
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

ESTUDIO SOBRE EL MECANISMO DE COMPRESIÓN
DE EXCIPIENTES INORGÁNICOS PARA COMPRESIÓN
DIRECTA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

P R E S E N T A :

LILIA GUADALUPE MARTÍNEZ GARCÍA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Agradezco a mis padres, Lilia y Genaro, por su dedicación y apoyo continuo. Gracias a su ayuda, amor y fe en mí he llegado tan alto. El esfuerzo de cada día de lo dedico a ellos que me enseñaron a no darme por vencida y alcanzar mis metas

A mis hermanos Carlos y Marinita por su animo, cariño, el haberme aguantado en momentos de presión y las noches en vela.

A mis tíos por darme palabras de aliento y ayudarme cuando lo necesité. A mis primos por estar ahí cuando necesitaba platicar con alguien.

A Isra, por ser la mejor persona que conozco, un gran compañero. Su apoyo y palabras de aliento me ayudaron a seguir esforzándome y acabar satisfactoriamente la carrera. Te amo mucho y espero sigamos acompañándonos por mucho tiempo

A la M. en C. Ma. del Socorro Alpizar Ramos, por ser un modelo a seguir de capacidad, integridad y profesionalismo.

Al Dr. Efrén Hernández Baltazar, por su gran ayuda, por tratarme como un igual y creer en mí.

A la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, gracias a esta máxima casa de estudios por ofrecerme una educación de excelencia.

A todos las personas del laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química por la ayuda prestada.

A mis amigos Azalea, Paty, Ale, Adrianita y Mayra, Edgar, Cuauhtemoc, David, Alan, Job, Aarón, Ulises, Carlos, Armando; por ser unos buenas amigos y estar siempre conmigo aunque ya no los vea tanto como quisiera.

A mis amigos Dulce, Benjamín, David, Amed, Ulises y Omar; los quiero mucho y agradezco haberlos conocido, aprendí mucho con ustedes y a Octavio por ser un buen maestro y creer en mí.

A mis amigos Queto, Raúl, Rocío, Carlos, Jorge, Oscar, Liliana, Daniel, Edgar, Uribe y Cris. Por darme la oportunidad de conocerlos y tratarlos.

ÍNDICE

	Pág.
Objetivos	6
Introducción	7
Marco teórico	10
Tabletas	11
Ventajas y desventajas de las tabletas	14
La tableta sofisticada	14
Algunas importantes propiedades previstas de polvos para tabletas	15
Deformación	15
Efecto de las fuerzas masivas externas	20
Compresión	20
Consolidación	21
Tableteado	23
Ciclo de prensa simple (monopunzonica)	24
Sistema geométrico	26
Perfiles fuerza-tiempo	27
Comprensibilidad	29
Graficas de Heckel	31
Distribución de densidad en compactos	33

Efectos de fricción	33
Eliminación de la carga y eyección de la tableta	35
Eliminación o aplicación de la carga aplicada	35
Eyección	35
Potencial de consolidación	36
Fuerza de compactación contra fuerza de la tableta	37
Energía involucrada en la compactación	38
Trabajo de compactación	39
Fuerza de rompimiento	39
Monografías de excipientes	40
Carbonato de calcio (CaCO ₃)	40
Fosfato de calcio dibásico dihidratado (DITAB)	43
Fosfato de calcio tribásico (TRITAB)	47
Modelos de regresión	49
Desarrollo experimental	51
Excipientes	54
Equipos	54
Resultados	56
Reología	57

Resultados de las tabletas para las diferentes pruebas	58
Modelos matemáticos	61
Análisis de resultados	67
Conclusiones	75
Anexos	78
Anexo A	79
Anexo B	93
Anexo C	94
Bibliografía	95

INTRODUCCIÓN

Los comprimidos son las formas farmacéuticas más empleadas puesto que constituyen el 60% de los medicamentos.

En la compresión directa los excipientes usados son los aglutinantes, diluentes, lubricantes, desintegrantes y deslizantes. Es de gran importancia el contar con un excipiente de compresión directa que otorgue cohesividad a las partículas del polvo que se va a comprimir.

Es importante conocer la forma en que se comportan dichos excipientes de compresión directa al ser sometidos a diferentes presiones de compactación. Para analizar el comportamiento se utilizan diferentes modelos matemáticos donde la fuerza de compresión influye en las características del compacto.

En la actualidad se utilizan tres métodos para la fabricación de tabletas: Compresión directa, granulación húmeda y granulación vía seca. La utilización de cada uno de ellos va a estar condicionado principalmente al tipo de principio activo contenido en la tableta.

La compresión directa es el proceso donde las tabletas se obtienen al comprimir directamente, sin tratamiento previo, mezclas de polvos del fármaco y excipientes tales como diluyentes, desintegrantes y lubricantes.

Los materiales para compresión directa deben incluir características como son; compresibilidad, ya que la formulación debe ser capaz de producir tabletas de dureza adecuada sin necesidad de una presión excesiva; fluidez elevada, que garantice su libre deslizamiento de la tolva a la matriz de la tableteadora presentando un llenado uniforme; y debe tener buenas propiedades lubricantes para evitar que se pegue a la matriz o a los punzones ¹.

Para realizar el trabajo expuesto se realizaron pruebas reológicas de los excipientes de estudio, para después someterlos a compresión directa con una prensa hidráulica, a las

¹ Voigt, 1982

tabletas resultantes se les midió la dureza, altura, tiempo de desintegración y peso promedio. A los resultados de dichas mediciones se les trató con los cuatro modelos matemáticos para evaluar el comportamiento de estos bajo el proceso de compresión.

MARCO TEÓRICO

Marco teórico

Tabletas

Las tabletas por definición son formas farmacéuticas sólidas preparadas por el método de compresión; existen diferentes usos que se pueden dar a estas formas farmacéuticas, como son las tabletas masticables, las sublinguales, efervescentes o las más comunes las cuales son desintegradas y liberadas a través del tracto gastrointestinal.¹

El proceso de fabricación de las tabletas involucra la preparación de una mezcla de sustancias, las cuales presentan la características de tener buenas propiedades de compactación, esta mezcla de polvos es colocada en medio de dos punzones los cuales ejercerán una fuerza de compresión apropiada para dar como resultado la forma farmacéutica sólida con las características de dureza, friabilidad y tiempo de desintegración deseados.

Para todo proceso de compresión es necesario que las materias primas a ser utilizadas presenten ciertas características que las hagan susceptibles de su utilización en este tipo de proceso, las características deseables en una materia prima son:

- Tamaño de partícula: el cual debe mantener una distribución muy similar es decir, que el rango de tamaño de partícula encontrada en cada material debe ser mínimo, además de mantener un tamaño de partícula óptimo Uniformidad de tamaño de partícula: debe de haber uniformidad adecuada para obtener las características de compactación deseadas.
- Forma cristalina: es importante debido a la influencia sobre la biodisponibilidad del principio activo y sobre la compresibilidad de nuestra mezcla.
- Compatibilidad: no debe de existir ninguna interacción entre los excipientes ni el principio activo.²

¹ Leon Lachman, 1986

² Idem

Estas formas farmacéuticas pueden presentarse de diferentes formas y pesos. De acuerdo con el método de elaboración se dividen en dos clases, los obtenidos por compresión y los obtenidos por moldeo. También se pueden clasificar a los comprimidos dependiendo de los componentes que lleva o de la función que cumplen o el sitio de aplicación. Por ejemplo³:

- Comprimidos recubiertos por azúcar
- Comprimidos recubiertos con partículas
- Comprimidos con cubiertas entéricas
- Comprimidos por compresiones múltiples
- Comprimidos de liberación controlada
- Comprimidos efervescentes
- Supositorios por compresión
- Comprimidos sublinguales y bucales

Además del componente activo o terapéutico, los comprimidos contienen una cantidad de materiales inertes como aditivos o excipientes. Aunque el término inerte ha sido aplicado a estos materiales, es cada vez más evidente que hay una importante relación entre las propiedades de los excipientes y las formas farmacéuticas que los contienen. Los estudios de pre-formulación demuestran su influencia sobre la estabilidad, la biodisponibilidad y el proceso de preparación de las formas farmacéuticas.

Los diferentes grupos de excipientes empleados en la fabricación de tabletas son⁴:

- Diluentes: sirven para ajustar el peso de las tabletas y conseguir una masa adecuada para comprimir, preferentemente deben ser hidrófilos; los más utilizados son: almidón, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, glucosa, celulosa microcristalina (avicel), fosfato dibásico y tribásico de calcio, sulfato de calcio, caolín y cloruro de sodio
- Aglutinantes: Los agentes utilizados para impartir cualidades cohesivas a los materiales en polvo se denominan aglutinantes. Estas sustancias otorgan a las

³ Leon Lachman, 1986

⁴ M. en C. Ma. del Socorro, Alpizar Dr. Efrén Hernández; 2004

formulaciones de los comprimidos una cohesividad que asegura que estos permanezcan intactos después de la compresión, pero también mejoran las cualidades de libre flujo para las formulaciones de gránulos muy fuertes producen un comprimido duro, que no puede desintegrarse fácilmente y es capaz de causar un desgaste excesivo de los punzones y las matrices; los más utilizados son: gelatina en solución acuosa, almidones de maíz, goma acacia, pectina, polietilenglicoles 4000 o 6000.

- **Lubricantes:** Los lubricantes cumplen varias funciones en el proceso de elaboración de los comprimidos. Evitan la adhesión del material de los comprimidos a la superficie de las matrices y los punzones, reducen la fricción entre las partículas, facilitan la eyección de los comprimidos de la cavidad matriz y pueden mejorar la velocidad de flujo de la granulación del comprimido; los más utilizados son: estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, acetato y benzoato de sodio.
- **Deslizantes:** Un deslizante es una sustancia que mejora las características del flujo de una mezcla de polvos. Estos materiales siempre se agregan en el estado seco justo antes de la compresión (es decir, durante el paso de lubricación). Es especialmente importante optimizar el orden de la adición u el proceso de mezclado de estos materiales con el objeto de maximizar su efecto, es decir, que su influencia sobre el(los) lubricante(s) sea mínima; los más utilizados son: dióxido de silicio, almidón de maíz, talco y estearatos de magnesio, de calcio o de zinc.
- **Desintegrantes:** Un desintegrante es una sustancia o una mezcla de ellas, agregada a un comprimido para facilitar su ruptura o desintegración después de su administración. Los componentes activos deben liberarse de la matriz del comprimido, tan eficientemente como sea posible para permitir su rápida disolución. El nombre proviene de los bajos niveles (2-4%) a los que son completamente efectivos. El desintegrante por lo general se mezcla con los ingredientes activos y los diluyentes previamente a la granulación. Los más utilizados son: almidones de maíz y de papa, celulosas microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, alginato de sodio, croscarmelosa sódica.

Ventajas y desventajas de las tabletas.

Algunas de las razones de la popularidad de las tabletas incluyen:

- Facilidad de exactitud de dosis, los pacientes toman una o mas unidades discretas
- Buena estabilidad física/química, debido al bajo contenido de humedad.
- Costos de producción competitivos
- Apariencia elegante, fácilmente identificables
- Altos niveles de aceptabilidad del paciente

Entre las pocas desventajas de las tabletas como forma de dosis es la posibilidad de problemas en la biodisponibilidad, debido al hecho que la disolución puede proceder a la absorción del ingrediente activo. Esto requiere que las tabletas de liberación inmediata deben desintegrarse rápidamente después de la ingestión para facilitar la disolución del compuesto activo.

En adición, existe la posibilidad de causar irritación gastrointestinal por altas concentraciones del medicamento localmente. Además, desde el punto de vista del paciente, una pequeña proporción de personas tienen la dificultad de tragar tabletas, y la forma y el tamaño se convierten en consideraciones importantes.⁵

La tableta sofisticada.

Podemos darnos cuenta que las tabletas son consideradas como un complejo de sistemas de liberación de fármacos, y para trivializar su diseño, el desarrollo y manufactura puede provocar problemas significativos en alguna etapa del desarrollo o durante la vida del producto

Con esta filosofía en mente, es obvio que será importante considerar la importancia y propiedades relevantes de los materiales utilizados en la manufactura de una tableta. No hay duda que muchos problemas de tableteo aparecen al no poner la suficiente

⁵ Dr Keith Marshall

atención en las propiedades de las materias primas, y/o apreciar su comportamiento cuando están sujetos al ciclo de la tableteadora.

Algunas propiedades importantes de polvos para tabletas

Durante la manufactura de las tabletas, los polvos o granulados están sujetos a significativos periodos de estrés, y en algunos casos, a masivas cargas mecánicas aplicadas. Su comportamiento bajo estas circunstancias pueden ser el mayor factor para el éxito o fracaso en la operación de manufactura.

Deformación.

Todos los materiales sólidos cambian en forma/volumen cuando son sometidos a fuerzas mecánicas, quizá mejor expresado como la fuerza por unidad de área sobre la cual actúa, por ejemplo una presión. Estas últimas fuerzas son algunas veces consideradas como puntos en el sistema y son referidas como el estrés en esa región particular del material. Por lo menos tres tipos de estrés pueden ser distinguidos, como se muestra en la figura 1

El cambio relativo en la geometría es llamado deformación. En el contexto presente de intereses particulares son las deformaciones causadas por la aplicación de un estrés compresivo como se muestra en la figura 2 ⁶

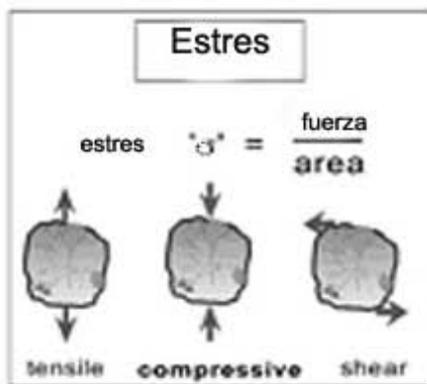


Figura 1. Tipos de estrés

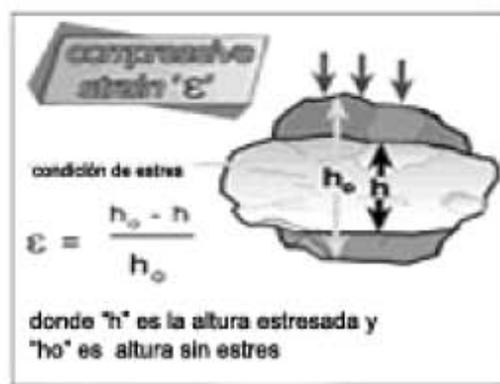


Figura 2. Deformación por compresión

⁶ Dr. Keith Marshal

Hay muchos modelos ideales de comportamiento que facilitan el entendimiento de lo que puede ocurrir en los materiales para tableteado cuando están bajo una presión. Cuando la fuerza es aplicada por primera vez al material en una matriz de la tableteadora, habrá algunas etapas de re-ordenamiento de las partículas, tendiendo a una mayor densidad del polvo. Esto está usualmente limitado por las bajas regiones de carga y son rápidamente precedidas por otros fenómenos.

Una resultante del aumento en la carga de compresión es la falla de la estructura y por consiguiente la ruptura de la partícula en dos o más piezas. Este comportamiento, conocido como fractura quebradiza, es encontrado en aquellos excipientes como fosfato de calcio, algunos azúcares y en algunos ingredientes activos.

