



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN



Departamento de
Exámenes Profesionales

**“ESTUDIO COMPARATIVO DE TRES GRADOS
DE EMCOCEL® PARA DETERMINAR SU
EQUIVALENCIA EN COMPRESIÓN DIRECTA”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A :

M A R I B E L S Á N C H E Z S Á N C H E Z

ASESORES: Q.F.B. ENRIQUE AMADOR GONZÁLEZ

D.A.R. JUAN JOSÉ DÍAZ EZQUIVEL

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO.

2003



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.



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

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de
Exámenes Profesionales

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

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

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

"Estudio Comparativo de Tres Grados de Emcocel® para Determinar su Equivalencia en Compresión Directa".

que presenta la pasante: Maribel Sánchez Sánchez
con número de cuenta: 9551993-7 para obtener el título de :
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 27 de Mayo de 2003

| | |
|-------------------------|--|
| PRESIDENTE | <u>Q. Juan J. Mendoza Flores</u> |
| VOCAL | <u>D.A.R. Juan José Díaz Esquivel</u> |
| SECRETARIO | <u>D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez</u> |
| PRIMER SUPLENTE | <u>Q.F.B. Olimpia R. Ponce Crippa</u> |
| SEGUNDO SUPLENTE | <u>Q.F.B. Roberto Díaz Torres</u> |

DEDICATORIAS

Gracias mamá e ingeniero Helio por su amor, su comprensión y por haberme dado la motivación, el apoyo y los sacrificios para poder alcanzar mis metas.

Gracias papá por haberme dado la vida, por enseñarme que no es fácil vivir y que tienes que hacer muchos sacrificios para poder salir adelante.

Gracias a mis hermanas Blanca y Elena por ese amor y ese apoyo incondicional.

Gracias a mis abuelos por sus consejos y por alentarme para poder seguir adelante.

Gracias a mi abuelo Isabel por quererme tanto y cuidar a tus viejitas, siempre estarás en mi corazón.

Gracias al Señor Alberto Bochm por darme esos consejos y ese amor que solamente un padre puede dar, nunca te olvidaré.

Gracias a Hector por estar en los momentos más difíciles, por no dejarme rendir, por la ayuda brindada para hacer realidad mi sueño y sobre todo por estar cerca de mí.

Gracias a mis amigos Sonia, Jeannette, Jim , Sara y Miriam por darme consejos, por estar conmigo en las buenas y en las malas y sobre todo por ser los mejores amigos que he tenido en mi vida.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a la UNAM y Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán por haberme dado la formación profesional, y por ser mi casa durante todo este proceso de formación.

Con admiración y respeto a mis asesores:

Q.F.B. Enrique Amador González

D.A.R. Juan José Díaz Esquivel

Por haber infundido en mi la responsabilidad que representa el término de mi carrera profesional.

A maestros y técnicos:

Q. Ana Leticia Fernández O.

Tec. Rodolfo Robles Gómez.

Q.F.B. Manuel Paz.

Responsable del taller del soplado de vidrio Draucim Jiménez Celi

Por dedicarme el tiempo suficiente y ayudarme a obtener el material necesario para poder concluir la tesis.

GRACIAS

Señor mio

*Tu que en silencio me has acompañado a lo largo de mi vida
y sin pedirme nada a cambio hoy me regalas la alegría
de ver realizado uno más de mis sueños,
guarda mi corazón en tu regazo
y nunca me sueltes en el camino de la vida*

Martel Sanchez Sanchez



PRÓLOGO

Varios años han pasado desde la primera forma de dosificación farmacéutica (la tableta). Durante este tiempo, los avances que se han hecho en tecnología farmacéutica como son la formulación y fabricación se han puesto de manifiesto en ésta tesis.

Este trabajo está orientado a las aplicaciones de los conocimientos básicos necesarios en tecnología farmacéutica y en estadística. Tiene una orientación de diseño clásico que intenta introducir al estudiante a los principios y diseños fundamentales. Estas bases constituyen los ingredientes necesarios para que los investigadores en tecnología farmacéutica y quienes la practican realicen la innovación continua, el mejoramiento y la ampliación del desarrollo de estrategias útiles y eficientes para la investigación.

Los temas principales de esta tesis constan de una *introducción* a nivel histórico, el cual proporciona una idea de la evolución de una tableta, así como los investigadores que la fueron modificando tanto en aspecto como en términos; un *marco teórico* el cual habla de lo que es un comprimido, un principio activo, las características de los excipientes en una formulación, las diferencias entre una granulación por vía húmeda y una por compresión directa, define lo que es una compresión mencionando así las fuerzas relacionadas y los procesos de una compresión, las evaluaciones a nivel de bulto, las evaluaciones fisicoquímicas y las evaluaciones de los comprimidos; una *parte experimental* la cual explica cada prueba y método, así como fotos de los equipos e instrumentos utilizados para poder evaluar a los diferentes grados de Emcocel®; *resultados y análisis de resultados* para poder saber cual es el mejor en cada prueba; *conclusiones* el cual presenta al mejor tipo de Emcocel® para poder ser utilizado en la industria farmacéutica; *referencias* las cuales son ordenadas por orden alfabético considerando el apellido del autor.

Saber hacer un tipo en particular de comprimidos no garantiza el conocimiento necesario para poder fabricar otro tipo diferente, se requieren varias formas de dosificación innumerables de comprimidos y por lo tanto el texto puede ser la única manera de lograr y de proporcionar la cobertura bien informada y completa del tema.

La autora espera que el trabajo realizado contribuya a una referencia amplia y actualizada para poder facilitar el trabajo o trabajos de mucha gente que llegara a utilizar esta tesis.

Maribel Sánchez Sánchez

ÍNDICE GENERAL

| | |
|--|------|
| Prólogo | I |
| Índice general | III |
| Índice de tablas | VII |
| Índice de gráficos | VIII |
| Índice de figuras | IX |
| | |
| 1. Objetivos | 1 |
| 2. Introducción | 2 |
| 3. Marco Teórico | 5 |
| 3.1 Comprimido | 5 |
| 3.2 Formulación | 6 |
| 3.2.1 Principio Activo | 6 |
| 3.2.2 Excipientes | 6 |
| 3.2.2.1 Diluyente-Aglutinante | 7 |
| 3.2.2.2 Desintegrante | 7 |
| 3.2.2.3 Lubricante | 8 |
| 3.3 Propiedades de los Materiales (materias primas) utilizados. | 9 |
| 3.3.1 Acetaminofén Critalino® | 9 |
| 3.3.2 Celulosa Microcristalina | 10 |
| 3.3.2.1 Emcocel® | 11 |
| 3.3.2.1.1 Emcocel® 50M | 12 |
| 3.3.2.1.2 Emcocel® 90M | 12 |
| 3.3.2.1.3 Emcocel® HD90 | 12 |
| 3.3.3 Aerosil® | 12 |
| 3.3.4 Estearato de Magnesio | 13 |
| 3.4 Procesos para la Producción de Comprimidos | 14 |

| | | |
|---------|--------------------------------------|----|
| 3.4.1 | Granulación por Vía Húmeda | 15 |
| 3.4.2 | Compresión Directa | 16 |
| 3.5 | Compresión | 18 |
| 3.5.1 | Enlazamiento dentro de un comprimido | 18 |
| 3.5.2 | Mecanismos generados según Rumpf | 18 |
| 3.5.2.1 | Puentes Sólidos | 19 |
| 3.5.2.2 | Fuerzas Intermoleculares | 19 |
| 3.5.2.3 | Fuerzas de London | 19 |
| 3.5.2.4 | Fuerzas Electroestáticas | 19 |
| 3.5.2.5 | Enlaces de Hidrógeno | 19 |
| 3.5.3 | Etapas de Compresión | 20 |
| 3.5.3.1 | Reempaque | 20 |
| 3.5.3.2 | Deformación de puntos de contacto | 20 |
| 3.5.3.3 | Fragmentación y Deformación | 20 |
| 3.5.3.4 | Unión o Enlazamiento | 21 |
| 3.5.3.5 | Eyección | 21 |
| 3.6 | Propiedades a nivel de bulto | 21 |
| 3.6.1 | Evaluaciones reológicas | 21 |
| 3.6.1.1 | Angulo de Reposo | 21 |
| 3.6.1.2 | Tamaño de Partícula | 23 |
| 3.6.1.3 | Velocidad de Flujo Estático | 23 |
| 3.6.1.4 | Velocidad de Flujo Dinámico | 23 |
| 3.6.1.5 | Índice de Compresibilidad | 24 |
| 3.6.1.6 | Índice de Hausner | 25 |
| 3.7 | Evaluaciones Físicoquímicas | 25 |
| 3.7.1 | Microscopía Electrónica de Barrido | 25 |
| 3.7.2 | Humedad | 26 |
| 3.7.2.1 | Medición del contenido de humedad | 26 |
| 3.7.2.2 | Desecación por halógeno | 27 |

| | | |
|-------|---|----|
| 3.7.3 | Análisis Térmico | 27 |
| | 3.7.3.1 Calorimetría Diferencial de Barrido | 27 |
| 3.7.5 | Difracción de Rayos X | 28 |
| 3.8 | Evaluaciones de los Comprimidos | 29 |
| | 3.8.1 Caracteres Geométricos | 29 |
| | 3.8.2 Perfil de Resistencia a la Ruptura | 30 |
| | 3.8.3 Friabilidad | 30 |
| | 3.8.4 Sensibilidad al Lubricante | 31 |
| | 3.8.5 Capacidad Acarreadora | 32 |
| | 3.8.6 Tiempo de Desintegración | 32 |
| 4. | Parte Experimental | 34 |
| 4.1 | Material | 34 |
| 4.2 | Reactivos | 34 |
| 4.3 | Equipo e Instrumentos | 35 |
| 4.4 | Plan Experimental | 36 |
| 4.5 | Métodos | 39 |
| | 4.5.1 Determinación de Humedad | 39 |
| | 4.5.2 Morfología y Tamaño de Partícula mediante Microscopía Electrónica de Barrido | 40 |
| | 4.5.3 Análisis Térmico por Calorimetría Diferencial de Barrido | 41 |
| | 4.5.4 Cristalinidad mediante Difracción de Rayos X | 42 |
| | 4.5.5 Angulo de Reposo | 43 |
| | 4.5.6 Velocidad de Flujo Estático | 44 |
| | 4.5.7 Velocidad de Flujo Dinámico | 46 |
| | 4.5.8 Tamaño y Distribución de Partícula | 47 |
| | 4.5.9 Cinética de Consolidación | 49 |
| | 4.5.10 Perfil de Resistencia a la Ruptura | 51 |
| | 4.5.11 Sensibilidad al Lubricante | 53 |

| | | |
|--------|---|----|
| 4.5.12 | Capacidad Acarreadora | 57 |
| 4.5.13 | Friabilidad | 61 |
| 4.5.14 | Tiempo de Desintegración | 62 |
| 5. | Resultados y Análisis de Resultados | 63 |
| 5.1 | Determinación de Humedad | 63 |
| 5.2 | Morfología y Tamaño de Partícula mediante Microscopía Electrónica de Barrido | 64 |
| 5.3 | Análisis Térmico por Calorimetría Diferencial de Barrido | 66 |
| 5.4 | Cristalinidad mediante Difracción de Rayos X | 67 |
| 5.5 | Angulo de Reposo | 71 |
| 5.6 | Velocidad de Flujo Intrínseco | 72 |
| 5.7 | Velocidad de Flujo Dinámico | 73 |
| 5.8 | Tamaño y Distribución de Tamaño de Partícula | 74 |
| 5.9 | Cinética de Consolidación | 76 |
| 5.10 | Perfil de Resistencia a la Ruptura | 79 |
| 5.11 | Sensibilidad al Lubricante | 80 |
| 5.12 | Capacidad Acarreadora | 82 |
| 5.13 | Friabilidad | 84 |
| 5.14 | Formulación | 85 |
| 5.15 | Tiempo de Desintegración | 87 |
| 5.16 | Relación entre Resistencia a la Ruptura y Tiempo de Desintegración | 88 |
| 6. | Conclusiones | 89 |
| 7. | Anexo de Datos Experimentales | 90 |
| 8. | Referencias | 99 |

INDICE DE TABLAS

| | |
|---|----|
| 1. Calificación de desempeño de flujo | 22 |
| 2. Clasificación de las características de flujo según CARR | 24 |
| 3. Diámetro de discos utilizados para velocidad de flujo estático | 44 |
| 4. Porcentaje de estearato de magnesio | 53 |
| 5. Porcentaje de acetaminofén | 57 |
| 6. Determinación de la velocidad de flujo Intrínseco | 72 |
| 7. Densidades, índice de Haussner y Carr | 77 |
| 8. Capacidad de carga | 83 |
| 9. Formulación prototipo | 85 |
| 10. Porcentaje de humedad | 90 |
| 11. Angulo de reposo | 90 |
| 12. Velocidad de flujo dinámico | 91 |
| 13. Tamaño y distribución de tamaño de partícula | 92 |
| 14. Cinética de consolidación | 93 |
| 15. Perfil de resistencia a la ruptura | 94 |
| 16. Sensibilidad al lubricante | 94 |
| 17. Capacidad acarreadora | 95 |
| 18. Friabilidad | 95 |
| 19. Formulación | 96 |
| 20. Tiempo de desintegración | 98 |
| 21. Relación entre resistencia a la ruptura y tiempo de desintegración | 98 |

ÍNDICE DE GRÁFICOS

| | |
|---|----|
| 1. Sensibilidad al lubricante | 31 |
| 2. Capacidad acarreadora | 32 |
| 3. Porcentaje de humedad | 63 |
| 4. Termograma | 66 |
| 5. Difractograma Emcocel® 50M | 68 |
| 6. Difractograma Emcocel® 90M | 69 |
| 7. Difractograma Emcocel® HD90 | 70 |
| 8. Angulo se reposo | 71 |
| 9. Velocidad de Flujo Dinámico | 73 |
| 10. Distribución de Tamaño de Partícula (% Retenido) | 74 |
| 11. Distribución de Tamaño de Partícula (% Acumulado) | 75 |
| 12. Cinética de Consolidación | 76 |
| 13. Linealidad de la Cinética de Consolidación | 78 |
| 14. Perfil de Resistencia a la Ruptura | 79 |
| 15. Sensibilidad al lubricante | 80 |
| 16. Índice de Sensibilidad al Lubricante | 81 |
| 17. Capacidad Acarreadora | 82 |
| 18. Porcentaje de Friabilidad | 84 |
| 19. Resistencia a la Ruptura de la formulación experimental a 1 Tonelada | 86 |
| 20. Tiempo de desintegración | 87 |
| 21. Relación entre Resistencia a la ruptura y Tiempo de Desintegración | 88 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| 1. Formula de acetaminofén | 9 |
| 2. Formula de celulosa microcristalina | 10 |
| 3. Formula de estearato de magnesio | 13 |
| 4. Halogen moisture Analizar Mettler Toledo®. | 39 |
| 5. Microscópio Electrónico de Barrido JEOL®. | 40 |
| 6. Diferencial Scanner Calorimetry (DSC)®. | 41 |
| 7. Difractómetro de rayos X. Marca Siemens®. | 42 |
| 8. Cilindro de metal hueco con un diámetro de 54.22mm, espesor de 2.79mm y altura de 92.92mm, tapón de hule, soporte universal y transportador | 43 |
| 9. Flodex®. | 45 |
| 10. Flujómetro ERWEKA® | 46 |
| 11. Equipo de vibración para el análisis de malla RX-68 Sieveshaker® | 48 |
| 12. Tap Density Venkel® | 50 |
| 13. Medidor de resistencia a la ruptura Vander kamp. Vankel® | 52 |
| 14. Prensa de Laboratorio Fred S. Carver® | 54 |
| 15. Vernier Absolute Digmatic. Mitutoyo® | 55 |
| 16. Medidor de resistencia a la ruptura Vander kamp. Vankel® | 56 |
| 17. Prensa de Laboratorio Fred S. Carver® | 58 |
| 18. Vernier Absolute Digmatic. Mitutoyo® | 59 |
| 19. Medidor de resistencia a la ruptura Vander kamp. Vankel® | 60 |
| 20. Fragilizador ELECSA® | 61 |
| 21. Desintegrador ELECSA® | 62 |
| 22. Micrografías de los diferentes grados de Emcocel® | 64 |

OBJETIVOS

- ⌘ Determinar las propiedades fisicoquímicas de los diferentes grados de EMCOCEL®.

- ⌘ Evaluar las propiedades reológicas de tres diferentes grados comerciales de Celulosa Microcristalina EMCOCEL®.

- ⌘ Analizar el perfil de resistencia a la ruptura de tres diferentes grados comerciales de Celulosa Microcristalina EMCOCEL®.

- ⌘ Determinar capacidad de carga y la friabilidad de tres diferentes grados comerciales de Celulosa Microcristalina EMCOCEL®.

- ⌘ Calcular el índice de sensibilidad al lubricante de tres diferentes grados comerciales de Celulosa Microcristalina EMCOCEL®.

- ⌘ Calificar el desempeño de los diferentes grados de EMCOCEL® en el proceso de compresión directa.

- ⌘ Evaluar las diferentes formulaciones experimentales incluyendo los diferentes grados de EMCOCEL®.

INTRODUCCIÓN

Las preparaciones medicinales sólidas en forma de tabletas se han utilizado desde la antigüedad. Fueron llamados trociscos y posteriormente pastillas (pastils) en latín y (lozenges) en Inglés, la forma sólida de dosificación más usada fue la píldora, de aquí que el término "pilula" fue usado primeramente por el enciclopedista romano Pliny en la historia natural enciclopédica.

La primera referencia de una forma de dosificación semejante a la tableta se puede encontrar en la literatura médica árabe, en la cual partículas de la sustancia activa comprimida entre los extremos de unas barras de ébano grabadas, la fuerza era aplicada por medio de un martillo. El filósofo y el médico árabe Ibní Sina (980-1037) (también conocido como Avicena, cuyo trabajo médico "Quantum" tuvo la mayor influencia sobre la medicina medieval), preparó píldoras doradas y plateadas (recubiertas con oro y plata).

Los detalles del proceso de tableteado tal y como lo conocemos ahora fueron publicados primeramente en 1843 en Gran Bretaña, cuando a Thomas Brockedon le fue concedida una patente para "formar píldoras, losanges y grafito mediante presión en matrices". El interés original de Brockedon fue el de la compresión del polvo del grafito, para producir un sustituto del grafito natural usado en la elaboración de lápices, pero él pronto reconoció la posibilidad de aplicar el mismo principio utilizando dosis unitarias de activo. Las prensas tableteadoras fueron desarrolladas, y un comprimido de bicarbonato de potasio se colocó pronto en el mercado comercial.

El uso de las tabletas aumentó rápidamente, especialmente en los Estados Unidos, en donde la demanda de grandes cantidades de medicinas durante la guerra civil estimuló su desarrollo. Las prensas mecánicas remplazaron al martillo de Brockedon, y por 1874, ya existían la prensa rotativa y excéntrica que en su modo de operación eran fundamentalmente y similares a las que se utilizan actualmente. La primera máquina tableteadora en hacer uso de una palanca fue

el compresor de Smedley, inventado en 1879 por Mennet L. Smedley de Filadelfia.

Una monografía de tabletas de Trinitrato de glicerilo fue incluida en la farmacopea británica de 1885. Ninguna otra monografía de tabletas apareció hasta 1945; esto, sin embargo, se debió a la ausencia de estándares de control de calidad aceptables más que a la falta de popularidad de la forma de dosificación por sí misma.

En 1895, una editorial en el *Journal Pharmaceutical* predijo que "los comprimidos ya habían tenido su auge y que pronto se eliminaría esta forma de dosificación sólida". A pesar de estas predicciones, después de un siglo, las farmacopeas cuentan con cientos de monografías de tabletas, muchas más que para cualquier otra forma de dosificación.

Hace más de 100 años, Bernard Proctor reconoció que la "disolución de píldora" era un requisito previo y necesario para la absorción del principio activo. A pesar de ello, no fue sino hasta 1930 que los científicos farmacéuticos hicieron la correlación de la prueba *in vitro* con la disponibilidad *in vivo*. El principal criterio del fabricante de tabletas es que deberían de ser lo suficientemente duras para ser transportadas sin fragmentarse. Es altamente probable que muchas de aquellas tabletas sobrevivieran sin daño alguno, los peligros del tracto digestivo.

La primera instrumentación para controlar el proceso de tableteado fue usada en los años 30 en la forma de galgas las cuales utilizaban una presión mecánica o hidráulica acopladas a algunas tableteadoras. Los esquemas modernos de la instrumentación han sido casi enteramente dependientes del crecimiento de la industria electrónica, desarrollado primero durante los años 50.

La primera publicación en este campo fue en el año de 1951, y describe el trabajo hecho por Brake at en la Universidad de Purdue; fue seguida por una serie de documentos por Higuchi y sus colaboradores. Este trabajo pionero fue hecho posible por la disponibilidad cada vez mayor de dispositivos tales como transductores de desplazamiento, galgas de tensión, y amplificadores lineares;

hoy en día unos 40 años más adelante, el microprocesador y el microcomputadoras han vuelto igualmente imprescindibles debido a la capacidad del procesamiento rápido datos en el mismo campo.

En un simposio Británico que se llevado a cabo en 1979 en "la industria farmacéutica en el año 2001," fue predicho que los comprimidos no serían reemplazados antes del 2001. Se observó que muchas formulaciones del aquel entonces permanecerían disponible virtualmente inalteradas en el año 2001 y que la invención revolucionaria de Brockedon estaría con nosotros por mucho tiempo.

El futuro de los comprimidos dependerá de la evolución paralela del equipo, excipientes, y del conocimiento de los formuladores, así como de su evolución como forma de dosificación.

Es por ésta razón que el presente trabajo esta encaminado a la caracterización de la Celulosa Microcristalina (MCC) específicamente el EMCOCEL® con sus tres diferentes grados (50M, 90M y HD90), para seleccionar al excipiente con las mejores propiedades y así poder utilizarlo en el proceso de fabricación por compresión directa.

MARCO TEÓRICO**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. Tomo I. 1990. Pág. 131

Los comprimidos deben tener un número de estándares químicos, físicos y biológicos a cumplir para que se consideren de calidad y biodisponibles.

