo, está contenido el "subconjunto" de la calificación

¿QUÉ SON LAS PRUEBAS DE RETO?

PRUEBAS DE RETO. Son las pruebas diseñadas para determinar los límites de capacidad de un componente de un proceso de manufactura. los límites de capacidad no son necesariamente retos al equipo para su destrucción, si no límites de variación dentro de los cuales se define o puede asegurarse la calidad de un producto.

9.5 COMPONENTES DE LA VALIDACION DE UN PROCESO.

Para poder realizar la validación de un proceso se necesita la seguridad de que los elementos que están involucrados dentro del proceso son confiables y las variaciones que yo encuentre en el proceso, responsables de modificar alguna característica de la calidad o aceptación de mi proceso no son debido a estos elementos, por lo que para validar un proceso es necesario contar con:

- Métodos analíticos validados.
- Instrumentos calibrados.
- Sistemas críticos calificados
- Personal calificado
- Proveedores certificados.
- Equipo calificado.
- Instalaciones calificadas.
- Calificación del flujo de materiales en las etapas del proceso de manufactura

VALIDACION DE METODOS ANALITICOS

La validación de un método analítico debe de cumplir con las características de linealidad, exactitud, precisión, reproducibilidad y/o repetibilidad y especificidad

Linealidad. La linealidad de un sistema o método analítico es su habilidad para asegurar que los resultados analíticos, los cuales pueden ser obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática bien definida, son proporcionales a la concentración de la sustancia dentro de un intervalo determinado

Exactitud La exactitud de un método analítico es la concordancia entre un valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia. Se expresa como el porcentaje de recobro obtenido del análisis de muestras a las que se les han adicionado cantidades conocidas de la sustancia.

Precisión. La precisión de un método analítico es el grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes muestreos de una muestra homogénea del producto. Usualmente se expresa en términos de Desviación Estándar o del Coeficiente de Variación

Reproducibilidad. Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas bajo condiciones diferentes (diferentes analistas, en diferentes días, en el mismo y/o diferentes laboratorios utilizando el mismo y/o diferentes equipos)

Repetibilidad. Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas bajo las mismas condiciones (analista, tiempo, aparato, laboratorio).

Especificidad. Es la habilidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente a la sustancia de interés y no a otros componentes de la muestra

CALIBRACIÓN DE INSTRUMENTOS

Una parte importante dentro de las validación de procesos es contar con instrumentos debidamente calibrados (periódicamente, en función de la carga de trabajo) y verificados. Ya que estos nos auxilian en la medición de cualquier variable o para controlar y/o monitorear un proceso.

Definición de Calibración:

CALIBRACION: Es una comparación de una medición estándar o instrumento para detectar, correlacionar y/o eliminar por ajuste cualquier variación en la exactitud de aquél que va a ser comprobado.

SISTEMA DE SOPORTE CRITICO

¿Qué es un sistema de soporte crítico?

Es cualquier sistema que una planta industrial necesita para operar diariamente como son

- ◆ Sistema de aire acondicionado.
- ◆ Sistema eléctrico
- ◆ Sistema de vacío
- ◆ Sistema de Agua

OTROS.

Tales sistemas deben de ser operados dentro de ciertos niveles para mantener las condiciones de la calidad en el producto.

La calificación de los sistemas de soporte críticos en una planta constan de:

- 1 Su diseño adecuado a las necesidades
- 2 Instalación y desempeño a fin de asegurar que su funcionamiento es el adecuado, aún en el peor de los casos.
3. Monitoreo continuo, para asegurar su bien funcionamiento

PERSONAL.

Dado que los recursos humanos son una parte muy importante en un proceso, la capacitación y la calificación de un operario en función de su experiencia y disciplina es absolutamente esencial que se incluya en un programa de validación

Un operador inexperto o indisciplinado puede negarse o hacer caso omiso de la calificación hecha en un proceso, en cambio, un operario, capacitado (calificado) en todos los aspectos de trabajo técnico, supervisión, productividad, GMP's, comportamientos, responsabilidad, etc. Es más conciente de lo que debe hacer y hacerlo bien.

Es necesario implementar un programa de capacitación continua y filosofía de conciencia, a fin de que no realice cambios en un proceso validado

Frecuentemente los problemas y fallas que ocurren pueden ser por cambios hechos a un proceso validado, por personal bien intencionado que lo único que desea en algunos casos es ayudar o facilitar su trabajo.

La "calidad" es un concepto integral, producto de una manera de pensar y trabajar en una organización y fuera de ella. Pues simplemente hay o no hay calidad.

Para alcanzar en concepto de calidad deben tomarse en cuenta 3 puntos principales

- a) El cambio de mentalidad en todo el personal y su continua capacitación
- b) El empleo de la tecnología más adecuada.
- c) Un enfoque total hacia el mercado

CALIFICACION DE EQUIPO

La calificación de equipo comienza con el diseño o selección del proceso de manufactura seguido por la instalación y verificación de que el equipo funciona como se desea. la calificación también requiere de:

- Desarrollo de procedimientos escritos de Operación (PEO's)
- Desarrollo de un programa de mantenimiento preventivo, así como una lista de partes susceptibles de mayor desgaste y tenerlos de refacción
- Procedimientos de limpieza validados.
- Entrenamiento del personal para supervisión y manejo de equipo

Los atributos susceptibles de calificación en cualquier equipo son:

- Dimensiones.
- Superficie ocupada dentro del área en cuestión
- Amperaje consumido.
- Voltaje requerido.
- Sistema eléctrico.
- Sistema de lubricación.
- Sistema de transmisión (poleas, neumático, hidráulico, etc)
- rpm's en todos los lugares susceptibles de medición
- Sistemas de seguridad del equipo (elementos termomagneticos, paro de equipo en ciertas circunstancias).

- Estado físico de las partes esenciales del equipo
- Armado correctivo del equipo.
Instructivo operacional del equipo

CALIFICACION DE INSTALACIONES

Diseño

Construcción

Verificación.

Mantenimiento

Monitoreo continuo.

Su diseño debe estar en función del producto a ser manufacturado, requerimientos de GMP's y eficiencia, así como también costo

El flujo de personal, equipo y materiales no debe ser cruzado, si no lo mas lineal posible.

Las uniones entre pisos, muros y techos tanto en áreas estériles como en áreas no estériles deberán ser de tipo sanitaria, fácilmente sanitizables, que no desprendan polvo, libres de grietas, etc

En lo que respecta a la cantidad de luz para trabajar dentro del área, es necesario cuantificarla como iluminación, entendiéndose esta como el cociente del flujo luminoso por superficie que lo recibe Todo debe estar debidamente documentado con planos y especificaciones escritas..

**ASPECTOS
COMPUTACIONALES**

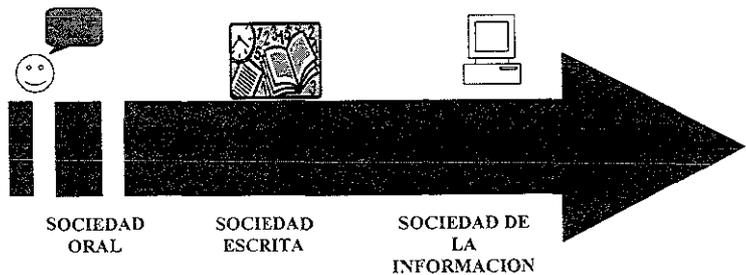
II. ASPECTOS COMPUTACIONALES

I INTRODUCCION

La transmisión del conocimiento ha evolucionado con los medios de comunicación. en un inicio el hombre se comunicaba a través de sonidos guturales; posteriormente creó un lenguaje, de tal manera que los conocimientos generados eran transmitidos de generación a generación sin constancia alguna.

Con el nacimiento de la escritura la transmisión de los conocimientos se vio modificada y más tarde con el invento de la imprenta se permitió una difusión más amplia. Actualmente se cuenta no solo con medios escritos, sino también con el video, la televisión, la computadora, el Internet, entre otras herramientas empleadas para transmitir los conocimientos, mismos que son generados y difundidos con una enorme velocidad.

FIGURA 67. TRANSMISIÓN DE LOS CONOCIMIENTOS.



Con el cambio de la transmisión de los conocimientos, también se han visto modificados los esquemas tradicionales de enseñanza-aprendizaje dentro de las aulas, permitiendo una mayor interacción profesor-alumno, alumno-profesor y la información no solo fluye en un solo sentido.

Para disminuir el número de alumnos que no aprenden, según Manuel Estrada⁽¹⁾ se debe ser cuidadoso con los siguientes elementos que influyen en el aprendizaje

- a) Motivación
- b) El temario
- c) Los materiales de información
- d) El control del aprendizaje
- e) El control del aprendizaje
- f) Interacción grupal
- g) La interactividad

El uso de las computadoras en la educación es especialmente recomendable porque

- 1 Permite la personalización del aprendizaje
- 2 Favorece el trabajo grupal y el intercambio de ideas y experiencias entre pares
3. Amplia la atención activa del maestro
- 4 Proporciona un trabajo interactivo.
5. Son una gran fuente de motivación
- 6 Aumenta el grado y el tiempo de atención
- 7 Ahorra el tiempo de trabajo rutinario y, por ello, dejan mas espacio para la creatividad y tiempo para reflexionar sobre lo esencial. <<Estrada, M pp 37>>

2 USO DE LA COMPUTADORA EN LA EDUCACIÓN.

A través de la historia el acercamiento de la computadora a la practica educativa se ha dado en tres vías:

- a) Como objeto de estudio.
- b) Como medio didáctico
- c) Como medio de comunicación o como instrumento en manos del profesor o del alumno

⁽¹⁾ Estrada, M "Uso de las computadoras en la educación una fundamentación pedagógica" pp 34

Existen diferentes clasificaciones de la utilización de la computadora en la educación. Según Taylor¹²⁾ la computadora puede ser vista como tutora, como herramienta y como aprendiz. En la primera de estas categorías se incluyen todas las instancias en que la computadora toma el papel temporal del maestro o tutor del usuario, la segunda incluye los usos de la computadora como herramienta de trabajo del usuario y la tercera incluye los casos en donde los usuarios programan por computadora.

➤ **La computadora como tutora.**

Aquí se clasifican a los tutoriales, la modalidad de ejercitación y práctica, los juegos educativos y las simulaciones.

Un tutorial es un material computarizado que pretende enseñar algo nuevo al usuario. Los tutoriales intentan simular un diálogo y entre más interacción exista en el tutorial, el estudiante aprenderá más y retendrá más lo estudiado.

La modalidad de ejercitación y práctica trata de que los usuarios adquieran una habilidad sobre algo realizando ejercicios únicamente, no se propone una teoría o explicación sobre el contenido de lo que se está haciendo, bajo el supuesto de que esto ya se conoce.

Los juegos educativos son programas que emplean algún recurso divertido y cuya finalidad aparente es el entretenimiento o desafío y cuya finalidad escondida es que el usuario aprenda, practique o bien desarrolle alguna habilidad.

Simulaciones: Tratan de reproducir un ambiente real o imaginario, en donde el usuario debe tomar continuamente decisiones. Son útiles cuando el equipo es muy costoso o peligroso.

⁽¹²⁾ Citado por B. Hernández 2001 pp 211

➤ La computadora como herramienta:

Las computadoras como herramienta, son paquetes o aplicaciones preprogramadas, o cualquier recurso de cómputo que sirve de auxiliar a las tareas educativas o de enseñanza, cuya finalidad primordial es Realizar algo. Por ejemplo un procesador de textos, hojas de cálculo, paquetes gráficos, manejadores de bases de datos, paquetes estadísticos

➤ La computadora como aprendiz.

Este rubro de aplicación de la computadora en la educación lo cubren las personas que llevan a cabo programación en las computadoras y requiere un mayor conocimiento técnico

Como se ha mencionado anteriormente el desempeño de la computadora en la educación se ha dado en diversos planos como herramienta, como aprendiz o bien como tutor y para que el *Hardware* de la computadora pueda desempeñar estas funciones adecuadamente es necesario la utilización de un *Software* previamente elaborado

El *Hardware* son los componentes materiales de un sistema informático. Distinguiendo tres tipos de *Hardware*. *Hardware* de entrada (Dispositivos externos -componentes situados fuera de la Unidad Central de Procesamiento- que proporcionan información, por ejemplo lápiz óptico, mouse, joystick, teclado); *Hardware* de salida (Dispositivos externos que transfieren la información de la Unidad Central de Procesamiento al usuario, por ejemplo: pantalla e impresora) y *Hardware* de almacenamiento (Cuya función es almacenar la información que la computadora deba recuperar en algún momento, por ejemplo: unidades de disco y memoria)

El *Software* o soporte lógico es el conjunto de instrucciones que una computadora emplea para manipular datos, programas de computadoras como un procesador de textos o juegos de video. << Encarta 98 Microsoft® >>

2.1 SOFTWARE EDUCATIVO

Para Manuel Juárez Pacheco⁽¹⁾ los software educativos son programas para computadora creados con la finalidad específica de ser utilizados como medio didáctico, es decir para facilitar el proceso de Enseñanza-aprendizaje

2.1.1 HISTORIA DEL SOFTWARE EDUCATIVO

Los primeros pasos del software educativo los dio S L Pressey, en 1924 inventó una máquina autocorrectora: La "Pressey Drum Tutor" basada en el principio de pregunta respuesta, esta máquina fue perfeccionada por el mismo Pressey para no continuar funcionando si el alumno no elegía la respuesta correcta.

Años más tarde en 1954 B. F Skinner publicó un artículo en donde planteaba la enseñanza programada desde el punto de vista psicológico por lo que se reconoce a Skinner como el padre de la enseñanza programada <<García M A pp 13>>

Las primeras microcomputadoras comerciales aparecieron a partir de 1974; esto facilitó la producción de software educativo el que inicialmente se basó en la enseñanza programada

A mediados de los 80's aquí en México se produjeron los primeros tutoriales

La modalidad de autor nace pensando en las dificultades que representa para un profesor crear programas educativos, por lo que fueron creados sistemas de autoría, los cuales eliminan la necesidad de que el profesor sea un especialista en computación para crear un software educativo.

Con el aumento de la tecnología sofisticada se han desarrollado simuladores educativos. Un simulador es un excelente medio de aprendizaje inductivo, permite al alumno variar variables y parámetros de tal forma que con toda libertad puede explorar opciones por sí mismo. La simulación es la representación del mundo real

⁽¹⁾ Citado por Riquelme, G 1995 pp 55

2.2 USO DE LA COMPUTADORA EN EL AREA FARMACÉUTICA.

El uso de la computadora en el área farmacéutica específicamente, es muy variada, esta tiene aplicación como herramienta, por ejemplo: su utilidad puede ir desde la aplicación de un programa muy sencillo para captura de texto hasta el uso de un programa de diseño molecular en síntesis orgánica para la obtención de nuevos compuestos con actividad farmacológica. También son empleadas hojas de cálculo de manera ordinaria en diferentes asignaturas, paquetes estadísticos, paquetes como como el *Chem Win* para diseñar estructuras químicas, bases de datos para realizar búsquedas bibliográficas en corto tiempo, paquetes estadísticos en control de calidad.