Estos mecanismos predominan en materiales en los cuales la fuerza de corte es menor que la fuerza tensil o de rompimiento opuestamente cuando la fuerza de corte es grande, las partículas pueden fracturarse preferencialmente y los fragmentos más pequeños ayudan a llenar cualquier espacio de aire. Esto tiende a ocurrir con partículas duras y quebradizas lo cual es conocido como "fractura quebradiza". La predisposición de un material a deformarse de una manera en particular depende de la red cristalina, en particular si están presentes enlaces débiles. Otra posibilidad es que el material se comporte como un resorte, y la aplicación del estrés instantáneo cause una respuesta igual o deformación instantánea, con la recuperación total inmediata de la forma original al remover la carga, como se muestra en la figura 3⁷



Figura 3 Deformación elástica y deformación plástica

⁷ Dr. Keith Marshall

Cuando fuerzas mecánicas externas son aplicadas a una masa de polvo, hay normalmente una reducción del volumen como resultado de uno o más de los siguientes efectos.

El comienzo de la carga es usualmente acompañado por un reacomodo de las partículas de polvo, y en muchos casos, este es el principal mecanismo de la reducción inicial de volumen, como se muestra en la figura (4).

Como la carga incrementa, no obstante, el reacomodo se hace más difícil, y la compresión involucra algunos tipos de deformación de la partícula. Si se elimina la carga, la deformación es espontáneamente reversible. Por ejemplo, si se comporta como una goma entonces se dice que la deformación es elástica.

Todos los sólidos sufren alguna deformación elástica cuando son sometidos a fuerzas externas. Con muchos materiales farmacéuticos, como el ácido acetil salicílico y celulosa microcristalina, la deformación elástica se convierte en el mecanismo dominante de compresión dentro del rango de fuerzas máximas, normalmente encontrados en la práctica.⁸

Al otro extremo, la deformación causada por el estrés aplicado puede continuar incrementando con el tiempo hasta que la carga sea removida (figura 4).

En este punto, no hay la tendencia de recobrar la geometría original. Por lo tanto, la cantidad del grado de deformación es dependiente del tiempo y no es espontáneamente reversible. Esta respuesta viscosa a la carga es llamada deformación plástica.

⁸ Dr. Keith Marshall

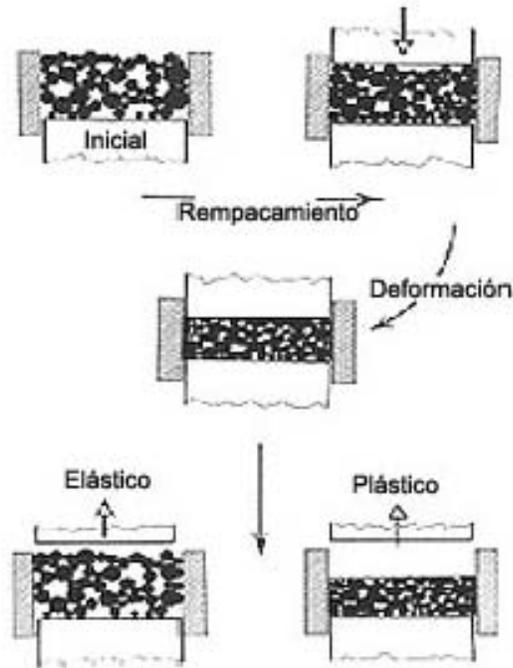


Fig. 4. Proceso de deformación

Sin tener en cuenta del comportamiento de grandes partículas del material, las partículas pequeñas pueden deformarse plásticamente, un proceso conocido como "microconcentrados", y la proporción de polvos finos en una muestra pueden por tanto ser significantes.⁹

En la práctica, muchos sólidos demuestran propiedades que caen entre estos dos extremos y son descritos por modelos que los combinan, resultando en un comportamiento visco-elástico. La más simple combinación de estos modelos que se pueden equiparar a una partícula real de polvo está ilustrada en la figura (5). Nótese que en este caso hay algunos grados de dependencia de tiempo al proceso de deformación, y los materiales sólidos no se les da tiempo para deformarse, entonces el sólido reacciona en otra forma. Esto puede ser un problema mayor, cuando los procesos son escalados a prensas mas rápidas con menos tiempo para hacer cada tableta individualmente. Nótese además que existe una recuperación dependiente del tiempo después de que la presión es

⁹ Leon Lachmann, 1986

removida. Si no se ha formado una tableta suficientemente fuerte al punto máximo de la carga, entonces la recuperación puede resultar en una falla de la estructura de la tableta, o al menos en regiones localizadas. Provocando tabletas defectuosas.

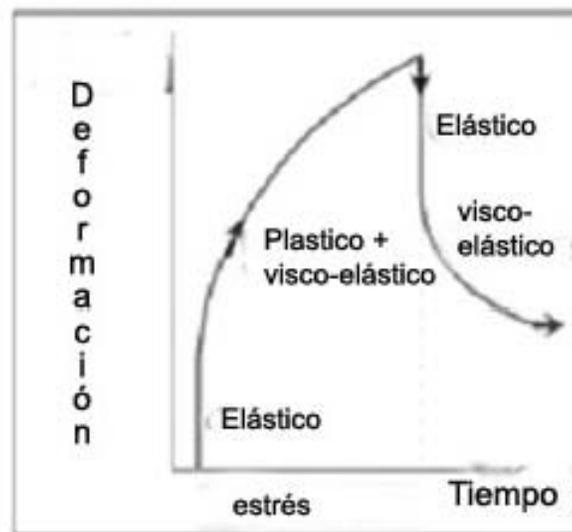


Figura 5. Grafica de deformación contra tiempo

Las explicaciones anteriores describen todos los posibles mecanismos que pueden contribuir en la reducción del volumen de una cama de polvo. Las características fisicoquímicas del material a estudiar determinan la contribución que cada efecto hace como la carga de compresión aumenta.

Todos los efectos de deformación pueden ser acompañados por el rompimiento y formación de nuevos enlaces entre las partículas, lo cual da la consolidación uniendo las nuevas superficies.

El empaquetamiento del polvo y el llenado de cápsulas de gelatina dura regularmente involucran reducciones del volumen conseguido por re-empacamiento y posiblemente un decremento en la deformación. En el proceso de tableteado el re-empacamiento, deformación elástica, deformación plástica y fractura toman lugar.

Efecto de fuerzas masivas externas.

El proceso de tableteado puede definirse como la compactación de una mezcla de polvos o gránulos en una matriz, entre dos punzones por la aplicación de una fuerza mecánica significativa.

El proceso de compactación por si mismo puede ser planteado simplemente como la compresión y consolidación de un sistema de dos fases (particularmente solido/aire) debido a las fuerzas aplicadas. La compresión es considerada como un incremento en la densidad del polvo como resultado del desplazamiento del la fase del aire por la fase sólida. La consolidación es un incremento en la fuerza mecánica de la masa como un resultado de las interacciones partícula-partícula.

Compresión

En la aplicación de fuerzas externas, el volumen del polvo puede decrecer por la serie de mecanismos referidos anteriormente. la importancia de estos mecanismos de deformación en el proceso de tableteado es que si ocurre fractura del material durante los procesos de la eliminación de la carga y eyección, entonces la estructura de la tableta puede fallar. Similarmente, como el comportamiento elástico es espontáneamente reversible, la tableta puede ser lo suficientemente fuerte para alojar esta recuperación elástica sin que haya falla.

Debido a que muchas formulaciones de tabletas son mezclas de muchos compuestos orgánicos, en la secuencia de eventos, como el incremento de las fuerzas aplicadas, es probable que haya un limitado re-empacamiento de partículas, dando camino a algunas deformaciones elásticas.

No obstante, en muchos sistemas farmacéuticos, la fuerza aplicada puede exceder el límite elástico del material. Una compresión subsecuente puede entonces ser debida a la

deformación visco-elastica o deformación plástica, y /o fractura, dependiendo en si el material es dúctil (fácilmente deformable) o quebradizo.

Consolidación.

En el proceso de tableteado, la consolidación se debe principalmente al acercamiento de las superficies de una partícula a otras, facilitando la formación de enlaces intermoleculares por fuerzas de van der Waals, por ejemplo.¹⁰

Átomos o iones localizados en la superficie de cualquier partícula son expuestos a diferentes distribuciones de fuerzas intramoleculares e intermoleculares que aquellas que tienen las partículas. Como lo indica la figura (6) pueden ser imaginadas como fuerzas moleculares atractivamente insatisfechas extendiéndose hacia algunas pequeñas distancias fuera de la superficie sólida. Esta condición nos lleva a lo que se le denomina la "energía libre superficial" del sólido, el cual juega un rol importante en las interacciones entre partículas y entre una partícula y su ambiente. Muchos fenómenos importantes como adsorción, cohesión y adhesión, tiempo de disolución y cristalización son manifestaciones de estas propiedades fundamentales de todos los sólidos.

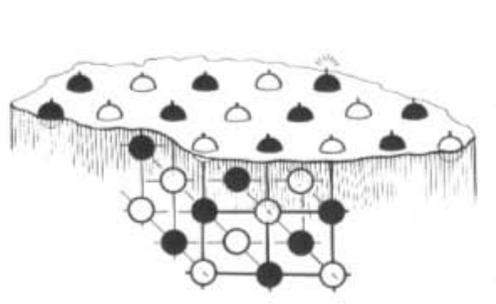


Figura 6. Consolidación

¹⁰ Dr. Keith Marshall

Debido a estas fuerzas de unión insatisfechas en la superficie de las partículas, aquellas que aprovechan otras lo suficientemente cercanas son inherentemente atraídas y tienden a “pegarse” a otra. Esta atracción entre estas partículas es llamada cohesión. En adición, cuando se acercan a otros tipos de partículas o superficies sólidas, son atraídas a ellas llevando a lo que se conoce como adhesión. Estas atracciones nos lleva a una propiedad intrínseca de todo el polvo sólido: ellas resisten movimientos diferenciales de sus partículas constituyentes cuando se someten a fuerzas externas. Estos fenómenos tienen una influencia importante en muchas operaciones como es la fluidez de los enlaces, movimiento relativo en mezcladoras y compresión para producir gránulos o tabletas.

La resistencia total al movimiento relativo de las partículas puede ser marcadamente afectada por otros dos factores. Primero, muchos polvos de interés farmacéutico desarrollan fácilmente fuerzas electrostáticas, especialmente cuando son sometidas a fricción interna, aunque el contacto de la partícula y la separación sean el único prerrequisito.

La carga creada depende del material particular envuelto y el tipo de movimiento producido. Usualmente las fuerzas electrostáticas son relativamente pequeñas, pero pueden ser significantes por que actúan sobre una gran sustancia que las fuerzas moleculares. El segundo factor, conocido es la presencia de una capa adsorbente de humedad en las partículas, reduce la oportunidad de algún efecto electrostático que provenga una ruta conductora para la disipación de cargas. Cuando las partículas se acercan lo suficiente, estas películas de humedad pueden formar puentes líquidos, los cuales mantienen a las partículas juntas por efectos de tensión superficial y por presión capilar negativa.¹¹

Alternativamente, como toda la carga aplicada puede transmitirse vía puntos de contacto partícula-partícula; presiones considerables pueden desarrollarse en estos puntos. Esto puede causar calor por fricción con la posibilidad de fusiones localizadas, especialmente si se presenta un bajo punto de fusión del sólido. El resultante alivio de estrés local al punto de contacto puede conducir a re-solidificación, formando un puente entre las partículas.

¹¹ Leon Lachmann, 1986

El proceso de consolidación puede verse influenciado por:

- La naturaleza química de la superficie
- La extensión de la superficie disponible
- La presencia de contaminantes en la superficie
- Las distancias intersuperficiales.

Es fácil ver como los tres últimos factores pueden afectar al proceso de compactación, puesto que si grandes y limpias superficies pueden estar en contacto íntimo, entonces el enlace puede ocurrir.

La fractura (y deformación plástica) puede generar superficies limpias. Por supuesto, como los procedimientos de compactación, algunos enlaces que son formados pueden romperse para facilitar la compresión. Sin embargo, el promedio de los efectos son usualmente un incremento en el número de áreas enlazadas.

Además es importante apreciar que teniendo compactado el material, la carga debe ser removida y la tableta tiene que ser eyectada de la matriz. Esto puede introducir nuevo estrés en ella. Por tanto, al punto máximo de la carga aplicada, una estructura la cual es lo suficientemente fuerte para acomodar el nuevo estrés, debe ser desarrollada. En otras palabras, la fuerza mecánica de la tableta será un reflejo del número de enlaces restantes después de que deje la prensa.

Tableteado.

Toda tableteadora emplea el mismo principio básico. Compactan el granulado o mezcla de polvos de ingredientes en una matriz entre dos punzones; la matriz y los punzones asociados son llamados puestos montados en la maquina. El arreglo más simple esta ilustrado en la figura (7) ¹²

¹² Dr. Keith Marshall

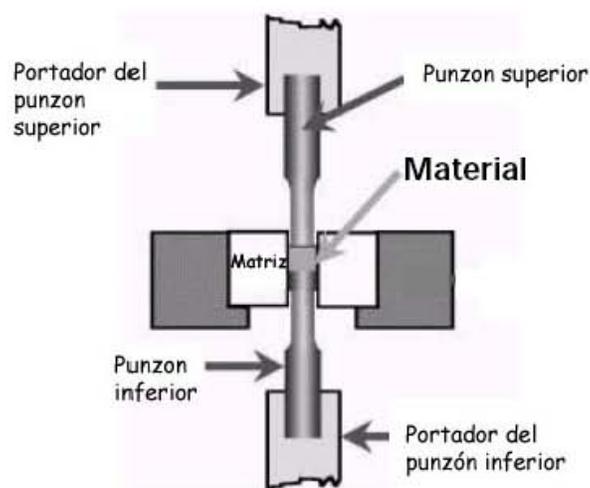


Figura 7. Prensa monopunzónica

El tableteado involucra los dos procesos: Compresión (reducción de volumen) y Compactación (incremento de fuerza mecánica y formación de un compacto), no se debe intentar identificar el mecanismo dominante en un caso particular sino que deben tomarse ambos en consideración. Además, a causa de que un fenómeno tiempo-dependiente puede estar involucrado, la sensibilidad de la prensa debe ser estudiada.