Los comprimidos tiene cualidades como:

1. Deben ser suficientemente fuertes y resistentes a los choques y a la abrasión durante la fabricación, durante su acondicionamiento y durante su uso. Estas características son medidas por dos pruebas, dureza (resistencia a la ruptura) y la friabilidad (abrasión).
2. Deben ser uniformes en su contenido y de peso uniforme. Esto es medido por la prueba de variación de peso y de uniformidad de contenido del principio activo.
3. El principio activo contenido en el comprimido debe ser de acceso inmediato (biodisponible).
4. Son elegantes en su aspecto.
5. Los comprimidos conservan todos los atributos funcionales, que incluyen estabilidad y eficacia del principio activo. © Lieberman, H. Tomo I. 1990. Pág. 131-134

Los comprimidos son formas de dosificación preparadas por compresión de principio activo en polvo, cristales o gránulos los cuales se combinan con diferentes excipientes. Pueden ser recubiertos para poder ser disgregados en el estómago o en diferentes secciones del intestino. © Sheik-Salem, M. 1998. Pág. 895-965

Un medicamento puede contener más de un principio activo. Hay otros materiales presentes en la formulación que son necesarios para facilitar el proceso de fabricación o ayudar a lograr un efecto terapéutico y estos materiales son generalmente referidos como excipientes. © Sheik-Salem, M. 1998. Pág. 895-965

FORMULACIÓN

Los ingredientes típicos para una formulación son:

- Principio activo
- Diluyente - Aglutinante
- Desintegrante
- Lubricante
- Deslizante
- Antiadherente

PRINCIPIO ACTIVO

Sustancia de origen natural o sintético 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 las condiciones de eficacia, seguridad y fines terapéuticos para ser empleado como medicamento como por ejemplo el Acetaminofén. © NOM-073 y 053-SSA 2003

EXCIPIENTES

Son fundamentales para el diseño de sistemas en forma de comprimidos o por liberación controlada. El excipiente es el que permite que los científicos de formulaciones alcancen su objetivo. Sin los excipientes la revolución terapéutica no habría podido ocurrir. Los excipientes se pueden mirar así como "Centinelas" de la formulación. © R.C. Moreton 1996. Pág.12

Los excipientes farmacéuticos son cualquier sustancia con excepción del principio activo o productos relacionados que se han evaluado apropiadamente para su uso y así poder ser incluidos en un sistema (comprimidos o cápsulas)

© R.C. Moreton 1996. Pág.12

Una vez que una formulación 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 los siguientes problemas esenciales: que ayude durante la fabricación (compresibilidad, fluidez y lubricación), la aceptabilidad del paciente y la identificación del producto. ◉

Banker, G. 1990. Pág147-164,403-409 y R.C. Moreton 1996. Pág.12

Pueden ser derivados químicos inertes, exentos de una actividad farmacológica que funcionan como Diluyente-Aglutinante, Desintegrante, Lubricante, Deslizante y Antiadherente. ◉ Liberman,H. 1990.Pág. 151-153

DILUENTE - AGLUTINANTE

El primer criterio para elegir a un diluyente-aglutinante es su compatibilidad con los otros componentes de la tableta. El segundo criterio debe de impartir la suficiente cohesión al polvo para permitir un proceso normal (calibración lubricación y empaque). Permitir a la tableta desintegrarse y al principio activo disolverse después de su ingestión, liberando a los ingredientes activos para su absorción. ◉ Liberman,H. 1990.Pág. 105-108

DESINTEGRANTE

Es un agente dispersor de la masa compacta del comprimido una vez que entra en contacto con el medio acuoso. ◉ FMC. Problem Solver. 1984.

Algunos ejemplos de ellos son: aerosil, almidón de maíz, explotab y la crospovidona.

Su acción consiste en:

Absorción de agua: Por el fenómeno de capilaridad.

Hinchamiento: Es la absorción de agua y éste mecanismo primario provoca 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.

Calor de sorción o 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.

Pág. 10

LUBRICANTE

Son clasificados según su solubilidad: los insolubles en agua son estearato de magnesio, ácido esteárico, talco y ceras; los solubles en agua son ácido bórico, clorhidrato de sodio y laurel sulfato de magnesio.

Los lubricantes solubles en agua son generalmente empleados para comprimidos efervescentes. © Liberman, H. 1990. Pág. 110-114

Son empleados para reducir la fricción entre las piezas metálicas del punzón y la matriz de la tableteadora durante la compresión y eyección con lo cual se previene la adhesión del compacto en el interior de la matriz. © Liberman, H. 1990. Pág. 88

Evita los problemas de estabilidad que se producen al aumentar la temperatura en la cámara de compresión. © Reyes, E. 1999. Pág. 6

Previene la adherencia entre los gránulos y las partes de la tableteadora mejorando las propiedades de flujo en granulados. © Reyes, E. 1999. Pág. 6

Sus mecanismos consisten en:

Laminar: Al entrar en contacto con la superficie de otros sólidos provocando un mejor deslizamiento

Pelicular: En la superficie de los gránulos y sobre la superficie de los punzones y de la matriz. © Reyes, E. 1999. Pág. 6

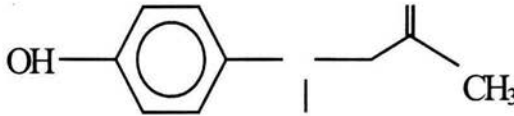
PROPIEDADES DE LOS MATERIALES (MATERIAS PRIMAS) UTILIZADOS**ACETAMINOFEN®**

Figura # 1 Formula de Acetaminofén

Propiedades: Son cristales blancos de sabor amargo.

Solubilidad: En medio acuoso tiene una solubilidad de 14 mg/ml incrementándose alrededor de 50 mg/ml en ebullición y alrededor de 100 a 142 mg/ml en etanol. © The Merck Index. 2001. pág.46

Consideraciones Generales de Estabilidad: En presentación de dosis oral se almacena en contenedores bien cerrados y en presentación de supositorios se almacena en contenedores sellados y en cuartos con control de temperatura. El acetaminofén presenta una estabilidad en soluciones acuosas, utilizando un pH entre 5 y 7 hasta por 22 años. © Stability of Compounded Formulations.2000. Pág. 1-2

CELULOSA MICROCRISTALINA

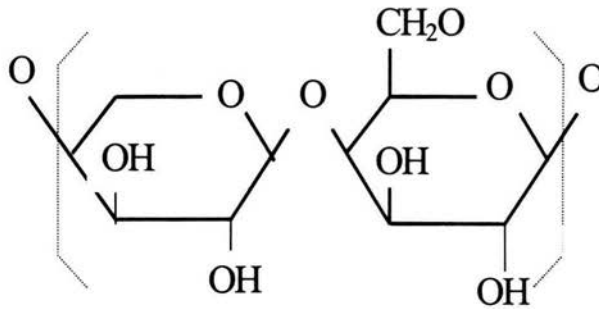


Figura # 2. Formula de la celulosa microcristalina

Descripción.

La Celulosa Microcristalina (M.C.C.) es un derivado de un grado especial de la celulosa, de madera. Se obtiene por hidrólisis ácida severa, con la cual se elimina parcialmente las porciones amorfas de las fibras de celulosa. De este modo los microcristales son liberados de su estructura fibrosa, empacados por corte mecánico y enlazado nuevamente por puentes de hidrógeno mediante secado de spray. © Shangraw, R. Tomo XXI. 1980. Pág. 411-427

La celulosa es un carbohidrato natural que contiene estructuras repetidas de glucosa anhidra. © FMC Corporation 1984., Pine, S. 1986. Pág. 802-803

Una molécula de celulosa representa aproximadamente 15,000 unidades de D-glucosa las cuales están unidas en posición 1-4 glucosídicas, con una configuración β en donde dos son sustituyentes ecuatoriales. © Eneizan, G. 1968. Pág. 4-23.

Las cadenas de celulosa, enlazadas entre ellas en forma paralela por puente de hidrógeno, forman paquetes cristalinos que se denominan fibrillas con diámetro aproximado de 20 nm. Así pues, el estado cristalino de la celulosa depende del tratamiento por el cual ha sido obtenida. Existen dos tipos de red cristalina, la de forma rómbica y la monoclinica. La MCC principalmente presenta buenas propiedades de compresibilidad y capacidad de acarreamiento, es uno de los

excipientes más utilizados en la preparación de tabletas por compresión directa la cual ha facilitado el proceso de fabricación. © Eneizan, G. 1968. Pág. 4-23.

Propiedades Físicoquímicas

La M.C.C. es una celulosa parcialmente despolimerizada, consistente en un polvo cristalino no fibroso compuesto por partículas porosas, blanco, inodoro e insípido, disponible en diferentes grados de tamaño de partícula con diferentes propiedades físico-mecánicas, designadas por las iniciales pH. Es un producto estable, contiene bajos niveles de contaminantes orgánicos e inorgánicos. © FMC Corporation 1984.

Su peso molecular es aproximadamente de 36000. © Radebaugh, G. 1989. Pág. 95-105

Su grado de cristalinidad se ha estimado de 60-80 % mediante técnicas de difracción de rayos X y de 50-60 % mediante espectroscopía infrarroja. © Ek, R. 1995.

Pág. 257-264

EMCOCEL®

Es una Celulosa Microcristalina parcialmente despolimerizada formada por α celulosa mediante un tratamiento con ácidos minerales. © Penwest Pharmaceutical Co. 2001.

Aplicaciones y Uso

La Celulosa Microcristalina ha sido usada en la manufactura farmacéutica por más de 25 años ya que posee una compactabilidad extremadamente alta. A las tabletas les confiere una elevada resistencia mecánica, una gran capacidad de desintegración, así como lubricación y una baja friabilidad. Proporciona la capacidad de compactación a los comprimidos, la cual se ve aumentada con la combinación de otros excipientes. © Penwest Pharmaceutical Co. 2001.

EMCOCEL® 50M

Este tipo de excipiente presenta un tamaño de partículas promedio en la región de 50 μm . © Penwest Pharmaceutical Co. 2001.

EMCOCEL® 90M

Este tipo de excipiente presenta un tamaño de partículas promedio en la región de 90 μm . Un tamaño de partícula grande de EMCOCEL® 90M favorece la velocidad de flujo en comparación con otras partículas finas. © Penwest Pharmaceutical Co. 2001.

EMCOCEL® HD90

Este tipo de excipiente presenta un tamaño de partículas promedio en la región de 90 μm . Una alta densidad y un tamaño de partícula grande de EMCOCEL® favorece la velocidad de flujo en comparación con aquellas que tienen una densidad convencional. © Penwest Pharmaceutical Co. 2001.

AEROSIL®

USP (Dióxido de Silicio Coloidal)

Sinónimos: Aerosil®, Cab-O-Sil; Dióxido de Silicón Coloidal, Sílica Humeante, Sílica Anhídra, Dióxido de Silicón Humeante.

Fórmula Empírica y Estructural: SiO_2 .

Categoría Funcional: Absorbente, Agente aglutinante, suspensor, desintegrante y agente incrementador de la viscosidad.

Aplicación Farmacéutica en Formulaciones Farmacéuticas:

Tiene un tamaño de partícula pequeño y por lo tanto una gran área superficial; tiene características de flujo aceptables y su propiedad de expansión mejora el flujo en materiales secos como en tabletas.

El Dióxido de Silicio Coloidal es usado algunas veces para la fabricación de tabletas (desintegrantes) y como un agente dispersante y absorbente en líquidos y supositorios.

Densidad (bulto): 0.029 - 0.042 g/cm³

Área Superficial: 50 - 380 m²/g (Por isoterma de BET).

Existen diferentes grados comerciales de Dióxido de Silicio Coloidal disponibles, los cuales son producidos al cambiar el proceso de manufactura.

Estabilidad condicional de almacenamiento.

El Dióxido de Silicio Coloidal es higroscópico adsorbiendo grandes cantidades de agua sin provocar una disolución.

El poder del Dióxido de Silicio Coloidal puede mantenerse si se almacena en un contenedor bien cerrado.

Algunos grados del Dióxido de Silicio Coloidal tienen superficies hidrofóbicas lo cual generalmente disminuye su higroscopicidad. © Handbook of Pharmaceutical Excipients. 200.

ESTEARATO DE MAGNESIO

El estearato de magnesio, conocido como "estearato metálico, sal de magnesio o ácido octadecanoico".

Estructura:

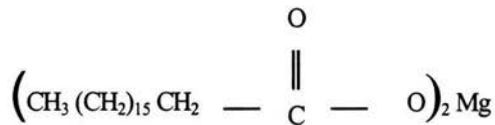


Figura #3. Fórmula del Estearato de magnesio

Estructura química del Estearato de magnesio.

C₃₆ H₇₀MgO₄

P.M : 591.3 g/mol

Color y Aspecto: Polvo fino blanco y de baja densidad de bulto.

Sabor y Olor: Débil pero característico.

Solubilidad: Insoluble en agua, alcohol y éter, ligeramente soluble en alcohol caliente y en benceno.

Formas polimórficas: Se ha aislado un trihidrato de forma acicular y un dihidrato de forma laminar.

Fluidez: Polvo cohesivo, con pobre fluidez.

Estabilidad y Condiciones de Almacenamiento: Es estable y debe almacenarse en lugares secos y frescos en contenedores bien cerrados.

Incompatibilidades: Es incompatible con sustancias ácidas y sustancias alcalinas.

Aplicaciones Farmacéuticas: Es utilizado como lubricante, deslizante o antiadherente en tabletas o cápsulas.

Comentarios: Es necesario recalcar que el estearato de magnesio es de naturaleza hidrofóbica, lo cual puede retardar la liberación del principio activo desde una forma de dosificación sólida y por tanto es prudente usarlo en concentraciones tan bajas como sea posible. © Handbook of Pharmaceutical Excipients. 200.

EXISTEN TRES DIFERENTES VÍAS O PROCESOS PARA LA PRODUCCIÓN DE COMPRIMIDOS:

- Granulación por vía húmeda
- Granulación por vía seca [Compactación y doble compresión]
- Compresión directa

En el presente trabajo solo se verá la diferencia entre granulación húmeda y compresión directa. © Magaña. B. 2001. pág. 39

GRANULACIÓN 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 (etanol, metanol, etc.) o 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. © Escobar, F. Pág.5; García, E. 1998. Pág. 12, Liberman, A. 1980. Pág. 113-115.

Venatajas

- ✓ Las características físicas del principio activo y de los excipientes son menos importantes
- ✓ Gran variedad de los materiales con partículas finas pueden ser procesados
- ✓ Incremento en el tamaño de partícula; mejor flujo, compresibilidad y densidad
- ✓ Reducción de la segregación
- ✓ Mejor dispersión de componentes en concentraciones mínimas

Desventajas

- ✗ Menor estabilidad de los principios activos sensibles a la humedad o al calor
- ✗ Puede cambiar la morfología de los materiales debido a la granulación
- ✗ Formación de masas duras que podrían impedir la liberación del fármaco
- ✗ Aumento en el tiempo de disolución.
- ✗ Alta probabilidad de contaminación cruzada.

- X La validación del proceso es más complicado ya que las etapas en este proceso son numerosas.
- X Pérdida de materiales durante el proceso
- X Mayor costo de equipamiento. © Moreaux, Ina. 1998.
- X Otra gran desventaja que presenta es su costo, debido a los requerimientos de mano de obra, tiempo, equipo, energía y espacio.
- X Los comprimidos 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, Liberman, A. 1990. Pág. 113-115.

COMPRESIÓN DIRECTA

Es el proceso en el cual se elabora una tableta utilizando los siguientes pasos: tamizado de los materiales, mezclado de los ingredientes activos y los excipientes adecuados y por último se aplica una presión.

Ventajas

- ✓ Método Económico: El ahorro se da en la reducción del tiempo en el proceso, por lo tanto en menor costo de labor, menos etapas de manufactura y piezas de equipo, menos espacio y menos consumo de energía.
- ✓ La eliminación de calor y humedad: Se mejoran condiciones de estabilidad del ingrediente activo.
- ✓ Menor tiempo de desintegración: Todo el desintegrante es capaz de funcionar óptimamente y cuando están formuladas adecuadamente, los comprimidos se desintegran rápidamente hacia el estado original de las partículas.

La desintegración en los comprimidos en compresión directa depende de la presencia de suficiente agente desintegrante y de su distribución uniforme en toda la tableta. Algunos excipientes para compresión directa aparentemente contienen altos niveles de humedad, en la mayoría de los casos ésta se encuentra fuertemente enlazada, ya sea como agua de hidratación o mediante puentes de

hidrógeno a las superficies y no esta disponible para la degradación química. ◉

Amador, E. 1995. Pág. 13

Desventajas

- ✗ Giran principalmente alrededor del buen flujo que deben de tener los materiales y la unión de éstos para formar un compacto fuerte.
- ✗ Los ingredientes activos pueden dividirse en dos categorías, de dosis alta y los de dosis bajas (menor de 50 mg).
- ✗ Los problemas se centran en activos de dosis bajas y un posible demezclado durante la etapa de compresión.
- ✗ Alguno de los activos de dosis altas presentan pobre compresibilidad y pobres propiedades de flujo no se presentan para compresión directa a menos que estos sean materiales coprocesados de expreso para compresión directa.
- ✗ Las mezclas de compresión directa están sujetas a demezclado en etapas de manipulación posteriores.
- ✗ La falta de humedad en las mezclas puede originar cargas electrostáticas que pueden llevar a un demezclado.
- ✗ Diferencias en el tamaño de partícula o densidad entre el activo y las partículas de excipientes también pueden conducir a demezclado en la tolva o en las líneas de alimentación de la tableteadora.

La clave del éxito en las formulaciones para compresión directa está estrechamente ligada con la funcionalidad de los excipientes particularmente de los diluentes-aglutinantes; los cuales deben poseer una adecuada compresibilidad, flujo libre, alto grado de reproducibilidad de lote a lote. ◉

Shangraw, R. 1991. Pág. 85-106

COMPRESIÓN

La formación de un comprimido a partir de una mezcla de polvos de un granulado ocurre en varias etapas; rearreglo de partículas, deformación elástica, deformación plástica y finalmente fragmentación. La reducción del volumen del compacto es acompañada por deformaciones elásticas y plásticas sobre las partículas iniciales. El tipo de deformación depende de la velocidad y la magnitud de la fuerza aplicada así como la duración de la tensión local y las propiedades físicas del material. © Nystrom, C. 1993. Pág. 2143-2196

Las partículas menores a $150\ \mu\text{m}$ las fuerzas predominantes son las de fricción y de van der Waals y partículas mayores a $150\ \mu\text{m}$ la fuerza predominante es la de fricción únicamente. © Helman, J. 1990. Tomo II. Pág. 298

Enlazamientos dentro de un comprimido.

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 fuerzas de adhesión y las atracciones interparticulares de superficies del mismo material son llamadas fuerzas de cohesión. © Nystrom, C. 1993. Pág. 2143-2196

Los mecanismos generados son 5 principalmente según Rumpf:

1. Puente sólido (fusión, cristalización, reacciones químicas y aglutinantes endurecidos).
2. Enlaces debido a líquidos móviles (fuerzas de tensión capilar y superficial).
3. Puente de aglutinante sin movimiento libre (aglutinante viscoso y capas de adsorción).
4. Atracción entre partículas sólidas (fuerzas moleculares y electrostáticas).
5. Enlaces relacionados a la forma (entrelazamiento o atrapamiento mecánico).

Puentes Sólidos

Los puentes sólidos debido a fusión, difusión "propia" de átomos entre superficie y recristalización de materiales solubles en los compactos

Fuerzas Intermoleculares

Se usan como 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. © Nystrom, C. 1993. Pág. 2143-2196

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 de los electrones de sus órbitas atómicas. © García, E. 1998. Pág. 20

Fuerzas Electroestáticas

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 Van der Waals y estas por lo tanto contribuyen muy poco a la fuerza final de formación del gránulo. © Magaña, B. 2001. Pág. 71-72.

Enlace de Hidrógeno

Se lleva acabo si el polo negativo de un dipolo fuerte se acerca al extremo cargado positivamente de otro que consiste en un átomo de hidrógeno. La fuerza resultante es una interacción particularmente fuerte, debido a la poca masa y tamaño del átomo de hidrógeno que le permite acercarse al átomo negativo y establecer el enlace. © Magaña, B. 2001. Pág. 71-72.

Para la fabricación de comprimidos se considera lo siguiente:

El proceso de compresión se divide en:

- a) Reempaque
- b) Deformación de punto de contacto
- c) Fragmentación y/o deformación
- d) Unión de partículas
- e) Deformación de cuerpos sólidos
- f) Descompresión
- g) Eyección

REEMPAQUE

Es la preparación del granulo para poder ser colocado en la tolva, asegurándose que el volumen de llenado sea constante y uniforme, de modo que la variación del peso de los comprimidos sea mínima.

DEFORMACIÓN DE PUNTOS DE CONTACTO

Es la fuerza aplicada a un material provocando una deformación, si la deformación desaparece totalmente, entonces es una deformación elástica.

Una deformación que no es recuperada después de la tensión por presión, entonces es una deformación plástica.

Cuando las partículas se encuentran cercas sin llenar los vacíos entre ellas puede ocurrir un aumento en la fuerza de compresión causando una deformación en los puntos de contacto, la cual aumenta el área de contacto verdadero y la formación de áreas de unión potencial.

FRAGMENTACIÓN Y DEFORMACIÓN

La existencia de una presión alta puede provocar la fractura dentro de las partículas, las cuales pueden provocar grietas.

La fragmentación aumenta el número de partículas y áreas superficiales nuevas las cuales son áreas de unión potencial.

UNIÓN O ENLAZAMIENTO

Existen varios mecanismos de enlazamiento, los cuales son:

1. Enlazamientos mecánicos: Propone que bajo presión las partículas presentan una deformación frágil plástica o elástica, dando así una interacción de los bordes de las partículas formando una unión mecánica.
2. Enlazamiento intermolecular: Propone que bajo una presión los punto de contacto, nuevos y limpios en su superficie están lo bastante cerca para poder unirse bajo fuerzas de van der Waals obteniendo partículas sólidas.