Algunos aparatos sofisticados como disolutores, cromatógrafos, tableteadoras cuentan con un software que permite sustraer información de una manera más precisa, exacta y con mayor rapidez que si lo hiciéramos ocupando el mismo aparato pero sin un modulo computarizado.

La computadora en el área farmacéutica también puede fungir como aprendiz, algunos profesores programan realizando aplicaciones para evaluar o ejercitar a sus alumnos en determinados temas.

Actualmente se cuenta con el antecedente de Sistemas Computacionales en ambiente Multimedia desarrollados por la Facultad de Estudios Superiores Cuauttlán –UNAM en conjunción con la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza-UNAM encaminados a apoyar la enseñanza y capacitación en el área farmacéutica.

Dichos Software son:

- **PROYECTO MEZCLADO:** Aborda la operación de mezclado de polvos farmacéuticos, muestra los equipos más representativos para esta operación, explica los mecanismos de mezclado y como validar a la operación de mezclado. Lo conforman. 98 pantallas, 66 imágenes, 3 animaciones y 7 archivos de sonido.
- **FLUIDIZA:** Explica el proceso de fluidización, que es, como ocurre, muestra el equipo empleado en la fluidización, hace referencia a procesos como mezclado,

secado y granulaciones. Esta integrado por 178 pantallas, 137 imágenes y 47 *Hotwords*.

- BUPRAMA Presenta una breve historia de cómo surgieron las buenas practicas de manufactura, se mencionan las características de forma general de la Food Drug Administration (FDA), las Normas ISO 9000 y las Normas Oficiales Mexicanas, se dan las características generales e individuales de instalaciones, personal y equipo que conforman un establecimiento farmacéutico.
- DISPLOTAB: Trata el tema de disolución, presenta una reseña histórica, explica la finalidad de realizar una prueba de disolución *in vitro*. Aborda teorías y mecanismos relacionados con la disolución, la cinética de disolución y la metodología de estudios de disolución. Consta de: 190 pantallas, 55 palabras de referencia, 50 imágenes, 46 objetos gráficos (figuras y diagramas) 2 archivos de sonido y 3 archivos de video.
- MACALI: Es un sistema cuyo contenido pretende homogenizar los criterios para elaborar un manual de control de calidad en la industria farmacéutica, los temas que trata son: Responsabilidad administrativa o gerencial, Sistemas de calidad, Revisión de contrato, control de documentación, Aseguramiento de la calidad de los suministros, Identificación y rastreabilidad de productos, Aseguramiento de la calidad durante el proceso, Aseguramiento metroológico, Manipulación, Envase, Capacitación del personal, aplicaciones estadísticas, entre otros. Consta de 190 pantallas, 45 imágenes, 37 palabras de referencia, 17 objetos gráficos, 1 archivo de video y 12 de sonido.
- MACROMIL: El cual trata aspectos cromatograficos, el manejo del cromatógrafo CLARS Waters y del *Software* Millenium 2010. cuenta con 507 pantallas

Todos los sistemas informaticos en ambiente multimedia fueron realizados con el authoring ToolBook y tienen como ingrediente de diseño la Interactividad INFOVISION⁽¹⁴⁾ en su página de Internet señala que la interactividad significa que el usuario tiene el control y puede acceder a la información precisa que esta buscando,

⁽¹⁴⁾ <http://www.infovision.com>

adentrándose en los tópicos que le son de interés e ignorando aquellos que conoce bien Haciéndolo a su propio ritmo y en el momento que el lo decida. A diferencia de un video o una presentación convencional (diapositivas, laminas de computadora o acetatos). La interactividad permite participar activamente, estimulando la curiosidad del usuario.

De acuerdo a lo anterior se puede decir que un programa es interactivo cuando cuenta con una navegación la cual puede ser controlada por el usuario (tanto en orden como en velocidad) y que se establece cierta comunicación entre el usuario y la máquina.

3. ¿QUE ES MULTIMEDIA?

Existen muchas formas de definir lo que es multimedia, analizando en significado etimológico de la palabra, tenemos que: esta se compone de dos vocablos Multi- múltiple, muchos y Media- plural de medium, medios. "Muchos Medios".

Según Ma Antonieta García Blanco⁽¹⁵⁾ se llama multimedia al resultado de conectar a la computadora varios periféricos de diferentes tipos, aparte de los convencionales, tales como. Videodiscos, toca cintas, grabadoras, teclados musicales, sensores, todos ellos controlados por el programa

PCMANIA⁽¹⁶⁾ define el termino multimedia como la capacidad de manipular el texto, fotografías, animaciones, sonido y hasta video en un ambiente interactivo que se puede utilizar para enseñar, persuadir y promover.

En la Enciclopedia Encarta 98 de Microsoft® se define el termino multimedia como la forma de presentar información que emplea una combinación de texto, sonido, imágenes, animación y video.

⁽¹⁵⁾ García, M A Breve historia del Software educativo pp13

⁽¹⁶⁾ Citado por Hernández, B 1001 pp 217

En nuestro caso al hablar de multimedia nos referiremos a la conjunción de dos o más medios de transmisión de la información (videos, graficas, fotografías, animación, texto, sonido) bajo el control de una computadora que cumple con el papel de integradora de tales medios

Los productos multimedia pueden ampliar el campo de la presentación en formas similares a las cadenas de asociaciones de la mente humana. La conectividad que proporcionan los hipertextos hace que los programas multimedia no sean meras asociaciones estáticas con imágenes y sonido, sino una experiencia interactiva infinitamente variada e informativa. Por ejemplo si un alumno está revisando un texto y dentro de este se encuentra con una termino que desconoce completamente y al terminar el párrafo no puede captar la idea esencial debido a que no conoce el significado de esta palabra, entonces el alumno puede dar un clic sobre la palabra y verificar su significado, lo que le permitiría una mejor interpretación del párrafo

Jonassen D 1991 ⁽¹⁷⁾ dice, que el aprendizaje y el desarrollo cognitivo, no se dan a través de procesos secuenciales "lineales" de acumulación de productos de conocimiento, si no en un proceso dinámico en el que interactúa conocimientos y experiencia que conforman REDES CONCEPTUALES, más que listados o datos informativos en un proceso de construcción de reestructuración de conocimientos, los sistemas multimedia son una metáfora de estas REDES CONCEPTUALES.

Además que con los sistemas multimedia se favorece el aprendizaje⁽¹⁸⁾ ya que se tiene la posibilidad de ver, escuchar y ejercitar

⁽¹⁷⁾ citado por Rocío, Rueda. Profesora de la Universidad Pedagógica Nacional Enero 1999 pp 8

⁽¹⁸⁾ Nicholas V. L. Y Marc W. En "The Multimedia Adventure" Editorial The kipi bookshelf 1993. pp 135, indica que en diversos estudios realizados por IBM acerca de la cantidad de información que se puede retener a través de los sentidos muestran los siguientes resultados

se retiene a corto plazo alrededor del 10% de lo que se ve, 20% de lo que se escucha, 40% de lo que se ve y se escucha y un 75% de lo que se ve, se escucha y se lleva a la practica.

Es por eso que suponemos que un sistema de este tipo favorece el aprendizaje

3.1 HIPERTEXTO E HIPERMEDIA.

El hipertexto es un método de presentación de información en el que el **texto** esta unido mediante una red compleja y no secuencial de asociaciones que permite al usuario examinar los distintos temas, independientemente del orden de presentación de los mismos. Normalmente es el autor el que establece los enlaces de un documento hipertexto en función de la intención del mismo. El término hipertexto fue creado por Ted Nelson en 1965, con el fin de describir los documentos que se presentan en una computadora, o sea, expresando la estructura no lineal de las ideas, al contrario de la estructura lineal de los libros, las películas y el habla. El término **hipermédia** es prácticamente un sinónimo, pero **recalca los componentes no textuales del hipertexto, como animaciones, sonido y vídeo.**

Tolhurst (1995)⁽¹⁹⁾ trata de establecer las relaciones y diferencias que se establecen entre el hipertexto, hipermedias y multimedias diferenciando a los 3 en los siguientes términos.

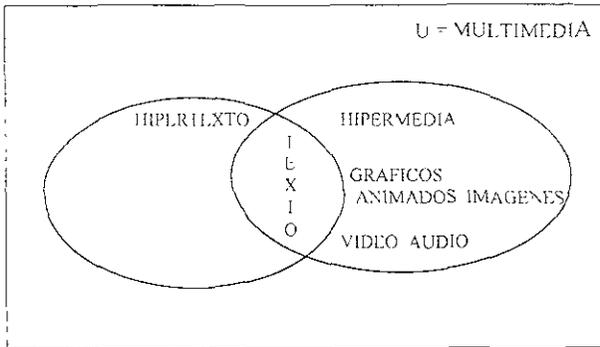
- ☐ **HIPERTEXTO:** Como una organización no lineal de acceso a la información textual.

- ☐ **HIPERMEDIOS** como uniones interactivas de información que esta presentada en múltiples formas que incluyen texto, imágenes y múltiples formatos que incluyen gráficos animados, segmentos en movimiento, sonido y música

- ☐ **MULTIMEDIA:** Múltiples formatos de medios para la presentación de la información.

⁽¹⁹⁾ Citado por Hernández, B 2001 pp. 217.

FIGURA 63. REPRESENTACIÓN DIAGRAMÁTICA DE DIFERENCIAS Y ENTRE LOS TERMINOS MULTIMEDIA, HIPERMEDIA E HIPERTEXTO



Representado en un diagrama de Venn tenemos que el conjunto Universo es la Multimedia, en la que están contenidos varios elementos : sonido, texto, gráficos, video, animaciones. dichos elementos a su vez se encuentran reagrupados en el subconjunto Hipertexto y en el subconjunto Hipermedia , la característica común de los elementos contenidos en estos subconjuntos es que permiten una organización no lineal de acceso a la información, pero mientras que en el subconjunto hipertexto solo se puede tener acceso a la información a través del texto en el conjunto Hipermedia se puede lograr a través de otros elementos, teniendo como conjunto intersección el acceder a la información por medio del texto.

4. REQUERIMIENTOS DEL *HARDWARE* Y *SOFTWARE* PARA DESARROLLAR UN SISTEMA MULTIMEDIA.

HARDWARE

Una computadora adecuada para desarrollar aplicaciones multimedia esta debe contar como mínimo con las características de una MPC3 (Computadora Personal Multimedia, que es el estándar más reciente, establecido en Febrero de 1996)

- Una computadora PC IBM compatible o Macintosh con velocidad de 70 Megahertz
- 8 MB de memoria RAM
- Almacenamiento en disco duro 540 MB.
- CD-ROM u otro dispositivo de almacenamiento óptico
- Audio Sonido digital 16 bit, altavoces de playback
- Tarjeta aceleradora de gráficos
- Tarjeta de vídeo
- Tarjeta digitalizadora de imágenes para conexión con el escáner <<http://www.cyg.net/jblackme/diglib>>

SOFTWARE

Además de contar con el *Hardware* se debe contar con un *Software* que facilite la integración de las tareas a realizar. Este tipo de Software incluye técnicas de compresión, lenguajes y ambientes de Programación Orientada a Objetos, Bases de Datos Orientada a Objetos y Sistemas Integradores de Medios (Authoring), que facilita el desarrollo de los sistemas multimedia, aun para quienes poseen pocos conocimientos de programación. Se requiere también de un software para captura y edición de imágenes, audio y video.

A nivel de software, lo más importante son los authoring, que son herramientas que permiten crear aplicaciones multimedia sin utilizar programación convencional. Estos sistemas incluyen elementos de Programación Orientada a Objetos y manejo de pantallas o frames donde se pueden incorporar varios objetos como texto, gráficos, animación, audio y secuencias de vídeo, de manera fácil y rápida.

4.1 LOS AUTHORIZING

Los Authoring son herramientas integradoras de medios que nos sirven para desarrollar aplicaciones multimedia, que brinda el marco esencial para organizar y editar los elementos multimedia (gráficos, textos, sonido, animaciones y secuencias de

vídeo); y se utiliza para diseñar la interactividad, las interfaces de usuario, a fin de presentar los diferentes elementos en una aplicación cohesionada.

Estas herramientas de desarrollo se dividen basándose en la presentación que utilizan para dar una secuencia y organizar los elementos y eventos en:

- Herramientas basadas en tarjetas o páginas (Hypercard, Supercard, Asimetrrix ToolBook y Visual Basic).
- Herramientas basadas en iconos controlados por eventos (Autorware Profesional, Icon Autor, HSC Interactive).
- Herramientas basadas en tiempo de presentación (Action) y animation Works Interactive)

5. ASIMETRIX MULTIMEDIA TOOLBOOK

Asimetrrix Multimedia *Toolbook* es un authoring que tiene la facilidad de integrar medios tales como, sonido, imágenes, vídeo, texto y animaciones de manera muy sencilla. Ofrece una interface gráfica Windows y un ambiente de Programación Orientada a objetos, a fin de presentar la información como dibujos, imágenes digitalizadas a color, texto, sonidos y animaciones.

Para definir el comportamiento de los objetos, *ToolBook* utiliza un lenguaje de programación llamado *Open script*. Este es un lenguaje muy poderoso y fácil de usar, porque su sintaxis es muy sencilla (parecida al inglés), tiene un amplio rango de comandos y una naturaleza orientada a objetos.

Con la programación *Open Script* se puede:

- Definir la apariencia de los objetos.
- Definir el comportamiento.
- Ejecutar las tareas interactivas y de programación.
- Tener un enlace tipo dinámico (DDLs). Los DDLs Dinamic Link Library (Bibliotecas de Enlace Dinámico) son códigos de programación que se cargan y descargan de la memoria RAM de acuerdo a la aplicación que se está utilizando.

- Utilizar el teclado, mouse o pantallas de contacto (Touch Screen) para interactuar con los diferentes medios y controlar el aspecto y secuencia del sistema.

Con Toolbook se pueden crear aplicaciones como

- Enciclopedias en línea
- Aplicaciones interactivas, como tutoriales
- Aplicaciones de base de datos, incluso Bibliotecas.
- Juegos que usan elementos gráficos, como son juegos de tablero, juegos de animación de tarjeta o juegos con animación

Toolbook tiene dos niveles de trabajo

- El lector o *reader* en donde se ejecuta la aplicación desarrollada
- El autor o *author* el cual sirve para desarrollar las aplicaciones multimedia, realizar cambios o modificaciones, tales como generar nuevos libros, crear y modificar objetos en las páginas y escribir guiones.