Ciclo de prensa simple (munopunzonica)

Es conveniente estudiar el proceso básico a este ciclo de tableteado más simple, por ejemplo el de una sola estación (excéntrico), el ciclo de los movimientos del punzón puede ser ilustrado en la figura (8), y estos generan los perfiles de fuerza típicos mostrados en la figura (9) ¹³

¹³ Dr. Keith Marshall

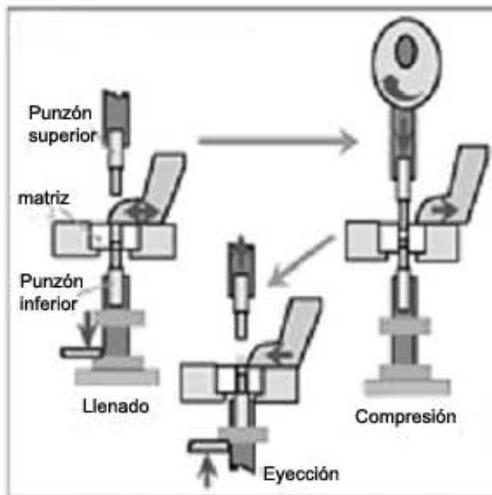


Figura 8. Ciclo de tableteadora monopunzones

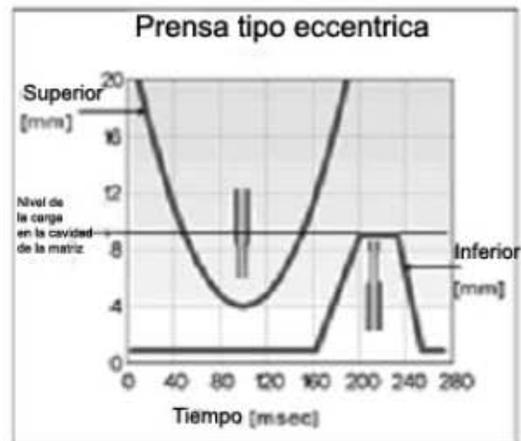


Figura 9. Ciclo del movimiento de los punzones

Es importante apreciar qué fuerzas están actuando durante el tableteado por que los cambios en las fuerzas aplicadas pueden interferir el efecto en otras variables. Sin embargo, el desarrollo de la formulación puede realizarse bajo condiciones donde la máxima carga aplicada a la masa de la tableta es aproximadamente conocida. En un evento de tableteado simple, la fuerza mecánica es aplicada por el punzón superior, FU, el cual va a través del ciclo y produce las fuerzas de reacción mostradas en la figura 10¹⁴:

- Aquellas transmitidas axialmente hacia el punzón inferior, FL
- Aquellas transmitidas axialmente hacia la matriz-pared, FD
- Aquellas transmitidas radialmente hacia la matriz-pared, FR

y además debe haber un balance axial de fuerzas, entonces:

$$F_U = F_L + F_D$$

¹⁴ Dr. Keith Marshall

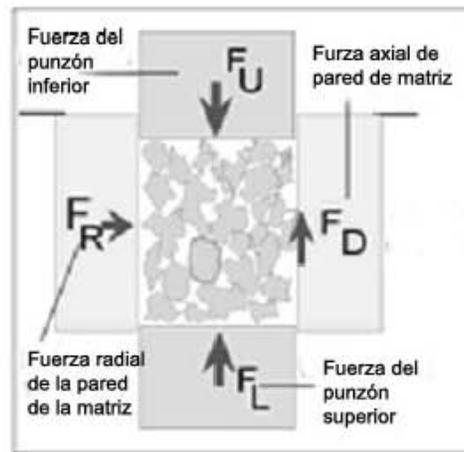


Figura 10. Fuerzas que actúan en un sistema simple

Sistema geométrico

Si el sistema simple incorpora herramientas cilíndricas con superficie planas, podemos distinguir las siguientes propiedades de la cama del material en la matriz.

- Volumen verdadero de sus componentes sólidos, v_a
- El volumen del polvo ocupado por el material, v_d , igual al volumen de la cavidad de la matriz $0.25\pi D^2 H$ (para geometría cilíndrica)
- Espacios de aire en el material, v_v , donde

$$v_v = v_d - v_a$$

La extensión de los espacios de aire residuales juegan un mayor rol en la disolución considerando la presencia de puentes líquido dentro de la estructura de la tableta para desintegrarla. Sería conveniente considerar estos espacios vacíos en términos de cantidades adimensionales llamada porosidad, E , definida como⁽²⁾:

$$E(In\%) = \left(\frac{1 - v_a}{v_b} \right) 100$$

Perfiles fuerza-tiempo

Es importante apreciar que para un conjunto dado de condiciones de prensado, la fuerza generada, como un resultado de los movimientos del punzón, es una función del volumen verdadero en la cavidad de la matriz y no del peso. Esto lleva a que pruebas comparativas pueden ser realizadas con pesos de compresión ajustados del valor de la densidad verdadera, para dar una constante de volumen verdadero del sólido en la matriz durante cada experimento.

Algunos procesos de deformación (deformación plástica, por ejemplo) son dependientes del tiempo y ocurren a varias velocidades durante la secuencia de compresión, es por eso que la masa de la tableta nunca está en un estado de equilibrio de estrés/tensión durante el tableado. Esto significa que la tasa a la cual la carga es aplicada y removida puede ser un valor crítico en materiales para los cuales la dependencia del tiempo es significativa

El proceso de tableado, compactación y extrusión están envueltos en la aplicación de fuerzas compresivas masivas, las cuales provocan considerablemente la deformación en las partículas sólidas. En muchos sólidos farmacéuticos y quizás muchas de las mezclas para tablear, estas fuerzas son lo suficientemente grandes para exceder el límite elástico del sólido (o al menos para uno de los componentes de la mezcla). La deformación plástica y/o fractura resultan en la generación de nuevas superficies libres las cuales son presionadas con otras a través de un moldeado en frío.

Sin tener en cuenta del mecanismo de unión, estas estructuras pueden ser lo suficientemente duras a resistirse a un nuevo estrés inducido durante la liberación de la carga aplicada y aquellas generadas por la eyección de la matriz en el caso del tableado).

Durante la operación normal de tableado, la consolidación es acentuada en estas regiones adyacentes a la pared de la matriz debido al intenso corte al cual el material está sujeto, como está comprimido axialmente y es empujado a lo largo de la pared. Esta consolidación resulta en una "capa" del material que es más densa sobre la superficie

lateral de la tableta que del resto de la masa. Esta capa es en algunos casos visible a simple vista, sin embargo esta delgada capa de material puede contribuir a la resistencia de abrasión, puede retardar el escape de aire durante la compactación y el ingreso de líquido durante la disolución, ambas características indeseables. Por estas razones, se prefieren tabletas de bajo peso y radio.¹⁵

Uno de los argumentos más simples que pueden ser obtenidos de la instrumentación más básica en una tableteadora, es la fuerza de compactación contra el perfil de tiempo, como se ve en la figura 11¹⁶. El área bajo la curva es indicativa de la resistencia que el material ofrece en el proceso de compactación. Un término común en la literatura farmacéutica refiere a un extenso tiempo bajo la carga.

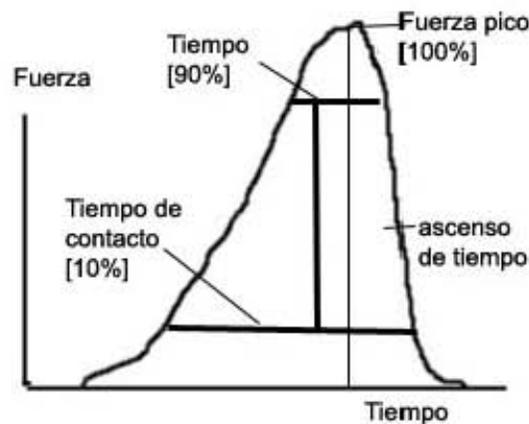


Figura 11. Perfil de compactación contra tiempo

Más específicamente, si el evento de compactación es llevado lentamente, entonces la proporción entre el área del pico de fuerza, sobre el área del pico de fuerza nos da una indicación aproximada de la extensión de la recuperación elástica. Las dos áreas deberían ser iguales si el material es perfectamente elástico y el radio será más grande si mas frágil o deformación plástica domina la conducta del material.¹⁷

¹⁵ Leon Lachmann, 1986

¹⁶ Dr. Keith Marshall

¹⁷ Dr. Keith Marshall

Compresibilidad.

El final para el proceso de compresión ocurre cuando los espacios de aire son completamente eliminados. Y frecuentemente hay una relación inversa entre la porosidad residual y la fuerza del compacto. Esta porosidad cambiante de la masa de la tableta durante el ciclo de tableteo es un conveniente y tiene un significado valioso para seguir el grado de compresión alcanzado como resultado de la fuerza aplicada. Muchos investigadores han intentado analizar la porosidad contra las graficas de fuerza, y muchas ecuaciones han sido propuestas para la región de fuerza en el cual muchas de las tabletas son producidas. Todas estas ecuaciones incluyen un término de porosidad inicial de la masa. Justo antes de que la carga sea aplicada. Esto significa que para una fuerza aplicada, la porosidad final depende de la porosidad inicial.

Una pequeña porosidad residual es deseable, sin embargo, hay un interés particular en la relación entre la fuerza aplicada F_A y la porosidad remanente E . Originalmente, se sugirió que el decremento de la porosidad resultaba de dos procesos: (1) el llenado de grandes espacios por deslizamiento y (2) el llenado de pequeños espacios por deformación o fragmentación a altas cargas.

Este proceso puede ser expresado matemáticamente¹⁸:

$$\frac{E_0 - E}{E_0(1 - E)} = K_1 e^{\frac{-K_2}{P}} + K_3 e^{\frac{-K_3}{P}} \quad (1)$$

Donde E_0 es la porosidad inicial, E es la porosidad a la presión P y K_1 , K_2 , K_3 y K_4 son constantes. Los dos términos en el lado derecho de la ecuación se refieren al paso (1) y (3) respectivamente. La ecuación anterior establece que el grado de compresión alcanzada por una carga dada depende de la porosidad inicial E_0 .

Una secuencia de eventos más compleja durante la compresión involucra cuatro fases, como se ilustra en la figura (12). La fase uno representa el re-empacamiento inicial de las

¹⁸ Leon Lachmann, 1986

partículas seguido por una deformación elástica (fase II) hasta encontrar el límite elástico. La deformación plástica y/o fractura entonces domina (fase iii) hasta que todos los vacíos son eliminados. En este punto, el comienzo de la fase iv, la compresión del sólido cristalizado ocurre.

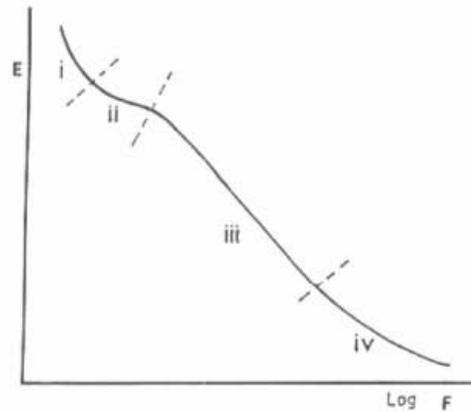


Fig. 12. Comportamiento de la porosidad en relación a la fuerza aplicada

Intentos que han sido hechos al derivar las ecuaciones para los primeras tres fases son de valor limitado, por que en la practica, las fases no son totalmente secuenciales. Debido a la variación de fuerza transmitida, esto puede ocurrir simultáneamente en diferentes regiones de la misma tableta.

Sin embargo, no existe una ecuación universal que describa el comportamiento de un amplio rango de materiales sobre el perfil de fuerza entero.

En muchos procesos de tableteado, sin embargo, una vez apreciada la fuerza es aplicada, la relación entre la presión aplicada (P) y algún parámetro de volumen como la porosidad E se vuelve lineal sobre el rango de presión comúnmente usado en el tableteado (región iii). Por ejemplo, una ecuación primeramente sugerida por Shapiro ha sido mostrada para ajustar los resultados obtenidos para muchos materiales farmacéuticos.

$$\ln \frac{1}{E} = \ln \frac{1}{E_0} + KP$$

donde E_0 es la porosidad cuando la presión es cero, y K es una constante. Otra ecuación para la cual hay una considerable evidencia, es atribuida a Walker:

$$V = a_1 - K_1 \ln P$$

Donde V es el volumen de la tableta, P la presión, a y K son constantes.¹⁹

Graficas de Heckel.

Entre estas muchas ecuaciones que relacionan la porosidad a una carga aplicada, hay una comúnmente, atribuida a Heckel el cual ha sido extensamente utilizada en estudios de tableteado, produciendo resultados similares como los mostrados en la figura 13²⁰. Está basada en una ecuación que envuelve la suposición que el comportamiento del material en una forma análoga a una reacción de primer orden, donde los poros son los reactantes, por ejemplo:

$$\ln E - 1 = K_y + K_0$$

Donde K_0 esta relacionado con la etapa de re-empacamiento inicial, o función de E_0 , y K_y es una constante material-dependiente inversamente proporcional a su fuerza producida P_y , dado por:

$$P_y \propto \frac{1}{K_y}$$

Donde P_y es el punto al cual la deformación plástica o visco-elástica se vuelve dominante.

¹⁹ Leon Lachmann, 1986

²⁰ Dr. Keith Marshall

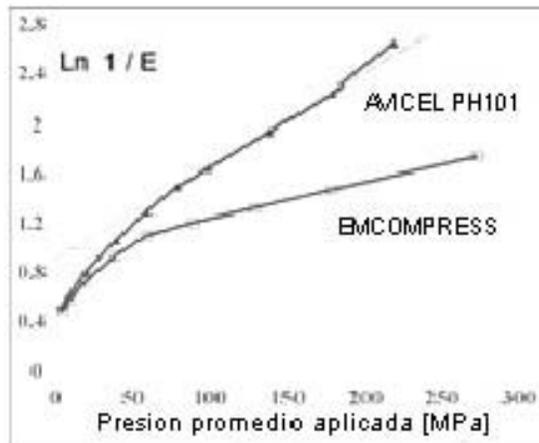


Figura 13. Ejemplos de las graficas de Heckel

Nótese que una pendiente alta es indicativa de una baja presión producida y por lo tanto un comportamiento plástico es esperado a bajas cargas aplicadas, y vice-versa. Esto nos lleva a que los materiales que tienen naturaleza quebradiza tienden a dar bajos valores para las pendientes de las graficas de Heckel.

La región final de la curva bajo de la escala de presión en una grafica de Heckel ha recibido atención adicional y ha sido relacionado a la etapa inicial de empacamiento. Esto puede ser notado que la ecuación de Heckel predice que así como la porosidad tiende a cero a altas presiones, los valores de "y" de la grafica tenderán a infinito y por tanto la región linear debe ser una limitante.

Los datos de porosidad pueden ser obtenidos de una medida de la matriz usando instrumentación el cual siga los movimientos del punzón a través del ciclo de compactación. Alternativamente, medidas de la geometría de la tableta fuera de la matriz pueden ser hechas cuando la tableta ha sido eyectada. Es importante apreciar que los datos obtenidos de estas dos técnicas pueden ser significativamente diferentes, puesto que el ultimo puede incluir cualquier expansión de la tableta como resultado de la recuperación elástica al quitar la carga. Por esta razón, el método para obtener los datos de porosidad deberán ser claramente planteados.

Distribución de densidad en compactos

Una propiedad intrínseca asociada con materiales compactados en una matriz es el desarrollo de un patrón típico de densidad. El cual es mostrado en la figura 14 ²¹, por una compactación doble terminada (como en una tableteadora rotatoria), es un resultado posible de este fenómeno y puede ser la causa del típica de un centro duro encontrado en algunas tabletas (visto durante las pruebas de desintegración). Esto es mas probable a ser presentado en grandes fuerzas aplicadas y cuando la proporción del espesor del diámetro es grande.

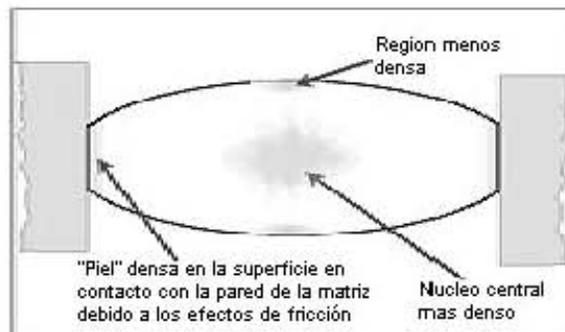


Figura 14. Distribución de la densidad en una tableta.