EYECCIÓN

Cuando el comprimido es retirado de la matriz, ocurre una elevación de la presión lateral dentro de la pared de la matriz, provocando un desplazamiento elástico del comprimido, aumentando su volumen entre un 2 y un 10 % al salir de la matriz. © Helman, J. 1990. Tomo II. Pág. 201

EVALUACIONES A NIVEL DE BULTOEvaluaciones Reológicas

Se encarga del estudio del las propiedades de flujo de los gases líquidos y sólidos cuando se someten a la acción de una fuerza. © Helman, J. 1981. Tomo II. Pág. 49

Hay métodos para medir las propiedades de flujo de polvos o características que pueden afectar dicho flujo, como:

Angulo de reposo

Distribución de tamaño de partícula

Forma y textura de la partícula

Velocidad de flujo estático y dinámico © Helman, J. 1990. Tomo II. Pág. 298

ANGULO DE REPOSO

Es definido como el ángulo entre la horizontal y la pendiente de polvos bajo la acción de la aceleración de la gravedad. Es una determinación relativa de la fricción, entre partículas del polvo y la determinación de la cohesividad de las partículas, la cual se ve afectada por el tamaño de partícula. Se puede usar para caracterizar las propiedades de flujo de los sólidos farmacéuticos. 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 y la manera de efectuar la evaluación, pero a pesar de ello se pueden hacer varias generalizaciones con respecto a este parámetro según Carr. © Amador, E. 1995. Pág. 118-120.

| Calificación de desempeño de flujo | Angulo de reposo (grados) |
|------------------------------------|---------------------------|
| Excelente | 25-30 |
| Muy bueno | 31-35 |
| Bueno | 36-40 |
| Normal | 41-45 |
| No bueno | 46-55 |
| Malo | 56-65 |
| Muy malo | 66-90 |

Tabla 1: Clasificación de Desempeño de Flujo

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 un área superficial muy alta, lo que puede ocasionar

fuerzas electrostáticas fuertes como resultado del proceso y la fricción interparticular provocado por el movimiento. Se ha observado que en partículas 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 gran tamaño. Los polvos que contienen altos porcentajes de partículas finas, las cuales poseen fuerzas cohesivas y una energía libre superficial alta, pueden inhibir el flujo; las fuerzas cohesivas son mayores en los polvos de partículas de $10\mu\text{m}$ o menores. © Magaña, B. 2001. Pág. 116-117

VELOCIDAD DE FLUJO ESTÁTICO O INTRÍNSECO.

La fluidez de polvos es definida como la facilidad que tienen de fluir libremente y en relación al cambio de posición de las partículas individuales formando un lecho de polvo; la fluidez del polvo esta fuertemente relacionada a las propiedades físicas de las partículas tales como fuerza de fricción y fuerzas cohesivas. © Shamiou. 1988. Pág. 13

VELOCIDAD DE FLUJO DINÁMICO

Es definida como la facilidad del polvo que tiene de fluir aplicando un movimiento mecánico con el objetivo de disminuir las fuerzas cohesivas y aumentar las fuerzas de fricción induciendo el cambio de posición de las partículas individuales para la formación de un lecho de polvo. © Shamiou. 1988. Pág. 13

INDICE DE COMPRESIBILIDAD (CARR)

Es un método simple para la predicción de las características de flujo. Carr propuso esta determinación, así determino que la densidad del material, tamaño, forma, área superficial, contenido de humedad, y la cohesividad de los materiales pueden influir en los resultados.

| Indice de Compresibilida (%) | Flujo |
|------------------------------|-----------|
| 5-10 | Excelente |
| 11-15 | Muy bueno |
| 16-20 | Bueno |
| 21-25 | Normal |
| 26-31 | No bueno |
| 32-37 | Pobre |
| 38>45 | Muy pobre |

Tabla 2: Clasificación de las características de flujo según Carr

Está definido como:

$$\rho_c = m / V_{\text{final}}$$

$$\text{Índice de Carr (\%)} = (\rho_a - \rho_c / \rho_c) \cdot 100$$

ρ_a = Densidad Aparente

ρ_c = Densidad Consolidada

m = Masa

V_{final} = Volumen final

Un material presenta buenas propiedades de flujo si su índice de compresibilidad es menor al 20%. © Fonner, Anderson and Banker. 1981. Pág. 227-228

INDICE DE HAUSNER

Es la relación de la densidad compactada entre la densidad aparente; proporciona información sobre la fricción interparticular; valores <1.25 indican buenas propiedades de flujo y valores >1.5 indican pobres propiedades de flujo. ◉

Schmidt and Rudendorfer. 1994. Pág. 2907

Está definido como:

$$\text{Índice de Hausner} = \rho_c / \rho_a$$

ρ_a = Densidad Aparente

ρ_c = Densidad Consolidada

EVALUACIONES FISICOQUÍMICASMICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE BARRIDO

Se le considera uno de los métodos directos más exactos para medir el tamaño de partícula. El modo en que se determina el tamaño de las partículas es directo e individual, la medición lineal de las partículas se hace por comparación con una escala calibrada que por lo general está incorporada con el microscopio. Para las partículas esféricas el tamaño se define por la medición del diámetro, pero para partículas de otro tipo o forma se suele usar alguna otra designación única del tamaño, como el diámetro de una esfera, que tiene la misma área proyectada que la partícula no esferoidal que se mide. ◉ Martin, A. 1993. Pág. 431-432

Otros diámetros característicos basados en diferentes dimensiones de una partícula son:

Feret: Distancia entre dos tangentes situadas en lados opuestos de la partícula paralela a una dirección fija.

Martin: La longitud de una línea que bisecta la imagen de la partícula.

Diámetro del área proyectada: Diámetro de un círculo con la misma área que la partícula observada perpendicular a la superficie donde la partícula descansa. ◉

Martin, A. 1993. Pág. 431-432

HUMEDAD

La humedad de un material comprende todas aquellas sustancias (especialmente al agua) que se volatilizan por calentamiento y producen una pérdida de peso. ◉ Mettler Toledo.1999.pag.4

Medición de contenido de Humedad

La humedad está presente en la mayor parte de los productos a granel. Pocas veces el contenido de agua tiene de por sí interés. Más bien indica si un producto posee determinadas características decisivas para el comercio y la producción por ejemplo:

- Formación de grumos en caso de polvo
- Estabilidad Microbiológica
- Propiedades de fluidez y viscosidad
- Concentración o pureza
- Calidad comercial

◉ Mettler Toledo.1999.pag.31

Desecación por halógeno

Este método es un perfeccionamiento de la desecación por infrarrojo.

Un radiador de halógeno seca la sustancia de la muestra, mientras que la balanza de precisión integrada en el instrumento mide continuamente el peso. La principal ventaja de utilizar un radiador halógeno es la reducción del tiempo necesario frente a los métodos de desecación clásicos.

La base para calcular el contenido de humedad es la pérdida de peso de la muestra al final de la desecación. ◉ Mettler Toledo.1999.pag.34

ANÁLISIS TÉRMICO

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

2001. Pág. 111

Las propiedades que se pueden medir con el análisis térmico son:

*Propiedades mecánicas en el análisis mecánico (DMA)

*Calor específico, esfuerzo mecánico y deformación con el análisis Termomecánico (TMA).

*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). © Magaña, B. 2001. Pág. 111

CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO

La calorimetría diferencial de barrido es una técnica que se emplea para estudiar el comportamiento de un material cuando se somete a un calentamiento. Se usa para analizar las transiciones térmicas que sufre un material a causa del calentamiento. © C.D.B. 2001.pág.1-8

La transición térmica se divide en transiciones vítreas, cristalización y fusión.

Transición térmica: Son cambios que tienen lugar en un material cuando se calienta. © C.D.B. 2001.pág.1-8

Transición vítrea: Cuando existe un mayor flujo de calor, significa que hemos obtenido un incremento en la capacidad calorífica del polímero, esto sucede porque el polímero ha sufrido la transición vítrea y de acuerdo a lo anterior, los

polímeros poseen una mayor capacidad calorífica por encima de la temperatura de transición vítrea que por debajo.

En éste caso una muestra polimérica empieza a separar sus cadenas poliméricas con el fin de encontrarse ordenadas. © C.D.B. 2001.pág.1-8

Cristalización: Por encima de la transición vítrea, los polímeros poseen una gran movilidad, se contornean, se retuercen y nunca permanecen en una misma posición durante mucho tiempo.

Cuando alcanzan la temperatura adecuada, han ganado la suficiente energía como para adoptar una disposición sumamente ordenada, que obviamente llamamos cristales. © C.D.B. 2001.pág.1-8

Fusión: Si seguimos calentando nuestro polímero finalmente llegaremos a otra transición térmica que se denomina como fusión. Cuando alcanza la temperatura de fusión del polímero, los átomos comenzarán a separarse, es decir, las cadenas abandonan sus arreglos ordenados y comienzan a moverse libremente. © C.D.B.

2001.pág.1-8

DETERMINACIÓN DEL PORCENTAJE DE CRISTALINIDAD POR:

DIFRACCIÓN DE RAYOS X

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 0.1 Å a 25 Å. © Suriyanarayanan. R. 1995.

La Difracción de Rayos X se basa en la medida de la emisión, absorción, dispersión, fluorescencia y difracción de la radiación. Es la identificación cualitativa de la composición atómica de una muestra cristalina. El estado cristalino está caracterizado por un perfecto orden de arreglo molecular de las

partículas, no así las partículas amorfas donde su estado es caracterizado por un desorden al rearrreglo molecular. . © Universidad de Alicante. 1998. Pág 1-8

El tiempo de molienda es un factor que puede afectar la cristalinidad de un sólido farmacéutico. Los picos más altos y delgados de un difractograma refleja una mayor cristalinidad del compuesto. Los picos anchos y bajos de un difractograma es sinónimo de que existe una mayor cantidad de partículas amorfas. El estado cristalino de cada uno depende del tratamiento por el cual ha sido obtenido. © Mendoza S. 2002. Pág.53-64

En general los rayos X se obtienen por cuatro formas:

1. Bombardeo de un blanco metálico con un haz de electrones de elevada energía.
2. Por exposición de una sustancia a un haz primario de rayos X con el objeto de generar un haz secundario de fluorescencia de rayos X.
3. Utilizando una fuente radiactiva cuyo proceso de desintegración de lugar a una emisión de rayos X.
4. A partir de una fuente de radiación. © Mendoza S. 2002. Pág.53-64

EVALUACIONES DE LOS COMPRIMIDOS

Caracteres Geométricos

Estas evaluaciones son de rutina, se realiza con la ayuda de un vernier leerán décimas de milímetro tanto de diámetro y espesor. Se toman 15 comprimidos y se obtienen las dimensiones de cada uno, posteriormente se obtiene la media, cuidando que esta no salga del intervalo de confianza o bien de los límites establecidos. © Magaña, B. 2001. Pág. 139

Perfil de Resistencia a la Ruptura

La dureza es definida como la resistencia a la ruptura de un espécimen contra la penetración dentro de su superficie. Es una cualidad de la superficie según sea su valor podrá o no resistir las manipulaciones de envasado, transporte, etc. Tiene

cierta relación con la presión de compactación. En algunas ocasiones existe confusión entre los términos dureza y resistencia a la ruptura o son usados indistintamente. © Wong, Dyr. 1991. Pág. 233-241

La resistencia a la ruptura 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). Realizando una regresión de resistencia a la ruptura en contra de la fuerza de compresión (*perfil de resistencia a la ruptura*) podríamos observar una pendiente, la cual entre más alta sea su pendiente nos indica que cuando se incrementa la fuerza de compresión la resistencia a la ruptura también aumenta de manera proporcional.

© Wong, Dyr. 1991. Pág. 233-241

Friabilidad

Es la capacidad que tienen los comprimidos a resistir las fuerzas tangenciales con escasa pérdida de material. Es la medida de la resistencia de los comprimidos a la abrasión. La prueba se realiza solo una vez. La pérdida por masa se expresa en % considerándose satisfactoria la prueba de abrasión si es igual o inferior al 1%. Si las tabletas se fracturan o quiebran no se aprueba el ensayo, y 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 el caso de nuevas formulaciones se admite una pérdida inicial del 0.8%, hasta tener los datos de empaque suficiente para extraer al 1 %. © USP-24.2000.pág.2148

Sensibilidad al Lubricante.

El índice de sensibilidad al lubricante se determina de la siguiente manera:

$$ISL = [(Dureza s/L - Dureza c/L) \div Dureza s/L] 100$$

Dureza s/L = Dureza de los comprimidos sin lubricante

Dureza c/L = Dureza de los comprimidos con lubricante

Al incrementar la concentración del lubricante aumenta el índice de sensibilidad y la sensibilidad al estearato de magnesio se puede ver contrarrestada por la fuerza de compresión ya que al incrementar la fuerza de compresión se favorece una mayor fragmentación de los materiales generando superficies limpias de lubricante. © Alderborn, Goran. 1996

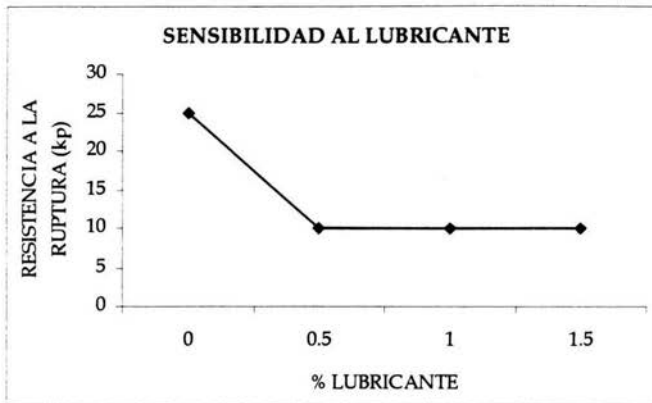


Gráfico 1. Sensibilidad al Lubricante

La sensibilidad al lubricante se puede apreciar mejor realizando un modelo matemático obtenido a partir de la resistencia a la ruptura en la variación de la concentración de lubricante y la fuerza de compresión. © Alderborn, Goran. 1996

Capacidad Acarreadora

Se define como capacidad acarreadora a la máxima cantidad de principio activo que puede mezclarse con el excipiente sin que su valor de resistencia a la ruptura caiga por debajo de un límite establecido. © Chacon, M.2001. Pág. 69-70

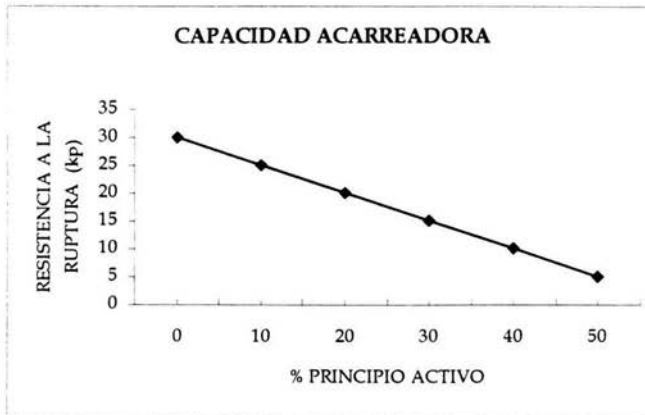


Gráfico 2. Capacidad Acarreadora

Se realiza una regresión lineal de los valores de dureza obtenidos a diferentes concentraciones de principio activo a una fuerza de compresión constante para poder observar el efecto que ejerce la concentración del principio activo sobre la dureza. © Chacon, M.2001. Pág. 69-70

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 USP-24 la prueba se realiza 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 si a intervalos diferentes. El tiempo de desintegración no implica la solubilización de las tabletas o la de sus principios activos, si no que se define como el tiempo necesario para que las tabletas muestras se desintegren y quede sobre la malla del aparato de prueba un residuo en forma de masa suave, sin núcleo y palpablemente duro. © Magaña. B.2001. pág 143.

PARTE EXPERIMENTAL**Material**

- ❖ Cilindro de metal hueco con un diámetro de 54.22 mm, espesor de 2.79 mm y altura de 92.92 mm.
- ❖ Un soporte universal con pinza y un transportador.
- ❖ Juego de Tamices de diámetro 75 mm y altura de 35 mm con número de malla 70, 80, 100, 200 y 325.
- ❖ Probeta de 100 ml
- ❖ Discos metálicos de # 10, 12, 16, 18 y 20
- ❖ Espátula
- ❖ Cuchara
- ❖ Brocha
- ❖ Franela
- ❖ Pinzas

Reactivos

- ◆ EMCOCEL® 50M

No. de Lote: 5B6F3X

Proveedor: NUTRER SA de CV.

- ◆ EMCOCEL® 90M

No. de Lote: 9B6G1X

Proveedor: NUTRER SA de CV.

- ◆ EMCOCEL® HD90

No. de Lote: 9B6G1X

Proveedor: NUTRER SA de CV.

- ◆ Estearato de Magnesio

No. de Lote: V13596

Proveedor: HELM de México SA.

◆ Acetaminofén Cristalino®

No. de Lote: 88997H958

Proveedor: HELM de México SA.

◆ Aerosil®

No. de Lote: OKP1170

Proveedor: HELM de México SA.

Equipos e Instrumentos

- Termo Balanza HR73 Halogen Moisture Analyzer Mettler Toledo®.
- Balanza Analítica MonoBloc Mettler Toledo® AB 204-S.
- Equipo de vibración para el análisis de malla RX-68 Sieveshaker® No. 12198.
- Tap Density Venkel®, modelo 50-1000.
- Flodex® modelo 21-100-004.
- Cronómetro Timex® Modelo JCELL.
- Flujómetro ERWEKA® Apparatebau-G.m.b.H. Tipo GDT, No. 39668.
- Prensa de Laboratorio Fred S. Carver® INC. Modelo CS/N 41000-310.
- Vernier Absolute Digimatic. Mitutoyo® Corp. Modelo CD-6" CS.
- Medidor de resistencia a la ruptura Vander kamp. Vankel® Modelo 40-2000.
- Microscopio Electrónico de Barrido JEOL® mod. JSM-25SII.
- Diferencial Scanner Calorimetry® (DSC), Modelo 2010, Marca TA Instruments.
- Balanza Analítica. Modelo AS200 Marca OHAUS®.
- Fragilizador ELECSA® Modelo FE 30-A.
- Desintegrador ELECSA® Modelo DES-30.
- Difractómetro de rayos X. Marca Siemens®. Modelo Diffraktometer D500.

Plan Experimental

El presente trabajo se dividió en seis etapas;

1. Se realizarón estudios Físicoquímicos de los tres diferentes grados de EMCOCEL® como son: Determinación del contenido de Humedad, Microscopía Electrónica de Barrido con el fin de observar la morfología y textura de las partículas , Calorimertría Diferencial de Barrido para estudiar el comportamiento térmico de los materiales y Difracción de Rayos-X para poder evaluar el grado de cristalinidad e identidad.
2. Se evaluaron las propiedades reológicas de los diferentes tipos de Emcocel® como son Angulo de Reposo, Velocidad de Flujo Intrínseco, Velocidad de Flujo Dinámico, Cinética de Consolidación y Tamaño y distribución del tamaño de partícula.
3. Se obtuvo el perfil de resistencia a la ruptura en función de la fuerza de compactación para determinar la compactabilidad de los diferentes materiales.
4. Utilizando Acetaminofén como principio activo se evaluó la capacidad de carga, la friabilidad, así como la compactabilidad de los diferentes materiales.
5. Utilizando el Estearato de magnesio como lubricante se evaluó la sensibilidad al lubricante e índice de sensibilidad al lubricante así como la compactabilidad de los diferentes grados de EMCOCEL®.
6. Estableciendo una formulación base se determinó el tiempo de desintegración y la compactabilidad de los diferentes grados de EMCOCEL®.

Etapa #1

Estudio Físicoquímico de los materiales (Determinación de Humedad, Microscopía Electrónica de Barrido, Calorimetría Diferencial de Barrido y Difracción de RayosX).

*Etapa #2*

Estudio de las propiedades reológicas de los diferentes tipos de Emcocel® (Angulo de reposo, Velocidad de Flujo Intrínseco, Velocidad de Flujo Dinámico, Cinética de Consolidación y Tamaño de Partícula).

*Etapa #3*

Evaluación del perfil de resistencia a la ruptura en función de la fuerza de compactación para determinar la compactabilidad de los diferentes materiales utilizando dos diferentes fuerzas de compresión 0.25 y 0.5 Ton. así como la prensa Carver® INC. Modelo CS/N41000-310).



Etapa #4

Determinación del Índice de Sensibilidad al Lubricante (Con. De 0.5, 1.0 y 1.5 % de Estearato de Magnesio)
 Determinación de Resistencia a la Ruptura.



Etapa #5

Determinación de la Capacidad Acarreadora de los Excipientes (Conc. de 10, 20, 30, 40 y 50 % de Acetaminofén) y friabilidad utilizando concentraciones de 10, 20 y 30 % de Acetaminofén.
 Determinación de Resistencia a la Ruptura.



Etapa #6

Evaluación del comportamiento de una Formulación Experimental
 Determinación de Resistencia a la Ruptura.
 Determinación del Tiempo de Desintegración

MÉTODOS

Determinación de humedad

- El presente estudio se realizó en el LEM-Farmacia Campo 1 (UNAM.)
- Para la determinación de humedad se pesó aproximadamente 1g EMCOCEL[®] sometiéndose a una temperatura de 80°C para determinar la desecación durante un determinado tiempo y así llegar a un peso constante del EMCOCEL[®], se realizó en un HR73 Halogen Moisture Analyzer Mettler Toledo[®] del LEM-Farmacia.
- Esta prueba se realizó por triplicado para cada uno de los diferentes grados del EMCOCEL[®].

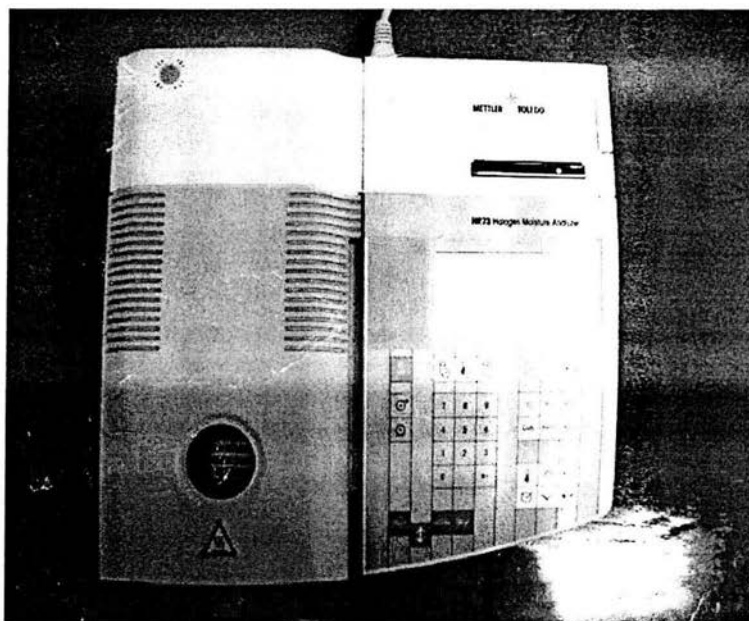


Fig. 4. Termo Balanza HR73 Halogen Moisture Analyzer Mettler Toledo[®].