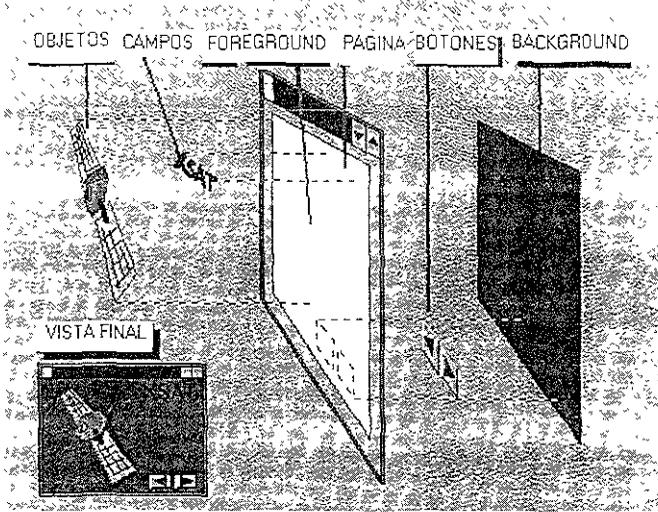
ToolBook maneja la metáfora computarizada de un libro como una base para desarrollar la aplicación: una aplicación realizada en ToolBook puede constar de uno o más archivos o libros, que son fácilmente enlazados

Un libro está dividido en páginas, que son representadas por pantallas. Las páginas constituyen el primer objeto con el que se construye la aplicación, y esta formada por dos capas:

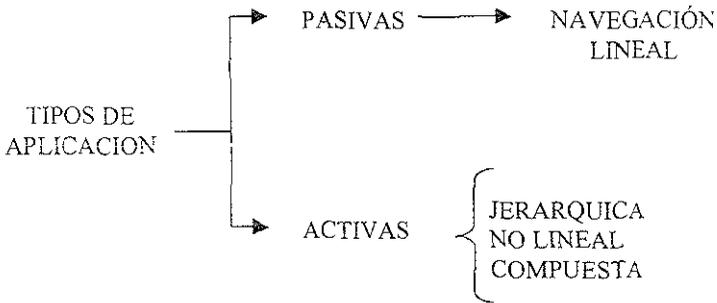
- 1) El *Foreground* que corresponde a la última capa (frente) de la pantalla, y puede contener gráficos, textos, botones, imágenes y hotwords⁽²⁰⁾
- 2) El *Background* que corresponden al fondo de la pantalla y que puede ser compartido por más de una página

⁽²⁰⁾ Hotword Palabras que brindan la característica del hipertexto en Toolbook, ya que con ellas tenemos acceso a la información relacionada con ella

FIGURA 64. OBJETOS DE UN LIBRO EN TOOLBOOK.



6. TIPOS DE NAVEGACIÓN DENTRO DE LAS APLICACIONES

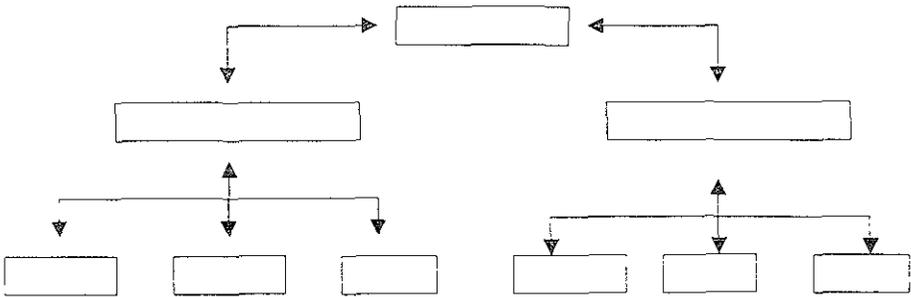


Las aplicaciones pasivas: Están caracterizadas por un tipo de navegación lineal, en donde el usuario navega secuencialmente, de un cuadro o fragmento de información a otro. Como puede observarse, el usuario no tiene control sobre la secuencia de la presentación y por ende pueden ser comparados con una vídeo-grabación o un documental televisivo.

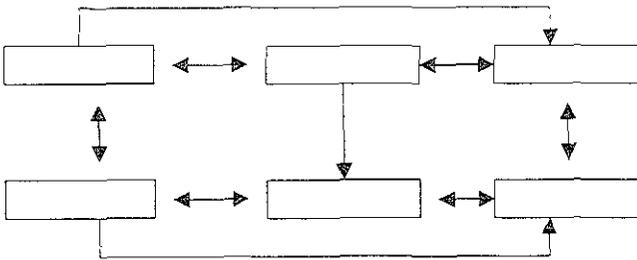


Las aplicaciones Interactivas: en las cuales el usuario, puede elegir la secuencia de la información dentro de un marco estructurado predefinido. el cual puede estar basado en los siguientes tipos de navegación

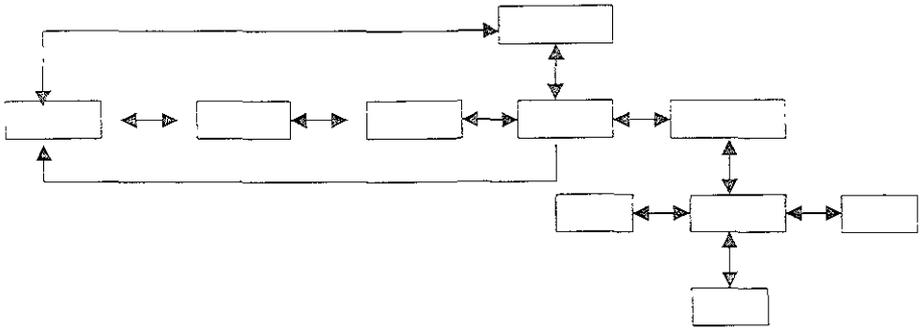
a) JERARQUICA: Navegación a través de ramas de la estructura de arbol que se forma dada la logica natural del contenido



b) NO LINEAL: Navegación a través del contenido sin limitarse a vías determinadas.



c) COMPUESTA: Navegación en forma libre y en algunos casos limitada por una organización con más lógica



7. DESARROLLO DEL SISTEMA MULTIMEDIA “COMPRIM”

El Sistema Multimedia “COMPRIM” fue desarrollado con la ayuda de un grupo interdisciplinario, integrado por especialistas de diversas áreas.

Se tomaron como base las fases planteadas por María Luisa Riquelme⁽²¹⁾ para el ciclo de vida de un producto informático

Las fases consideradas por Riquelme son las siguientes:

1. Análisis y especificación de los requerimientos.
2. Diseño.
3. Implementación
4. Depuración.
5. Corrección.
6. Empaquetamiento y Documentación.

ETAPAS:

1. ANÁLISIS Y ESPECIFICACIÓN DE LOS REQUERIMIENTOS: En esta etapa se analizó la necesidad de crear un sistema multimedia encaminado a explicar aspectos referentes al tema elaboración de comprimidos farmacéuticos y de igual manera se

analizó hacia quien iba a ir dirigido el sistema. El sistema surge porque de todas las formas farmacéuticas con las que contamos en la actualidad las más usadas son las formas farmacéuticas sólidas (cerca de un 60%) y de este porcentaje la mayoría corresponden a comprimidos o tabletas. Como profesionistas del área farmacéutica se debe conocer con amplitud lo relativo a el tema, sin embargo la cantidad de información que forma parte de este tema es demasiado extensa. Además que este tema es uno de los tópicos de la materia de Tecnología Farmacéutica I y en ocasiones el tiempo destinado durante el semestre a dicho tópico es muy corto, por lo que este sistema puede constituir un material de apoyo para la enseñanza en la materia de tecnología Farmacéutica I y materias afines. Otro punto que se analizó es que el equipo empleado durante la elaboración de comprimidos farmacéuticos y para sus evaluaciones, es costoso y contar con medios gráficos que ilustren o incluso video que muestre su funcionamiento puede facilitar a los estudiantes de universidades en las que nos cuenta con el equipo el asimilar mucho mejor el tema.

En cuanto a las ESPECIFICACIONES DE LOS REQUERIMIENTOS se consideraron los recursos humanos y materiales para la realización de "COMPRIM".

Para contar con los recursos humanos disponibles y debidamente capacitados en el empleo del *Authoring* y de otros *Softwares* empleados en la realización de "COMPRIM" se conocieron y manejaron herramientas, como: *ToolBook*, *CorelDraw* y *PhotoPaint*.

Se establecieron los recursos tecnológicos necesarios para la realización del sistema, los cuales se enuncian a continuación:

- ☐ Computadora con procesador Pentium.
- ☐ Memoria RAM de 64 MB
- ☐ Almacenamiento en disco duro de 10 GB.
- ☐ CD-ROM
- ☐ Tarjeta de sonido
- ☐ Tarjeta aceleradora de gráficos.

- Tarjeta de video.
- Tarjeta digitalizadora de imágenes
- Escáner
- Cámara de video
- Cámara fotográfica
- Internet.

2 DISEÑO Una vez establecido el problema, se plantearon los objetivos, los cuales nos ayudaron a delimitar los temas abarcados en el trabajo. Ya se contaba con alguna información Bibliográfica que fue revisada y se selecciono la que posiblemente pudiera servir para elaborar el sistema, tomando únicamente las fuentes de información más actualizadas, con temas realmente afines a la elaboración de comprimidos farmacéuticos, se organizo esta información por temas, Se determino el contenido (temas y sub temas del trabajo).

Se realizo una búsqueda bibliografica de los temas planteados, ya que la información que se tenia ala mano no fue suficiente, además que se busco actualizar más la información con la que se contaba.

Se depure y se sistematizo la información con la finalidad de organizarla en una parte escrita en donde se explicaran los temas en un sentido más extenso

Con la ayuda del texto y el contenido de los temas a tratar se elaboro un diagrama de flujo de datos (ver figura 70) en donde se determino la relación de temas y subtemas y subsubtemas que serviría más tarde para elaborar un diagrama de navegación (figura 71) que sirvió de base para establecer el enlace entre la diferentes pantallas y libros de "COMPRIM"

Para el diseño de "COMPRIM" se consideraron los siguientes puntos.

- 1 Tener un fondo para cada uno de los capítulos, de tal manera que esto fuera un auxiliar, para cuando el usuario navegar en el sistema, esto le permite identificar el cambio o permanencia en un capítulo.
2. Colocar una barra en la parte izquierda de cada página, pensando en colocar aquí los botones de los temas o subtemas de esa pagina (en caso de contar con ellos).

- 3 Contar con una pequeña animación al inicio del sistema que simule que el sistema es un libro convencional.
- 4 Se pensó y se plasmó en papel una página de menú principal en donde tendrían que ir contenidos los créditos para los autores y para las instituciones participantes en la realización del trabajo, el título del trabajo, un logotipo que identificara visualmente a el trabajo y los botones para acceder directamente a cada uno de los capítulos
5. Se eligieron iconos que ayudaran a desplegar imágenes, videos animaciones y sonido.
- 6 Se eligieron los botones que permiten navegar en el sistema y salir del mismo

Una vez considerado todo lo anterior, se realizo un concentrado de la parte escrita , con el fin de presentar la información de manera condensada y tratar de ilustrar para complementar la idea, con el fin de no saturar toda la pantalla con texto, para invitar a el usuario a leer y disfrutar el programa

Se pensó en colocar los botones siempre en un mismo lugar, para no distraer ni perder a el usuario.

Se selecciono material de apoyo para la parte escrita, recopilando folletos, libros, que contenían imágenes que servían para explicar el tema, se revisaron paginas en Internet en búsqueda de ilustraciones para el tema.

Se tomaron fotografías y videos.

- 3 IMPLEMENTACION: Una vez contemplados los puntos anteriores se procedio a realizar la interface de usuario iniciando esta con la digitalización de imágenes, recopiladas anteriormente, se editaron las imágenes con el fin de definirías más en caso de que lo necesitaran.

Se realizo el logotipo diseñado anteriormente en papel, esta vez con ayuda del *Corel-Draw*

Se prosiguió a capturar la información que iba a formar parte de "COMPRIM", integrando en cada pantalla en medida de lo posible un material grafico o de video que reforzara la idea plasmada en el texto (con la ayuda del *authoring*)

Se elaboraron las Hotwords en las palabras que requerían su definición.

Se realizaron los enlaces entre las pantalla, textos, diagramas y libros.

4. **DEPURACIÓN** Una vez elaborado el sistema se verifico que este cumpliera con la secuencia y el orden en que se definió la presentación de la información, que cada objeto (boton, Hotword, icono) realice adecuadamente la función para la cual fue diseñado

Se verifico que los vídeo y animaciones se ejecutaran correctamente

Que la navegación entre página y página fuera la correcta

5. **CORRECCION** En esta etapa se realizaron los ajustes y correcciones, estipulados en la etapa de depuración, una vez realizadas las correcciones nuevamente se probó el programa para verificar que el funcionamiento sea el correcto

6. **EMPAQUETAMIENTO Y DOCUMENTACIÓN:** Se empaquetó el sistema, se elaboraron los manuales técnicos(en el que se describe la instalación del sistema y los requerimientos para la ejecución del mismo) y de usuario (En donde se da una descripción general del sistema, la navegación y el significado de los iconos para facilitar el uso de "COMPRIM").