Efectos de fricción

Una de las más comunes manifestaciones de la fuerza a las fuerzas a las superficies es el fenómeno de fricción. Este efecto se opone al movimiento relativo entre dos superficies sólidas en contacto, entonces que en la ausencia de una fuerza sostenida el movimiento disminuye. En un de tableteado, la ecuación más simple que describe la fricción entre los materiales de las tabletas y la pared de la matriz es:

$$FD = \mu wFR$$

²¹ Dr. Keith Marshall

Donde μ_w es el coeficiente promedio de la *fricción* matriz -pared, un factor adicional importante será considerado.

Los efectos de fricción juegan, sin lugar a duda, un mayor papel en el proceso de la secuencia de compresión del tableteado, y podemos destacar dos componentes mayores.

- I. Fricción Interpartículas, surgen en contactos partícula/partícula, los cuales pueden ser expresados en termino de un coeficiente de fricción interparticulada y la cual será mas significativa a bajas cargas aplicadas. Los materiales que reducen este efecto son referidos como deslizantes; la sílica coloidal es un ejemplo muy conocido.
- II. Fricción Matriz-pared, resultante cuando el material esta siendo presionado hacia la pared de la matriz y descendiendo, y es expresada como μ_w , el coeficiente de la fricción matriz-pared. Este efecto se vuelve dominante a fuerzas aplicadas altas, una vez que los re-arreglos particulados han cesado, y es particularmente un factor importante en tableteado. De hecho muchas tabletas contienen una pequeña cantidad de un aditivo diseñado para reducir la fricción matriz-pared y el cual es llamado lubricante; estearato de magnesio es el más popular.

Una medida de esta fricción matriz-pared puede ser obtenida reuniendo los datos de FL y FU para una prensa monopunzonica (prensa simple) a diferentes razones de $\frac{H}{D}$ y entonces aplicando una ecuación de la forma:

$$\ln \frac{FL}{FU} = \frac{Kh}{D}$$

, donde la constante k incluye un término para el promedio de μ_w .

Resultados experimentales demuestran que en sistemas no lubricados la relación exacta es generalmente variable, pero es una tendencia definitiva para la lubricación de matriz-pared que resulta en razones de $\frac{FL}{FU}$

Algunos materiales tienden a adherirse a las caras del punzón, y por esto un tercer grupo de aditivos es conocido por minimizar este fenómeno y son llamados anti-adhesivos. El talco es un ejemplo común.

Eliminación de la carga y eyección de la tableta

Tableteado es una operación dinámica cíclica en la que una carga es aplicada y debe ser después eliminada para facilitar la eyección de la tableta de la matriz. La fuerza de la tableta entonces producida, es por lo tanto, una función de esos enlaces hechos durante la carga los cuales permanecieron después de eliminar ésta y la eyección parte de este ciclo. Por esta razón, es importante estudiar el evento de compactación en su totalidad y evaluar la región mas allá del punto de la máxima carga.

Eliminación o aplicación de la carga

Como la parte superior del punzón se mueve mas allá de la superficie de la tableta siguiendo el punto máximo de penetración en la matriz, la tableta puede extenderse debido a la recuperación elástica o la recuperación visco-elástica. Aquel es un proceso muy rápido mientras éste puede continuar después de que la tableta es eyectada de la matriz.

Eyección

El proceso de eyección de las tabletas (de la matriz) introduce una nueva serie de estrés en ella y la estructura de la tableta puede ser capaz de resistirlas. La práctica de incluir un lubricante en las formulaciones de la tabletas para reducir la fricción en la pared juega un papel importante en minimizar el potencial por fallo de la estructura de la tableta durante la eyección.

Una fuerza típica de eyección indicada por una eyección instrumentada es mostrada en la figura 15²². Muchos investigadores han reportado la relación entre la fuerza aplicada para producir la tableta y la necesaria para su eyección de la matriz. Entre los mas usados parece haber aquellos relacionando la fuerza de eyección por unidad de área del contacto de la pared de la tableta a la presión máxima aplicada en la compactación. Muchos materiales dan graficas lineares y en cada caso de la pendiente en estos indica una sensibilidad indeseable a los niveles de la fuerza de compactación. Algunos investigadores han usado el área bajo la fuerza de eyección contra el movimiento mas bajo del punzón de la grafica para obtener el trabajo de eyección.

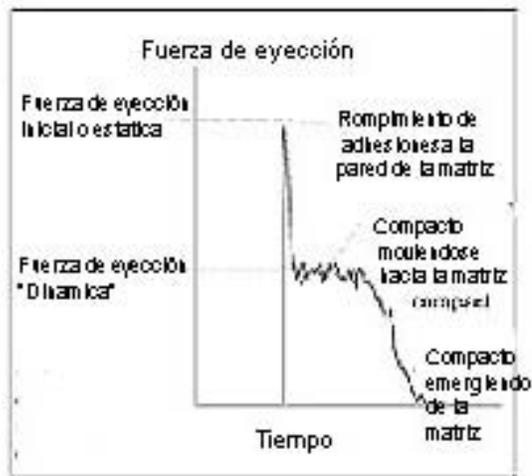


Figura 15. Trazo típico de la fuerza de eyección.

Potencial de consolidación

Una de las mayores propiedades esenciales de una tableta es que posea una fuerza mecánica adecuada. Además, el segundo mayor componente del proceso de compactación (en adición a la compresión) es el incremento en la fuerza mecánica de la masa de la tableta así como el incremento en la carga. Este fenómeno llamado

²² Dr. Keith Marshall

consolidación y el efecto de cada variable concebible en la fuerza de la tableta ha sido ampliamente estudiado.

Fuerza de compactación contra fuerza de la tableta

Una de las pruebas más comunes es hacer tabletas a diferentes fuerzas de compactación y determinar su fuerza como ejemplificación por la fuerza necesaria para romperlas. Unos exámenes típicos de fuerza de compactación contra datos de dureza de la tableta son mostrados en la figura 16²³. Excesivas fuerzas de compactación usualmente resultan en un poco incremento de la fuerza de la tableta y pueden conducir a una pérdida de fuerza. De nuevo, se debe notar que a cada paso de la pendiente en la cual las graficas son indicativas de una pronunciada sensibilidad en los niveles de la fuerza de compactación los cuales pueden ser la fuente de los problemas en el ambiente de producción.

La valiosa información, que este tipo de datos, puede proporcionar durante el desarrollo de la formulación, colocan a la fuerza de compactación contra los perfiles de fuerza de tensión altos en lista de pruebas esenciales. Sin embargo, los datos (pendientes) generados de los perfiles dan pequeñas indicaciones de mecanismos fundamentales que faciliten el mejoramiento de la formulación, si la fuerza aceptable no es alcanzada.

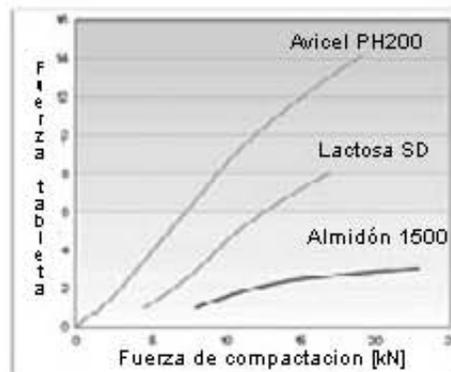


Figura 16. Fuerza de compactación
contra dureza de la tableta

²³ Dr. Keith Marshall

Energía involucrada en la compactación

Intuitivamente uno puede anticipar que la energía necesaria para formar la tableta debe ser el parámetro más importante para estudiar el proceso que usando la fuerza de compactación. Esto tiene ya ser notado que algunos de los enlaces formados entre partículas pueden ser rotos para facilitar la compresión. En materiales que se enlazan fácilmente y/o forman enlaces fuertes, una mayor resistencia a esta compresión puede ser anticipada, que para aquellos donde el enlace es pobre. La facilidad con la cual la maquina puede comprimir el material puede ser indicativo de la fuerza de potencial de la tableta.

La cantidad de energía consumida en la secuencia de compactación es de gran interés por que afecta los requerimientos de la maquina, y esa proporción almacenada en la tableta mantiene una capacidad destructiva. El trabajo esta involucrado en los siguientes procesos los cuales forman parte del ciclo de compactación,

1. Para facilitar el re-arreglo de las partículas y vencer la fricción interparticulada
2. Para vencer la fricción partícula matriz-pared
3. para la deformación elástica
4. para romper enlaces
5. para la eyección de las tabletas
6. para mover varias partes de la prensa

El primer elemento usualmente solo involucra una cantidad relativamente pequeña de trabajo en las primeras etapas de la compactación. Superando la fricción en la pared de la matriz puede además ser un mínimo requerimiento de energía si el sistema esta adecuadamente lubricado. Los elementos 3, 4 y 5 explican que para mucha de la energía enviada a la masa compactada como fuerzas apreciables son requeridas, y muchos estudios han sido llevados a intentar y estimar la contribución de cada uno.

El trabajo requerido para el elemento 6 puede ser separado en cuestión de tiempo de los otros componentes, para eso se requiere que el mover las partes de la prensa sea eliminado de este sistema de detección.

Trabajo de compactación

Las graficas de fuerzas aplicadas contra el desplazamiento de l punzón dan un aumento a las curvas típicas vistas en la figura 17. El área bajo la curva (fuerza tiempo distancia) representa el total trabajo involucrado en el ciclo de compactación. Si la hipótesis dada anteriormente es aceptada, entonces una proporción de este trabajo debería ir en el rompimiento de los enlaces y puede prever un significado de la fuerza predicha de los resultados del trabajo.²⁴

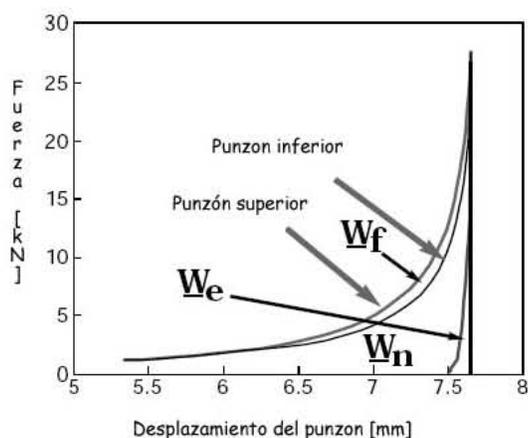


Figura 17. Curvas de fuerza-desplazamiento

Fuerza de rompimiento

El cálculo más popular de la fuerza de tableta es la fuerza de rompimiento, S_c , la cual puede definirse como "esa fuerza de compresión (F_c) el cual, aplicada diametralmente a la tableta, la fractura". Muchas pruebas practicas implican poner la tableta en un yunque arreglado y transmitirle la fuerza por un punzón movable hasta que la tableta se fractura. Ya que las tabletas son anisotropicas y las condiciones de prueba raramente proporcionan un estrés uniforme y bien definido, es difícil dar una interpretación exacta y completa de la conclusión. Esto puede ser descrito pos la ecuación:

²⁴ Leon Lachmann, 1986

$$\sigma = \frac{2F}{\pi D t}$$

, donde σ es la fuerza tensil, F es la fuerza de compresión, D es la dureza y t la altura de a tableta.²⁵

MONOGRAFÍAS DE EXCIPIENTES

Carbonato de Calcio²⁶

Nombres comunes: Carbonato de calcio (BP), ácido carbonico (USP),

Sinonimos: Cal-Carb, creta preparada, E170, Millicarb, Pharma-Carb, carbonato de calcio precipitado, Carbonato precipitado de lima.

Nombre químico y número CAS: Ácido carbónico, sal de calcio (1:1) [471-34-1]

Formula empírica y peso molecular: CaCO_3 , 100.09

Formula estructural: CaCO_3

Categoría funcional: Diluyente en tabletas y cápsulas, agente terapéutico.

Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas: El carbonato de calcio es empleado como un excipiente farmacéutico, es principalmente usado como diluyente en formas farmacéuticas sólidas. Es usado además como base en preparaciones dentales y como buffer y ayuda para disolver en tabletas efervescentes. El carbonato de calcio es usado

²⁵ Fraude Fichtner, 2005

²⁶ Handbook of Pharmaceutical Exipients

como agente "bulking" en el proceso de tabletas recubiertas de azúcar y como opacante en recubrimiento de tabletas.

El carbonato de calcio es además usado como un aditivo de comida, terapéuticamente como antácido y suplemento de calcio.

Descripción: El carbonato de calcio se produce como un polvo o cristales incoloro e inodoro

Propiedades típicas: acidez/alcalinidad: pH = 9.0 (10% w/v en dispersión acuosa)

Densidad	Densidad compactada	Fluidez	Dureza (mohs)	Punto de fusión
0.8 g/cm ³	1.2 g/cm ³	cohesiva	3.0 para Millicarb	Se descompone a 825 °C
Gravedad específica	Área superficial específica			
2.7	6.21 – 6.47 m ² /g			

Solubilidad: Prácticamente insoluble en etanol (95%) y agua. Solubilidad en agua incrementa por la presencia de sales de amonio o dióxido de carbono. La presencia de hidróxidos de alquilo reduce la solubilidad.

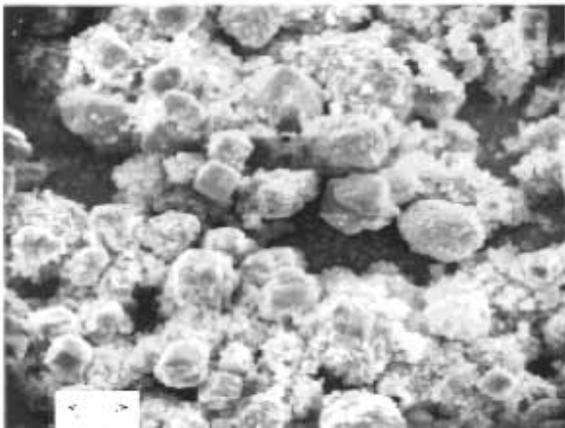
Estabilidad y condiciones de almacenamiento: Es estable y debe de ser almacenado en un contenedor bien cerrado en un lugar fresco y seco.

Incompatibilidades: Incompatible con ácidos y sales de amonio.

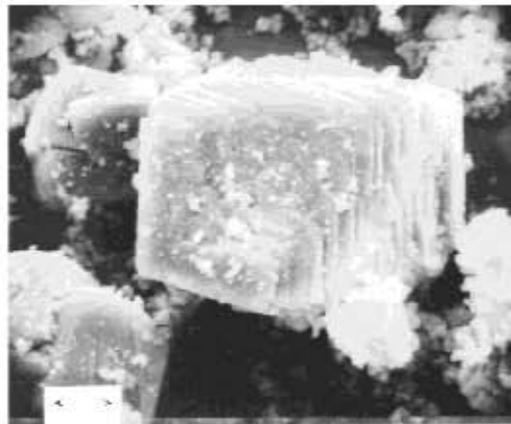
Método de fabricación: Es preparado por doble descomposición de cloruro de calcio y bicarbonato de sodio en solución acuosa.