Morfología y Tamaño de partícula mediante Microscopía Electrónica de Barrido

- ❖ El presente estudio se realizó con un Microscopio Electrónico de Barrido JEOL® mod. JSM-25SII en el Laboratorio de Microscopía Electrónica en la FES-Cuautitlán Campo 1 UNAM.
- ❖ Para realizar el estudio se tomó cierta cantidad de muestra de cada lote para cada uno de los diferentes grados de EMCOCEL®.
- ❖ En un porta muestra metálico se colocó en la superficie una cinta de carbono que tiene características de tener adhesivo por ambos lados.
- ❖ Sobre la cara superior se depositó el material en turno.
- ❖ Se colocaron los porta muestras en una cámara de alto vacío y se procedió a ionizar la cámara para que de ésta manera se recubrieran con oro.
- ❖ Después de ser recubierta la muestra se colocó dentro del microscopio Electrónico de Barrido para obtener fotografías y se observar el tamaño y forma de las partículas de EMCOCEL®.

Los aumentos utilizados fueron los siguientes:

EMCOCEL® 50M con 100 X y 450X, EMCOCEL® 90M con 100X, 300X y 700X y

EMCOCEL®HD 90 con 100X y 300X.

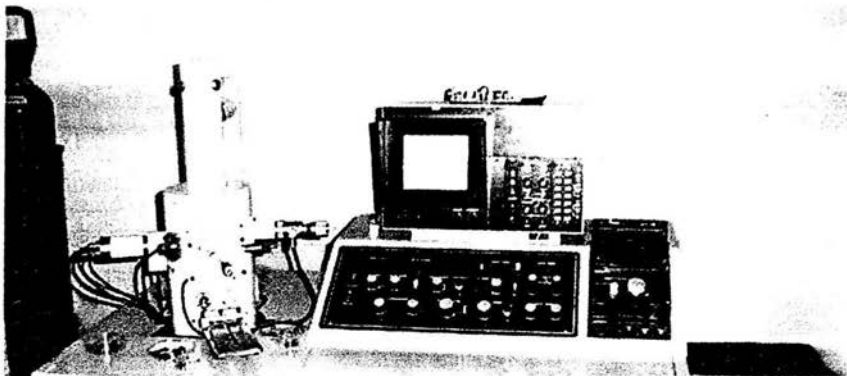


Fig. 5. Microscopio Electrónico de Barrido JEOL® mod. JSM-25SII.

Estudio de la Transición Térmica por Calorimetría Diferencial de Barrido

- El presente estudio se llevó a cabo en un Diferencial Scanner Calorimetry (DSC)®, Modelo 2010, Marca TA Instruments del Laboratorio de Calorimetría en la FES-Cuautitlán Campo 1 UNAM.
- Se pesaron aproximadamente 10mg de muestra en una charola estándar para el calorímetro.
- Se colocó cada una de ellas con su respectivo blanco en el porta muestra del calorímetro
- Se programó para su respectivo análisis.
- Los parámetros utilizados fueron los siguientes:
 - Temperatura de Inicio: 10°C
 - Isoterma 1min (mantiene la temperatura durante 1min).
 - Tasa de Calentamiento: 10°C/min
- Se obtuvo un termograma para su análisis
- Al llegar a la temperatura de 500°C se enciende un sistema de enfriamiento.

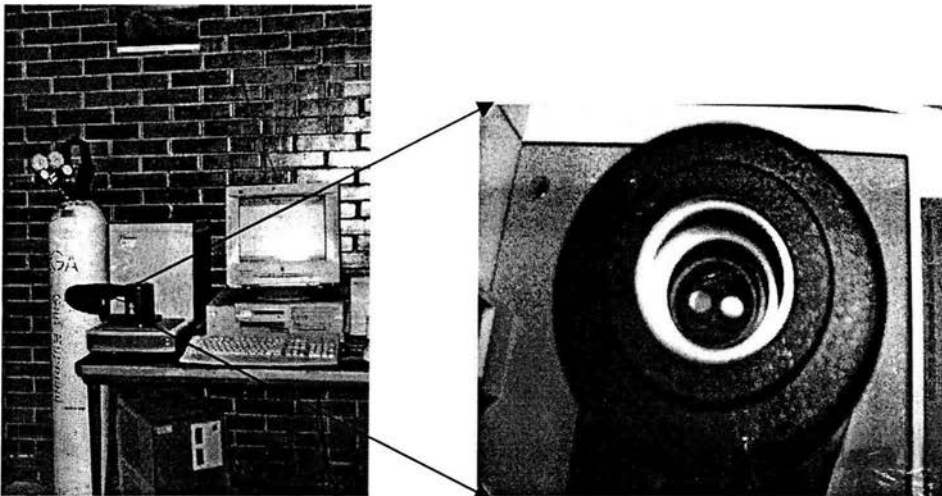


Fig. 6. Diferencial Scanner Calorimetry (DSC)®, Modelo 2010, Marca TA Instruments.

Cristalinidad mediante Difracción de Rayos X

- ☐ El presente estudio se realizó con un Difractómetro de rayos X. Marca Siemens®. Modelo Diffraktometer D500 del Laboratorio de Difractometría de Rayos-X en la FES-Cuautitlán Campo 1 UNAM.
- ☐ Se toma una cierta cantidad necesaria del Emcocel® para su estudio
- ☐ La muestra se muele en un mortero de ágata para garantizar que los cristales estén orientados en todas direcciones.
- ☐ Se coloca la muestra compacta dentro de un porta muestra.
- ☐ Finalmente el porta muestra se coloca dentro del Difractómetro
- ☐ Los parámetros utilizados para el estudio de los diferentes grados de EMCOCEL® fueron un ángulo de 2θ /min con un tiempo constante de 0.5 s a temperatura ambiente los cuales son registrados en la computadora.

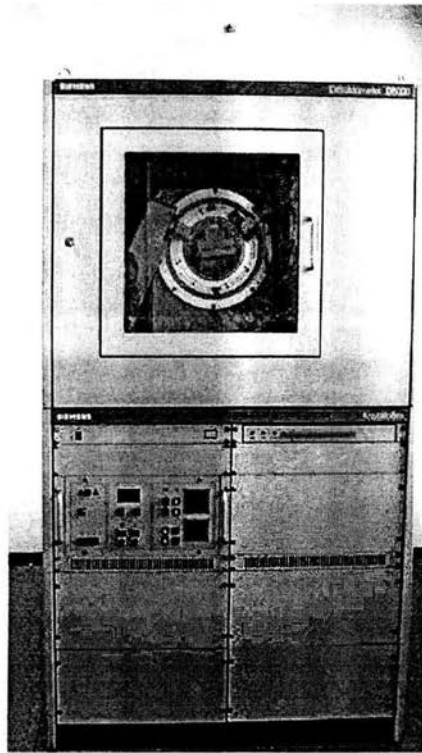


Fig. 7. Difractómetro de rayos X. Marca Siemens®. Modelo Diffraktometer D500.

Angulo de reposo

- ◆ El presente estudio se realizó en el LEM-Farmacia Campo 1 (UNAM).
- ◆ La prueba se realizó con un cilindro de metal hueco con un diámetro de 54.22mm, espesor de 2.79mm y altura de 92.92mm, el cual se encuentra cerrado en su parte inferior con un tapón de hule.
- ◆ Se procedió a llenar cuidadosamente el cilindro con el material hasta la mitad de éste aproximadamente.
- ◆ El cilindro se retiró cuidadosamente de manera vertical, formando una pila de material en la superficie del tapón de hule el cual se tomó como punto de partida para así poder determinar 3 diferentes ángulos de reposo con la ayuda de un soporte universal y un transportador.
- ◆ Este procedimiento se realizó por triplicado para cada uno de los tipos del EMCOCEL®.

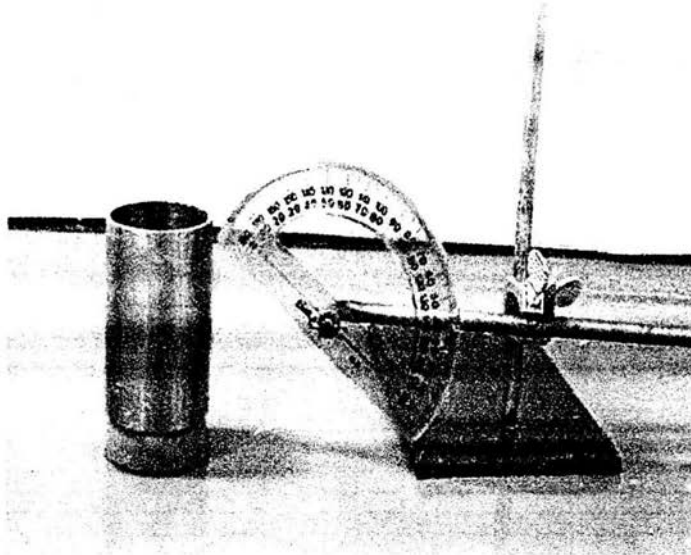


Fig. 8. Cilindro de metal hueco con un diámetro de 54.22mm, espesor de 2.79mm y altura de 92.92mm, tapón de hule, soporte universal y transportador

Velocidad de Flujo Intrínseca

- El presente estudio se llevó a cabo con un Flodex[®] modelo 21-100-004 del LEM-Farmacia Campo 1 (UNAM).
- Se colocó una masa de aproximadamente 25.00 g para cada uno de los diferentes grados de EMCOCEL[®].
- El equipo cuenta con una serie de 12 discos metálicos que tienen un orificio en el centro; éstos orificios tienen diferentes diámetros que van desde 4 a 30 mm coincidiendo el número del disco con la apertura en milímetros.
- Se colocaron discos de diferente diámetro en la parte inferior del recipiente y se permitió que el material fluyera a través del orificio del disco.
- Con la ayuda de un cronómetro Timex Modelo JCELL[®] se determinó el tiempo en el que el material es capaz de pasar por un determinado orificio del disco.
- Se procedió a pesar el material que fluyó y el que fue retenido, así como el tiempo promedio de flujo para así determinar la velocidad de flujo intrínseca.

Los discos utilizados para cada tipo de EMCOCEL[®] fueron los siguientes:

| <i>Tipo de Material</i> | <i>Número de Disco utilizado</i> |
|---------------------------|----------------------------------|
| EMCOCEL [®] 50M | 10, 12, 16, 18 y 20 |
| EMCOCEL [®] 90M | 10, 12, 16 y 18 |
| EMCOCEL [®] HD90 | 10 y 12 |

Tabla 3. Diámetro de discos utilizados para la determinación de la velocidad de flujo intrínseca



Fig. 9. Flodex® modelo 21-100-004

Velocidad de Flujo Dinámico

- ☆ El presente estudio se realizó en el LEM-Farmacia Campo 1 (UNAM).
- ☆ Se pesaron aproximadamente 30.00 g de EMCOCEL[®] para poder llenar el embudo del equipo ERWEKA[®] Apparatebau-G.m.b.H. Tipo GDT, No. 39668 y con un cronómetro Timex[®] Modelo JCELL se midió el tiempo en el cual fluye la cantidad de Emcocel[®] en relación al tiempo.
- ☆ Este procedimiento se realizó por triplicado para cada tipo de EMCOCEL[®] para poder determinar la velocidad de flujo dinámico.



Fig. 10. Fluómetro ERWEKA[®] Apparatebau-G.m.b.H. Tipo GDT, No. 39668

Tamaño y Distribución de Partícula

- ◆ El presente estudio se realizó en el LEM-Farmacia Campo 1 (UNAM).
- ◆ Se pesaron cada uno de los tamices de diámetro 75 mm y altura de 35 mm con número de malla 70, 80, 100, 200 y 325.
- ◆ Se colocaron una sobre otra de tal manera que quede la malla de apertura más pequeña en la parte inferior y la malla de apertura más grande en la parte superior.
- ◆ Se pesaron aproximadamente 10 g de la muestra, los cuales se colocaron en la malla 70.
- ◆ Con la ayuda de la vibración del equipo RX-68 Sieveshaker® No. 12198 y programándolo con un tiempo de 15 minutos se procedió a la distribución del material a través de los diferentes números de malla.
- ◆ Después de pasados los 15 minutos se procedió a pesar cada una de las mallas utilizando una balanza analítica MonoBloc Mettler Toledo® AB 204-S registrando la masa retenida, del EMCOCEL® para cada malla.
- ◆ Con el número de malla, apertura de malla ya obtenidos anteriormente se determinó, corte de malla, cantidad retenida, cantidad acumulada y diámetro promedio por peso con el fin de obtener el tamaño de partícula de c/u de los diferentes grados de EMCOCEL®.

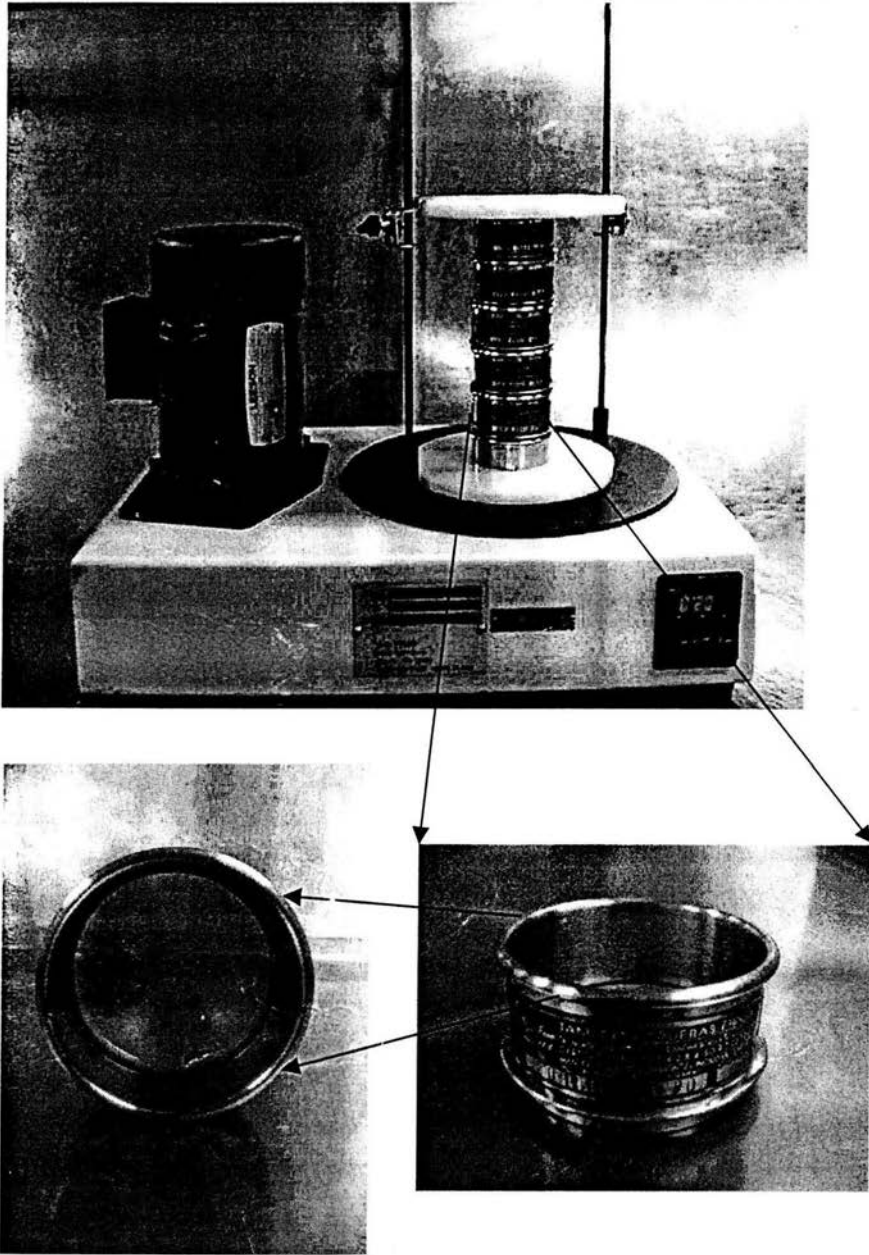


Fig. 11. Equipo de vibración para el análisis de malla RX-68 Sieveshaker® No.

12198

Cinética de Consolidación

- ☞ El presente estudio se realizó en el LEM-Farmacia Campo 1 (UNAM).
- ☞ Se llevó a cabo en un equipo Tap Density Vankel[®], modelo 50-1000, el cual cuenta con una probeta de 100 ml.
- ☞ Se pesaron aproximadamente 25 g de EMCOCEL[®] y se vertieron en la probeta con la ayuda de un embudo.
- ☞ Se programó la cantidad de asentamientos, ellos fueron a 5, 10, 20, 30, 50, 100, 200, 300 y 500, registrando el volumen al inicio de la prueba y para cada número de golpes.
- ☞ La medición se realizó por triplicado para cada uno de los diferentes grados de EMCOCEL[®].
- ☞ Se determinó la densidad aparente, densidad consolidada, I.H, I.C, Diferencia de volúmenes; así como las densidades de los diferentes tipos de EMCOCEL[®] a diferente número de golpe, para trazar una gráfica de volumen contra número de golpes obteniendo la cinética de consolidación para cada tipo de EMCOCEL[®].

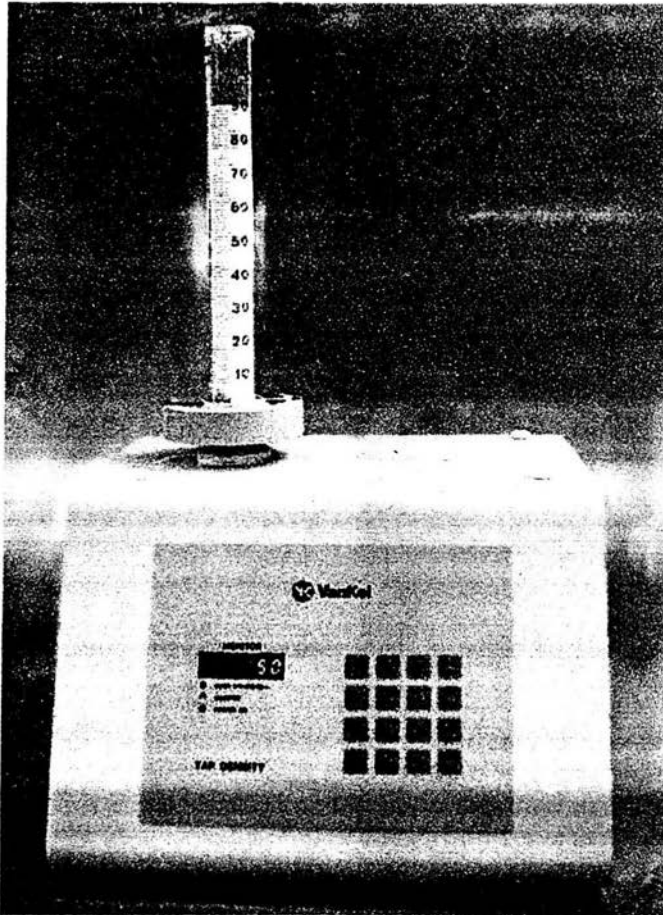


Fig. 12. Tap Density Venkel[®], modelo 50-1000

Perfil de Resistencia a la Ruptura

- ♪ El presente estudio se realizó en el LEM-Farmacia Campo 1 (UNAM).
- ♪ Se elaboraron 15 comprimidos con un peso de 500 mg los cuales solamente contenían EMCOCEL[®] y se llevó al proceso de compresión directa (0.25 y 0.5 TON) con el equipo Fred S. Carver[®] INC. Modelo C S/N 41000-310.
- ♪ Se midió el espesor y diámetro a los 15 comprimidos con un Vernier Absolute Digmatic. Mitutoyo[®] Corp. Modelo CD-6" CS.
- ♪ Se procedió a medir la resistencia a la ruptura con un instrumento Vanderkamp. Vankel Modelo 40-2000
- ♪ Utilizando los datos de la resistencia a la ruptura y las diferentes fuerzas de compresión utilizadas se realiza un gráfico para observar el perfil de resistencia a la ruptura para cada uno de los diferentes grados de EMCOCEL[®] con el fin de obtener la compactabilidad.

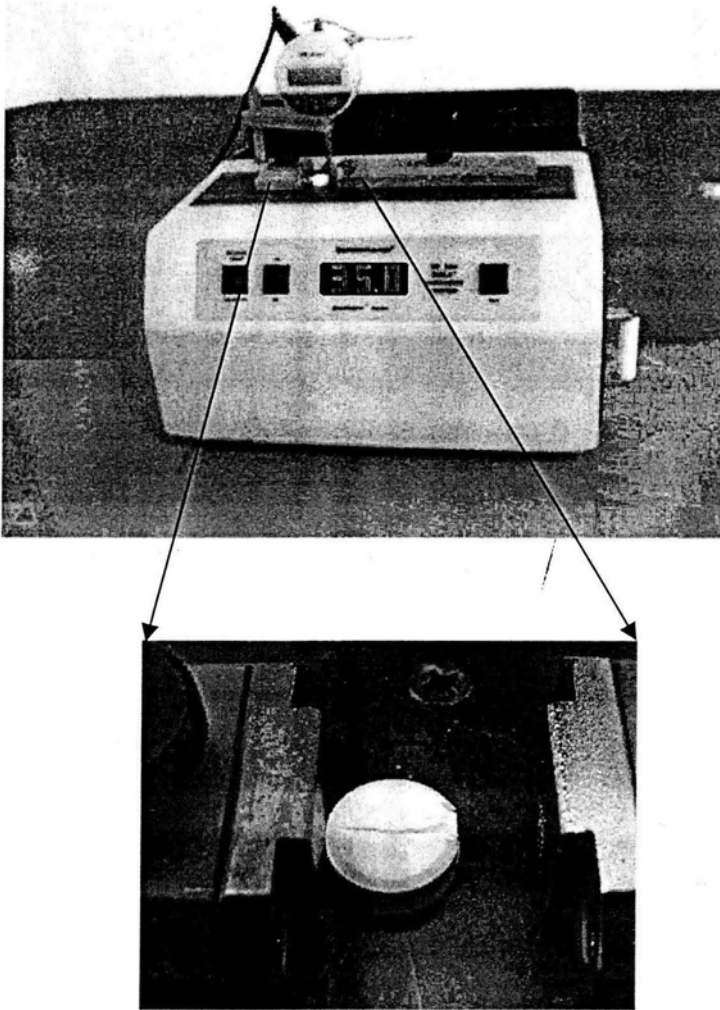


Fig.13. Medidor de resistencia a la ruptura Vander kamp. Vankel® Modelo 40-2000.