FIGURA 71. DIAGRAMA DE NAVEGACION
ANUALACION DE ENTRADA

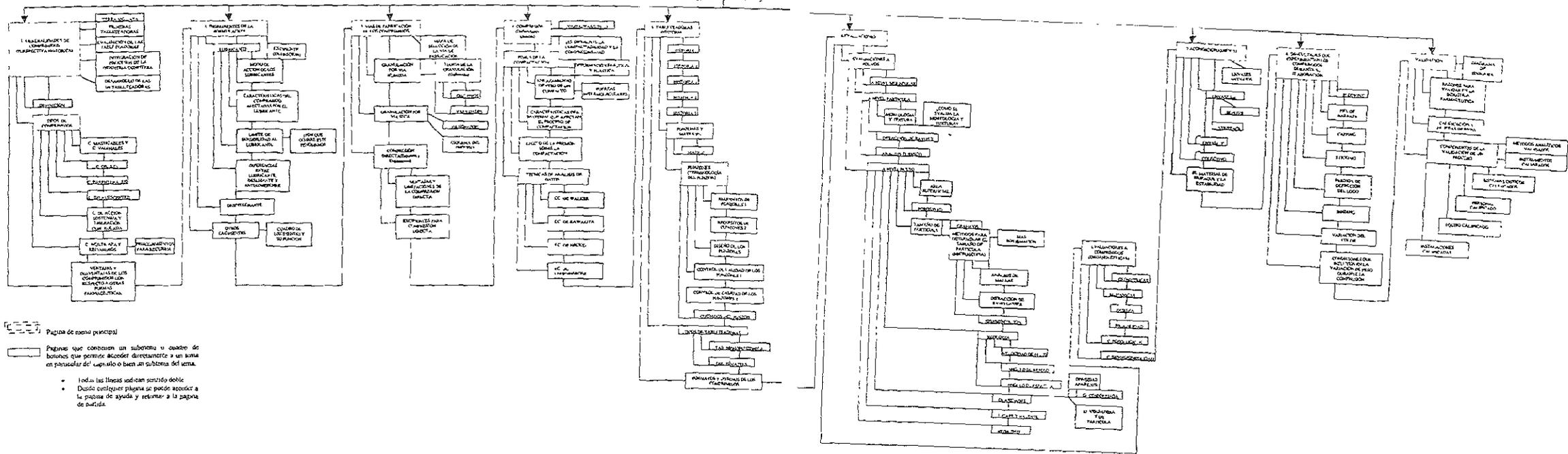
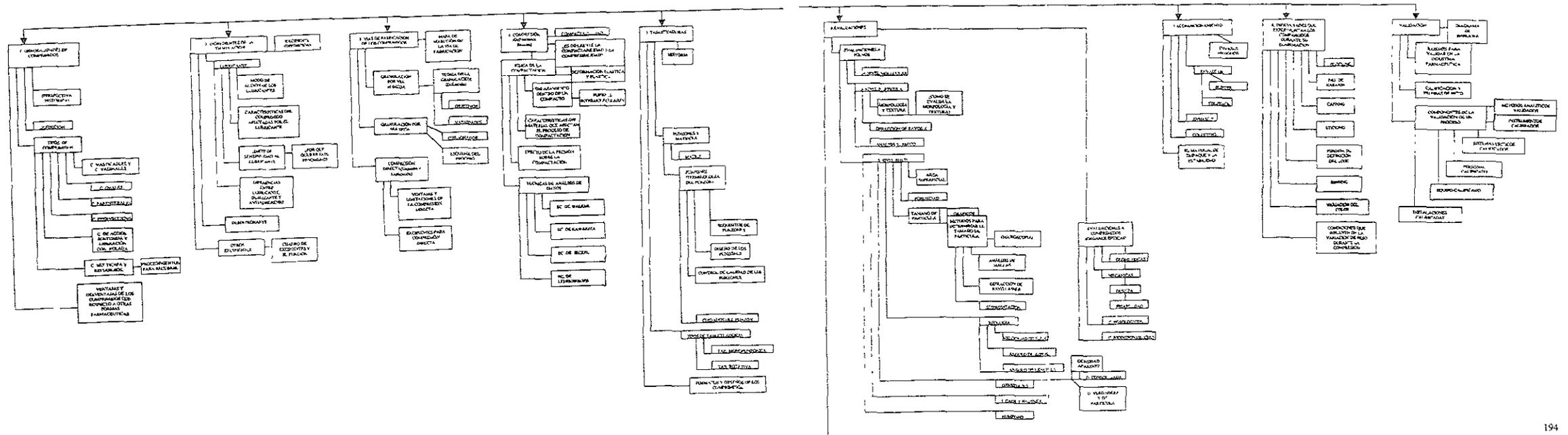
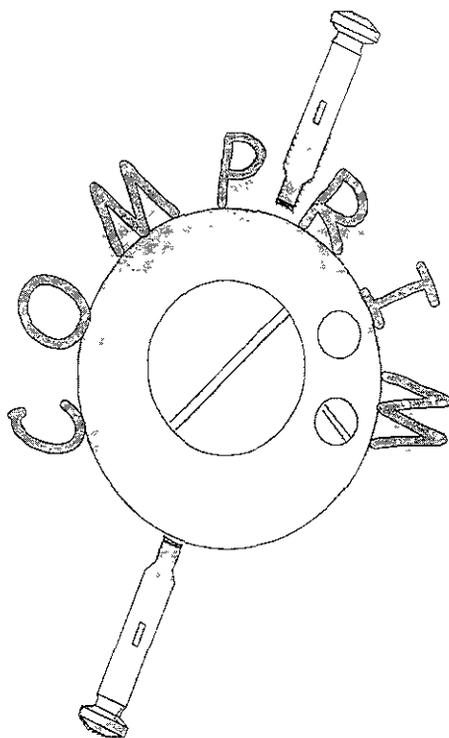


FIGURA 70 DIAGRAMA DE FLUJO DE DATOS





RESULTADOS

RESULTADOS

Los resultados de este trabajo se presentan de la siguiente manera

- 1 - Se cuenta con un escrito sobre los aspectos farmacéuticos en el que se incluyen 9 capítulos referentes al tema elaboración de comprimidos farmacéuticos.
- 2 - Un Sistema Computacional en Ambiente Multimedia cuya descripción y pantallas impresas se presentan más adelante, **producto principal y motivo de la tesis.**
(Presentado en un CD)
- 3 - Manual de usuario
- 4 - Guía de instalación

DESCRIPCIÓN DEL SISTEMA MULTIMEDIA "COMPRESIÓN":

El Sistema Multimedia "COMPRIM" esta integrado de 8 libros con un total de 138 páginas o pantallas. de las cuales una sirve como bienvenida al sistema, una del menú principal, 19 para el capítulo de generalidades de comprimidos farmacéuticos, 10 para ingredientes de la formulación, 12 para vías de fabricación de los comprimidos, 14 para compresión, 20 para tableteadoras, 36 para evaluaciones, 6 para acondicionamiento, 9 para dificultades que experimentan los comprimidos durante su elaboración y 11 para validación.

En el sistema Multimedia "COMPRIM" podemos observar:

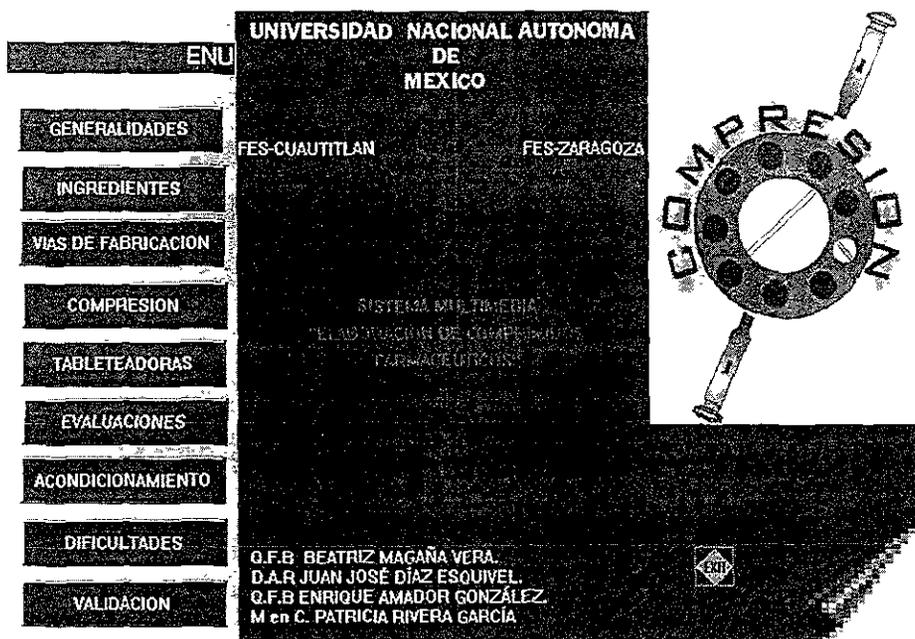
- Pantallas las cuales son como páginas de un libro, con la diferencia que en estas pueden aparecer textos, imágenes o diagramas que no estaban.
- Textos: En los cuales se menciona la información de manera condensada.

-
- **Imágenes.** La mayoría de los textos se complementan mediante imágenes que ilustran los conceptos mencionados, dichas imágenes fueron capturadas y digitalizadas de libros, revistas, folletos, o fotografías de aparatos con los que se cuentan en el LEM-Farmacia
 - **Hotwords:** palabras clave que sirven para dar más información, definir un término o mostrar una imagen, dichas *hotwords* se distinguen de las demás palabras de un texto en que estas aparecen en color rojo y al pasar el cursor sobre ellas este cambia a forma de una manita
 - **Objetos gráficos,** bajo este término se incluyen diagramas de flujo, tablas o gráficos interactivos
 - **Botones:** los cuales sirven para obtener más información dentro de una pantalla o para viajar entre pantallas.
 - **Animaciones y video.** Las animaciones pueden ser secuencias de fotografías o estar hechas con ayuda de *Corel-Draw* y *Photo-Paint*. El video refuerza el texto mediante situaciones de la vida real y ambos se presentan siempre que se muestra el icono

MANUAL DE USUARIO

Al entrar a el programa aparece una pantalla en donde se observa una pequeña animación que simula a un libro abriéndose, una vez que este se abre automáticamente se cambia a la página de menú principal.

FIGURA 72. PAGINA DE MENU PRINCIPAL



En esta página se observa una barra de menú principal en donde hay 9 botones; estos corresponden a los 9 capítulos principales que componen el sistema.

Cada uno de estos capítulos cuenta con su propio fondo, por lo que hay 9 fondos, esto sirve de guía a el usuario, ya que si hay un cambio en el fondo de la página al ir de una página a otra esto indicara que el usuario esta navegando por otro capitulo diferente en el que estaba.

Los capítulos que se abordan en el Sistema Multimedia "COMPRIM" son:

1. Generalidades de Comprimidos:
2. Ingredientes de la formulación

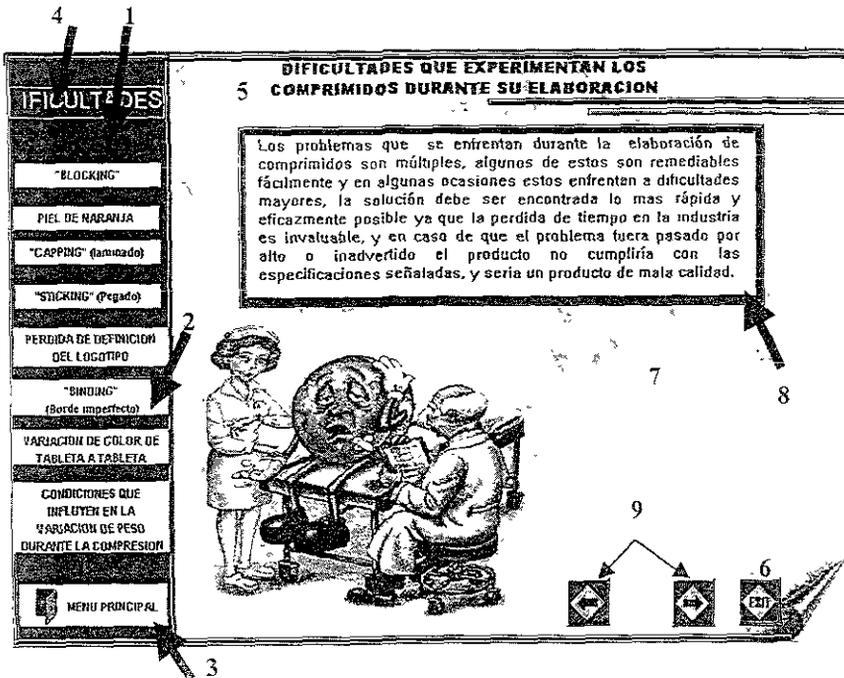
3. Vías de fabricación de los comprimidos.
- 4 Compresión.
- 5 Tableteadoras.
- 6 Evaluaciones.
7. Acondicionamiento
- 8 Dificultades que experimentan los comprimidos durante su elaboracion
9. Validación

Además de estos capítulos se cuenta con una ayuda, la cual puede ser desplegada en cualquier parte del sistema sin necesidad de salir de el

La relación entre estos capítulos se muestra en el mapa de navegacion anexo (figura 71).

Para ingresar a un capítulo solo basta con hacer clic con el puntero del mouse sobre el botón del capítulo de interés.

Una vez ingresando a el capítulo, el usuario estará en una página en donde de manera general siempre encontrara los siguientes elementos:



- 1) Barra de menú secundario
- 2) Botones de los temas que se manejan en ese capítulo
- 3) Botón menú principal Permite regresar desde cualquier página del libro al menú principal.
- 4) Marquesina que indica el nombre del capítulo en el que se encuentra el usuario
- 5) Título del tema: A fin de que el usuario sepa lo que esta consultando.
- 6) Botón Exit Botón de salida del sistema.
- 7) Fondo característico por capítulo.
- 8) Cuadros de texto
- 9) Botones de navegación

NAVEGACIÓN DEL SISTEMA

Usando la metáfora de que ToolBook es un libro, contamos con 2 tipos de botones



(flecha izquierda y flecha derecha) estos botones nos permiten desplazarnos como si estuviéramos hojeando un libro (de página en página)



hojear hacia delante.



hojear hacia atrás.

De manera consecutiva sin saltarse páginas.

En el programa tenemos la ventaja de contar con un menú secundario, en el que se indican los temas por capítulo, si el usuario estuviera interesado en el tercer tema en particular de un capítulo, puede ingresar directamente a este haciendo clic con el puntero del mouse, otra forma de hacerlo es hojear página por página hasta llegar al tercer tema, si el usuario quiere regresar a la página de donde vino, debe usar el botón

flecha arriba  que siempre lleva a la página de donde se consulto anteriormente, si el usuario oprimiera el botón flecha atrás este lo llevaría a una página anterior de el libro y no a la página de donde vino

Lo mismo sucede cuando se presentan cuadros sinópticos interactivos. en los que hay la posibilidad de viajar a el tema de interés desde el cuadro sinoptico, en donde para regresar a la hoja del cuadro se debe emplear el botón flecha arriba

Para salir del programa se puede hacer desde cualquier página del libro con el botón

exit 

SIGNIFICADO DEL CAMBIO DE PUNTERO Y DE ICONOS

Siempre que el puntero cambie de forma de flecha a forma de manita se quiere indicar que hay que presionar ese elemento para algún tipo de interactividad

Cuando el usuario se encuentre con el icono



(Lupa): quiere decir que se puede hacer una ampliación (zoom) de la imagen.



(Cámara): Fotografía oculta que se muestra a el presionar este icono



(Cuadro con cruz): Cerrar



(Grafico). Muestra una grafica.



(Cámara de Video) Mostrar animación o video.



(Tabla): Mostrar tabla oculta



(Bocina): Para dejar escuchar un archivo de sonido



(Interrogación): Respuesta a una cuestión.



(exit): Salir del sistema.