Seguridad: Carbonato de calcio es principalmente usado en formulaciones farmacéuticas orales y es considerado generalmente como un material no toxico. Sin embargo, el carbonato de calcio administrado oralmente puede causar constipación y flatulencia. El consumo de grandes cantidades (4-60 g diarios) puede resultar en hipercalcemia o impedimento renal. Terapéuticamente, dosis orales arriba de 1 g son empleadas como antiácido. El carbonato de calcio puede interferir con la absorción de otros fármacos en el tracto gastrointestinal si es administrado concomitantemente.

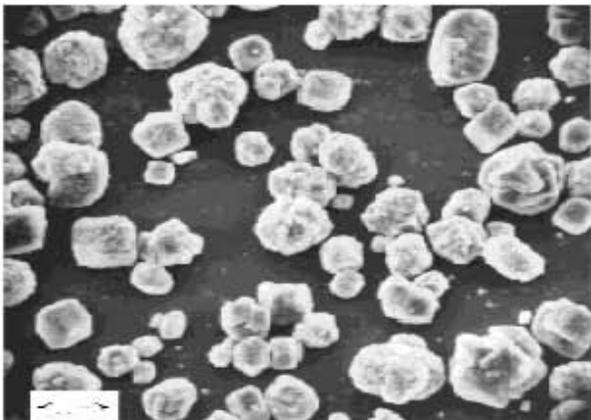
Precauciones de manejo: Puede ser irritante a los ojos y a la inhalación. Protección de ojos , guantes y una mascarilla para polvo son recomendables. Puede ser manejado en un ambiente bien ventilado.



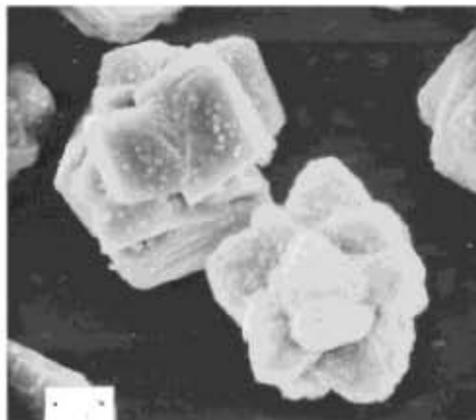
Excipient: Calcium carbonate
Manufacturer: Whittaker, Clark & Daniels
Lot No: 15A-4
Magnification: 600'
Voltage: 20kV



Excipient: Calcium carbonate
Manufacturer: Whittaker, Clark & Daniels
Lot No: 15A-4
Magnification: 2400'
Voltage: 20kV



Excipient: Calcium carbonate
Manufacturer: Whittaker, Clark & Daniels
Lot No: 15A-2
Magnification: 600'
Voltage: 20kV



Excipient: Calcium carbonate
Manufacturer: Whittaker, Clark & Daniels
Lot No: 15A-2
Magnification: 2400'
Voltage: 20kV

Fosfato de calcio dibásico dihidratado²⁷

Nombres comunes: Fosfato de calcio hidrogenado, fosfato de calcio dibásico.

Sinonimos: Cafos, ortofosfato de calcio hidrogenado dihidratado, Calstar, Calipharm, Di-cafos, DI-TAB, E341, Emcompress, ácido fosforito-sal de calcio (1:1) dihidratado, fosfato de calcio secundario.

Nombre químico y número CAS: Fosfato dibasico de calcio dihidratado [7789-77-7]

Formula empírica y peso molecular: $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 172.09

Formula estructural: $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Categoría funcional: Diluyente en cápsulas y tabletas

Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas: El fosfato de calcio dibásico es uno de los excipientes más ampliamente usados en E.U. particularmente en el sector alimenticio y de la salud, además de ser predominantemente utilizado en preparaciones vitamínicas y

²⁷ Handbook of Pharmaceutical Excipients

minerales, es ampliamente utilizado a su relativo bajo costo y sus características de flujo y compresión. Puede encontrarse molido o sin moler, y es utilizado principalmente en procesos de compresión directa y granulación vía húmeda. El dihidrato y la forma anhidra no son higroscópicos a 25°C y humedades por arriba de 90%.

En aplicaciones donde la temperatura excede los 45°C y a altas humedades relativas puede utilizarse la forma anhidra debido a que la forma hidratada empieza a perder agua de cristalización.

El fosfato de calcio dibásico tiene buenas características de compresión (dihidrato y anhidro). Esto debido a su naturaleza abrasiva es necesaria la lubricación utilizada durante el proceso de tableteo, por ejemplo 1% de estearato de magnesio. Este excipiente es prácticamente insoluble en agua sin embargo es soluble en ácidos como el ácido gástrico.

Las tabletas prácticamente no se desintegran, por lo que es necesario utilizar otros excipientes como almidón, povidona, almidón glicolato de sodio o croscarmelosa sódica. El fosfato de calcio dibásico también se utiliza en suplementos nutricionales como fuente de calcio y en preparaciones dentales por sus cualidades abrasivas.

Descripción: Es blanco, sin olor, sin sabor, puede encontrarse en polvo o como un sólido cristalino.

Propiedades típicas

pH	Ángulo de reposo	Densidad Aparente	Densidad compactada
7.4	28.3° para Emcomprss	0.87 g/cm ³ para Di-TAB	0.93 g/cm ³ para DI-TAB

Fluidez	Punto de fusión	Distribución de tamaño de partícula
27.3 g/s para DI-TAB	se descompone por debajo de los 100°C sin perder agua.	Promedio de diámetro de partícula: 180 µm para DI-TAB

Contenido en la mezcla: la forma hidratada y la anhidra son los higroscópicos y absorben cantidades mínimas de agua por arriba de 90% de humedad relativa. A temperaturas mayores de los 45°C la forma dihidratada comienza a perder agua de cristalización, el material anhidro no puede ser rehidratado a la forma dihidratada.

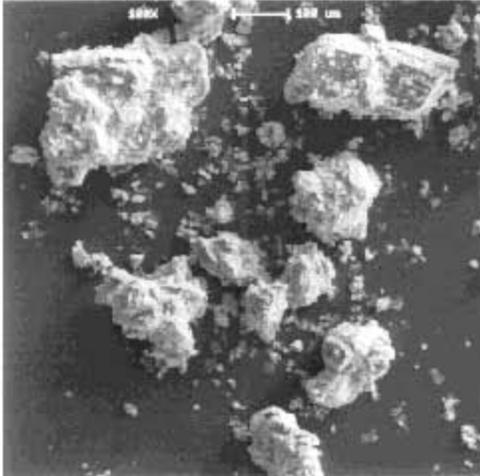
El fosfato de calcio dibásico consiste en partículas menores de 44 µm en tamaño. El material granular utilizado para compresión directa es generalmente de tamaño uniforme, etapa compuesto por encima del 95% de gránulos con un tamaño de partícula de 44-420 µm.

Solubilidad: Es prácticamente insoluble en etanol (95%) y agua, pero es soluble en ácidos diluidos.

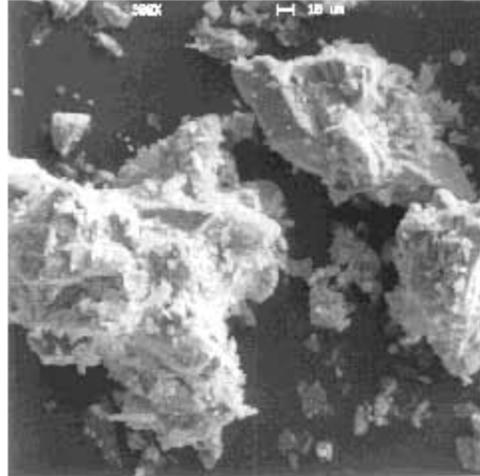
Estabilidad de almacenamiento: Ambas formas no son higroscópicas, son materiales relativamente estables. Debe ser almacenado en un lugar fresco y seco, en contenedores bien sellados.

Incompatibilidades: Este excipiente es incompatible con tetraciclinas e ondometacinas. Debido a su naturaleza alcalina no debe ser utilizado con ingredientes activos sensibles a un pH 7.3 o mayor.

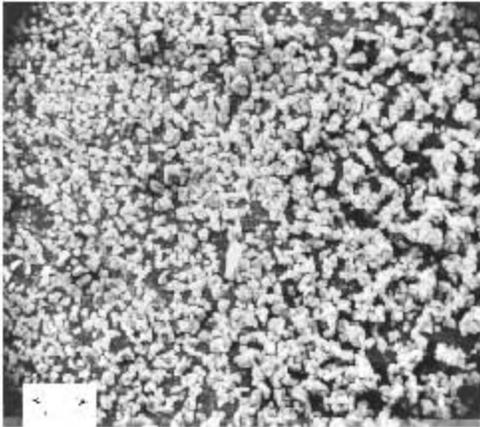
Precauciones de manejo. Se maneja con las precauciones generales. Se recomienda la protección visual y el uso de guantes. Debe manejarse en lugares bien ventilados, debido a que su inhalación puede ser irritante. Para procesos que genera altas cantidades de polvo se recomienda utilizar respiración autónoma.



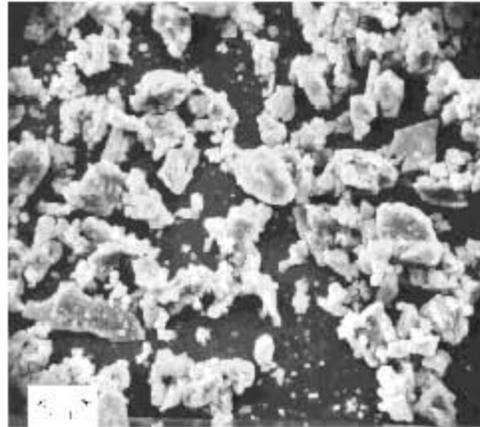
Excipient: Dibasic calcium phosphate dihydrate,
coarse grade
Manufacturer: Penwest Pharmaceuticals
Lot: W28C
Magnification: 100×



Excipient: Dibasic calcium phosphate dihydrate,
coarse grade
Manufacturer: Penwest Pharmaceuticals
Lot: W28C
Magnification: 300×



Excipient: Dibasic calcium phosphate dihydrate
Manufacturer: Stauffer Chemical Co
Lot: 16A-1 (89)
Magnification: 120×



Manufacturer: Stauffer Chemical Co
Lot: 16A-1 (89)
Magnification: 600×

Fosfato de calcio tribasico²⁸

Nombres comunes: Fosfato de calcio, Fosfato tricalcico, Fosfato de calcio tribasico

Sinonimos: Ortofosfato de calcio; E341; Hidroxoapatita; Ácido fosfórico- sal de calcio (2:3); TRI-TAB; TRI-CAL WG; Fosfato de calcio terciario.

Nombre químico y número CAS:

El Fosfato de calcio tribasico no esta claramente definido por que es una mezcla de fosfatos de calcio. Muchos nombres químicos, números de registro CAS y fórmulas moleculares han sido usadas para describir este material. Las más citadas son:

Fosfato de calcio Hidróxido [12167-74-7]

Ortofosfato tricalcico [7758-87-4]

Formula empirica y peso molecular:

$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ 310.20

$\text{Ca}_5(\text{OH})(\text{PO}_4)_3$ 502.32

Categoría funcional: deslizante (glidant), agente "anticaking" diluyente en cápsulas y tabletas.

Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas: El fosfato de calcio tribasico es comúnmente usado en como diluyente en tabletas y cápsulas en compresión directa y granulación húmeda. Como el fosfato de calcio dibásico, el fosfato de calcio tribasico puede ser incorporado en las tabletas o cápsulas como lubricante o desintegrante. Además es usado en preparaciones vitamínicas y minerales como fuente de calcio.

Descripción: La farmacopea europea indica que el fosfato de calcio trihidratado consiste en una mezcla de fosfatos de calcio. Contiene no menos de 35% y no más al 40% de calcio. La USP establece que el fosfato de calcio tribasico esta formado por varias

²⁸ Handbook of Pharmaceutical Exipients

mezclas de fosfatos de calcio con una composición aproximada de $10\text{CaO}\cdot 3\text{P}_2\text{O}_5\cdot \text{H}_2\text{O}$. esto corresponde a la formula molecular de $\text{Ca}_5(\text{OH})(\text{PO}_4)_3$ or $\text{Ca}_{10}(\text{OH})_2(\text{PO}_4)_6$.

El fosfato de calcio tribasico es un polvo blanco, amorfo, inodoro e insaboro.

Propiedades típicas:

pH	Densidad	Densidad del polvo	Fluidez	Punto de fusión
6.8	3.14 g/cm ³	0.80 g/cm ³ (para TRI-TAB)	24.6 g/s (para TRI-TAB)	1670°C
Distribución de tamaño de partícula		Área superficial específica		
Diámetro de partícula promedio: 350 µm para TRI-TAB		m ² /g		

Solubilidad: Soluble en ácidos minerales diluidos, muy poco soluble en agua, prácticamente insoluble en ácido acético y alcoholes.

Contenido de agua: Ligeramente higroscópico. A humedades relativas entre 15-65% el equilibrio de humedad a 25 °C es cerca de 2.0%. A humedades relativas sobre 75%, el fosfato de calcio tribasico puede absorber pequeñas cantidades de humedad.

Estabilidad y condiciones de almacenamiento: Es un material estable y no esta sujeto a "cake".

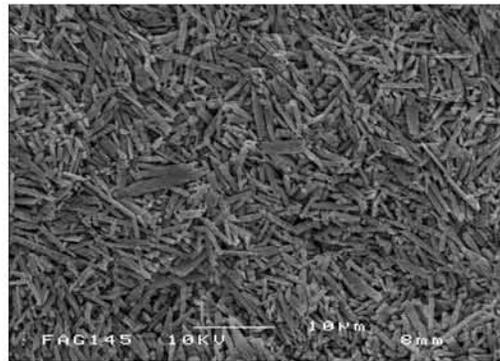
El polvo puede ser almacenado en un recipiente bien cerrado y seco.

Incompatibilidades: Es incompatible con tetraciclinas, acetato de tocoferil (pero no succinato de tocoferil). Influye en la absorción de vitamina D y puede formar en pocas cantidades fosfatos solubles con hormonas.

Seguridad: Es comúnmente usado en formulaciones farmacéuticas y productos alimenticios y generalmente considerado como no tóxico y no irritante a los niveles usados como excipiente farmacéutico.

La ingestión o inhalación de cantidades excesivas puede resultar en la deposición de cristales de fosfato de calcio tribásico en los tejidos. Estos cristales pueden llevar a la inflamación y causar lesiones en los músculos donde se depositaron.

Precauciones de manejo: Puede ser irritante a los ojos y a la inhalación. Protección de ojos, guantes y una mascarilla para polvo son recomendables. Puede ser manejado en un ambiente bien ventilado.



Fosfato de calcio tribásico.

Modelos de regresión

En muchos problemas existe una relación inherente entre dos o más variables, y resulta necesario explorar la naturaleza de esta relación. El análisis de regresión es una técnica estadística para el modelado y la investigación de la relación entre dos o más variables.

El caso de la regresión lineal simple considera solo *un regresor o predictor* x , y una variable dependiente o *respuesta* Y . Supóngase que la verdadera relación entre Y y x es una línea recta y que la observación Y en cada nivel x es una variable aleatoria. Tal como ya se indicó, el valor esperado de Y para cada valor x es

$$E\left(\frac{Y}{x}\right) = \beta_0 + \beta_1 x$$

donde la ordenada al origen β_0 y la pendiente β_1 son los coeficientes desconocidos de la regresión. Se supone que cada observación y , puede describirse por el modelo

$$Y = \beta_0 + \beta_1 x + \varepsilon$$

donde ε es un error aleatorio con media cero y varianza σ^2 . También se supone que los errores aleatorios que corresponden a observaciones diferentes son variables aleatorias no correlacionadas.