Sensibilidad al Lubricante

- ψ El presente estudio se realizó en el LEM-Farmacia Campo 1 (UNAM).

| Tipo | % de Estearato de Magnesio | | |
|---------------|----------------------------|-----|-----|
| EMCOCEL® 50M | 0.5 | 1.0 | 1.5 |
| EMCOCEL® 90M | 0.5 | 1.0 | 1.5 |
| EMCOCEL® HD90 | 0.5 | 1.0 | 1.5 |

Tabla #4. Porcentaje de Estearato de magnesio

- ψ Con las concentraciones anteriores se fabricaron 15 comprimidos para cada uno de los diferentes grados de Emcocel® con un peso de aproximadamente 500 mg y se llevó al proceso de compresión directa (0.5 Ton.) con el equipo Fred S. Carver® INC. Modelo C S/N 41000-310.
- ψ Se midió el espesor y diámetro de los 15 comprimidos con un Vernier Absolute Digmatic. Mitutoyo® Corp. Modelo CD-6" CS
- ψ Se procedió a medir la resistencia a la ruptura con un instrumento Vanderkamp. Vankel® Modelo 40-2000
- ψ Se realizaron gráficos utilizando como variable independiente a la concentración del lubricante y como variable dependiente la resistencia a la ruptura para poder saber el efecto del estearato de magnesio sobre cada uno de los materiales.

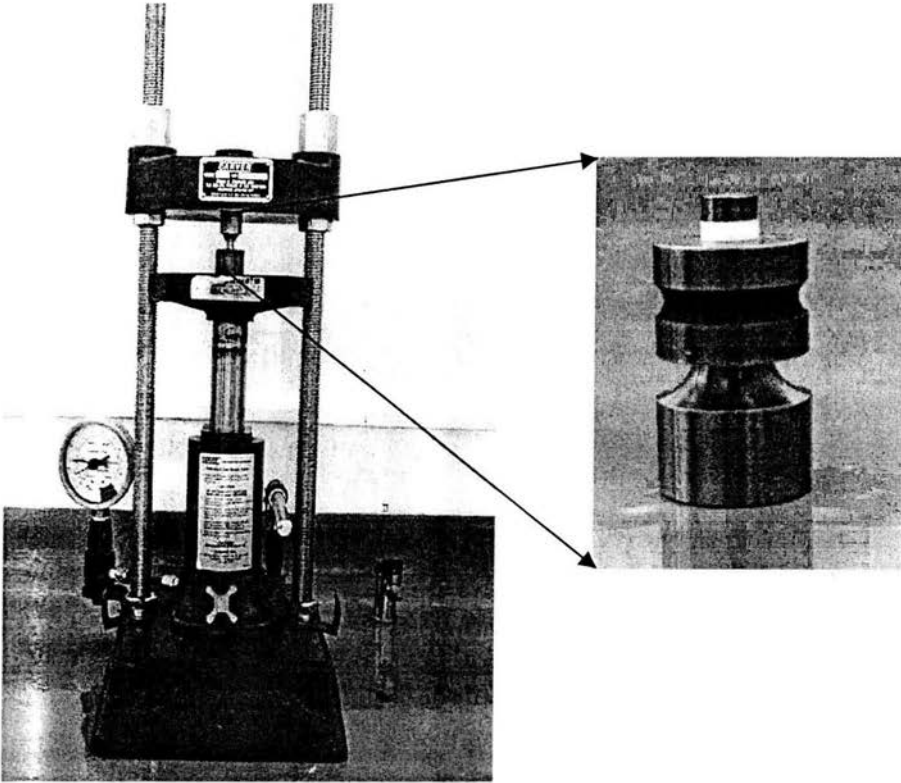


Fig. 14. Prensa de Laboratorio Fred S. Carver® INC. Modelo CS/N 41000-310.

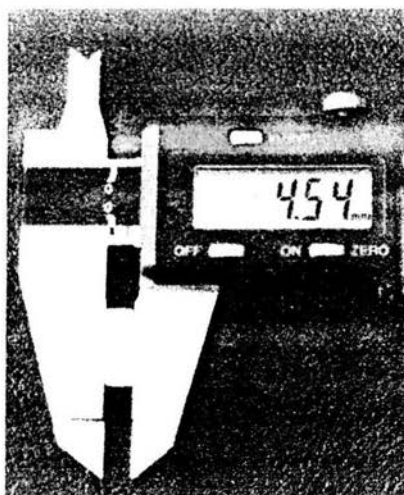
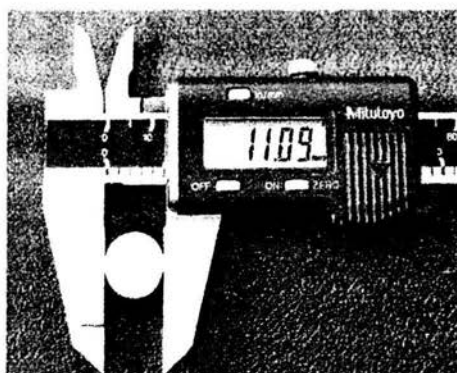


Fig. 15. Vernier Absolute Digmatic. Mitutoyo® Corp. Modelo CD-6" CS



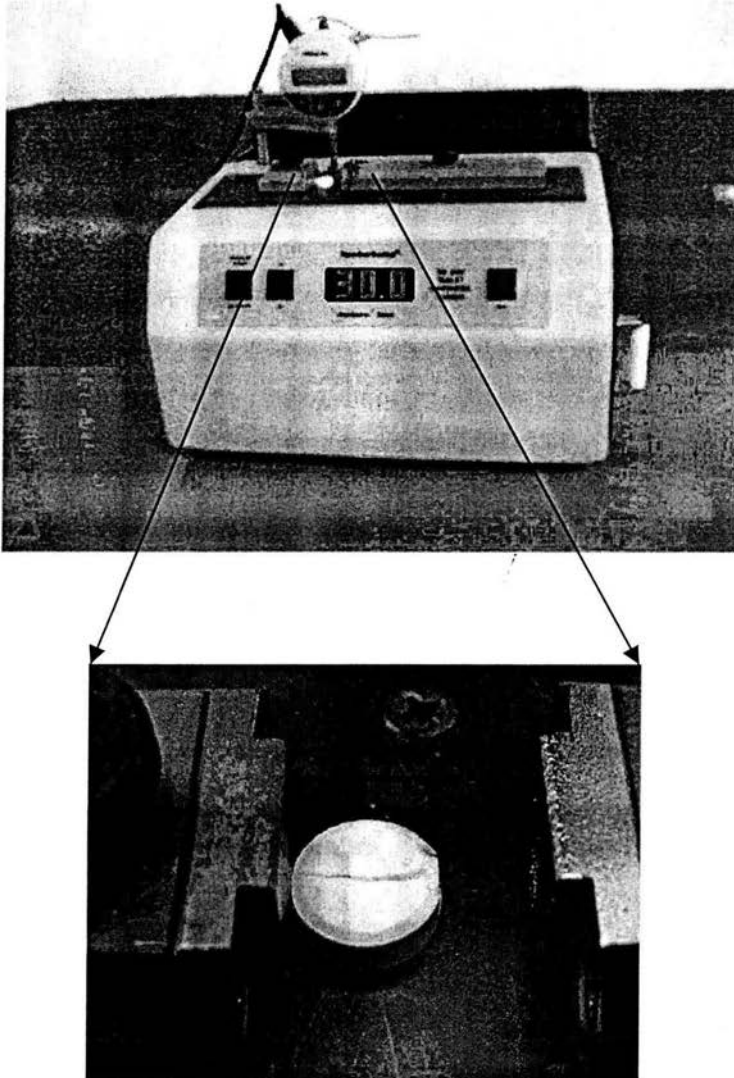


Fig. 16. Medidor de resistencia a la ruptura Vander kamp. Vanke!® Modelo 40-2000.

Capacidad Acarreadora

- ♣ El presente estudio se realizó en el LEM-Farmacia Campo 1 (UNAM).

| Tipos | % de Acetaminofén | | | | |
|---------------|-------------------|----|----|----|----|
| | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 |
| EMCOCEL® 50M | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 |
| EMCOCEL® 90M | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 |
| EMCOCEL® HD90 | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 |

Tabla #5 Porcentaje de Acetaminofén

- ♣ Se fabricaron 15 comprimidos con un peso de 500 mg los cuales contenían un tipo de EMCOCEL® y una determinada concentración de Acetaminofén (ver tabla anterior) y se llevó al proceso de compresión directa (0.5 Ton.) con el equipo Fred S. Carver® INC. Modelo CS/N 41000-310.
- ♣ Se midió el espesor y diámetro de los 15 comprimidos con un Vernier Absolute Digmatic. Mitutoyo® Corp. Modelo CD-6" CS.
- ♣ Se procedió a medir la resistencia a la ruptura con un instrumento Vanderkamp. Vankel® Modelo 40-2000.
- ♣ Se realizaron gráficos utilizando como variable independiente a la concentración del principio activo y como variable dependiente la resistencia a la ruptura para poder determinar la cantidad máxima de principio activo (%) que puede ser adicionada a cada excipiente sin que la resistencia a la ruptura de los comprimidos sea menor de 10kp

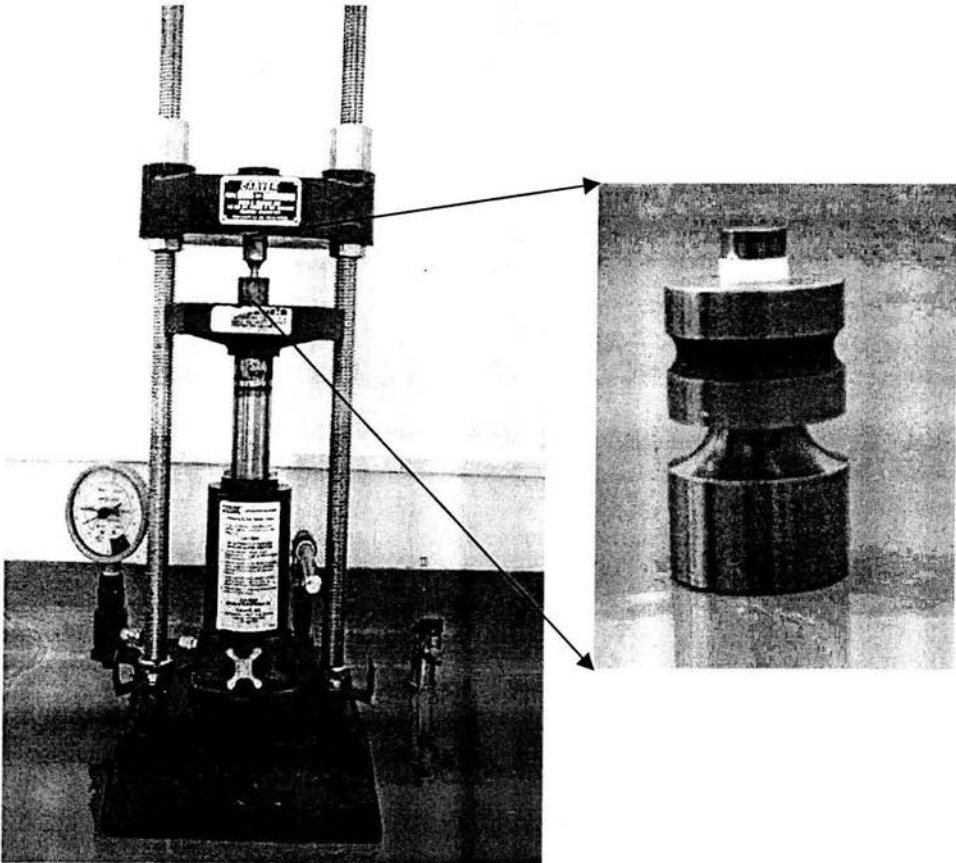
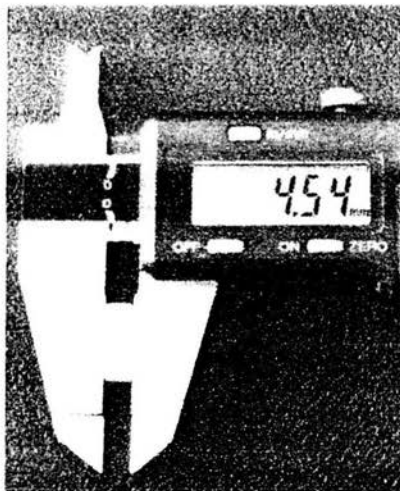


Fig. 17. Prensa de Laboratorio Fred S. Carver® INC. Modelo CS/N 41000-310.



Fig. 18. Vernier Absolute Digmatic. Mitutoyo® Corp. Modelo CD-6" CS



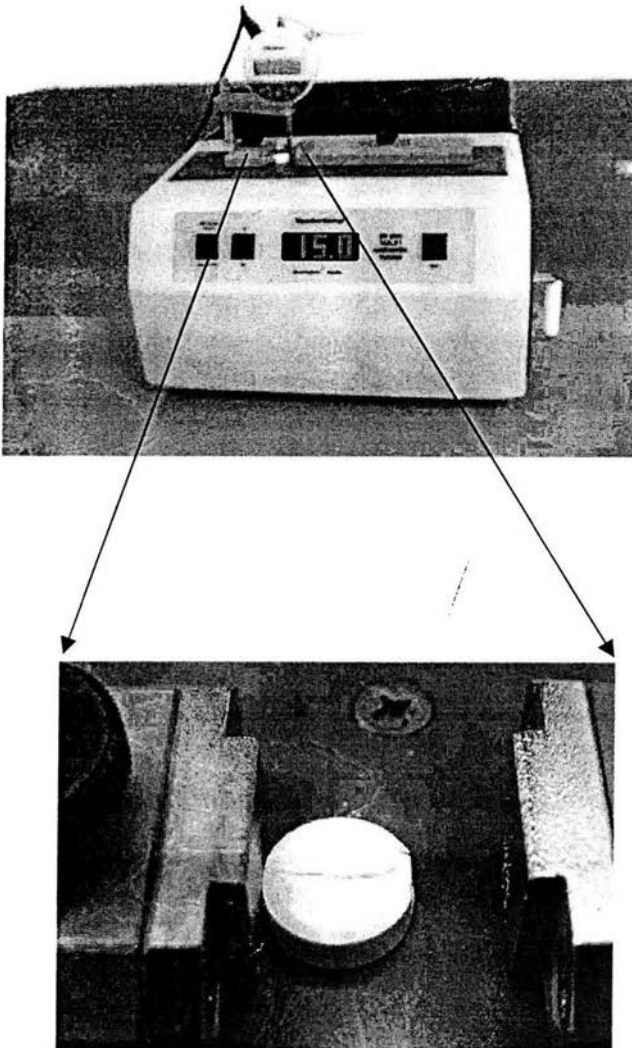


Fig. 19. Medidor de resistencia a la ruptura Vander kamp. Vankel® Modelo 40-2000.

Friabilidad

- ◇ El presente estudio se realizó en el LEM-Farmacia Campo 1 (UNAM).
- ◇ Se elaboraron 10 comprimidos para cada formulación de los diferentes grados de EMCOCEL® con un peso de 500 mg y con una fuerza de compresión de 1.0 Ton. con el equipo Fred S. Carver® INC. Modelo C S/N 41000-310
- ◇ Se cepillan con un cepillo suave la superficie del fragilizador.
- ◇ Se toman los 10 comprimidos y se pesa en una Balanza Analítica MonoBloc Mettler Toledo® AB 204-S
- ◇ Se colocan en el fragilizador programándolo a 25 rpm por 4 min.
- ◇ Al terminar el tiempo se retiran los comprimidos, se vuelven a cepillar y se pesan para determinar la masa gastada durante este tiempo.
- ◇ Se reporta el porcentaje de la masa desprendida de la muestra representativa.



Fig. 20. Fragilizador ELECSA®. Modelo FE 30-A

Tiempo de Desintegración

- ❖ Se pone a calentar el agua que se encuentra dentro del desintegrador a una temperatura de 37 ± 1 °C.
- ❖ Se toman 6 comprimidos de la formulación experimental y se colocan cada uno en su respectiva celda.
- ❖ Se toma el tiempo a partir de que se sumergen por primera vez y se deja esta función hasta observar una desintegración total de los comprimidos.
- ❖ Se reporta el tiempo de desintegración para cada uno de los diferentes grados de EMCOCEL®.

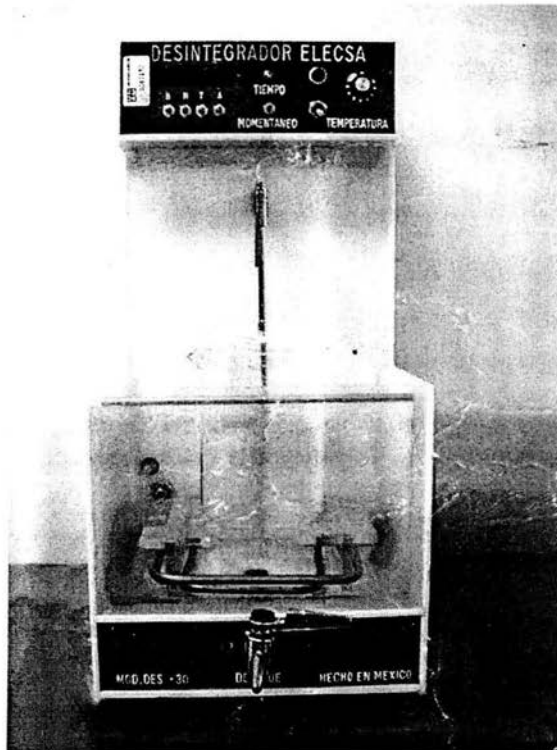


Fig. 21. Desintegrador ELECSA®. Modelo DES-30

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS***Determinación de humedad***

El Emcocel® 50M presenta un porcentaje de agua intraparticular relativamente bajo.

El Emcocel® HD90 presenta un porcentaje de agua más alto que el Emcocel® 50M.

Por último el Emcocel® 90M es el que presenta un mayor porcentaje de agua.

El porcentaje de agua es necesaria para cualquier excipiente ya que nos facilita la unión interparticular de las moléculas, es decir que va aumentando la fuerza de interacción, conforme aumente el contenido de agua, sin que éste rebase los parámetros reportados (5-6 %) ya que ocasionaría problemas durante la compresión.

Por lo anterior expresado se corroborará y correlacionará con otros resultados más adelante. A priori se esperaba que la obtención de comprimidos se realizarán sin problemas.

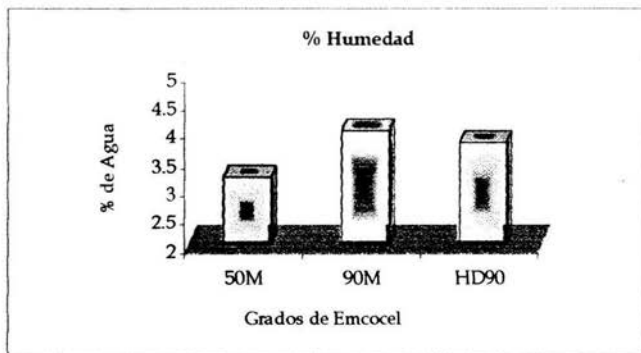
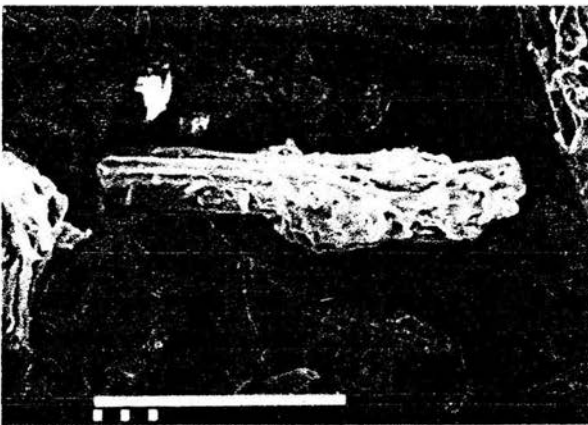


Gráfico 3. Porcentaje de Humedad

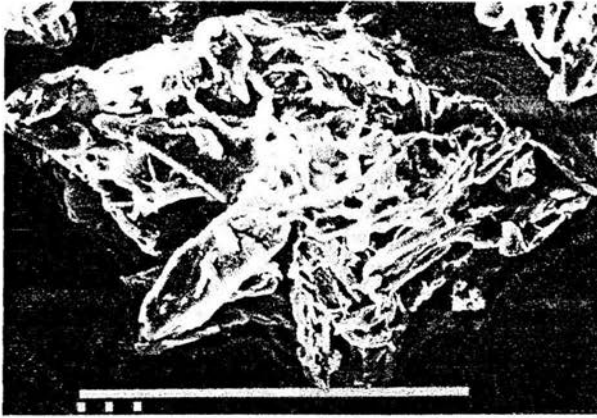
Morfología y Tamaño de partícula mediante Microscopía Electrónica de Barrido

En la siguiente figura se muestran las micrografías de las partículas de los diferentes grados de Emcocel® realizadas por microscopía diferencial de barrido. La longitud de la barra localizada en la parte inferior izquierda de cada micrografía corresponde a 100 μm , de acuerdo con esta referencia se mide la longitud de cada una de las partículas en imagen y se calcula el promedio para cada muestra, por lo tanto podemos decir que las partículas estudiadas del Emcocel® 50M tienen una longitud de 178.5 μm , del Emcocel® 90M de las partículas estudiadas presentan una longitud de 228.5 μm y la mayoría de las partículas estudiadas del Emcocel® HD90 presentan una longitud de 221.4 μm . Se puede observar que el Emcocel® 50M presenta fibras unidas de manera ordenada por lo cual no se observan espacios libres entre ellas. El Emcocel® 90M presenta partículas relativamente grandes e irregular de naturaleza fibrosa. El Emcocel® HD90 presenta conglomerados unidos de tal manera que tiende a la esfericidad.