PALABRAS EN ROJO *Hotwords*

GUIA DE INSTALACIÓN

Para instalar "COMPRESIÓN" de un clic sobre el botón inicio para desplegar la barra de menú inicio a continuación de un clic sobre ejecutar

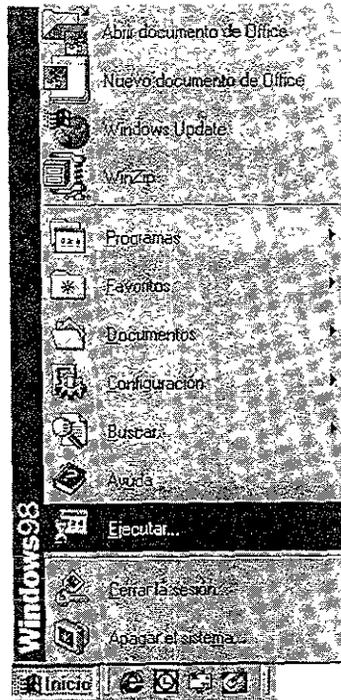


FIGURA 73. Barra de Menú inicio

Se debe ejecutar el archivo **instalar.exe** que vienen en el disco de instalación

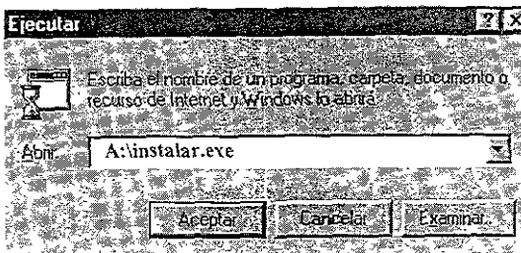


FIGURA 74 EJECUCIÓN DE L ARCHIVO instalar.exe

La rutina de “empaquetamiento” se realizó con utilidad en inglés, por lo que la mayoría de los mensajes que aparecen durante la instalación se despliegan en este idioma. Brevemente los pasos que siguen son

- 1 Despliegue del mensaje

Please wait.

Copying files to temporary directory.

2. Aparece una caja de diálogo para seleccionar la forma en que se desea instalar “COMPRIM”. Para usuarios poco experimentados se recomienda seleccionar la opción *Full* (instalación completa) Esta opción copia en el subdirectorio C \COMPRIM todos los archivos que conforman este sistema

Los archivos que conforman el sistema son aquellos con extensión EXE, los cuales pueden ejecutarse por sí solos, aunque COMPRIM inicie con el archivo pill3.exe y desde ahí establece la navegación hacia los demás temas.

También se copian los archivos de runtime en el subdirectorio C\RUNMTB:

TBLOAD EXE 12,352
 TB50JPG DLL 65,472
 TB50UTL DLL 119,008
 TB50RUN EXE 713,888
 TB50RCR DLL 176,088
 TB50NET EXE 47,520
 TB50MM INI 4,216
 TB50MM DLL 43,616
 TB50LNL DLL 185,824
 TB50FLT DLL 171,200
 TB50CMP DLL 328,384
 TB50BMP DLL 120,192
 TB50BAS DLL 1,038,112
 TB50CBT DLL 48,320

TB50R SBK 515,713
TB50DLG DLL 83,296
TB50DOS DLL 18,880
TB50WIN DLL 57,728

Archivos que pueden ser compartidos con otras aplicaciones realizadas en ToolBook II, siempre y cuando se subdireccione el subdirectorio CARUNMTB como el subdirectorio común de todas estas aplicaciones.

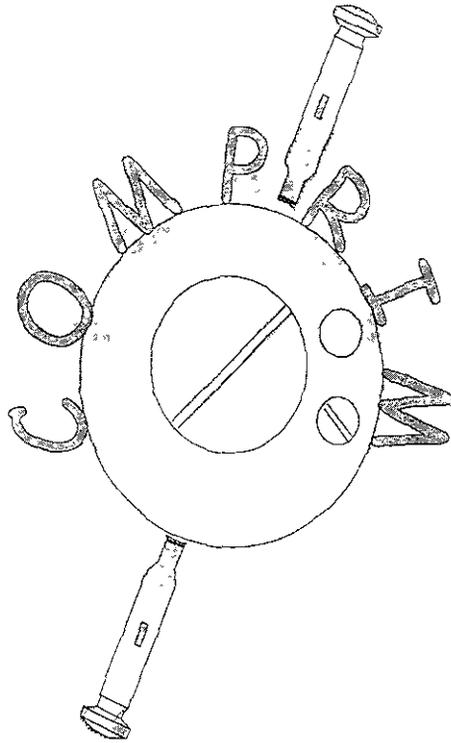
- 3 Se muestra una caja de información donde se indica que archivo se está instalando y su porcentaje de copiado, así como el porcentaje total de la instalación

Una vez que se termina de copiar, se le pide al usuario que indique si quiere que se genere un grupo en windows, y se realicen los enlaces correspondientes para que se ejecute el archivo de arranque de COMPRIM

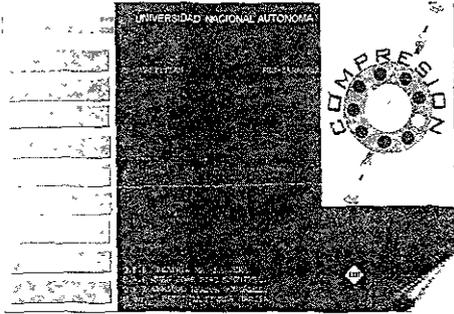
Al finalizar, se despliega un mensaje que indica el final de la instalación. Ahora se puede ejecutar COMPRIM desde el menú de inicio.

En la instalación personalizada el usuario puede seleccionar que archivos instalar y cuales no, así como seleccionar el directorio donde se quiere instalar los archivos de *runtime*, archivos útiles para cualquier otra aplicación de ToolBook, con el simple echo de indicarles a cada una de las aplicaciones donde encontrar los archivos de *runtime*.

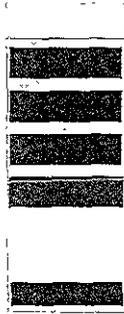
Para finalizar aparece un mensaje de que la instalación ha concluido y COMPRIM se puede ejecutar desde el menú inicio.



PANTALLAS



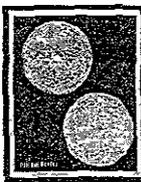
PERSPECTIVA HISTORICA



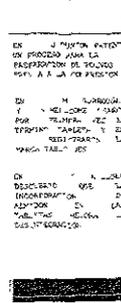
Desde de los de todas las de medicación son sólidas y la mayor de este porcentaje corresponde a comprimidos



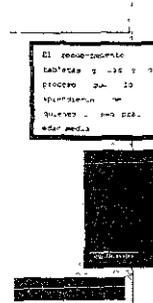
Los comprimidos o tabletas tienen su primer antecedente en la llamada "PILLA STOLLATA" hace unos 500 años A.C. Los griegos retiraban de la Isla



El desarrollo que ha llevado a tabletas como forma farmacéutica moderna con el invento de la prensa para comprimidos se debe a la invención de la prensa para comprimidos en el año de 1850. El concepto estaba destinado para comprimidos por lo que la manufactura de tabletas para más tarde se le llamó TABLETA, también se le llama TABLETA PLANA. Aunque alguna (farmacéutica) se ha convertido también en el tipo de fabricación.

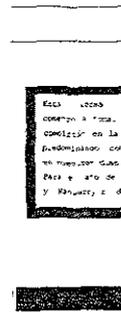
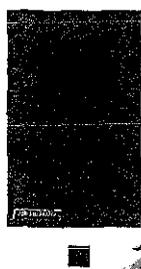


El primer intento de proceso para la fabricación de tabletas se dio a la vez que se dio el desarrollo de la tecnología de la prensa para comprimidos. El desarrollo de la tecnología de la prensa para comprimidos se dio a la vez que se dio el desarrollo de la tecnología de la prensa para comprimidos.

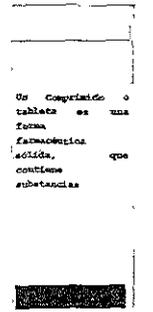


INTEGRACION DE PROCESOS DE LA

El reconocimiento de tabletas y su proceso de fabricación se dio a la vez que se dio el desarrollo de la tecnología de la prensa para comprimidos.

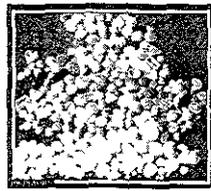


El desarrollo de la tecnología de la prensa para comprimidos se dio a la vez que se dio el desarrollo de la tecnología de la prensa para comprimidos.



DEFINICIÓN DE

Un Comprimido o tableta es una forma farmacéutica sólida que contiene substancias



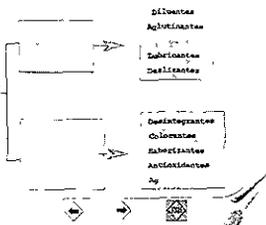
Los compuestos de esta familia
 ADMINISTRACION
 de los compuestos de esta familia
 de los compuestos de esta familia

Los compuestos de esta familia
 ADMINISTRACION
 de los compuestos de esta familia
 de los compuestos de esta familia



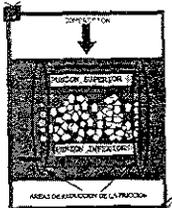
TITULO	
AUTOR	
PAIS ADMINISTRATIVO Dosis exacta (mg/kg) o (mg/m ²) Proporciones mg/kg estandarizadas que sonas Farmacocineticas Drogas Farmacocineticas Farmacocineticas Farmacocineticas	No recomendada para pacientes inmunodeprimidos No recomendada para pacientes con insuficiencia renal No recomendada cuando se requiere efecto terapéutico No recomendada

INGREDIENTES DE LA FORMULACION

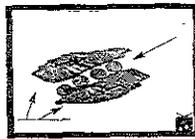


LUBRICANTE

Los lubricantes son agregados
 a una formulación de
 comprimidos principalmente
 para reducir la fricción entre
 las paredes de los punzones y
 los granulos lo que permite
 una mayor duración de las
 piezas metálicas y ahorro de
 energía durante la compresión
 así como evitar los problemas
 de estabilidad que se
 producen al aumentar la
 compresión en la cámara de
 compresión. Las otras
 funciones que se atribuyen a los
 lubricantes son prevenir el



La forma en que
 los lubricantes
 funcionan depende
 de que
 compuestos se
 clasifican en



Al estar en contacto
 con las superficies de acero

Debido a esta se produce un óxido

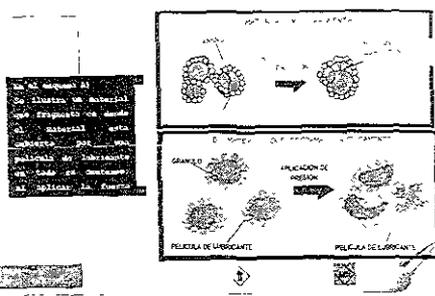
sobre la superficie de los
 punzones se forma una película de
 lubricante que subsiste durante la
 compresión

sobre la superficie de los
 punzones y el lubricante se encuentra
 en contacto con el material

... de sensibilidad al lubricante
 ... de sensibilidad al lubricante proporcionalmente una línea
 ... de sensibilidad al lubricante en función de la cantidad de
 ... de sensibilidad al lubricante cuya fórmula es la siguiente

C₁ = C₂ * C₃
 C₁ (C₂)
 C₃ (C₂)

... de sensibilidad al lubricante que se aplican con mucha facilidad al
 ... de sensibilidad al lubricante que se aplican con mucha facilidad al



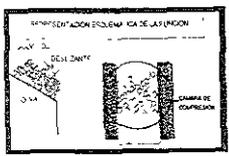
DESINTEGRANTE

La **DESINTEGRACION** se define como la
 separación de los compuestos en pequeñas
 partículas

DESINTEGRANTE es un agente dispersor de
 la masa compactada de la tableta una vez
 que entra en contacto con el medio acuoso

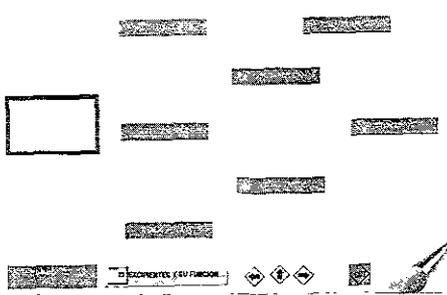


- ... de sensibilidad al lubricante

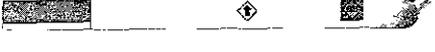


DESINTEGRANTE
 El **DESINTEGRANTE** es un agente para
 desmenuzarse a el excipiente que ayuda a
 romper el tipo de la tableta y el tamaño
 de la partícula reduciendo la fricción
 interpartículas lo que se traduce en un
 mejor flujo de la cámara de compresión
 y obtención de regularidad en la masa de

ANTIADHESIVO
 Su función es evitar el pegado de el
 material a cualquier en la superficie de
 la matriz y durante la compresión
 y la egración de la tableta lo que depende de la

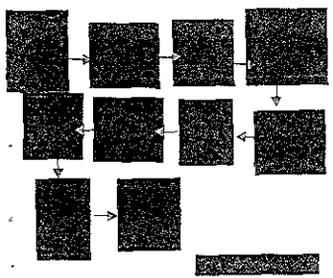


DESINTEGRANTE	Función del desintegrante	Ejemplos del desintegrante
VEHICULANTE	Función del vehiculante	Ejemplos del vehiculante
ANTIADHESIVO	Función del antiadhesivo	Ejemplos del antiadhesivo
DESINTEGRANTE	Función del desintegrante	Ejemplos del desintegrante
VEHICULANTE	Función del vehiculante	Ejemplos del vehiculante
ANTIADHESIVO	Función del antiadhesivo	Ejemplos del antiadhesivo
DESINTEGRANTE	Función del desintegrante	Ejemplos del desintegrante
VEHICULANTE	Función del vehiculante	Ejemplos del vehiculante
ANTIADHESIVO	Función del antiadhesivo	Ejemplos del antiadhesivo
DESINTEGRANTE	Función del desintegrante	Ejemplos del desintegrante
VEHICULANTE	Función del vehiculante	Ejemplos del vehiculante
ANTIADHESIVO	Función del antiadhesivo	Ejemplos del antiadhesivo

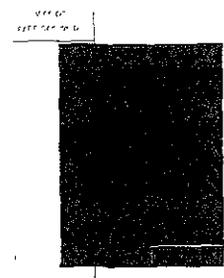
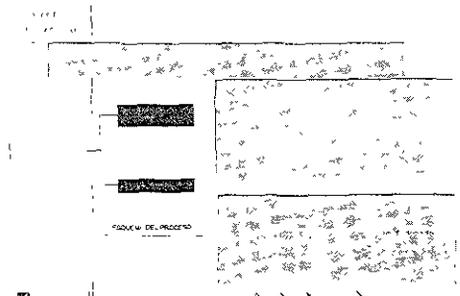
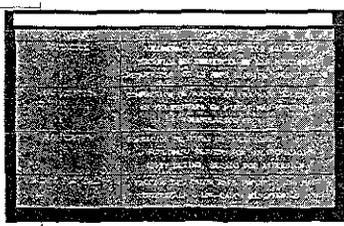
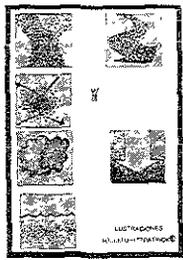


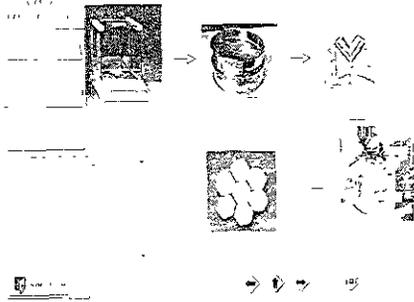
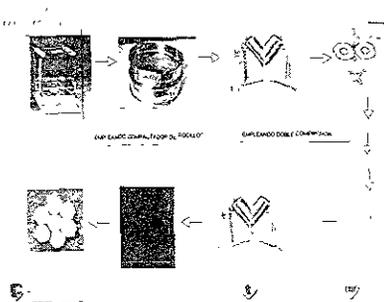


¿CÓMO SE PUEDE REALIZAR LA SELECCIÓN DE UN GRUPO DE INTERÉS EN UN ENTORNO CON ALTERNATIVAS DE PRODUCCIÓN? ¿CÓMO SE PUEDE REALIZAR LA SELECCIÓN DE UN GRUPO DE INTERÉS EN UN ENTORNO CON ALTERNATIVAS DE PRODUCCIÓN?