Una parte importante al evaluar la adecuación de un modelo de regresión lineal es la prueba de hipótesis estadística sobre los parámetros del modelo y la construcción de ciertos intervalos de confianza.

OBJETIVOS

Objetivo Particular:

- Evaluar y comparar el comportamiento de compactación de tres excipientes inorgánicos (Carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico) empleados para compresión directa por medio de diferentes modelos matemáticos de Fell-Newton, Walker, Shapiro y Heckel

Objetivos individuales:

- Determinar que excipiente presenta las mejores características en el proceso de compresión.
- Conocer el efecto que tiene la fuerza de compresión sobre diferentes propiedades de las tabletas (dureza, tiempo de desintegración, altura).

DESARROLLO

EXPERIMENTAL

DESARROLLO EXPERIMENTAL

Antes del desarrollo experimental se hizo una investigación bibliográfica sobre los excipientes utilizados, así como de los modelos a estudiar.

Se realizó el perfil reológico de cada excipiente (Carbonato de calcio, Fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico.) para establecer el comportamiento de estos al momento de la compresión.

Las pruebas realizadas fueron:

- Distribución de tamaño de partícula.
- Densidad compactada
- Densidad aparente.
- Densidad verdadera.
- Ángulo de reposo.
- Velocidad de flujo.
- Porosidad.
- % de compresibilidad.

Tableteado

Al comprimir se utilizó una prensa hidráulica (especificaciones de la prensa), se pesaron 600 mg del excipiente para cada comprimido y se usó una solución de estearato de magnesio para crear una capa fina en la matriz con la finalidad de que la tableta saliera con facilidad de ella. Se fabricaron las tabletas una por una.

Para la carga de la matriz, compresión y eyección se siguieron los pasos siguientes¹:

1. Se pesaron 600 mg del excipiente a ser compactado y se introdujo en la cavidad del cilindro dentro de la matriz (previamente armada).

¹ Evacuable Pellet Dies, User Manual

2. Se tapa la matriz con el disco introduciéndolo en lo que queda de la cavidad.
3. Se coloca la matriz en la prensa entre el plato y la prensa.
4. Se bombea la prensa hasta que la presión aumenta a la deseada
5. Se esperan de 5 -10 segundos y se abre la llave de purga
6. Se saca la matriz de la prensa
7. Se eyecta la tableta

En el caso de la compresión de tabletas de fosfato de calcio dibásico (DI-TAB) y fosfato de calcio tribasico (TRI-TAB) se utilizó una solución diluida de ácido sulfúrico al 1% para eliminar los restos del excipiente que quedaban adheridos en la matriz.

Se pesaron las tabletas individualmente y se les hicieron las pruebas siguientes:

- Dureza (se convirtieron las unidades a MPa)
- Altura (se reportó en mm)
- Tiempo de desintegración (se reportó en minutos)
- Peso promedio (se reportó en mg)

Con los datos obtenidos de dichas pruebas se analizaron los datos con las ecuaciones de

Fell-Newton, cuya ecuación es $\sigma = \frac{2F}{\pi D}$

Walter, cuya ecuación es $v = a_1 - K_1 \ln P$, y el volumen se saco con la fórmula $v = \pi r^2 h$

Shapiro, cuya ecuación es $\ln \frac{1}{E} = \ln \frac{1}{E_0} + KP$, y la porosidad se saco con la ecuación

$$E = 1 - \frac{V_{\infty}}{V_1} \quad \text{y} \quad V_{\infty} = \frac{m}{\rho_v}$$

Heckel, cuya ecuación es $Ln\left(\frac{1}{1-D_{rel}}\right) = A + KP$ y D_{rel} se obtiene con la ecuación

$$D_{rel} = \frac{\rho_{ap}}{\rho_{ver}}$$

Excipientes:

-Carbonato de Calcio 90S

Distribuido por: Helm de México S.A.

Lote: 62636

-Fosfato de calcio dibasico (DI-TAB)

Distribuido por: Helm de México S.A.

Lote: 9632

-Fosfato de calcio tribasico (TRI-TAB)

Distribuido por: Helm de México S.A.

Lote: 2166

Equipos:

BALANZA METTLER TOLEDO

Serie 1122280616

Modelo PB 303-5

Inventario 2121740



DURÓMETRO SCHLEUNIGER

Modelo 6D

S/N 3169

Tablet tester

Inventario 1693087



DESINTEGRADOR EQUIPAR

Modelo esm-sa

S/N 178

Inventario 821699



PRENSA HIDRÁULICA PERKIN ELMER

Inventario 2197028



VERNIER

Inventario 551309





RESULTADOS

Reología

Tabla 1. *Reología*

	CaCO ₃	DITAB	TRITAB
Da	0.5517	0.8980	0.7808
Dc	0.607	1.0019	0.8349
%C	8.312	9.9821	6.0728
Dv	2.5509	3.2299	1.9706
Vf	8.980	21.521	15.0751
Ar	9.69	7.85	8.0
d ⁻	195.945	200.818	303.519

Da=densidad aparente

Dc= densidad compactada

%C= por ciento de compresibilidad

Dv=densidad verdadera

Vf=velocidad de flujo

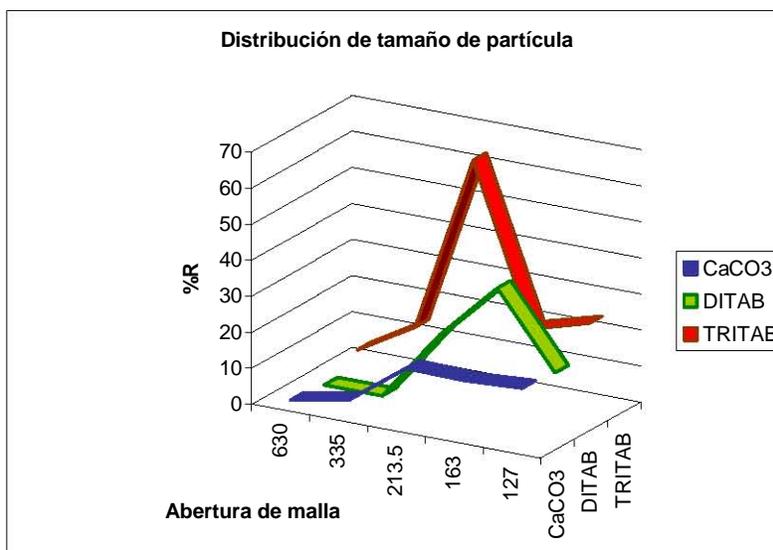
Ar= ángulo de reposo

d= diámetro de maña

Tabla 2. *Distribución de tamaño de partícula*

		CaCO ₃	DITAB	TRITAB
	Tamaño real de abertura	%R	%R	%R
20/40	630	0.997	0	4.480
40/60	335	3.983	0	13.949
60/80	213.5	15.936	19.934	63.087
80/100	163	15.440	35.882	19.367
100/150	127	16.436	15.449	23.905

Grafica 1. Distribución de tamaño de partícula

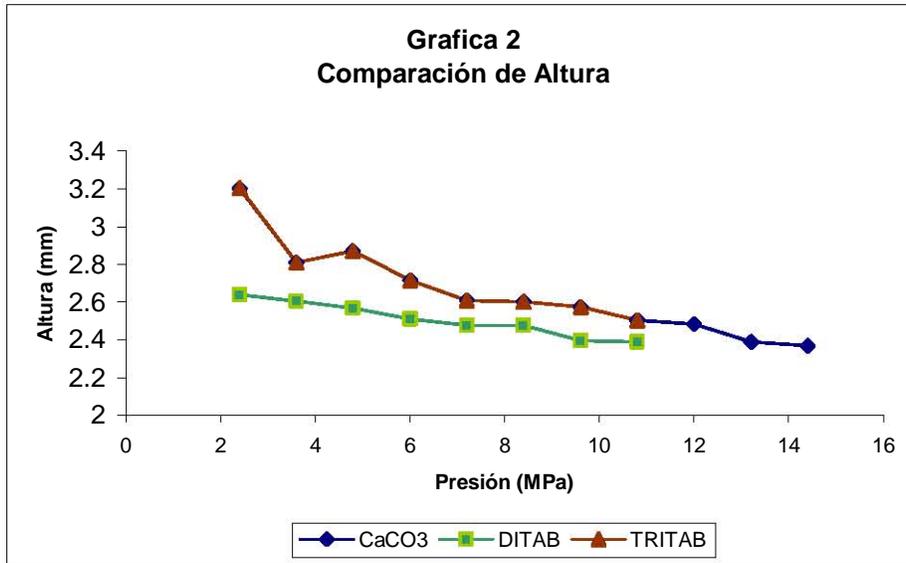


Resultados de las tabletas para las diferentes pruebas.

Altura:

Tabla 3. Altura promedio (mm)

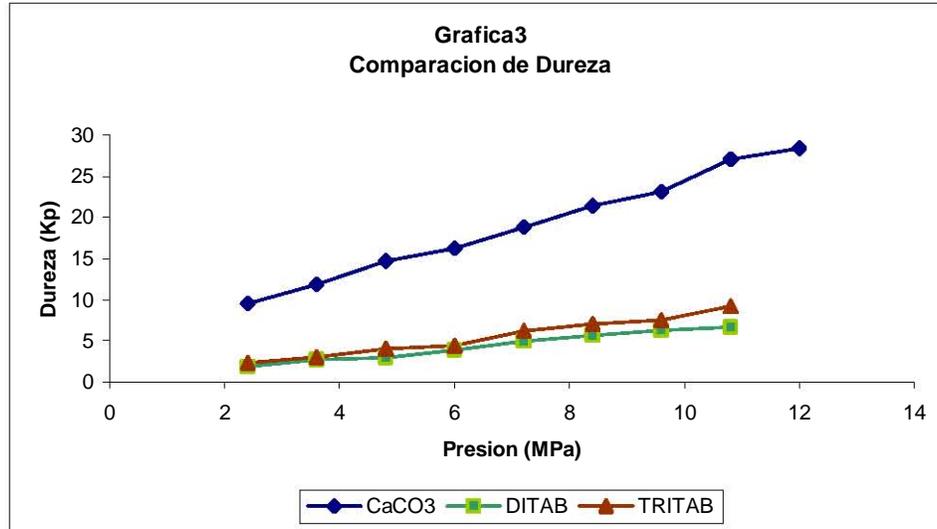
Presión	CaCO ₃	DITAB	TRITAB
2.4	2.636	2.636	3.124
3.6	2.604	2.604	3.040
4.8	2.568	2.568	2.976
6.0	2.508	2.508	2.904
7.2	2.477	2.477	2.847
8.4	2.473	2.473	2.767
9.6	2.393	2.393	2.700
10.8	2.388	2.388	2.670



Dureza

Tabla 4. Dureza promedio (KP)

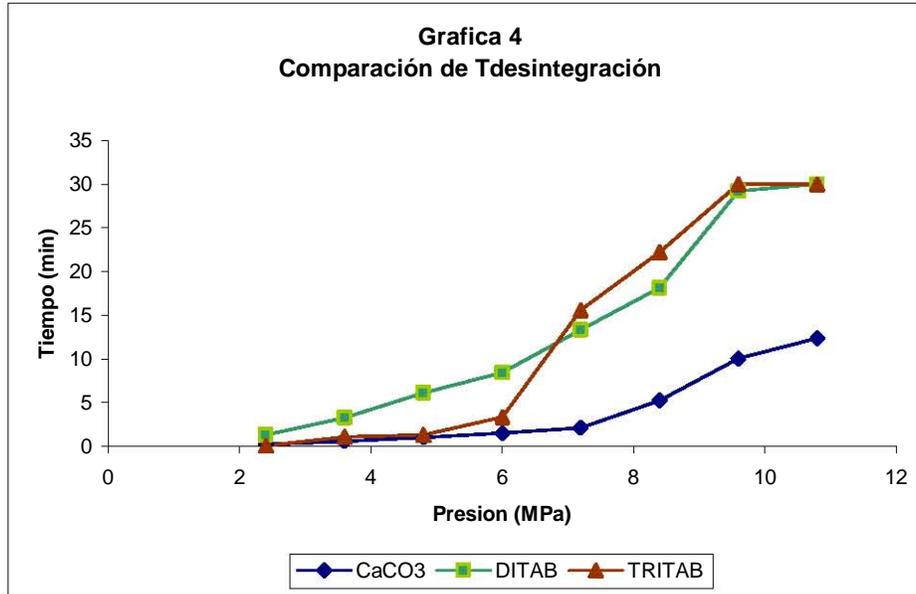
Presión	CaCO ₃	Ditab	Tritab
2.4	9.533	1.87	2.30
3.6	11.867	2.70	3.00
4.8	14.700	2.93	4.00
6.0	16.267	3.90	4.43
7.2	18.800	4.93	6.20
8.4	21.400	5.67	7.07
9.6	23.133	6.23	7.50
10.8	27.033	6.63	9.17



Tiempo de desintegración

Tabla 5. Tiempo de desintegración (min)

Presión	CaCO ₃	DITAB	Tritab
2.4	0.20	1.3	0.05
3.6	0.55	3.3	1.1
4.8	1.00	6.1	1.3
6.0	1.50	8.45	3.35
7.2	2.10	13.35	15.6
8.4	5.25	18.1	22.2
9.6	7.30	29.2	>30
10.8	10.05	>30	>30



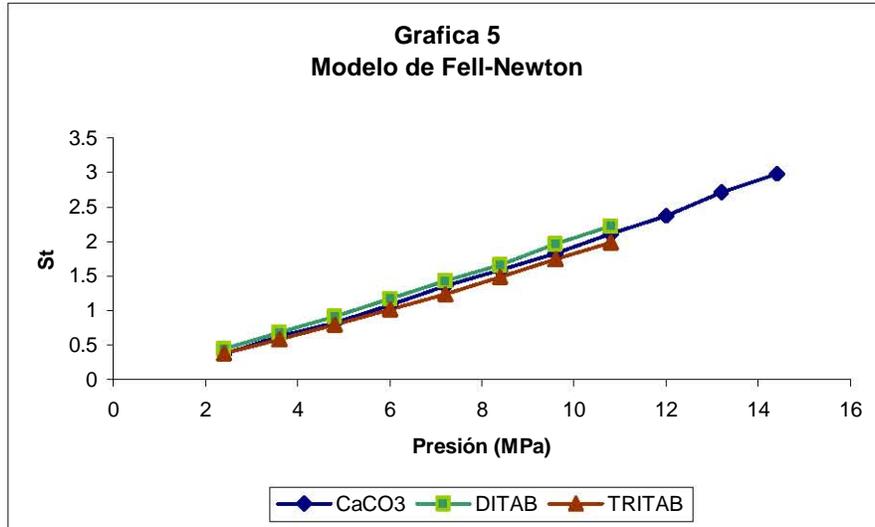
Modelos Matemáticos

Fell-Newton

$$\sigma_t = \frac{2F_t}{\pi D t}$$

Tabla 6. Fell-Newton

Presión	CaCO ₃	DITAB	TRITAB
2.4	0.3669	0.4459	0.3763
3.6	0.6279	0.6771	0.5800
4.8	0.8186	0.9155	0.7900
6.0	1.0820	1.1718	1.0120
7.2	1.3522	1.4243	1.2388
8.4	1.5824	1.6617	1.4871
9.6	1.8282	1.9625	1.7415
10.8	2.1125	2.2152	1.9812
12.0	2.3662		
13.20	2.7074		
14.4	2.9785		