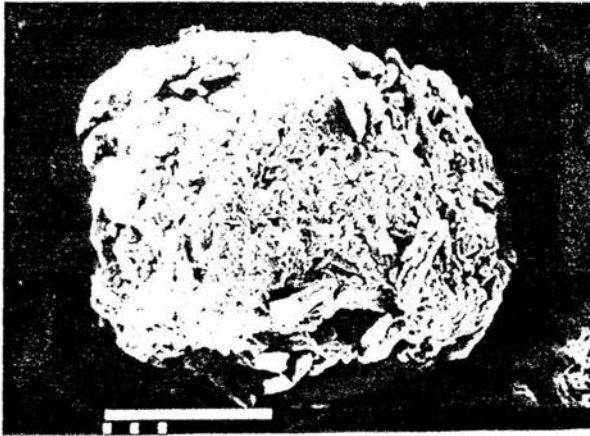
En general son partículas irregulares proporcionando una elevada fricción y atrapamiento mecánico entre ellas lo que generará una baja capacidad de flujo.



*Emcocel® 50M
(100X)*



Emcocel[®] 90M (100X)



Emcocel[®] HD90 (100X)

Fig. 22 Fotografías: (Tec. Rodolfo Robles Gómez. Laboratorio de Microscopía Electrónica FES-Cuautitlán. UNAM) de tres diferentes grados de Emcocel[®].

Estudio de la Transición Térmica por Calorimetría Diferencial de Barrido

De acuerdo a la literatura (P.Mura, G.P Bettinetti) la temperatura adecuada para poder tener un ordenamiento de las cadenas poliméricas del Emcocel® 50M es de 325.77 °C aproximadamente, el Emcocel® 90M requiere de una temperatura aproximada de 324.24 °C y el Emcocel® HD90 requiere una temperatura de 330.52 °C aproximadamente. Por lo tanto el Emcocel® 90M requiere de menos temperatura para poder adoptar una disposición más ordenada.

Por otro lado el punto de cristalización que presentan los tres diferentes grados de Emcocel® es similar por lo que presentan una semejanza estructural de las cadenas poliméricas. El Emcocel® HD90 presenta dos puntos de fusión relativamente más alto y dos picos con un mismo flujo de calor por consiguiente podemos decir que se refiere a que presenta dos tipos de cadenas poliméricas con diferente peso molecular y forma tridimensional.

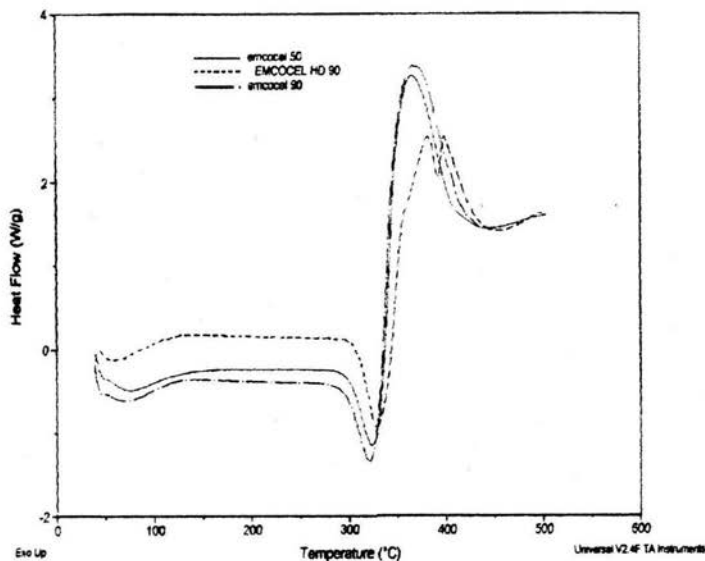


Gráfico 4. Termogramas: (Q.F.B Manuel Paz. Laboratorio de Calorimetría Diferencial de Barrido FES-Cuautitán UNAM) de tres diferentes grados de Emcocel®.

Cristalinidad mediante Difracción de Rayos X

En la literatura (Tastsuya Suzuki) se dice que midiendo exactamente el ancho del pico más prominente a la mitad de su altura se determina aproximadamente el grado de cristalinidad del material y el que presente menor ancho del pico es el que presenta una mayor cristalinidad y observando los diferentes difractogramas de los diferentes grados de Emcocel® y midiendo a la mitad el ancho del pico más prominente del Emcocel® 50M se obtiene un valor aproximadamente de 0.5 cm y que el Emcocel® 90M presenta un ancho de pico de aproximadamente 0.6 cm y que el Emcocel® HD90 presenta un ancho de pico de aproximadamente 0.61 cm , se puede decir que el Emcocel® 50M presenta una mayor cristalinidad que el Emcocel® 90 y HD90.

Podemos decir que los tres diferentes grados de Emcocel® presentan picos entre 15, 16 y 23° 2 θ y esto es considerado en la literatura como celulosas de tipo I las cuales presentan una vinculación de hidrógeno muy débil entre los centros y las esquinas y por consiguiente son muy inestables.

Emcocel® 50M

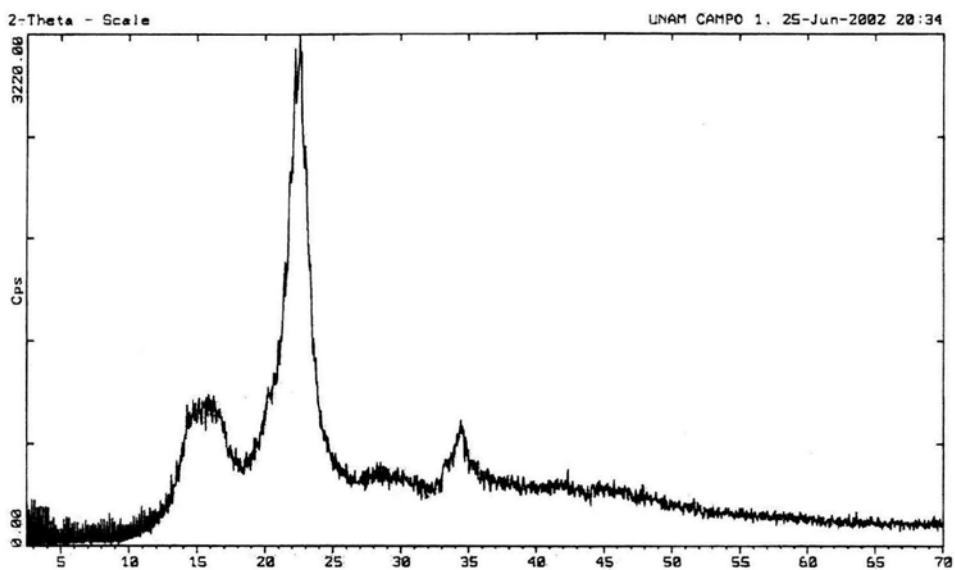


Gráfico 5. Difractograma Emcocel® 50M: (Q. Ana Leticia Fernández O. Departamento de Difracción de Rayos X FES-Cuautitlán UNAM)

Emcocel® 90M

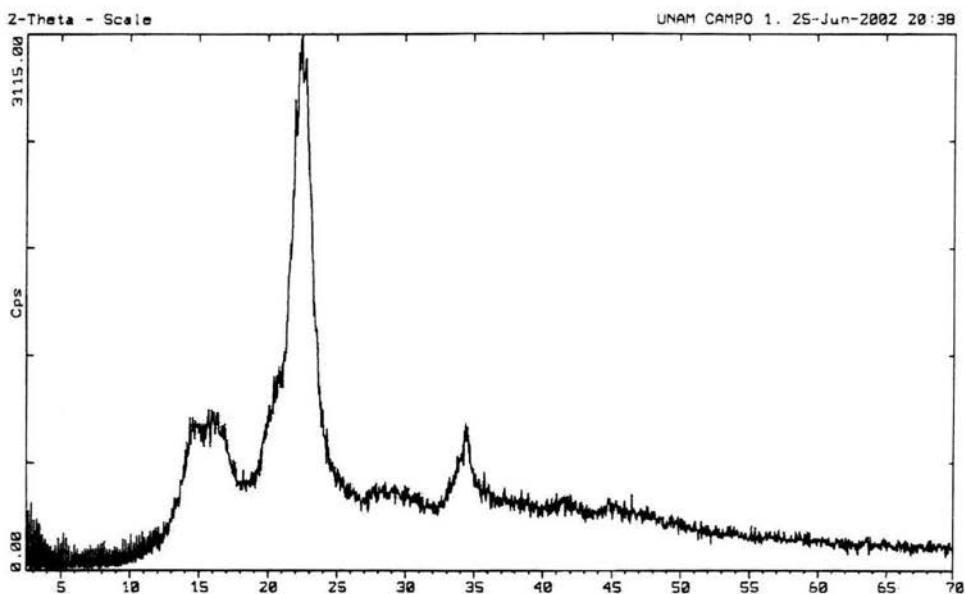


Gráfico 6. Difractograma Emcocel® 90M: (Q. Ana Leticia Fernández O. Departamento de Difracción de Rayos X FES-Cuaititlán UNAM)

Emcocel® HD90

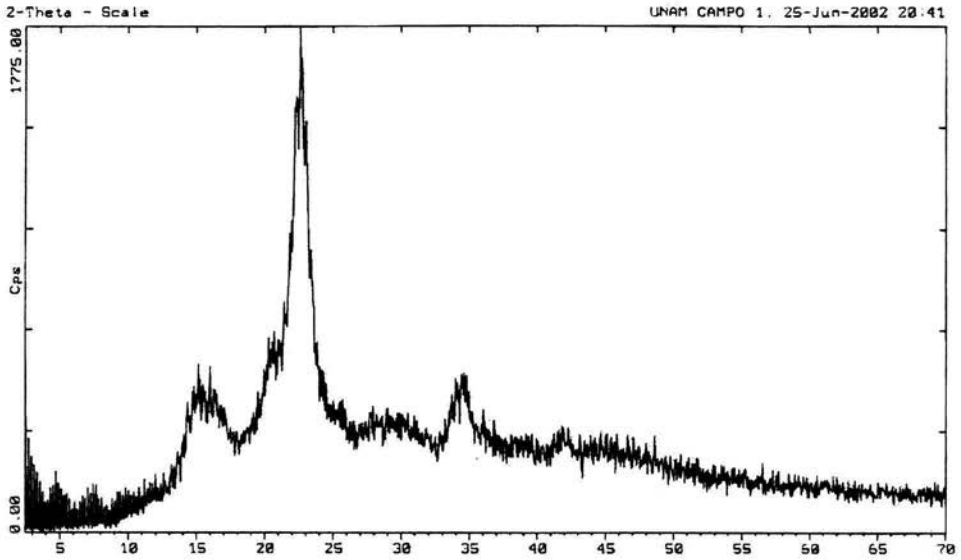


Gráfico 7. Difractograma Emcocel® HD90: (Q. Ana Leticia Fernández O. Departamento de Difracción de Rayos X FES-Cuaititlán UNAM)

Angulo de reposo

El Emcocel® 50M presentó un ángulo de reposo de 73.11° , esto se debe a la morfología de las partículas, las cuales presentan una mayor área superficial, que tiende a presentar fricciones entre ellas, provocando así una atracción electrostática, impidiendo el deslizamiento.

El Emcocel® 90M presenta un ángulo de reposo de 65.53° y el Emcocel® HD90 presentan un ángulo de reposo de 62.44° menor que el Emcocel® 50M y esto se debe a que presentan una menor área, el cual permite la disminución de la fricción entre las partículas provocando el deslizamiento de ellas.

Esto sugiere que el Emcocel® HD90 tendrá menos problemas de flujo durante el llenado de la matriz en una tableteadora rotativa.

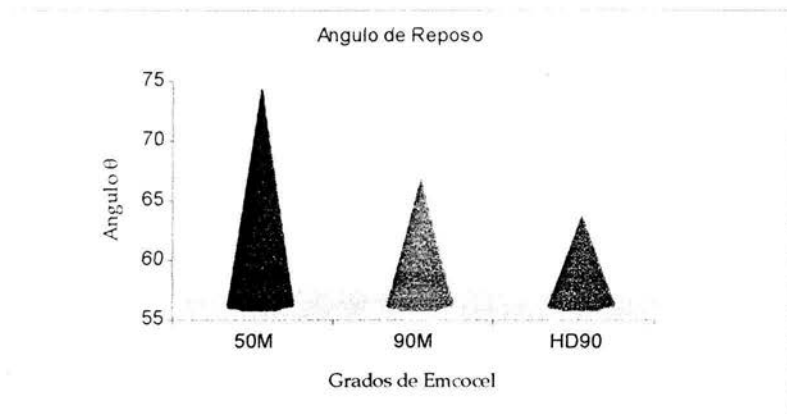


Gráfico 8. Ángulos de reposo de los diferentes grados de Emcocel®.

Velocidad de Flujo Intrínseco

| Grados de Emcocel® | Disco con Ø de 10mm | Disco con Ø de 12mm | Disco con Ø de 16mm | Disco con Ø de 18mm | Disco con Ø de 20mm |
|--------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 50M | No fluye | No fluye | No fluye | No fluye | Flujo errático |
| 90M | No fluye | No fluye | No fluye | Flujo errático | |
| HD90 | No fluye | No fluye | Flujo errático | | |

Tabla 9. Determinación de la velocidad de flujo intrínseco de diferentes grados de Emcocel®.

El Emcocel® 50M presentan un flujo errático utilizando un diámetro de 20 mm, el Emcocel® 90M presenta un flujo errático con un diámetro de 18 mm y el Emcocel® HD90 su flujo errático se presentó utilizando un diámetro de 16 mm, esto se puede asociar a la morfología, la cual tiende a presentar fricciones entre ellas, provocando así una atracción electrostática, impidiendo el desplazamiento (50M y 90M), al contenido de humedad: 50M (3.2 %), 90M (4.0 %) y HD90 (3.8 %), y en general son incapaz de fluir a pesar de un aumento de tamaño de partícula y de la adición de una densidad.

Por lo tanto el que presentaría más problemas de flujo en una tolva sería el Emcocel® 50M, el cual se tendría que adicionar a una formulación, un deslizante para evitar problemas mayores.

Velocidad de Flujo Dinámico

El Emcocel® 50M presenta una velocidad de flujo de 1.130 g/s y esto se debe a que presenta un área mayor que impide el desplazamiento individual de las partículas provocando un apelmazamiento de las mismas. El Emcocel® 90M presenta una velocidad de flujo 1.536 g/s mayor que el del Emcocel® 50M ya que el área de contacto entre las partículas disminuye, provocando el deslizamiento de las partículas y el Emcocel® HD90 presenta una velocidad de flujo 2.631 g/s mucho mayor ya que las partículas tienden a la esfericidad disminuyendo el contacto entre el área superficial de las partículas provocando un mejor deslizamiento.

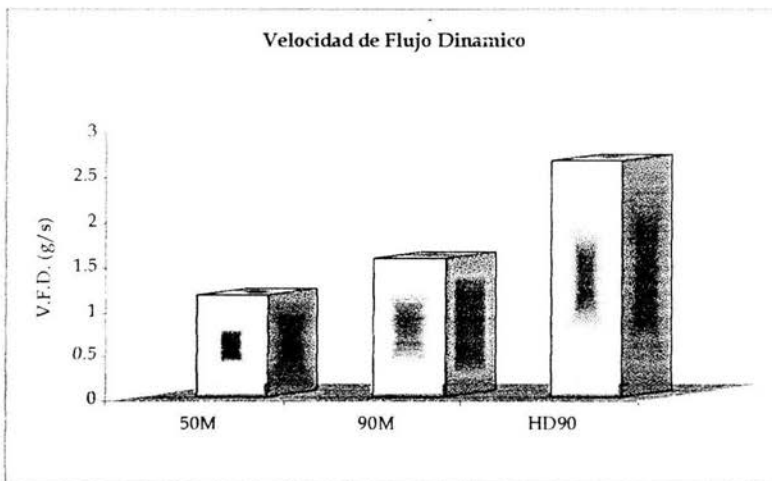


Gráfico 9. Velocidad de flujo de los diferentes grados de Emcocel®.

Tamaño y Distribución de Tamaño de Partícula

Los tres diferentes grados de Emcocel® presentan un gran porcentaje de partículas finas, menores a 112 μm , lo que los hace tener una mala fluidez.

Para el Emcocel® 50M se puede observar que el porcentaje acumulado de un 50 % presenta un diámetro aproximado de 173 μm .

En el caso del Emcocel® 90M y HD90 presentan un comportamiento muy similar, ya que presentan un diámetro aproximado de 126 y 120 μm respectivamente con un porcentaje acumulado del 50 %.

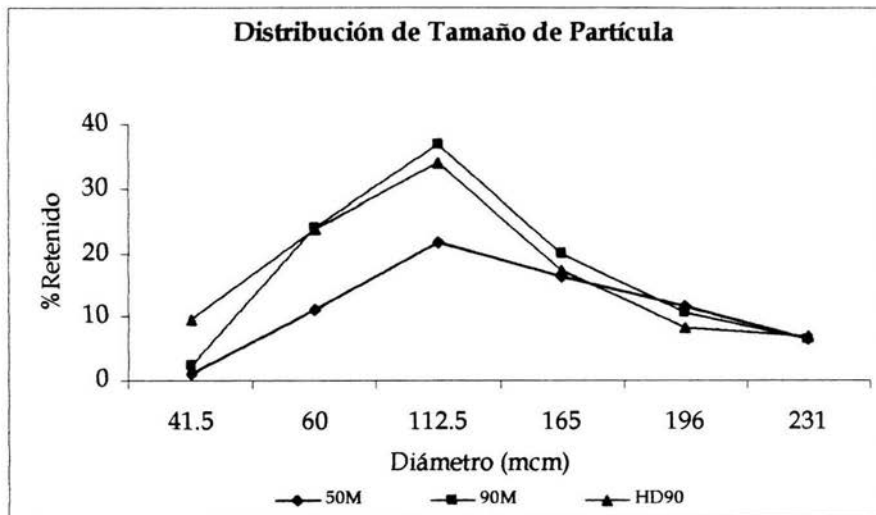


Gráfico 10. Distribución de tamaño de particular de los diferentes grados de Emcocel® % retenido numérico

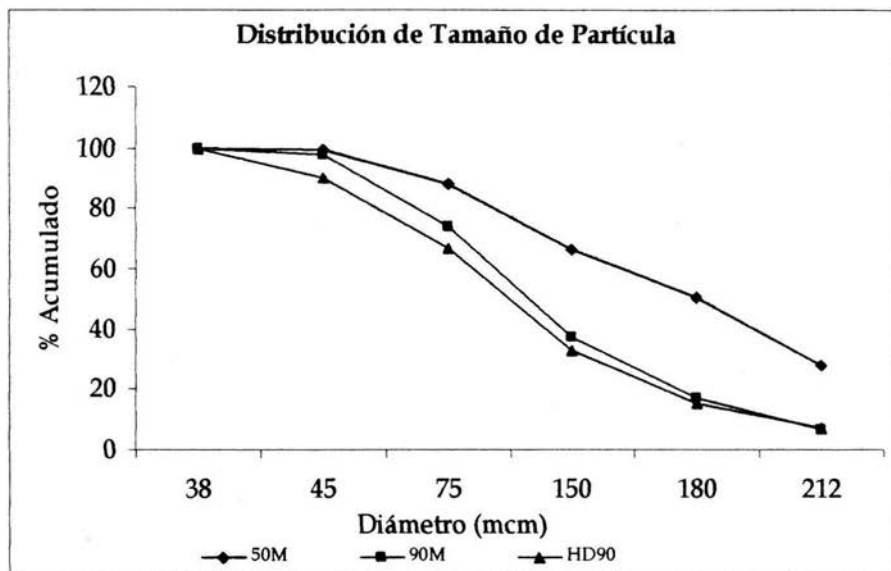


Gráfico 11. Distribución de tamaño de partícula de los diferentes grados de Emcocel® % acumulado numérico

Cinética de Consolidación

De acuerdo a los resultados se tiene que el Emcocel® 50M presenta una velocidad de consolidación de $0.0113 \text{ cm}^3/\text{n}$, y esto se ve influenciado por la morfología que presenta, ya que disminuye la capacidad de reacomodo intraparticulamente, así como un acarreamiento mayor de aire y una menor densidad.

El Emcocel® 90M presenta una velocidad de consolidación de $0.0129 \text{ cm}^3/\text{n}$, y esto se ve influenciado a la morfología que presenta, a un menor acarreamiento de aire intrapaticular y por lo tanto su reacomodo resulta ser relativamente más rápido.

El Emcocel® HD90 presenta al inicio una disminución considerable del volumen y esto se ve influenciado por un menor acareamiento de aire debido a su densidad de las partículas y por lo tanto su facilidad de reacomodo proporciona una velocidad de consolidación de $0.0120 \text{ cm}^3/\text{n}$.

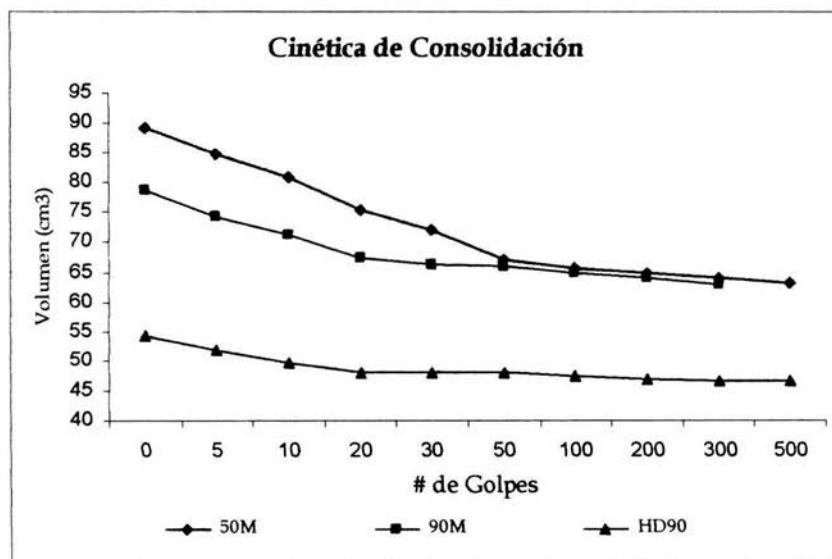


Gráfico 12. Cinética de Consolidación de los diferentes grados de Emcocel®.

| Grados de EMCOCEL® | ρ_a (g/cm ³) | ρ_c (g/cm ³) | I.H | I.C (%) |
|--------------------|-------------------------------|-------------------------------|------|---------|
| 50M | 0.28 | 0.396 | 1.41 | 29.15 |
| 90M | 0.31 | 0.397 | 1.24 | 19.88 |
| HD90 | 0.43 | 0.553 | 1.16 | 14.11 |

Tabla 7. Densidades e Índice de Haussner (I.H.) e Índice de Carr (I.C.) de los diferentes grados de Emcocel®.