DEFINICIÓN	
OBJETIVOS	
TAREAS	





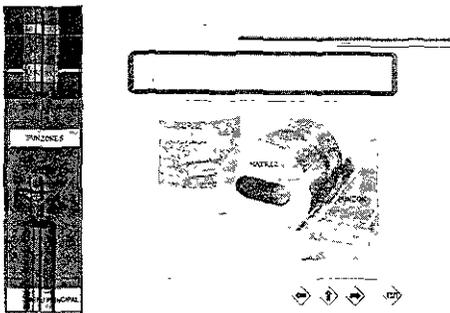
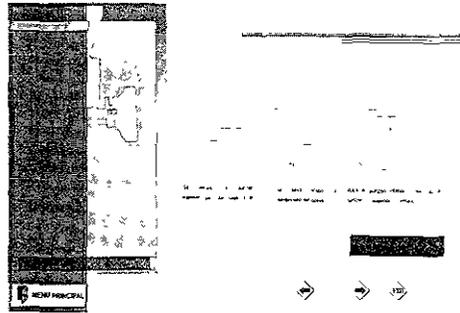
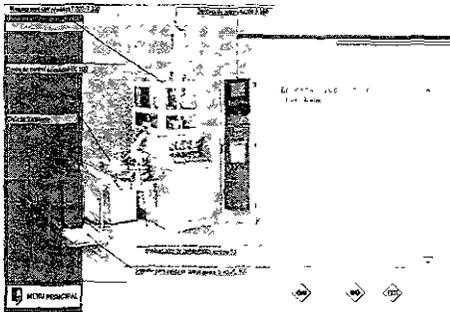
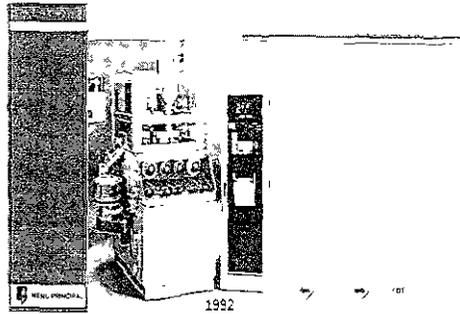
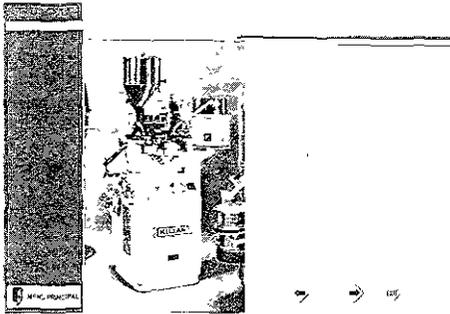
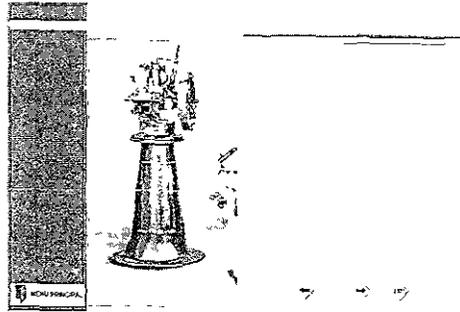
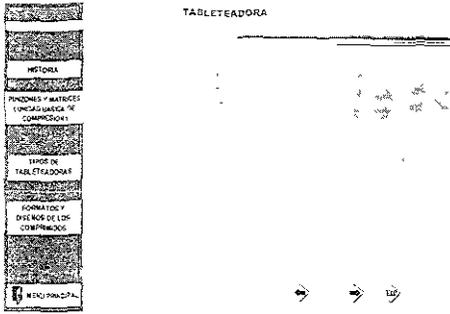
En el método convencional, se utiliza el papel que se utiliza para el sello de la impresión, para hacer el molde y para el papel para imprimir el sello de la impresión.

Consiste en hacer y utilizar como lo que se utiliza para el molde, se utiliza el papel para el sello de la impresión, para hacer el molde y para el papel para imprimir el sello de la impresión.

Después de la impresión, se utiliza el papel para el sello de la impresión, para hacer el molde y para el papel para imprimir el sello de la impresión.

Los recipientes de los sellos especialmente para imprimir directamente en el papel como se utiliza para el sello de la impresión, para hacer el molde y para el papel para imprimir el sello de la impresión.

Una vez que una impresión para imprimir directamente en el papel como se utiliza para el sello de la impresión, para hacer el molde y para el papel para imprimir el sello de la impresión.



EVALUACIONES

Para obtener la densidad de cálculo se muestra la siguiente relación:

$$\rho = \frac{m}{V}$$

donde: ρ = densidad de cálculo
 m = masa
 V = volumen

Para obtener el volumen se muestra la siguiente relación:

$$V = \frac{m}{\rho}$$

donde: V = volumen
 m = masa
 ρ = densidad

EVALUACIONES A POLVOS

Diagrama de flujo que muestra el proceso de evaluación de polvos, incluyendo etapas como 'Muestreo', 'Análisis', 'Evaluación', y 'Informe'.

PROPIEDADES A NIVEL MOLECULAR

Las Propiedades moleculares pueden ser definidas como las características del material que teóricamente pueden ser determinadas por un pequeño conjunto de moléculas individuales.

CCCCC

Carbono

PROPIEDADES A NIVEL PARTICULA

SON CARACTERÍSTICAS DEL MATERIAL QUE PUEDEN TEÓRICAMENTE SER DETERMINADAS MEDIANTE EL ANÁLISIS DE UNA O UNAS CUANTAS PARTICULAS

MORFOLOGIA Y TEXTURA DE LAS PARTICULAS

Diagrama que muestra la morfología y textura de las partículas, con una imagen de una partícula y una pregunta.

¿CÓMO SE EVALUA LA MORFOLOGÍA Y TEXTURA DE LAS PARTICULAS?

Para observar la morfología y textura se utiliza la Microscopía (Óptica o Electrónica).

La Microscopía Óptica es limitada en el rango de resoluciones, cuando se trata de límites aproximados de 200x.

En la Microscopía Electrónica podemos trabajar con una resolución de 1000x y la imagen es producida en un plano de 3 dimensiones (es decir, con profundidad).

TAMAÑO DE PARTICULA

El tamaño de partícula es una variable que...

$$d = \sqrt{\frac{6m}{\pi \rho}}$$

donde: d = tamaño de partícula
 m = masa
 ρ = densidad

ORGANISMO DE ANÁLISIS DE TAMAÑO DE PARTICULA

DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE

Cuando se conoce el peso de las partículas en un rango de tamaño, se puede determinar la distribución de tamaño de partículas.

$$d = \sqrt{\frac{6m}{\pi \rho}}$$

donde: d = tamaño de partícula
 m = masa
 ρ = densidad

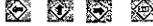
Cuando se conoce el tamaño de las partículas en un rango de tamaño, se puede determinar la distribución de peso de las partículas.

$$m = \frac{\pi \rho d^3}{6}$$

donde: m = masa
 ρ = densidad
 d = tamaño de partícula

MÉTODOS PARA DETERMINAR TAMAÑO

A las técnicas de microscopía se les considera uno de los métodos directos más exactos. El modo en el que se determinan el tamaño de las partículas es diverso e individual. La medición lineal de las partículas se hace por comparación con una escala calibrada que por lo general está



MICROSCOPIA

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.

VERE

FOV N.

DIÁMETRO DEL ÁREA DE PROYECCIÓN



MÉTODOS / DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA

ANÁLISIS DE MALLAS

El análisis de Mallas es una distribución por tamaño y masa de resaca o a través de mallas o tamallos con un tamaño determinado. El intervalo de determinación de partículas va de 100 (10 000 µm) hasta 44 µm (Tamaño No 355). Para determinar el tamaño y masa de cada fracción se



FIG. 30. 2000

QUE ESTE CORTE DE MALLA

DIFRACCIÓN DE RAYO LASER

Este método fue desarrollado en los años 60.

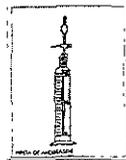
Esta técnica se basa en la difracción de la luz que sufre al pasar por las partículas.

En función de la difracción de la luz cuando se ilumina el tamaño de las partículas y se determinan los ángulos de difracción puede ser relacionado con la distribución del tamaño de partículas. El rango de operación de esta técnica es de 0 µm y menos de 2000 µm.

Las muestras de polvo pueden ser introducidas en forma seca o en suspensión que se le agrega un líquido que comúnmente se emplean es importante considerar al modo de muestreo en que las partículas son suspendidas debido a que la estabilidad de las muestras puede ser baja en el medio que se utiliza para suspenderlas. También puede obtenerse algún sustrato que facilite a dispersar y prevenir la aglomeración.



SEDIMENTACIÓN



"DIFRACCIÓN DE RAYOS X"

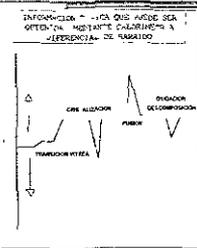
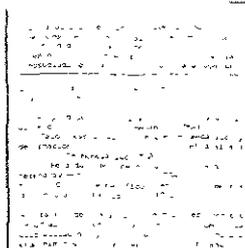
¿EN QUÉ SE BASA LA ESPECTROSCOPIA DE RAYOS X?
La espectroscopia de rayos X al igual que la espectroscopia infrarroja en la medida de la emisión, absorción, difracción, fluorescencia y difracción de la radiación electromagnética.

¿PARA QUÉ NOS ES ÚTIL ESTA TÉCNICA?
Estas medidas dan una información muy útil sobre la composición de la estructura de la materia.

¿COMO DEFINIMOS A LOS RAYOS X?
Los rayos X se definen como una radiación electromagnética de longitud de onda corta producida por la des aceleración de electrones de



ANÁLISIS TÉRMICO



PROPIEDADES A NIVEL BULTO

Las propiedades de bulto (Flowability)

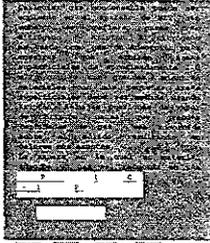
Son aquellas características que requieren una cantidad relevante grande del material para llevar a cabo la determinación. Aquí se incluye Estudios de Área superficial, Porosidad, Rociado.



AREA SUPERFICIAL

El método de superficie se basa en la adsorción de un gas inerte sobre las partículas sólidas representando uno de los métodos más usados para la determinación de área superficial en sólidos de cualquier tipo.

El método de BET desarrollado por Brunauer, Emmett y Teller se fundamenta en la adsorción de nitrógeno de un gas inerte para



POROSIDAD

La estructura de un sólido en un estado puede contribuir a la desintegración, difusión y adsorción de un material gaseoso o líquido.

La porosidad de una muestra es una medida de estructura visible en el material y este puede ser medido mediante el uso de un método de volumen.



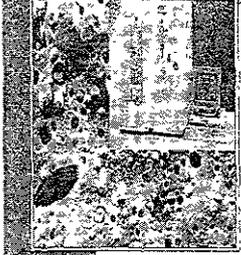
POROSIMETRIA CON MERCURIO

La porosimetría con mercurio se basa en el hecho de que el mercurio se comporta como un líquido que no moja muchas superficies y no penetra en los poros más que una presión muy alta. Por tanto, la presión del mercurio se introduce a una muestra que se presiona en una cámara que se presiona en una cámara de mercurio y en función de la presión se penetra en los poros más grandes y otros.

Este método se utiliza para determinar la distribución de los poros en un sólido.



APARATO PARA DETERMINAR POROSIDAD



REOLOGIA



Las fuerzas fundamentales que pueden afectar a...

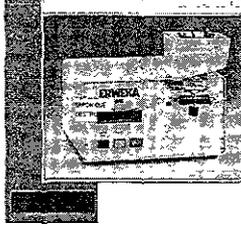
La reología es la ciencia que estudia el comportamiento de los materiales cuando están sometidos a esfuerzos que pueden afectar a...



VELOCIDAD DE FLUJO

Las propiedades de flujo de los polvos se determinan midiendo el tiempo (en segundos) necesario para que cierta cantidad de polvo pase a través de...

Las propiedades de flujo de los materiales son distintas para un mismo material a diferentes temperaturas y presiones.



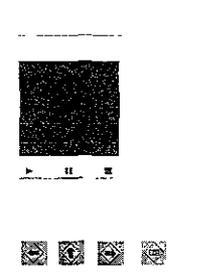
En esta prueba se emplea un aparato (Erenet) para medir la velocidad de flujo de un polvo. El dispositivo para medir el tiempo del primer aparato se pone en marcha y el tiempo que el componente al cual se detiene cuando ya no se observa la salida del material a través del embudo posteriormente se pasa al material.



ANGULO DE REPOSO

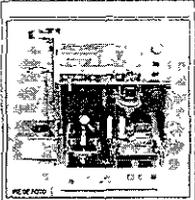


El ángulo de reposo es el ángulo que forma el cono de polvo con la horizontal cuando se vierte el polvo desde una altura determinada.



ANGULO DE ESPATULA

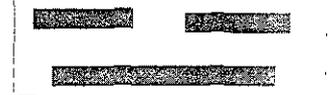
Es el ángulo situado en la base del cono de polvo obtenido sobre una espátula después de que esta se sumerge horizontalmente en un lecho de este polvo y después se levanta verticalmente. A pequeños ángulos de espátula mayor es el ángulo de reposo.