Walter

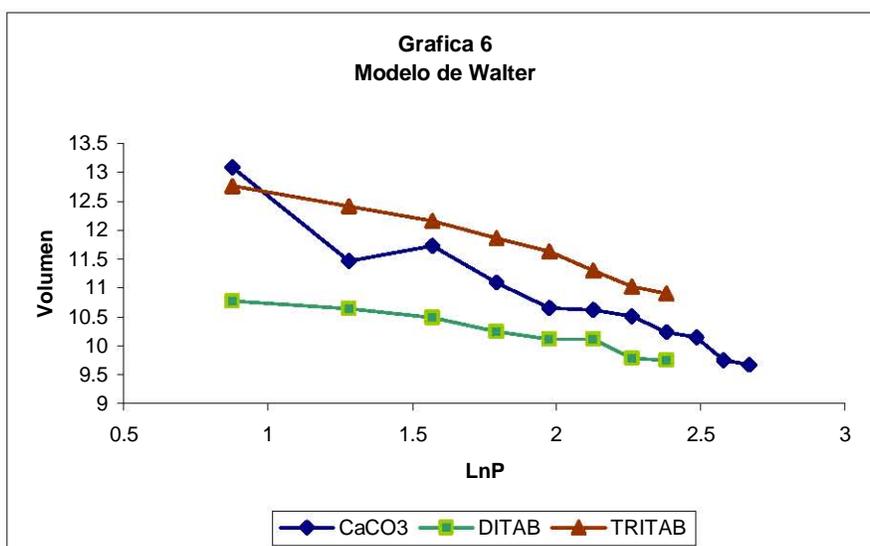
$$V = a_1 - K_1 \ln P$$

Tabla 7. Walter

Presión	CaCO ₃		DITAB		TRITAB	
	Ln P	Volumen	Ln P	Volumen	Ln P	Volumen
2.4	0.876	13.085	0.876	10.766	0.88	12.7586
3.6	1.281	11.468	1.281	10.635	1.28	12.4156
4.8	1.569	11.729	1.569	10.488	1.57	12.1542
6.0	1.792	11.092	1.792	10.243	1.79	11.8601
7.2	1.974	10.651	1.974	10.112	1.97	11.6260
8.4	2.128	10.619	2.128	10.112	2.13	11.2993
9.6	2.262	10.504	2.262	9.785	2.26	11.0270
10.8	2.380	10.227	2.380	9.753	2.38	10.9045
12.0	2.485	10.145				
13.2	2.580	9.753				
14.4	2.667	9.671				

Tabla. 8. Constantes del modelo de Walter

Excip.	a ₁	K ₁
CaCO ₃	14.192	1.6899
DITAB	11.487	0.7013
TRITAB	14.026	1.2736



Shapiro

$$\ln \frac{1}{E} = \ln \frac{1}{E_n} + KP$$

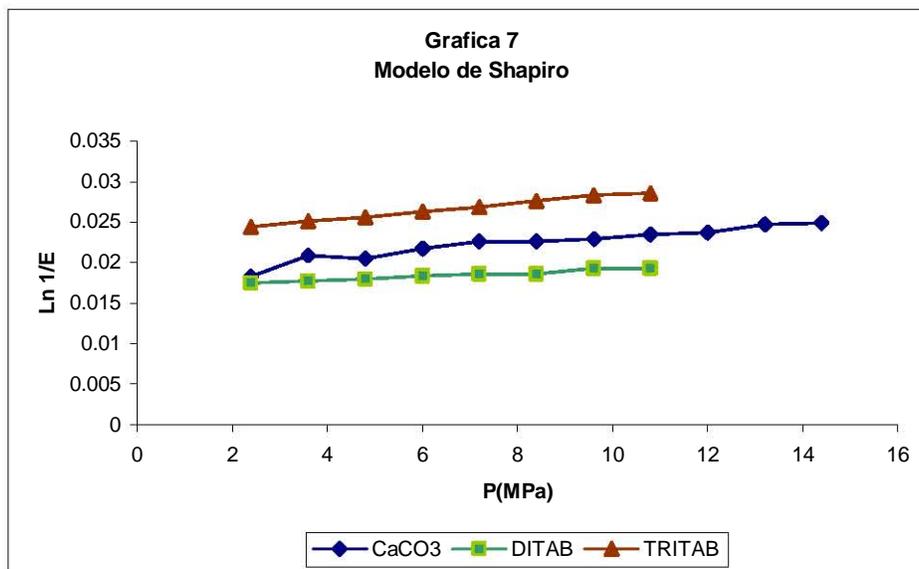
Tabla 9. Shapiro

	CaCO ₃		DITAB		TRITAB	
Presion	Porosidad	ln 1/E	Porosidad	ln 1/E	Porosidad	ln 1/E
2.4	0.9818	0.0183	0.9827	0.0175	0.9759	0.0244

3.6	0.9793	0.0209	0.9825	0.0177	0.9752	0.0251
4.8	0.9797	0.0205	0.9822	0.0180	0.9747	0.0256
6.0	0.9786	0.0217	0.9818	0.0184	0.9741	0.0263
7.2	0.9777	0.0226	0.9815	0.0186	0.9736	0.0268
8.4	0.9776	0.0226	0.9815	0.0186	0.9728	0.0276
9.6	0.9774	0.0229	0.9809	0.0193	0.9721	0.0283
10.8	0.9768	0.0235	0.9809	0.0193	0.9718	0.0286
12.0	0.9766	0.0237				
13.2	0.9756	0.0247				
14.4	0.6063	0.2377				

Tabla. 10. Constantes del modelo de Shapiro

	Ln 1/E _n	K
CaCO ₃	0.0185	0.0005
DITAB	0.0169	0.0002
TRITAB	0.0232	0.0005



Heckel

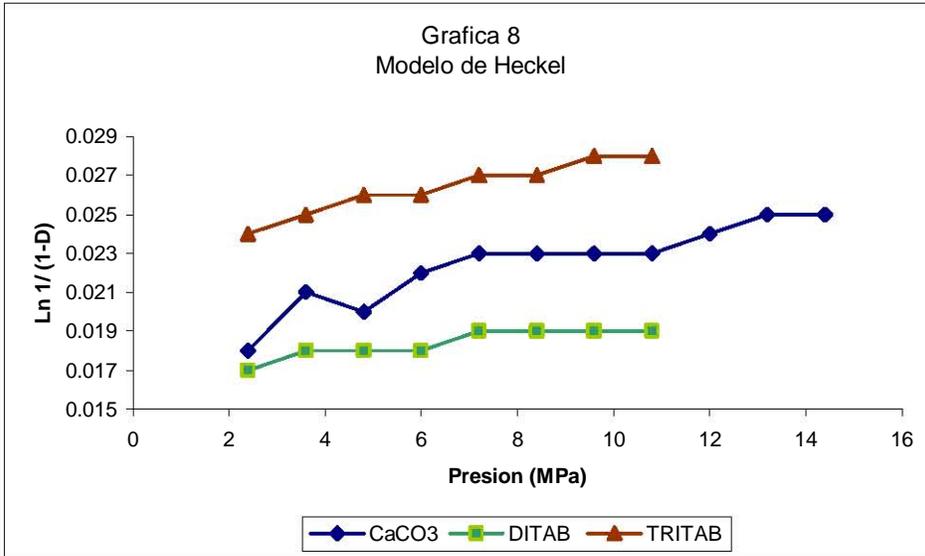
$$\ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = A + KP$$

Tabla 11. Heckel

	CaCO ₃	DITAB	TRITAB
Presion	Ln (1 / 1-D)	Ln (1 / 1-D)	Ln (1 / 1-D)
2.4	0.018	0.017	0.024
3.6	0.021	0.018	0.025
4.8	0.020	0.018	0.026
6	0.022	0.018	0.026
7.2	0.023	0.019	0.027
8.4	0.023	0.019	0.027
9.6	0.023	0.019	0.028
10.8	0.023	0.019	0.028
12	0.024		
13.2	0.025		
14.4	0.025		

Tabla. 12 Constantes del modelo de Heckel.

Excip.	A	K
CaCO ₃	0.0183	0.0005
DITAB	0.0169	0.0002
TRITAB	0.0233	0.0005



ANÁLISIS DE RESULTADOS

Reología

La siguiente tabla resume los resultados de las pruebas reologicas de los materiales en estudio:

Material	%C	A.R	V.f	dens	D.T.P
CaCO ₃	8.31	9.69	8.98	2.55	195.945
Ditab	6.98	7.85	21.52	3.22	401.63
tritab	6.07	8.00	15.07	1.97	607.003

D.T.P. = distribución de tamaño de partícula

A.R. = Ángulo de reposo

V.f = velocidad de flujo

Dens= densidad verdadera

Las compresibilidades (%C) para el CaCO₃, DITAB (fosfato de calcio dibasico) y TRITAB (fosfato de calcio tribasico) significan que el flujo de los tres materiales es excelente.

Los ángulos de reposo para el CaCO₃, DITAB y TRITAB nos indican que el tipo de flujo es excelente.

Las velocidades de flujo nos dan un aproximado de cómo se comporta el excipiente, si necesita un deslizante o no. Siendo el DITAB el que presento una velocidad de flujo seguido por el TRITAB, lo que, a la hora de formular se necesitaría incluir un deslizante.

La distribución de tamaño de partícula nos muestra que el TRITAB presenta un tamaño muy grande de partícula seguido por el DITAB y en ultimo lugar el CaCO₃, lo que durante el proceso de tableteado, en este caso, influirá en el comportamiento de cada material.

Los resultados de la densidad aparente y la densidad compactada nos ayudan a dar un aproximado del comportamiento que tendrá el polvo al momento de la compresión.

Además podemos ver los resultados para la densidad verdadera para carbonato de calcio, DITAB y TRITAB. Estos datos aun cuando parecen fuera de rango nos están mostrando los valores reales de la densidad del excipiente y es normal que excedan de 1 debido a la porosidad de las partículas de cada excipiente

En la tabla 2 se muestra el tamaño de diámetro promedio para cada prueba de carbonato de calcio presenta el menor tamaño de partícula. Para el DITAB un tamaño medio y el TRITAB un mayor tamaño de partícula.

El conocer la distribución de tamaño de partícula nos permite obtener un mezclado adecuado de excipientes y principio activo que nos permita disminuir los problemas de densidad y segregación del polvo lo que nos traería problemas durante la compresión.²

El CaCO_3 y DITAB presentaron menos cantidad de finos con respecto al TRITAB.

Resultados para las pruebas de los comprimidos:

ALTURA

En la tabla 3 podemos ver los resultados promedios de cada excipiente. Y su comportamiento en la grafica 2 que al aumentar la presión sobre la tableta la altura de esta disminuye, esto se da por que el aire que hay entre la partículas del excipiente se desplaza dando lugar a un reacomodo de dichas partículas. Esta compresión llegará a un máximo cuando ya no existe espacio entre dichas partículas. Se observa que hay un cambio de pendiente en la tendencia de la recta, se llega a una meseta y al aumentar la presión se presenta más compactación y por tanto menor altura.

Los tres excipientes siguen la tendencia esperada (como ya se vio en el análisis particular) en donde conforme se aumenta la presión la altura del compacto disminuye. A diferencia del CaCO_3 y el TRITAB, el DITAB tiene una menor altura desde la primera presión, y a la última presión reportada se muestra una tendencia lineal. Esto no quiere decir que a esta

² J. M. Sonnegaard, 2001

presión (10.2 MPa) en adelante se mantenga constante la altura, deberían hacerse más medidas si es que se quiere saber esto.

DUREZA

En la tablas 4 tenemos los promedios de dureza de las tabletas, al graficarla contra la presión (grafica 3) podemos observar que el aumento de dureza es proporcional a la presión esto debido a que las partículas del polvo se compactan sacando el aire entre las partículas lo que le da mayor cohesión y adhesión entre las partículas del polvo.

Observamos que las tabletas de carbonato de calcio presentan mayor dureza a comparación de las de DITAB y TRITAB, las cuales tienen rangos similares; esto debido a las características reológicas del excipiente y la cohesión que se presenta entre sus partículas.

En la grafica de dureza podemos observar que el DITAB y TRITAB se comporta de una forma muy similar, en cuanto al CaCO_3 observamos que sus valores son más elevados y se puede notar que tiende a aumentar mientras que con los otros dos excipientes parecería que se empiezan a comportar constantemente.

Al comparar estos resultados con los de un excipiente muy estudiado como es la celulosa microcristalina podemos observar que, aunque se sigue la misma tendencia de ir en aumento la dureza, este aumento se comporta de manera un poco diferente dando pequeños aumentos dureza, tal vez por el reacomodo de las partículas dando primero una deformación elástica para dar paso a la plástica y que el nuevo reacomodo presente durezas más elevadas.

TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN

Los resultados del tiempo de desintegración pueden verse en la 5 y la gráfica 4, el tiempo de desintegración esta relacionado con la distribución de tamaño de partícula ya que a un

mayor tamaño de partícula, la superficie que está en contacto con el medio es menor al que se tendría en un tamaño de partícula menor.

Al tener el compacto a la presión más baja, aun hay huecos entre las partículas por lo que el tiempo de desintegración es relativamente bajo en comparación con el tiempo de desintegración a la última presión medida en la cual al se tienen menos espacios entre las moléculas y por tanto menos superficie de contacto salvo la del exterior.

En el caso del CaCO_3 el tiempo de desintegración es relativamente bajo (hasta 12 minutos en las pruebas realizadas) a comparación del DITAB y TRITAB en cuyos últimos datos sobrepasan los 30 minutos. A pesar de que las tabletas de CaCO_3 son mas duras a diferencia de los fosfatos ya que estos prácticamente no se desintegran.

Comparando los tres excipientes El tiempo de desintegración para el DITAB y TRITAB tiene una tendencia similar, salvo en los primeros datos del TRITAB donde se comporta muy parecido al CaCO_3 , pero en los dos últimos resultados el tiempo de desintegración es mayor treinta minutos lo cual es un tiempo excesivo para la desintegración de una tableta. Sin embargo el CaCO_3 en cuya presión más alta reportada en este experimento se desintegra a un menos tiempo. En los análisis particulares se explica que es debido a la naturaleza de cada excipiente.

MODELO DE FELL NEWTON

En la tabla 6 además de la graficas 5 observamos las tendencias del CaCO_3 , DITAB y TRITAB respectivamente viendo que la fuerza tensil (que esta en función de la altura de la tabletas) es proporcional a la presión ejercida, al ser esta última inversamente proporcional a la altura. El aumento es prácticamente lineal, y concuerda perfectamente con la grafica 2 donde tenemos un decremento de la altura lo que origina un reacomodo de las partículas para formar un compacto cohesivo

Para los tres esta relación es prácticamente lineal además de que los rangos de la fuerza tensil son similares lo que nos lleva a notar que están en función de la altura.