La tabla anterior podemos decir que el Emcocel® 50M es un material pobre en propiedades de flujo (I.H = 1.41) y no proporcionará una fluidez aceptable, por sí solo (I.C = 29.15).

Tomando en cuenta el Emcocel® 90M presenta buenas propiedades de flujo (I.H= 1.24) y tiene una fluidez relativamente buena (I.C = 19.88)

Para el Emcocel® HD90 podemos decir que tanto el índice de Haussner (1.16) como el índice de Carr (14.11) nos dice que presenta muy buenas propiedades de flujo, con lo cual nos da una idea de la facilidad de llenado de una matriz en una tableteadota.

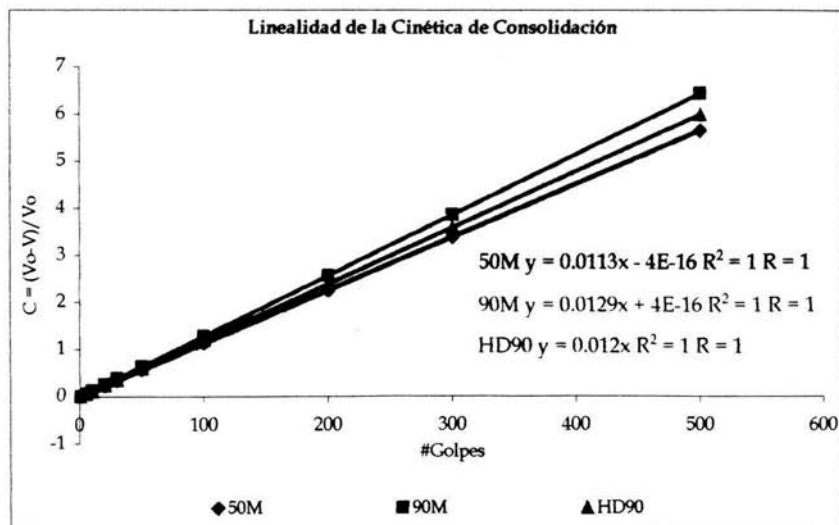


Gráfico 13. Análisis lineal de los diferentes grados de Emcocel®.

Utilizando la siguiente fórmula se llegó a la linealización:

$$C = (V_0 - V) / V_0 \text{ (ec. Kawakita) } \text{ © Kurt A. O. 1996. Pág. 493-506}$$

en donde:

C = reducción de volumen

V_0 = Volumen inicial

V = Volumen a determinado número de golpes

De acuerdo con el análisis lineal podemos decir que la pendiente (m) nos determina la velocidad a la cual las partículas de los diferentes grados de Emcocel® se reacomodan.

Por lo tanto el Emcocel® HD90 presenta una velocidad de reacomodo de 0.0120 cm^3/n la cual es mayor y por lo tanto presenta una rápida salida de aire extraparticular.

Perfil de Resistencia a la Ruptura

En el siguiente gráfico, los tres diferentes grados de Emcocel® presentan una compactabilidad alta, ya que los tres presentan un cambio significativo en la resistencia a la ruptura al aumentar la fuerza de compresión.

Mediante un análisis lineal podemos decir que la pendiente (m) determina la capacidad de compactabilidad que tiene los diferentes grados de Emcocel® y por lo tanto el Emcocel® HD90 presenta una mayor compactabilidad.

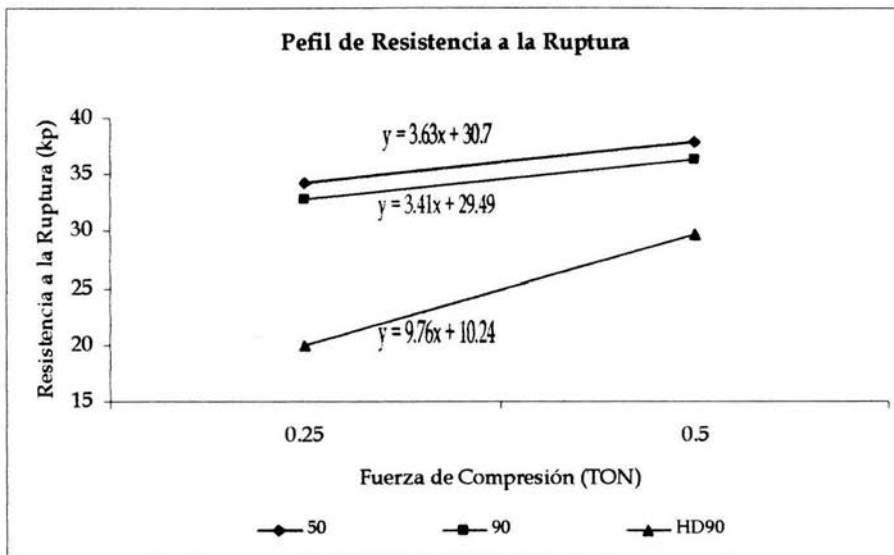


Gráfico 14. Perfil de resistencia a la ruptura de los diferentes grados de Emcocel®.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

Sensibilidad a los Lubricantes

Con respecto a la sensibilidad al lubricante del Emcocel® 50M y del Emcocel® 90M no presentan cambios significativos utilizando diferentes concentraciones (0.5, 1.0 y 1.5 %) del Estearato de Magnesio como Lubricante, lo cual presentan una tolerancia relativamente alta. El Emcocel® HD90 presenta una sensibilidad relativamente alta ya que presenta cambios significativos al aumentar la concentración del lubricante.

La sensibilidad al estearato de magnesio se puede ver contrarrestada por la fuerza de compresión ya que al incrementar la fuerza de compresión se favorece una mayor fragmentación de los materiales generando superficies limpias de lubricante.

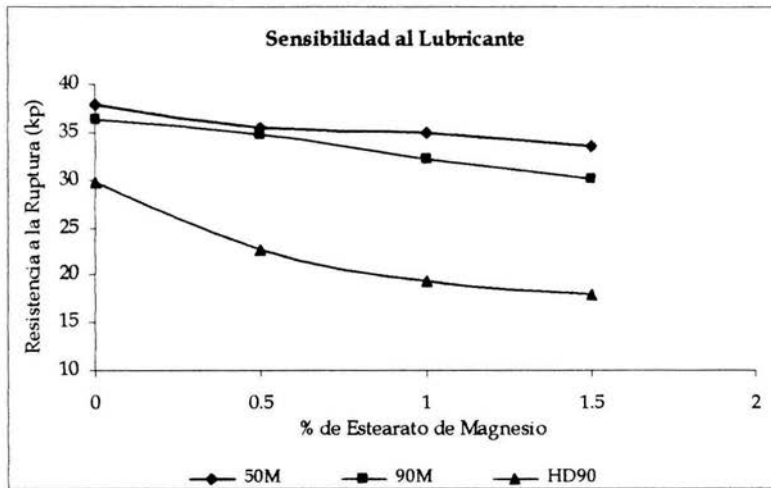


Gráfico 15. Sensibilidad al Lubricante de los diferentes grados de Emcocel®.

El Índice de Sensibilidad de los tres diferentes grados de Emcocel®, se observa que al incrementar la concentración del lubricante aumenta el índice de sensibilidad, por lo tanto podemos decir que el de mayor sensibilidad es el Emcocel® HD90.

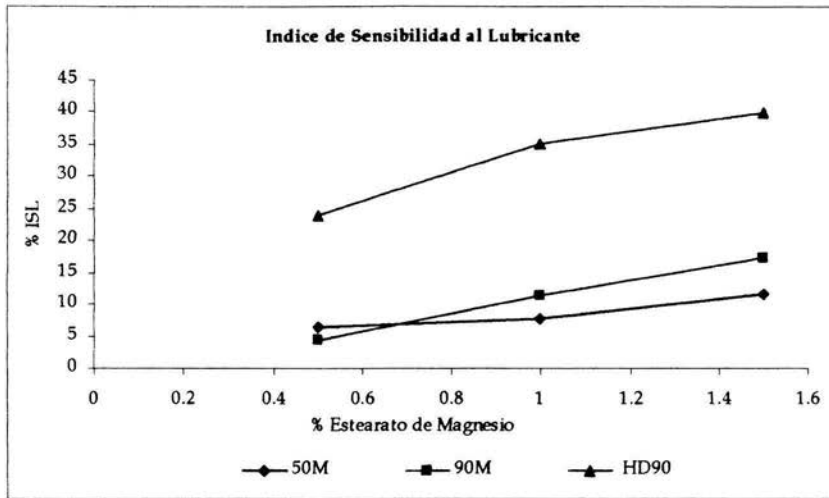


Gráfico 16. Índice de Sensibilidad al Lubricante de los diferentes grados de Emcocel®.

Capacidad Acarreadora

Se observa que tanto Emcocel® 50M como el Emcocel® 90M y el Emcocel® HD90 presentan una capacidad de acarreamiento muy buena, ya que presentan una disminución de la resistencia a la ruptura sin llegar a obtener resultados muy bajos utilizando hasta un 50 % de principio activo.

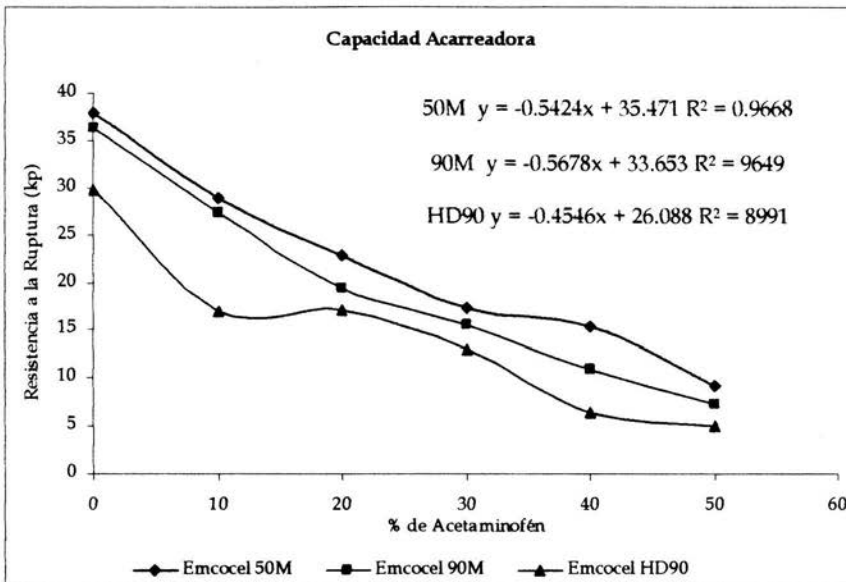


Gráfico 17. Capacidad acarreadora de los diferentes grados de Emcocel®.

Obteniendo la R^2 para cada uno de los diferentes grados de Emcocel® nos indica que el Emcocel® 90M presenta una menor variabilidad si la fuerza de compresión es de 0.5 Ton. con una resistencia a la ruptura de 10 kp.

Interpolando una resistencia a la ruptura de 10 kp podemos obtener un porcentaje de 49.42 % de Acetaminofén utilizando el Emcocel® 50M, un 42.38 % con el Emcocel® 90M y un 35.39 % utilizando el Emcocel® HD90.

Por lo tanto el Emcocel® 50M es el excipiente con mayor capacidad de carga.

| Grados de Emcocel® | R^2 | % Acetaminofén a 10 kp |
|---------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| 50M | 0.9668 | 49.42 |
| 90M | 0.9649 | 42.38 |
| HD90 | 0.8991 | 35.39 |

Tabla 8. Capacidad de carga de los diferentes grados de Emcocel®.

Friabilidad

Los comprimidos convencionales que pierden cuando menos de 0,5 a 1,0 % en peso generalmente se consideran aceptables, por lo tanto los tres diferentes grados de Emcocel® entran dentro de las especificaciones.

También podemos observar que los tres diferentes grados de Emcocel® presentan un porcentaje bajo de masa desprendida y esto se debe a la fuerte interacción entre las partículas, así como la unión por fuerzas electrostáticas, con los demás excipientes para poder proporcionar comprimidos con baja friabilidad. Los tres diferentes grados de Emcocel® van aumentando el porcentaje de pérdida de masa con forme aumenta el porcentaje de Acetaminofén por lo tanto los comprimidos se van haciendo más friables impidiendo la unión intraparticular utilizando una fuerza de compresión de 0.5 Ton.

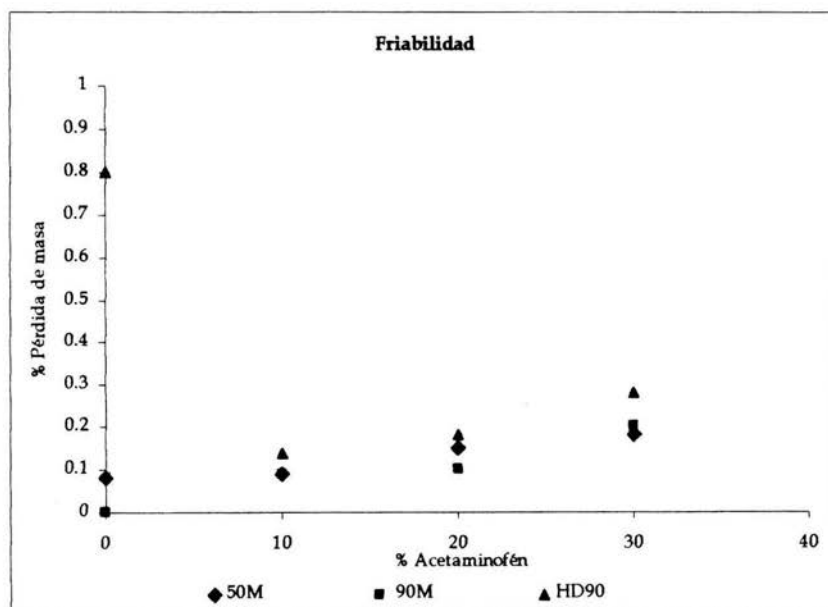


Gráfico 18. Porcentaje de friabilidad de los diferentes grados de Emcocel®.

Formulación

Tomando en cuenta la dureza que presentan los comprimidos a diferentes concentraciones de principio activo y de lubricante, al igual que la friabilidad, se determina el porcentaje para cada excipiente y se realiza una formulación prototipo para observar la interacción con los otros ingredientes de una formulación.

| <i>Componentes</i> | <i>%</i> |
|---------------------------------|----------|
| <i>Acetaminofén Cristalino®</i> | 40.0 |
| <i>Estearato de Magnesio</i> | 0.5 |
| <i>Aerosil®</i> | 1.0 |
| <i>Emcocel®</i> | 58.5 |

Tabla 9. Formulación Prototipo para los diferentes grados de Emcocel®.

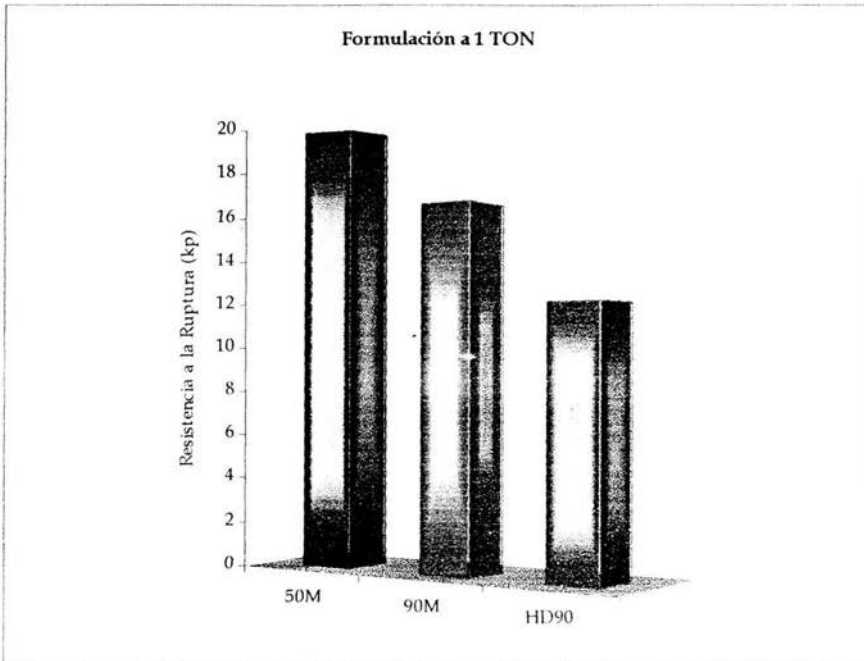


Gráfico 19. Resistencia a la ruptura de la formulación a una fuerza de compresión de 1 Tonelada para los diferentes grados de Emcocel®.

Tiempo de Desintegración

Se observa que el Emcocel® 50M presenta un tiempo de desintegración relativamente alto y esto se debe a la deformación elástica que presenta sobre las partículas de los demás excipientes del comprimido, dando como resultado la formación de una película hidrofóbica que disminuye la humectabilidad y por lo tanto retarda la penetración de agua.

El Emcocel® 90M presenta una relativa disminución del tiempo de desintegración por lo que podríamos decir que por la forma irregular de las partículas proporcionan espacios vacíos entre ellas en donde podría penetrar los demás excipientes impidiendo así la formación de una película hidrofóbica aumentando la penetración de agua.

En el caso del Emcocel® HD90 presenta un tiempo de desintegración relativamente bajo, debiéndose a la deformación plástica dejando a los demás excipientes libres dando origen a un comprimido poroso provocando una fácil entrada de agua para poder desintegrarse.

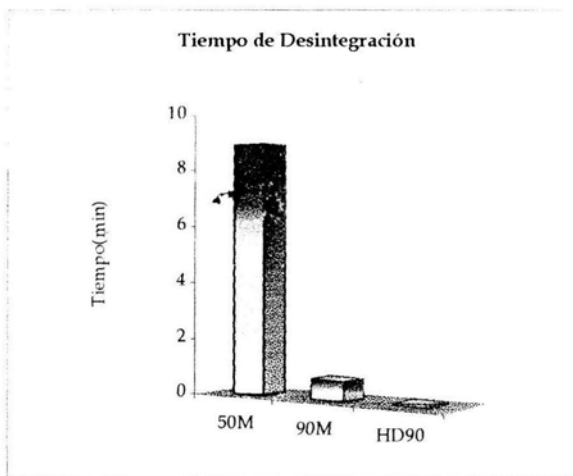


Gráfico 20. Tiempo de desintegración para de los diferentes grados de Emcocel®.

Relación entre Resistencia a la Ruptura y Tiempo de Desintegración

Tomando en cuenta el *grafico 20* podríamos decir que el tiempo de desintegración depende de la resistencia a la ruptura tomando de los comprimidos para cada uno de los diferentes grados de Emcocel®, pero al relacionarlos en el *gráfico 21* se observa que en éste caso en particular se observa una desviación a la regla.

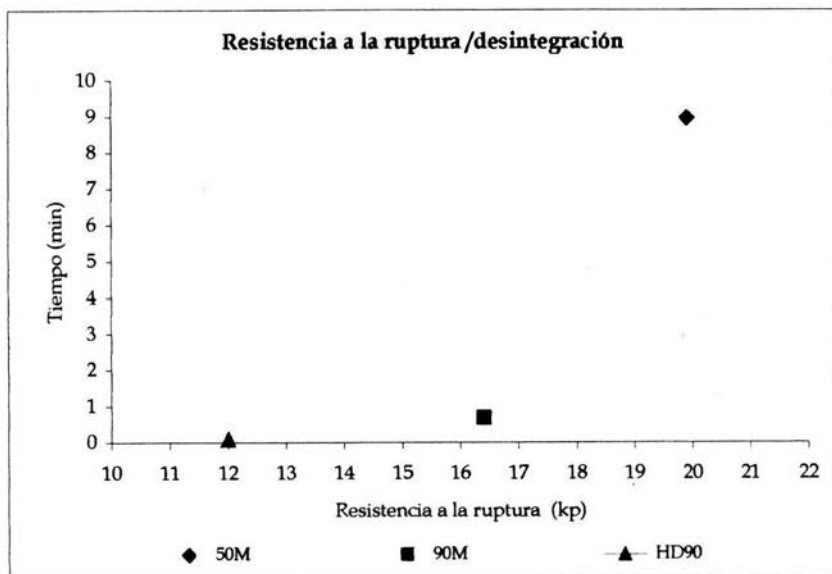


Gráfico 21. Relación entre resistencia a la ruptura y tiempo de desintegración de los diferentes grados de Emcocel®.

CONCLUSIONES

- ∞ Se determinaron las propiedades fisicoquímicas (humedad, Difracción de rayos X y calorimetría diferencial de barrido) de los diferentes grados de EMCOCEL® dando como resultado una similitud del porcentaje de agua y de la estructura molecular.
- ∞ Se evaluaron las propiedades reológicas (ángulo de reposo, tamaño y distribución de tamaño de partícula, forma y textura de la partícula, velocidad de flujo estático y dinámico) de tres diferentes grados comerciales de Celulosa Microcristalina EMCOCEL® las cuales fueron con un alto ángulo de reposo, un tamaño de partícula menor a 112 μm y una velocidad de flujo nula.
- ∞ Se analizó el perfil de resistencia ala ruptura de los tres diferentes grados comerciales de Celulosa Microcristalina EMCOCEL® resultando con mayos sensibilidad y resistencia al EMCOCEL® HD90.
- ∞ Se determinó la capacidad de carga utilizando un 49.42% de acetaminofén con el EMCOCEL® 50M, 42.38% con EMCOCEL® 90M y un 35.39% con el EMCOCEL® HD90 obteniendo así una resistencia ala ruptura de 10 kp.
- ∞ Se determinó una friabilidad baja en los tres diferentes grados de EMCOCEL® y presentan ligeramente un aumento en la pérdida de masa conforme se aumenta el porcentaje de acetaminofén, utilizando una fuerza de compresión de 0.5 Ton.
- ∞ El EMCOCEL® HD90 es el más sensible a los diferentes % de Estearato de Magnesio y por lo tanto se debe adicionar el mínimo necesario.
- ∞ Utilizando una formulación base se evaluó el comportamiento del EMCOCEL® en los comprimidos dando como resultado una diferencia entre ellos, ya que el EMCOCEL® 50M presenta un tiempo de desintegración y una resistencia a la ruptura alta.