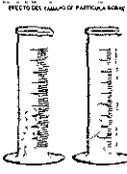
DENSIDAD



La densidad es definida como el peso de una muestra de un material dividido por su volumen. La densidad de un polvo se mide por el método de volumen.



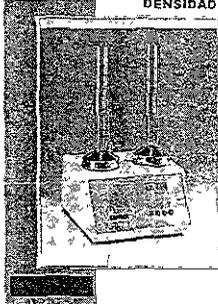
DENSIDAD APARENTE



DENSIDAD APARENTE (a) Es conocida también como Densidad de Fluido o Densidad de Volumen.
 Es la masa de un material dividido por el volumen que ocupa e mismo incluyendo los poros y espacios ocupados por el aire.
 Depende de numerosos factores que se muestran con forma también oportuna de las PRUEBAS.
 Así, se refiere a las masas y volúmenes para los átomos de átomos.



DENSIDAD CONSOLIDADA



DENSIDAD VERDADERA

DENSIDAD VERDADERA es la masa de las partículas dividida por el volumen de las partículas excluyendo los poros abiertos.

DENSIDAD DE LA PARTÍCULA

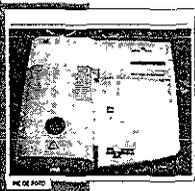


INDICE DE COMPRESIBILIDAD O INDICE DE CARR

INDICE DE HAUSNER



HUMEDAD



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

- a) Método de Karl Fisher.
- b) Anidometría.
- c) Pérdida por secado.
- d) Termogravimetría.
- e) Calorimetría térmica (DSC).



EVALUACIONES A COMPRIMIDOS



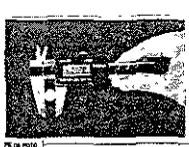
CARACTERES ORGANOLEPTICOS

La apariencia visual es importante no solo como la presentación aparente de una tableta manufacturada, sino también por ser un parámetro crítico de la impresión cuidadosa del...

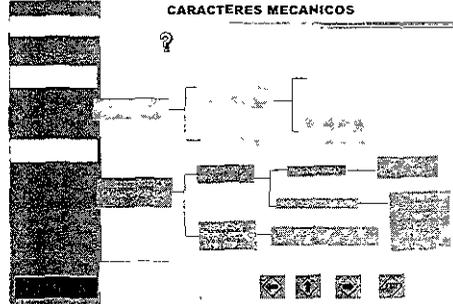


EVALUACIONES GEOMETRICAS

Estas evaluaciones son de utilidad en relación con la calidad de un producto en el que se usan óxidos y pigmentos de un tamaño de tamaño y espesor de tamaño y número de compuestos representativos de los y se obtienen las dimensiones y el de manera individual posteriormente se obtiene la media cuando que está en el campo de la calidad de los datos de las pruebas estadísticas.
 El tamaño del comprimido se mide que el de la medida que se muestra como resultado de la actividad residual de los grandes.
 La altura máxima o espesor se determina en solo en las comprobaciones sobre un estándar al no que se hace también durante la inspección a intervalos regulares en cada de



CARACTERES MECANICOS



DUREZA

La dureza se define como la resistencia de un material contra la penetración dentro de su superficie.
La dureza es una cualidad de la superficie según sea su valor podrá o no resultar las manipulaciones de diversos transportes etc y tiene directa relación con la presión de compactación.

En algunos materiales se establece una relación entre los trabajos puzca y resistencia a la fractura o por valores estadísticos.

La resistencia a la fractura es la que se mide al momento de romper o quebrarse con esfuerzo es



FRIABILIDAD



FRIABILIDAD Es la capacidad que tienen los comprimidos a resistir las fuerzas tangenciales que hacen perder la sustancia. Es la medida de la resistencia de los comprimidos a la abrasión.

Como se ve en la prueba se tiene una muestra representativa de la

La cantidad de comprimidos que se pesan se colocan en el Fracturador (25 x 20 mm por 4 min)

Compuete el peso se vuelven a pesar 10 y se pesan la pérdida por sustancia se expresa en porcentaje de pérdida al ser pesada o inferior a 0.9 es buena el desajuste se ajusta. Los



CARACTERES POSOLÓGICOS

A ser sostenidos por interacción mecánica de partes que se comprimen contra un peso individual, relativamente leve. En pocas, al completar la operación y una vez asentada la máquina se hacen los ajustes adecuados para intentar que se logre un peso teórico que encerrará la dosis generada en el medicamento.

La prueba se realiza tomando 20 Comprimidos y pesándolos individualmente se procede a



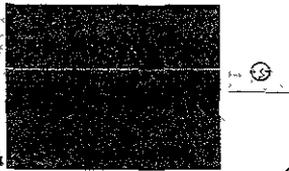
CARACTERES DE BIODISPONIBILIDAD

Aunque se puede reproducir en vitro condiciones que dan una idea clara de lo que sucede in vivo se han realizado intentos para disponer en alguna medida de la capacidad de "comprimido para ceder" el fármaco que contiene dentro de él.



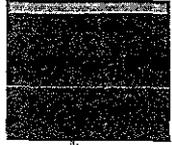
ACONDICIONAMIENTO

Una vez que las unidades han sido terminadas el producto está listo para ser envasado o etiquetado para su distribución y venta a esta operación se le



ENVASE PRIMARIO

El acondicionamiento de una forma farmacéutica sólida en envases empujados difiere bastante. El modo constructivo de material es como envase alimentario o cosmético, dentro de los cuales se introducida la forma farmacéutica a este tipo de acondicionamiento se le conoce comúnmente como acondicionado o estado para



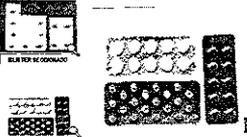
El blister ampolla, esta operación por las características de algunos compuestos (P.O.) que se acorta a un momento (ampolla para proporcionar una unidad (ampolla) en el que se introduce la forma farmacéutica, y fin de permitir que se contenga como muestra en el oficio, por donde se introduce a forma farmacéutica

Los recipientes ampollas de los datos de identificación del producto como el nombre comercial, genérico, cantidad de principios activos) por unidad de tiempo, tipo de actividad y clase de registro ante autoridad de autoridad y Asistencia (ISA).

Se emplean de burlas se consideran para el sistema de prueba de resistencia, pueden presentar un alto grado de protección al producto y reducir al mínimo el riesgo por parte del usuario.

Características más comunes de blisters farmacéuticos

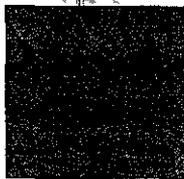
BLISTER (AMPOLLA)



ACONDICIONAMIENTO

ENVASE SECUNDARIO

ENVASE COLECTIVO



ACONDICIONAMIENTO

EL MATERIAL DE EMPAQUE Y LA ESTABILIDAD

Durante el desarrollo o diseño de un producto farmacéutico de hasta de los materiales de empaque desde los burlas iniciales desde como resultado de los estudios de estabilidad de los fármacos se requiere para tener recomendaciones acerca de las características de los recipientes de los recipientes o envases para conservar, de embargo se es baso la fin de diseño del acondicionamiento como tal que los aspectos del empaque asegura a jugar un papel importante en la estabilidad de las formas farmacéuticas.

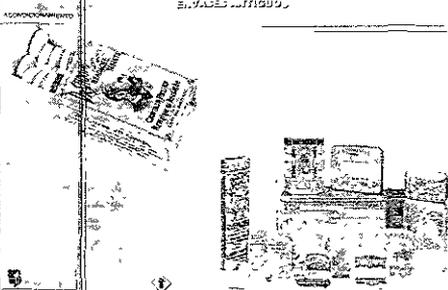
Los aspectos a considerar en la selección de los materiales de empaque son:

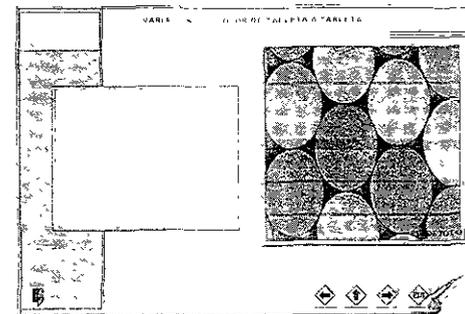
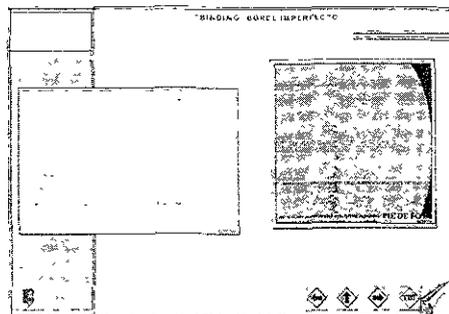
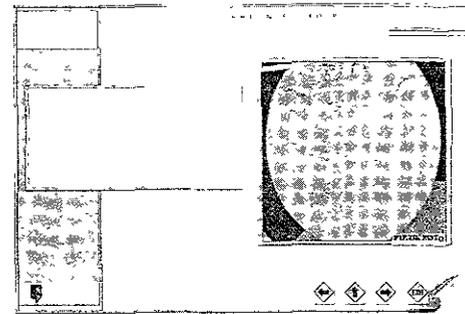
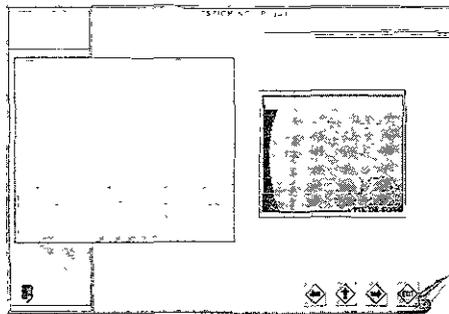
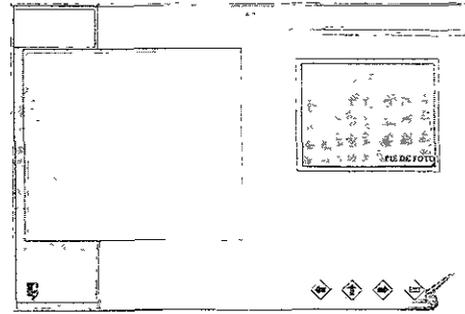
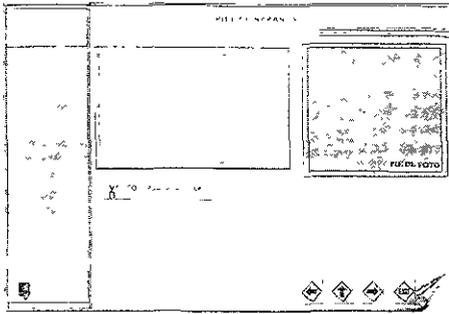
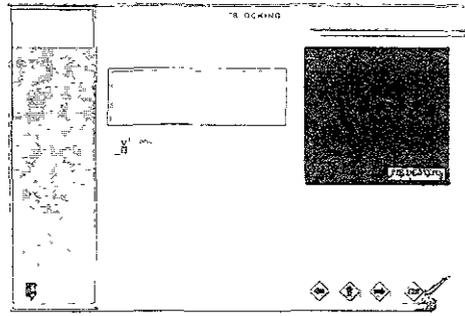
- 1) Tipo de material de empaque
- 2) Tipo de material de empaque.
- 3) Posibles problemas de fabricación con el contenido.
- 4) En términos prácticos, el empaque para proteger las medicaciones, debe cumplir con estas condiciones que pueden resumirse en una buena protección, para las personas y una calidad óptima y confiable.

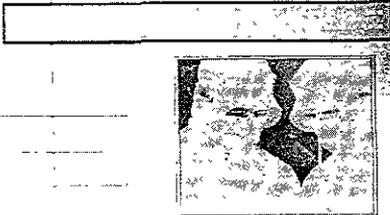
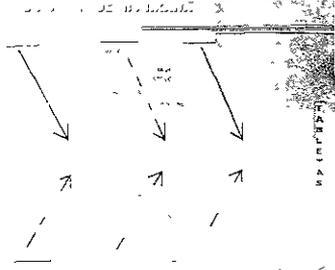
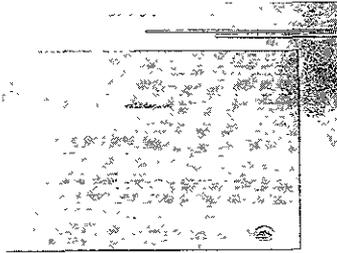


ACONDICIONAMIENTO

ENVASES AJUSTADOS







La validación involucra la re-identificación y las pruebas.
El principal objetivo de la validación es garantizar por escrito mediante el cumplimiento de un protocolo de calificación que las instalaciones, equipo y/o personal realmente posean las competencias técnicas necesarias para realizar la función, para la cual fue diseñado y/o capacitado para obtener una calidad específica de un producto.

La calificación se encarga de un componente o elemento de un proceso mientras que la validación es



Especificando lo anterior con un diagrama de flujo tenemos que (el concepto universal) es la validación, que se aplica a todos los (elementos) del proceso de manufactura y dentro de este conjunto universal, está contenido

La validación de un proceso "completo" es aquella que se realiza en aquellas instalaciones que no han sido sometidas a alguna validación.

La validación de un método específico asegura que las acciones que se realizan en el momento de

VALIDACION DE METODOS ESPECIFICOS
Asegura que las acciones que se realizan en el momento de preparar producto a general, producción ordinaria y productos de instalación



GENERACION DE INSTRUMENTOS
Una parte importante dentro del desarrollo de procesos es el desarrollo de instrumentos debidamente calificados periódicamente en función de la carga de trabajo y verificados ya que estos nos auxilian en la

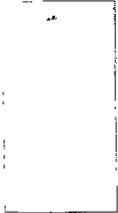


SISTEMA DE MONITOREO CONTINUO
Qué es un sistema de monitoreo continuo?
Es cualquier sistema que una planta industrial necesita para operar continuamente como un sistema de alto rendimiento.
+ Sistema eléctrico
+ Sistema de vacío
+ Sistema de agua
OTROS
Tales sistemas deben de ser operados dentro de ciertos niveles para mantener las condiciones de la calidad en el producto.
La calificación de los sistemas de monitoreo continuo en una planta consiste de:
1. Su diseño adecuado a las necesidades.
2. Instalación y desarrollo a



PERSONA.

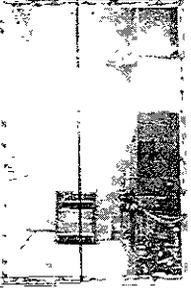
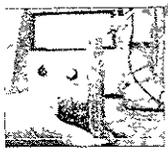
Esos que los procesos
 "UNA VEZ POR UNA VEZ" muy
 importante a un proceso de
 capacitación
 el "CICLO" de un operador
 el "UNION" de la "OPERACION"
 y "DISCIPLINA" es
 necesariamente esencial, que
 se "UNION" en el programa de



QUALIFICACION DE EQUIPO

La cualificación de equipo conlleva
 con el diseño o selección de
 proceso de manufactura requiere para
 la instalación y verificación de
 que el equipo funciona como se
 desea. La cualificación también
 requiere de:

- Desarrollo de procedimientos
escritos de Operación (SOPs)
- Desarrollo de un programa de
entrenamiento preventivo así como
una lista de partes susceptibles de
mayor desgaste y técnicas de
reparación
- Procedimientos de Limpieza
validados
- Entrenamiento del personal para



QUALIFICACION DE INSTALACIONES

Diseño
 Construcción
 Verificación
 Mantenimiento

El diseño debe estar en función del
 producto a ser manufacturado,
 requisitos de QMO e y eficiencia, así
 como también costo

Las

Las áreas
 sensibles como en áreas de
 limpieza deben ser de tipo
 sanitaria fácilmente
 lavables, que no desprendan polvo,
 libras de grietas etc

El diseño de personal, equipo y materiales
 no debe ser excesivo, en lo más
 posible

Es lo que respecta a la cantidad de las

DISCUSSION

DISCUSIÓN

Los comprimidos o tabletas son la forma farmacéutica más comúnmente empleada, estos presentan ciertas ventajas sobre otras formas farmacéuticas, entre ellas comodidad y mayor aceptabilidad de los pacientes.

Como especialistas de los medicamentos debemos desarrollar productos que satisfagan las exigencias de los pacientes, por lo que es necesario tener conocimientos acerca de este tema

Se planteo desarrollar un Sistema multimedia de la elaboración de comprimidos farmacéuticos , por ser estos una de las formas farmacéuticas más empleadas en la actualidad, por tener un cúmulo de información demasiado amplio que transmitir a los alumnos, por ser un tópico importante en la materia de Tecnología Farmacéutica. que sirve de base para la comprensión de materias que el alumno tendrá que tomar para su formación en un futuro.

En ocasiones resulta tedioso abordar meros conceptos, por lo que es más fácil asimilar la esencia de la idea si se cuentan con ejemplos, que muestren gráficamente fotografías, videos o figuras que ilustren el concepto.

Para facilitar la elaboración de el Sistema Multimedia "COMPRIM" se siguió un procedimiento sistematizado y ordenado semejante a la realización de un experimento. por ejemplo fue importante en primera instancia delimitar el tema y fijar los objetivos, metas y alcances, realizar una investigación bibliografica, visualizar el diseño del sistema, llevar a la practica dicho diseño y una vez terminado, realizar pruebas al sistema para comprobar que se cumple lo que establecimos como autor.

Para la realización de un sistema multimedia se manejan diversas fases que varían dependiendo del autor, para la realización del sistema multimedia "COMPRIM" se tomaron como base las etapas establecidas por Riquelme.

Es muy importante resaltar que no se realizo un trabajo de laboratorio, es decir el desarrollo de este trabajo se limito a recopilar, depurar y sistematizar información para obtener una parte escrita que aborda ampliamente el tema y como culminación del trabajo se realizo un sistema multimedia que explica el tema de una manera atractiva, amena y compactada

Para evitar saturar las pantallas con solo texto, se condensa la información apoyándonos en el material gráfico para reforzar los conceptos, esta es una ventaja que presentan los sistemas multimedia

Para poder establecer la navegación del sistema de una manera adecuada fue sumamente importante la elaboración de un diagrama de flujo de datos, ya que de esta manera se pudo establecer una relación de temas, subtemas y subsubtemas, sin perder una secuencia lógica, en el momento de realizar el programa, formando una adecuada red conceptual y no meramente lineal

En cuanto al diseño de las pantallas, se hizo considerando primordialmente la idea de presentar siempre (en medida de lo posible) algún elemento gráfico (video, ilustraciones, animaciones, fotografías) que represente o ayude a asimilar el concepto del texto presentado.

En cuanto a la navegación del sistema, esta es sencilla ya que toma la metáfora de un diccionario con separador alfabético en el que se puede “navegar” hojear sin saltarse ninguna página o bien acceder directamente a el tema de interés y retornar nuevamente a el índice.

Como resultado final se tiene un sistema Multimedia Robusto, ya que cada elemento realiza la acción para la cual fue diseñado. Interactivo, ya que el usuario puede establecer cierto tipo de comunicación con el programa, además de que puede realizar la navegación a través del programa en el orden y la velocidad que el decida (facilitando el aprendizaje ya que cada usuario aprende a su propio ritmo), el usuario puede acceder a la información que esta buscando e ignorando lo que no desea consultar, el programa permite participar activamente estimulando su curiosidad.

El sistema multimedia puede ser empleado como una herramienta de enseñanza, ya que de ninguna manera pretende suplir a el profesor, la función de este tipo de sistemas es enriquecer el tema y complementar la acción del profesor, realizando las tareas arduas y repetitivas para poder permitir para poder permitir a los profesores el desempeñar los verdaderos papeles que se espera de ellos, es decir, guía, tutor, consejero, motivador, etc. Justamente lo que ningún sistema tecnológico por sofisticado que sea puede hacer

Trabajar con un grupo interdisciplinario en la elaboración del sistemas de este tipo facilita el desarrollo del producto ya que hay un especialista capaz de orientar a el autor en aspectos computacionales (enseñando el uso del *authoring* y verificando el buen funcionamiento del sistema), un especialista en el área farmacéutica(que verifica que la información que se desea transmitir este correctamente expresada)

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- Se desarrollo un sistema informatico computacional en ambiente multimedia denominado "COMPRIM"
- Se elaboraron manuales técnico y de usuario en los que se contemplan los requerimientos mínimos para la instalación del sistema, como instalar el sistema y como usar el sistema.
- El diagrama de flujo de datos es uno de los aspectos más importantes en la elaboración del sistema multimedia, ya que sirve de guía para realizar los enlaces del sistema y garantizar un flujo adecuado de la información
- Para facilitar el desarrollo del producto es adecuado contar con la colaboración de un grupo interdisciplinario.
- El sistema es versátil, permite tener acceso a la información de manera fácil, amena, rápida, interactiva.
- El sistema multimedia "COMPRIM" es una herramienta de enseñanza en la materia de Tecnología Farmacéutica I, Diseño y estabilidad de medicamentos, y para personal de la industria farmacéutica del área de producción en cursos de educación continua.
- Para llevar acabo la elaboración del sistema fue necesario llevar acabo un procedimiento Ordenado y sistematizado.
- El sistema multimedia COMPRIM, esta dirigido para alumnos de la carrera de QFB, o carreras relacionados con el ámbito Farmacéutico, que hayan cursado o estén cursando la materia de Tecnología Farmacéutica I

BIBLIOGRAFÍA.

- Amador, E. 1995. "Caracterización física y mecánica de lactosas para compresión directa" *Tesis de licenciatura* Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM pp.24, 118-120.
- Armstrong, A.1990. "Considerations of compression speed in tablet manufacture". *Pharm Technol Int* 2(5),19-27
- Bahena, T P 1998 "FLUIDIZA Desarrollo de un sistema Computacional Multimedia para explicar el proceso de fluidización Aplicado a la Farmacia Industrial" Tesis de licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.
- Celik, M and Driscoll, E "An overview of the effects of some physicochemical and mechanical characteristics of particulates of the compaction and postcompaction properties of compacts". *Drug Development and Industrial Pharmacy* 19(17&18). 2119-2141
- Cruz, R 1997. "Formas Farmacéuticas de liberación controlada" *II Simposio de Tecnología sobre formas farmacéuticas sólidas. Asociación Farmacéutica Mexicana*
- Cruz, R 1997. "Notas del Curso de Tecnología Farmacéutica I – FESC - UNAM "
- Díaz, J 1997. "Optimización del desempeño de sólidos farmacéuticos para su compresión". *Simposio de Tecnología para formas farmacéuticas sólidas Asociación farmaceutica Mexicana*
- Díaz, J 1996. *Simposio de Tecnología para formas farmacéuticas sólidas. Asociación farmacéutica Mexicana* Parte I
- Doelker, E. 1983. "Developments in compression: Compressional test as an aids in tablet formulation". *Pharmaceutical science* pp 370-386.

Enciclopedia Encarta 98 Microsoft®

Escobar, F. 1995 “Calificación de Equipo e instalaciones para la optima realización de la operación unitaria de compresión” *Tesis Licenciatura*. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza-UNAM pp. 2, 5-6, 14.

Estrada, L. 1997 “Desarrollo de una tableta de Dipirona por compresión directa utilizando técnicas alternativas de diseño de experimentos” *Tesina de especialización* Facultad de Estudios superiores Zaragoza-UNAM pp. 17-34

Estrada, M. “Uso de las computadoras en la educación una fundamentacion pedagógica” Arandu Soft Buenos aires Argentina pp 34

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª Edición 2000

FMC “Problem Solver and referencemanual” 1984

Forcino, H. 2000 “Selección del materias de empaque de burbuja” *Informacéutico*. Vol 7 no 3. pp. 29-34.

García, E. 1998. “Caracterización del Quitosan como excipiente de compresión directa”. *Tesis licenciatura*. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM pp. 12-17, 20

García, M. A “Breve historia del Software Educativo”. pp.13.

Harry, G. B, Bogdanowich, S J; Bugay, D E, DeVicentis, J. 1991 “ Physical Characterization of solids pharmaceutical” *Pharmaceutical Research* Vol. 8 No 8. pp. 963-973.

Helman, J. 1981. “Farmacotecnia Teórica y practica”. Tomo II Continental. México pp. 95

- Helman, J 1981 "Farmacotecnia Teórica y practica". Tomo VI. Continental México. pp 1689-1690,1713-1714,1749
- Hernandez, B 2001 "Manual de Operación: para el manejo del Cromatografo CLAR Waters y del Software milenium 2000. en ambiente multimedia" Tesis Licenciatura Facultad de Estudios superiores Cuautitlán-UNAM pp 211, 217
- Jetzer, W, Leuenberger, H and Sucker, H 1983 "The compressibility and compactability of pharmaceutical powders" *Pharmaceutical Technology* Vol7 No 4 pp 33-39
- Jiménez, J R. 1998. "Manual de Buenas Practicas de Manufactura en un Sistema Multimedia" Tesis Licenciatura. Facultad de Estudios superiores Cuautitlán. pp 87-91
- Joseph, B. S, Nhung, N. H and Schnaare, R L. 1994 "Compaction studies on beads. Compression and consolidation parameters". *Drug Development and Industrial Pharmacy* 20 (20), 3105-3129.
- Leuenberger, H 1982 "The compressibility and compactability of powder systems" *International Journal of Pharmaceutics* 12:41-55 1982.
- Lieberman, H.A & Lachman, L. 1980. "Pharmaceutical Dosage forms: Tablets" Marcel Dekker, INC. Vol 1 New York. pp 88, 97, 109, 113-115.
- Lieberman, H A & Lachman, L. 1981. "Pharmaceutical Dosage forms. Tablets". Marcel Dekker, INC. Vol 2. New York pp 186-187, 451-455.
- Lopez, R. 1990 "LA QUALITE DE COMPRIMES A LIBERATION PROLONGEE: OPTIMISATION DU PROCESSUS DE FABRICATION". Tesis Doctorado. Universidad de Lyon

- Martin A 1993. "PHYSICAL PHARMACY Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Sciences" 4^a ed LEA&FEBIGER. London pp 423-451
- Metin, Ç 1996 "The past, present and future of tableting technology" *Drug Development and Industrial Pharmacy* 22(1):1-10.
- Monsalvo, R M. 1998 "Proyecto Mezclado Sistema Multimedia para apoyar la enseñanza de la Tecnología Farmacéutica" Tesis Licenciatura Facultad de Estudios superiores Cuautitlán. pp 135.
- Moretón, R. C 1996 "Tablet excipients to the year 2001" *Drug Development and Industrial Pharmacy* 22(1) 11-23
- Mota, J C y Castillo, J 1999. "Enseñanza asistida y diseño de sitios Web con Toolbook II" Alfaomega. México Pp319-320
- Narvaez, A M 2000 "Elaboración de un sistema computacional multimedia sobre disolución de polvos y tabletas" pp. 126-154
- Newman, A and Brittain H 1995. "Physical Characterization of pharmaceutical solids". Marcel Dekker. Vol. 70 New York pp 128-129, 254-258, 264-265.
- Nicholas, V. L Y Marc, W. 1993 "The multimedia Adventura". Kipri bookshelf. pp 135.
- Norma Oficial Mexicana. NOM-072-SSA1-1993 "Etiquetado de medicamentos"
- Norma Oficial Mexicana. NOM-073-SSA1-1993. "Estabilidad de Medicamentos"
- Nyström, C ; Goran,A. "Bonding Surface area and bonding mechanism-two important factors for the understanding of powder compactability" *Drug Development and Industrial Pharmacy* 19(17&18):2143-2196.

- Pérez, C 1997. "Estudio comparativo de dos marcas de celulosa microcristalina para determinar su equivalencia en compresión directa de tabletas" *Tesis licenciatura* Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM. pp 2-5, 8
- Perusquia, J 1998. "Diseño de un área de fabricación para formas farmacéuticas efervescentes incluyendo sistemas semautomatizados" *Tesis de licenciatura* Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM pp.29
- Reyes, E 1999. "Evaluación por calorimetría diferencial de barrido del efecto lubricante y diluyente sobre el comportamiento térmico en una formulación para tabletas de furosemida" *Tesina de Especialización* Facultad de Estudios Superiores Zaragoza-UNAM pp 4.7
- Riquelme, G. 1995. "Informática y métodos de diseño de productos informáticos computacionales" *Tesis de Maestría* Instituto Politécnico Nacional pp 55.
- Roberts, R. J. and Rowe, R C 1985. "The effect of punch velocity on the compaction of a variety of materials". *J.Pharm. Pharmacol.* 37.377-384
- Roberts, R.J and Rowe, R C. 1986. "The effect of the relationship between punch velocity and particle size on the compaction behavior of materials with varying deformation mechanism" *J.Pharm. Pharmacol.* 38: 567-571
- Romano, S y Vasquez, F. 1988. "Determinación de la resistencia mecánica de comprimidos I. Diseño y construcción del aparato". *C:F:F: 7 (2ª ép)*, 241-246.
- Rueda, R. Profesora de la Universidad Pedagógica Nacional 1999. pp 8.
- Suryanarayanan, R. 1995. "Physical Characterization of pharmaceutical solids" *Marcus Dekker. Vol 70. New York* pp. 188-192.

“Tableting Specificaton Manual” 4a ed Published by American Pharmaceutical Association, USA.

USP 24 NF 19. 2000. pp 2148

Villafuerte, L. 2000. “Envejecimiento y estabilidad de los medicamentos”. *Informacéutico*
Vol 7. No 4. pp 19-29

DIRECCIONES ELECTRÓNICAS

<http://www.cyg.net/jblackmo/diglib/>

<http://www.infovision.com>