ANEXO DE DATOS EXPERIMENTALES**PORCENTAJE DE HUMEDA** (tres determinaciones por lote)

| Grados de Emcocel® | Promedio del % Humedad |
|--------------------|------------------------|
| 50 | 3.203 |
| 90 | 4.016 |
| HD | 3.803 |

ANGULO DE REPOSO

| EMCOCEL® 50M | | | |
|------------------|-----------|-----------|-----------|
| | #1 | #2 | #3 |
| #1 | 73 | 81 | 73 |
| #2 | 66 | 71 | 71 |
| #3 | 74 | 70 | 79 |
| <i>Promedios</i> | 71 | 74 | 74 |

| EMCOCEL® 90M | | | |
|------------------|-----------|-----------|-----------|
| | #1 | #2 | #3 |
| #1 | 66 | 69 | 62 |
| #2 | 61 | 75 | 56 |
| #3 | 74 | 64 | 63 |
| <i>Promedios</i> | 67 | 69 | 60 |

| EMCOCEL® HD90 | | | |
|------------------|-----------|-----------|-----------|
| | #1 | #2 | #3 |
| #1 | 64 | 57 | 59 |
| #2 | 57 | 65 | 62 |
| #3 | 66 | 70 | 62 |
| <i>Promedios</i> | 62 | 64 | 61 |

VELOCIDAD DE FLUJO DINÁMICO

| Emcocel® 50M | | |
|--------------|--------------|-------------------|
| Peso (g) | Tiempo (min) | Velocidad (g/min) |
| 26.881 | 17.47 | 1.53869 |
| 25.73 | 16.88 | 1.52428 |
| 25.23 | 14.97 | 1.68537 |

| Emcocel® 90M | | |
|--------------|--------------|-------------------|
| Peso (g) | Tiempo (min) | Velocidad (g/min) |
| 31.151 | 17.01 | 1.83133 |
| 31.671 | 17.77 | 1.78227 |
| 31.73 | 19.76 | 1.60576 |

| Emcocel® HD90 | | |
|---------------|--------------|-------------------|
| Peso (g) | Tiempo (min) | Velocidad (g/min) |
| 44.808 | 18.37 | 2.43919 |
| 43.712 | 16.97 | 2.57583 |
| 44.412 | 17.31 | 2.56568 |

TAMAÑO Y DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA**Emcocel® 50M**

| | Masa T ₁ =10.063 g | Masa T ₂ =10.013 g | Masa T ₃ =10.0067 g |
|--------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| #Malla | Masa retenida (g) | Masa retenida (g) | Masa retenida (g) |
| 70 | 0.177 | 4.483 | 3.707 |
| 80 | 0.131 | 3.042 | 3.631 |
| 100 | 0.345 | 2.156 | 2.413 |
| 200 | 5.930 | 0.300 | 0.332 |
| 325 | 3.222 | 0.042 | 0.095 |
| base | 0.265 | 0.001 | 0.014 |

Emcocel® 90M

| | Masa 1=10.019 g | Masa 2=10.015 g | Masa 3=10.018 g |
|--------|-------------------|-------------------|-------------------|
| #Malla | Masa retenida (g) | Masa retenida (g) | Masa retenida (g) |
| 70 | 0.609 | 0.553 | 0.797 |
| 80 | 1.028 | 1.008 | 1.142 |
| 100 | 1.895 | 1.725 | 2.288 |
| 200 | 3.568 | 3.848 | 3.620 |
| 325 | 2.512 | 2.619 | 2.003 |
| base | 0.276 | 0.240 | 0.155 |

Emcocel® HD90

| | Masa 1=15.038 g | Masa 2=15.041 g | Masa 3=15.034 g |
|--------|-------------------|-------------------|-------------------|
| #Malla | Masa retenida (g) | Masa retenida (g) | Masa retenida (g) |
| 70 | 0.879 | 1.201 | 1.153 |
| 80 | 1.043 | 1.292 | 1.372 |
| 100 | 2.640 | 2.590 | 2.589 |
| 200 | 5.159 | 4.953 | 5.171 |
| 325 | 3.234 | 3.905 | 3.571 |
| base | 2.032 | 1.078 | 1.148 |

CINÉTICA DE CONSOLIDACIÓN**Emcocel® 50M**

| | Masa 1=25.041 g | Masa 2=25.090 g | Masa 3=25.081 g |
|----------|-----------------|-----------------|-----------------|
| # Golpes | Volumen 1 | Volumen 2 | Volumen 3 |
| 0 | 89.0 | 88.5 | 90.5 |
| 5 | 84.0 | 84.0 | 86.0 |
| 10 | 80.5 | 80.5 | 82.0 |
| 20 | 73.0 | 76.0 | 77.5 |
| 30 | 69.5 | 72.5 | 74.0 |
| 50 | 66.5 | 67.5 | 67.5 |
| 100 | 65.0 | 66.0 | 66.0 |
| 200 | 65.0 | 65.0 | 65.0 |
| 300 | 64.5 | 64.0 | 64.0 |
| 500 | 63.5 | 63.0 | 63.0 |

Emcocel® 90M

| | Masa 1=25.084 g | Masa 2=25.064 g | Masa 3=25.063 g |
|----------|-----------------|-----------------|-----------------|
| # Golpes | Volumen 1 | Volumen 2 | Volumen 3 |
| 0 | 80.0 | 79.0 | 77.0 |
| 5 | 74.0 | 75.0 | 74.0 |
| 10 | 71.0 | 72.0 | 71.0 |
| 20 | 67.0 | 68.0 | 67.0 |
| 30 | 66.0 | 66.5 | 66.0 |
| 50 | 66.0 | 66.0 | 66.0 |
| 100 | 65.0 | 65.0 | 65.0 |
| 200 | 64.0 | 64.0 | 64.0 |
| 300 | 63.0 | 63.0 | 63.0 |
| 500 | 63.0 | 63.0 | 63.0 |

Emcocel® HD90

| | Masa 1=37.07 g | Masa 2=37.073 g | Masa 3=37.077 g |
|----------|----------------|-----------------|-----------------|
| # Golpes | Volumen 1 | Volumen 2 | Volumen 3 |
| 0 | 85.0 | 84.0 | 84.0 |
| 5 | 79.0 | 79.0 | 78.0 |
| 10 | 75.0 | 74.0 | 74.0 |
| 20 | 70.5 | 70.0 | 71.0 |
| 30 | 70.0 | 70.0 | 70.0 |
| 50 | 70.0 | 69.0 | 69.0 |
| 100 | 68.0 | 68.0 | 68.0 |
| 200 | 68.0 | 67.0 | 68.0 |
| 300 | 67.0 | 67.0 | 67.0 |
| 500 | 67.0 | 67.0 | 67.0 |

PERFIL DE RESISTENCIA A LA RUPTURA

| Grados de Emtocel® | Fuerza de Compresión | |
|--------------------|----------------------|------------|
| | 0.25 TON | 0.5 TON |
| 50 | 34.33 (kp) | 37.96 (kp) |
| 90 | 32.90 (kp) | 36.31 (kp) |
| HD90 | 20.00 (kp) | 29.76(kp) |

SENSIBILIDAD AL LUBRICANTE

| % de Estearato de Magnesio | Resistencia a la ruptura (kp) | | |
|----------------------------|-------------------------------|-------|-------|
| | 50M | 90M | HD90 |
| 0 | 37.96 | 36.31 | 29.76 |
| 0.5 | 35.50 | 34.75 | 22.66 |
| 1 | 35.00 | 32.17 | 19.32 |
| 1.5 | 33.52 | 30.10 | 17.92 |

CAPACIDAD ACARREADORA

| % Acetaminofén | Resistencia a la ruptura (kp) | | |
|----------------|-------------------------------|--------|-------|
| | 50M | 90M | HD90 |
| 0 | 37.96 | 36.31 | 29.76 |
| 10 | 28.84 | 27.333 | 16.9 |
| 20 | 22.86 | 19.413 | 17.18 |
| 30 | 17.26 | 15.613 | 13.03 |
| 40 | 15.33 | 10.89 | 6.4 |
| 50 | 9.22 | 7.19 | 5.07 |

FRIABILIDAD**Emcocel® 50M**

| % de Acetaminofén | Promedio de masa desprendida (g) |
|-------------------|----------------------------------|
| 0 | 0.08 |
| 10 | 0.09 |
| 20 | 0.15 |
| 30 | 0.18 |

Emcocel® 90M

| % de Acetaminofén | Promedio de masa desprendida (g) |
|-------------------|----------------------------------|
| 0 | 0.00 |
| 10 | 0.09 |
| 20 | 0.1 |
| 30 | 0.2 |

Emcocel® HD90

| % de Acetaminofén | Promedio de masa desprendida (g) |
|-------------------|----------------------------------|
| 0 | 0.8 |
| 10 | 0.14 |
| 20 | 0.18 |
| 30 | 0.28 |

FORMULACIÓN**Emcocel® 50M**

1 TON

| Diámetro (mm) | Espesor (mm) | Resistencia a la Ruptura (kp) |
|---------------|--------------|-------------------------------|
| 11.07 | 4.29 | 19.6 |
| 11.06 | 4.32 | 20.6 |
| 11.06 | 4.32 | 18.9 |
| 11.07 | 4.34 | 20.9 |
| 11.06 | 4.3 | 19.8 |
| 11.06 | 4.31 | 19.7 |
| 11.06 | 4.31 | 20.2 |
| 11.06 | 4.31 | 18.9 |
| 11.06 | 4.31 | 20.7 |
| 11.06 | 4.29 | 18.9 |
| 11.06 | 4.32 | 19.7 |
| 11.06 | 4.29 | 20.5 |
| 11.06 | 4.32 | 19.9 |
| 11.06 | 4.3 | 19.9 |
| 11.06 | 4.31 | 20.5 |

Emcocel® 90M

1 TON

| Diámetro (mm) | Espesor (mm) | Resistencia a la Ruptura (kp) |
|---------------|--------------|-------------------------------|
| 11.05 | 4.29 | 15.5 |
| 11.06 | 4.28 | 15.6 |
| 11.06 | 4.28 | 16.7 |
| 11.06 | 4.26 | 16.4 |
| 11.05 | 4.29 | 17.6 |
| 11.05 | 4.3 | 16.1 |
| 11.05 | 4.28 | 16.1 |
| 11.06 | 4.29 | 16.2 |
| 11.06 | 4.31 | 15.5 |
| 11.06 | 4.25 | 16.7 |
| 11.06 | 4.27 | 17 |
| 11.05 | 4.28 | 16.6 |
| 11.05 | 4.28 | 17.4 |
| 11.05 | 4.28 | 16.3 |
| 11.06 | 4.28 | 16.4 |

Emcocel® HD90

1 TON

| Diámetro (mm) | Espesor (mm) | Resistencia a la Ruptura (kp) |
|---------------|--------------|-------------------------------|
| 11.05 | 4.23 | 11.9 |
| 11.06 | 4.28 | 12.2 |
| 11.06 | 4.3 | 12 |
| 11.05 | 4.25 | 12.2 |
| 11.06 | 4.27 | 12 |
| 11.05 | 4.25 | 12.1 |
| 11.06 | 4.28 | 11.9 |
| 11.05 | 4.27 | 12 |
| 11.06 | 4.28 | 11.5 |
| 11.05 | 4.26 | 11.9 |
| 11.05 | 4.25 | 11.9 |
| 11.05 | 4.26 | 12.2 |
| 11.05 | 4.25 | 12.1 |
| 11.05 | 4.29 | 12.3 |
| 11.05 | 4.27 | 11.9 |

TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN

| <i>Grados de Emcocel®</i> | <i>Tiempo de desintegración (min)</i> | | |
|---------------------------|---------------------------------------|------|------|
| 50 | 10.2600 | 7.54 | 9.08 |
| 90 | 00.4600 | 1.14 | 0.47 |
| HD90 | 00.0026 | 0.15 | 0.13 |

RELACIÓN DUREZA/TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN

| <i>Grados de Emcocel®</i> | <i>Resistencia a la Ruptura (kp)</i> | <i>Tiempo de Desintegración (min)</i> |
|---------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| 50M | 19.910 | 8.9600 |
| 90M | 16.406 | 0.6900 |
| HD90 | 12.000 | 0.0942 |

REFERENCIAS

- Asa A., Nystrom CH. 1996. Tablet strength, porosity, elasticity and solid state structure of tablets compressed at high loads. *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 132, pp. 95-106.
- Abdel-Hadi A. I., Zhupanska O. I., Cristescu N. D. 2002. Mechanical properties of microcrystalline cellulose Part I. Experimental results. *Mechanics of Materials*. pp. 373-390.
- Alderborn G., Nyström CH. 1996. *Pharmaceutical Powder Compaction Thehnology*. Marcel Deckker Inc; USA. pp.189-200
- Alvarez L. M. 1997. Caracterización Reológica y Funcional de Excipientes para Compresión Directa. *Tesis de Licenciatura*. FES-Cuautitlán UNAM. pp. 19-21
- Amador G. E. 1995. caracterización física y mecánica de lactosa para compresión directa. *Tesis de Licenciatura*. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM. pp. 24 y 118-120
- Analizador halógeno de humedad Mettler Toledo.1999.*Métodos para obtener el contenido de humedad*. pp. 4, 31, 34-55.
- Bultmann J. M. 2002. Multiple compaction of microcrystalline cellulose in a roller compactor. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. pp. 59-64.

- Cartensen J. T. 1980.** *Solid Pharmaceutics: Mechanical Properties and Rate Phenomena.* Academic Press. New York. pp. 1-33, 34-96, 173-211 y 218-237.
- Cartensen J. T. 1998.** *Pharmaceutical Preformulation.* Technomic, Publishing Co. INC. USA. pp. 129-151.
- Colom X., Carrillo F. 2002.** Crystallinity changes in lyocell and viscose-type fibres by caustic treatment. *European Polymer Journal.* pp. 2225-2230.
- Ek R., Wormald P. 1995.** Crystallinity Index of Microcrystalline Cellulose Particles Compressed into Tablets. *International Journal of Pharmaceutics.* pp. 257-264
- Eneizan, G. M. 1968.** Le Compression Directe des Comprimés à l'Aide de la Cellulose Microcristalline. *Produits et Problèmes Pharmaceutiques.* pp. 4-23
- Escobar, F. 1995.** Calificación de Equipo e Instalaciones para la óptima realización de la operación unitaria de compresión. *Tesis de Licenciatura.* FES-Zaragoza UNAM. pp.2, 5-6, 14.
- FMC.1984.** *Problem Solver and reference manual.*
- García G. E. 1998.** Caracterización del Quitosán como excipiente de compresión directa. *Tesis de Licenciatura.* Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM. pp. 10, 12-17 y 20.


- 📖 **Garzón S. Ma., Villafuerte L. 2002.** Compactability of mixtures of calcium carbonate and microcrystalline cellulose. *International Journal of Pharmaceutics*. pp. 33-41.
- 📖 **Handbook of Pharmaceutical Excipients. 2000.**
- 📖 **Harry G. B. 2000.** Difracción de Rayos X. *Pharmaceutical Technology*. pp. 74-82, 116-125, 142-150.
- 📖 **Helman J. 1990.** *Farmacotecnia Teórica y Práctica*. Tomo II. México. pp. 201
- 📖 **Jen-Sen Wu, Hsiu-O Ho, Mining-Thau Sheu. 2001.** A statistical design to evaluate the influence of manufacturing factors and material properties on the mechanical performances of microcrystalline cellulose. *Powder Technology*. pp. 219-228.
- 📖 **Kuentz M., Leuenberger H., Kolb M. 1999.** Fracture in disordered media and tensile strength of microcrystalline cellulose tablets at low relative densities. *International Journal of Pharmaceutics*. pp. 243-255.
- 📖 **Kumar V., Reus-Medina Ma., Dong Yang. 2002.** Preparation, characterization, and tableting properties of a new cellulose-based pharmaceutical aid. *International Journal of Pharmaceutics*. pp. 129-140.
- 📖 **Kumar V., Sanjeev H. Hothari. 1999.** Effect of compresional force on the crystallinity of directly compressible cellulose excipients. *International Journal of Pharmaceutics*. pp. 173-182.


- 📖 **Kurt A. O., Davies T. J.** A study of compaction of metal powders. *Ulusal Toz Metalurjisi Konferansi*. pp. 493-506
- 📖 **Levis S. R., Deasy P. B.** 2001. Production and evaluation of size reduced grades of microcrystalline cellulose. *International Journal of Pharmaceutics*. pp. 13-24.
- 📖 **Lieberman, H. A. & Lachman L.** 1990. Pharmaceutical Dosage forms: Tablets. *Marcel Dekker, INC.* Tomo I. New York. pp. 1-57, 75-121, 132-188, 195-243 y 260.
- 📖 **Lieberman, H. A. & Lachman L.** 1990. Pharmaceutical Dosage forms: Tablets. *Marcel Dekker, INC.* Tomo II. New York. pp. 107-186, 201-238 y 246-338.
- 📖 **Luukkonen P., Schaefer T., et al.** 1999. Rheological characterization of microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose wet masses using a mixer torque rheometer. *International Journal of Pharmaceutics*. pp. 181-192.
- 📖 **Luukkonen P., Schaefer T., et al.** 2001. Characterization of microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose wet masses using a powder rehometer. *European Journal of Pharmaceutical Science*. pp. 143-149.
- 📖 **Magaña. V. B.** 2001. Sistema Computacional Multimedia: Elaboración de Comprimidos Farmacéuticos. *Tesis de Licenciatura. FES-Cuautitlán UNAM*. pp. 39.


-
- 📖 **Martin, A. 1993.** Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Sciences. 4° ed. Lea&Febiger. London. *Physical Pharmacy*. pp. 431-432
- 📖 **Mendoza C. S. 2002.** Manual Básico para la Caracterización de Sólidos Farmacéuticos. *Tesis de Licenciatura*. FES-Cuautitlán UNAM. pp. 53-64.
- 📖 **Metin Çelik. 1996.** The past, present, and future of tableting thecnology. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. pp. 1-10.
- 📖 **Mura P., Bettinetti G. P. et al. 1998.** Differential scanning calorimetry in compatibility testing of picotamide with pharmaceutical excipients. *Thermochimica acta*. pp. 59-65.
- 📖 **Norma Oficial Mexicana. 2003.** NOM-073-SSA 2003 y NOM-053-SSA.
- 📖 **Newton J. M., Haririan I., Podczek F. 2000.** The influence of punch curvature on the mechanical properties of compacted powders. *Powder Thechnology*. pp. 79-83.
- 📖 **Nystrom C., Goran A. 1993.** Bonding Surface area and bonding mechanism-two important factors for the understanding of powder compactability. *Drug Developmrnt and Industrial Pharmacy*. pp. 2143-2196
- 📖 **Obae K., Iijiam H., Imada K. 1999.** Morphological effect of microcrystalline cellulose particles on tablet tensile strength. *International Journal of Pharmaceutics*. pp. 155-164.


- 📖 **Radebaugh G, Babu S. and Bondi J. 1989.** Characterization of the Viscoelastic Properties of Compacted Pharmaceutical Powders by a Novel Nondestructive Technique. *International Journal of Pharmaceutics*. pp. 95-105
- 📖 **Reyes, E. 1996.** Estudio de Calorimetría diferencial de Barrido del efecto del lubricante sobre el comportamiento térmico en una formulación de tabletas de Furosemida. *Tesis de Licenciatura*. FES-Zaragoza UNAM. pp. 6
- 📖 **Rojo G. J. 2002.** Validación Prospectiva del Proceso de Fabricación de Bolos de Liberación Prolongada de Sulfametazina Sódica. *Tesis de Licenciatura*. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM. pp. 34, 78-83.
- 📖 **Sánchez CH. M., Mendoza N. R. 2001.** Pharmatose DCL-15[®] y Cellactose[®] Nuevas Opciones en Compresión Directa de Tabletadas. *Tesis de Licenciatura*. FES-Cuautitlán. UNAM. pp.69-70
- 📖 **Sanjeev H. K., Vijay H., Gilbert S. B. 2002.** Comparative evaluations of powder and mechanical properties of low crystallinity cellulose, microcrystalline cellulose, and powdered cellulose. *International Journal of Pharmaceutics*. pp. 69-80.
- 📖 **Shangraw, Damarest R. F. Jr. D.A. 1993.** A Survey of current industrial practices in the formulation and manufacture of tablets and capsules. *Farmaceutical Thecnology*. pp. 23-35 y 85-106
- 📖 **Stability of Compounded Formulations.2000.** pp. 1-2


- Stephen E., Fraser S., et al. 2000. The mechanical properties of compacts of microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose. *International Journal of Pharmaceutics*. pp. 67-72.
- Tatsuya S., Hiroaki N. N. 1999. Effect of crystallinity of microcrystalline cellulose on the compactability and dissolution of tablets. *European Journal Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. pp. 225-230.
- The Merck Index. 2001. *Merck and Company INC*. EUA. pp. 46
- USP-24. 2000. pp. 2148
- Westermarck S., Juppo A. M., et al. 1999. Microcrystalline cellulose an this microstructure in pharmaceutical processing. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. pp. 199-206.
- Westermarck S. 2000. Mercury porosimetry of microcrystalline cellulose tablets: effect of scanning speed and moisture. *European Journal Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. pp. 319-325.
- Wong D. Y. T., Wright. P. 1991. The deformation of α -lactose monohydrate and anhydrous α -lactose Monocrystals. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. Vol. 72. pp. 233-241
- Zhupanska O. I., Abdel-Hadi A. I., Cristescu N. D. 2002. Mechanical properties of microcrystalline cellulose Part II. Constitutive model. *Mechanics of Materials*. pp. 391-399.

 www.psrc.usm.edu/spanish/dsc.htm

 www.ua.es/es/investigacion/sti/dx.htm

 www.penw.com/Products/emcocel50m.htm

 www.penw.com/Products/emcocel90m.htm

 www.penw.com/Products/emcocelhd90.htm