En el caso del modelo de Fell-Newton este nos da una medida de cómo al ir aumentando la presión de compresión sobre el material, el compacto presenta un incremento en su fuerza tensil. Los tres excipientes siguen esta tendencia lo que nos muestra la medida de la fuerza del compacto.

MODELO DE WALTER

En la tabla 7 están los resultados para el modelo de Walter de CaCO₃, DITAB y TRITAB respectivamente. En la grafica 6 podemos observar la relación entre el volumen que ocupa nuestra tableta con respecto al logaritmo natural de la presión. Donde notamos el cambio del volumen del volumen del material cuando la presión incrementa teniendo como resultado un decremento en dicho volumen, el cual al estar en función de la altura es de esperarse.

El modelo de Walter da una relación entre la reducción del volumen y la presión de compactación. La pendiente nos expresa el cambio de volumen cuando la presión aumenta³, al ver las pendientes de cada excipiente (k1) la mayor es la de CaCO₃ lo que indica que en este excipiente hay una mayor compresión y por tanto reducción de volumen conforme se va incrementando la fuerza de compactación. El DITAB es el que presenta una pendiente más pequeña (a comparación con los otros excipientes) lo que nos indica que la disminución de volumen con respecto a la fuerza de compactación no es muy grande, esto comparándolo con el decremento de alturas donde se da un comportamiento similar entre el rango de alturas del DITAB contra los otros dos excipientes.

MODELO DE SHAPIRO

En la tabla 9 están los resultados para el modelo de Walter de CaCO₃, DITAB y TRITAB respectivamente. En la grafica 7 podemos observar la influencia de la presión y la porosidad de nuestro excipiente. Donde observamos en la tabla un decremento en la porosidad esto dado a que al aumentar la presión los espacios entre las partículas

³ Meter Kihl, 2001

disminuyen desplazando el aire entre ellos y reacomodando las partículas. En la grafica se observa que la presión y el logaritmo natural del inverso de la porosidad son directamente proporcionales, recalcando lo dicho anteriormente. Este aumento continuará hasta que se llegue a un límite elástico y el material se deformará.

El modelo de Shapiro sirve para medir la habilidad que tiene el polvo para eliminar el aire⁴, es decir mide la porosidad del compacto después de la compactación. En la tabla de comparación podemos observar que el DITAB tiene la pendiente mas baja (K) lo cual señala que la porosidad no disminuye mucho, es decir al ir aumentando la fuerza de compresión el reacomodo inicial de las partículas no permite que al ir aumentando la presión haya un decremento de la porosidad. En cambio el TRITAB y el CaCO₃ tienen la misma pendiente indicando que en ambos si hay un decremento significativo (en comparación del DITAB) de la porosidad. Este comportamiento nos da un aproximado de cómo se comportará la compactación de los diferentes polvos a presiones elevadas.

MODELO DE HECKEL

En la tabla 11 están los resultados para el modelo de Walter de CaCO₃, ditab y tritab respectivamente. En la grafica 8 En el modelo de Heckel podemos ver la influencia que tiene la presión sobre la densidad relativa de nuestro material tomando en cuenta las densidades verdaderas de estos a densidad relativa considera la masa total de la tableta. Hay un re-arreglo de la cama. Al ejercer mayor presión, el espacio que ocupa el polvo es menor lo que influye en el volumen ocupado y en un decremento en la densidad. En la grafica se observa como el inverso negativo de la porosidad que actúa sobre la cara superior de la tableta (la cual es la que está teniendo la mayor presión y por tanto deformación)

El modelo de Heckel es usado para interpretar los mecanismos de densificación de los excipientes (10). Podemos observar que en el caso de las tabletas de TRITAB, son las que presentan mas aumento en la densidad relativa conforme aumenta la fuerza de compresión, seguido por el CaCO₃; ambos tienen la misma pendiente lo que significa que

⁴ Padma Narayan, 2003

en los dos la tendencia del aumento en la densidad conforme aumenta la fuerza de compactación. En cambio el que presenta un menor aumento en la densidad relativa del compacto es el DITAB. En la bibliografía⁵ encontramos para el DITAB un comportamiento similar, observando que a las presiones más bajas se presentan algunas inconsistencias en el aumento de la densidad y conforme va aumentando la presión se estabiliza.

Comparando los resultados de este excipiente con los de la celulosa microcristalina⁶ (excipiente muy estudiado) podemos observar que el cambio en la densidad del excipiente conforme aumenta el trabajo de compresión es muy pronunciada y no tan constante como en el caso de los excipientes analizados.

⁵ Handbook of Pharmaceutical Excipients

⁶ Filip Kiekens, 2004



CONCLUSIONES

Los diferentes modelos matemáticos nos mostraron el comportamiento de las tabletas fabricadas al ser comprimidos por lo que se cumplió el objetivo del estudio.

La altura, tiempo de desintegración y dureza se ven afectados conforme la fuerza de compactación aumenta dado que hay un reacomodo de las partículas del polvo al desplazar el aire entre ellas cuando la fuerza de compresión va en aumento, es decir una disminución en la porosidad de las partículas.

Para los tres excipientes este comportamiento es muy semejante, variando solamente por la naturaleza característica de cada excipiente.

Por su naturaleza inorgánica los materiales presentaron predominantemente un reacomodo y después un mecanismo de fractura durante la compactación y en menor grado la deformación plástica y elástica.

Al comparar los tres excipientes vemos que las tabletas de CaCO_3 presenta un comportamiento adecuado al ir aumentando la fuerza de compactación: altura de tableta, dureza y tiempo de desintegración, con respecto al DITAB y TRITAB, los cuales se comportan de una forma similar. En sí los tres excipientes se comportan linealmente pero entre el CaCO_3 y el TRITAB este comportamiento es prácticamente igual a diferencia del DITAB que presenta una leve variación.

Sin embargo al momento de emplear los diferentes modelos se observa que las tabletas de TRITAB son las que presentan una mejor compactación, es decir las partículas del polvo durante el proceso de compactación sufren mayor reacomodo al ir aumentando la fuerza de compresión, disminuyendo los espacios de aire entre las partículas. De una forma similar se comporta el CaCO_3 . Sin embargo el que presenta menores cambios en el comportamiento que sufre el polvo al incremento de la fuerza de compresión son las tabletas de DITAB.

Entre los tres excipientes el carbonato de calcio es el que presenta una buena reología y en el cual hubo menor problema al momento de la compactación, sin embargo al

comparar los resultados de los modelos matemáticos después de la compactación se comporta de manera muy similar al TRITAB. En menor grado y el que causo más problemas a lo largo del proceso fue el DITAB.

Por Lo tanto con base a los resultados, de los tres excipientes evaluados, el CaCO_3 es el excipiente más recomendable para un proceso de compactación directa, puesto es el que presenta un mejor perfil de compactación y facilidades al usarlo en la fabricación.

Los modelos utilizados nos ayudan a comprender el comportamiento y fenómenos físicos que ocurren en un proceso de compactación al ir aumentando la fuerza de compactación. En este caso se observaron dichos comportamientos en tres excipientes inorgánicos utilizados como aglutinantes en compactación directa, sin embargo se pueden estudiar excipientes con naturaleza diferente.

BIBLIOGRAFÍA

A. Hassanpour, M. Ghadiri. Distinct elemt analysis and experimantal evaluation of the Heckel analysis of bulk powder compression. Powder Technology 141 (2004) 251-261

A. Micheafy, J. A. Dodds, M. S. Kadiri. Wall friction in the compaction of pharmaceutical powders: measurement and effect on the density. Powder Technology 148 (2004) 53-55

A. Michrafy, D. Ringenbacher, P. Tchoreloff. Modelling the compaction behaviour of powders: application to pharmaceutical powders. Powder Technology (2002) 257 – 26

A. Michrafy, D. Ringenbacker, P. Tchorelsff. Modelling the compaction behaviour of powders application to pharmaceutical powders. Powder Technology 126 (2002) 257-266

Ainley Wade, Paul J. Weller. Handbook of Pharmaceutical Exipients. The Pharmaceutical Press. London.

Brunel Eilizadeh, Kendal Pitt, Brian Briscoe. Effects of punch geometry on powder movement during pharmaceutical tableting processes. International Journal of solids and structures 41 (2004) 5967-5977

C. Nicolauos, H. Gautier, M-J. Brandas. Compactibility study of calcium phosphate biomaterials. Biomaterials 24 (2003) 255-262

Dr. Keith Marshall. Problem solver, Compresión/Compaction Chapter 2. FMC Biopolymer.

Evacuable Pellet Dies, User Manual. Specac INC. Smiths Industries.

Filip Kiekens, Ann Debunne, Chris Vervaut. Influence of the punch diameter and curvature on the yield presure of MCC-compacts during Heckel analisis. European Journal of Pharmaceutical Sciences 22 (2004) 117-126

Fraude Fichtner, Ake Rasmuson, Göran Alderborn. Particle size distribution and evolution en tablet structure during and after compaction. International Journal of pharmaceutics 298 (2005) 211-225

Frauke Fichtner, Ake Rasmuson, Göran. Particle size distribution and evolution in tablet structure during and after compaction. International Journal of Pharmaceutics. 292 (2005) 211-225

Gennaro, Alfonso R. Remington. Farmacia. Traducción de: Remington: The science and practois of pharmacy. México. Médica Panamericana. 2003 pág 1610-1650

J. M. Montes, F. G. Cuevas, J. A. Rodríguez, E. J. Herrera. Effective pressure on powders Ander triaxial compresión. Material Letters 58 (2004) 2882-2885

J. M. Montes, F. G. Cuevas, J. Gintas. Effective area en powder compacts Ander unaxial compresión. Materials science and Engineering A. (2000)

J. M. Sonnergaard. Impact of particle density and inital volumen on mathematical compression models. European Journal of Pharmaceutical Sciences 11 (2001) 307-315

J. M. Sonnergaard. Investigation of a new mathematical model for compression of pharmaceutical powders. European Journal of Pharmaceutical Sciences 14 (2001) 149-157

J. M. Sonnergaard. Investigation of a new mathematical model for compression of pharmaceutical powders. European Journal pf pharmaceutical Sciences 14 (2001) 149-157

Lachman Leon. Theory and Practics of Industrial Pharmacy. 3rd edition. Lea & Febiger. 1986. Filadelfia. Pags 66-100

Lachman, Leon; Herbert A. Lieberman; Joseph L. Kaning. The Theory and practice of Industrial Pharmacy. Philadelphia. Lea Febiger 1986. Pág. 296-358

Lachman Leon. Theory and Practics of Industrial Pharmacy. 3rd edition. Lea & Febiger. 1986. Filadelfia. Pags 293-340

M. en C. Socorro Alpizar Ramos, Dr. Efrén Hernández Baltazar. Formas farmacéuticas sólidas. Facultad de Química, UNAM; Facultad de Farmacia, UAEM. México 2004.

Padma Narayan, Bruno C. Hancock. The relationship between the particle properties, mechanical behavior and surface roughness of some pharmaceuticals excipient compacts. Materials Science and Engineering A 355 (2003) 24-36

Padma Narayan, Bruno C. Hancock. The relationship between the particle properties, mechanical behavior, and surface roughness of some pharmaceutical excipient compacts. Materials Science Engineering A355 (2003) 24-36

Peter Kühn, Jobs B. Mielck. Tabletting of pellet-matrix systems: ability of parameters from dynamic and kinetic models to elucidate the densification of matrix formers and pellets. International Journal of Pharmaceutics 248 (2002) 101 -114

Peter Kühn, Jobst B. Mielck. Tabletting of pellet-matrix systems: ability of parameter from dynamic and kinetic models to elucidate the desinificación of matrix formero and of pellets. International Journal of pharmaceutics 248 (2002) 101-114

Petra M. Belda, Jobst B. Mielck. The difficult in the assessment of the compresión behaviour of powder mixture. European Journal of Biopharmaceutics (2005)

Voigt, Habil Rudolf. Tratado de tecnología farmacéutica. Traducción por Antonio Nuñez Cachaza. Zaragoza, España. Acribia 1982. Págs: 177-225
www.fmcbiopolymer.com



ANEXOS

Anexo A. Resultados particulares

Resultados particulares para CaCO_3

Tabla a-1. Datos para densidad compactada y densidad verdadera

	Masa	Vi	t-1	t-2	t-3	t-4	t-5	t-6	t-4	t-5	t-6	Vf
1	30.0780	54	53	51	50	50	50	49.5	49.5	49.5	49.5	49.5
2	30.0500	55	51	50	50	50	49.5	49.5	49.5	49.5	49.5	49.5
3	30.0254	53	51	50	50	49.5	49.5	49.5	49.5	49.5	49.5	49.5

Tabla a-2. Densidad verdadera

Muestra	P1	P2	P3	P4	P5
1	20.699	45.528	40.96	23.579	42.879
2	20.697	45.502	40.846	23.673	42.914
Prom	20.698	45.515	40.903	23.626	42.896

Tabla a-3. Distribución de tamaño de partícula 1

Tamaño de abertura	# Tamiz	P1	P2	P1-P2	%R
840	20	410.90	411.00	0.1	0.997
420	40	471.00	471.40	0.4	3.988
250	60	386.80	388.50	1.7	16.951
177	80	339.60	341.40	1.8	17.948
149	100	349.30	351.20	1.9	18.945

105	150	380.20	381.60	1.4	13.960
Base	base	537.60	540.00	2.4	23.931

Tabla a-4 Distribución de tamaño de partícula 2

Tamaño de abertura	# Tamiz	P1	P2	P1-P2	%R
840	20	409.8	409.8	0.0	0.000
420	40	471.2	471.6	0.4	3.979
250	60	386.9	388.4	1.5	14.922
177	80	339.9	341.2	1.3	12.933
149	100	349.7	351.1	1.4	13.928
105	150	380.2	382.3	2.1	20.891
Base	base	520.6	524.5	3.9	38.798

Resultados de las tabletas de carbonato de calcio para las diferentes pruebas.

Tabla a-5. Resultados de las tabletas de CaCO_3 a 2.4 MPa

Presión(MPa)	Peso	Altura (mm)	Dureza (Kp)	Tiem desn.
2.4	0.608	3.1	10.6	0.20
	0.607	3.22	8.6	
	0.632	3.3	9.4	
	0.601	3.2		
	0.607	3.2		

Tabla a-6. Resultados de las tabletas de CaCO₃ a 3.6 MPa

Presión (MPa)	Peso	Altura (mm)	Dureza (Kp)	Tiem desn.
3.6	0.604	3.02	12.2	0.55
	0.612	3.00	11.1	
	0.616	2.02	12.3	
	0.603	0.00		
	0.603	3.00		

Tabla a-7. Resultados de las tabletas de CaCO₃ a 4.8 MPa

Presión (MPa)	Peso	Altura (mm)	Dureza (Kp)	Tiem desn.
4.8	0.606	2.94	14.5	1.00
	0.592	2.90	14.7	
	0.610	2.92	14.9	
	0.600	2.9		
	0.596	2.7		

Tabla a-8. Resultados de las tabletas de CaCO₃ a 6.0 MPa

Presión (MPa)	Peso	Altura (mm)	Dureza (Kp)	Tiem desn.
6.0	0.614	2.74	16.2	1.50
	0.601	2.72	16.4	
	0.611	2.70	16.2	
	0.602	2.70		
	0.613	2.72		

Tabla a-9. Resultados de las tabletas de CaCO₃ a 7.2 MPa

Presión (MPa)	Peso	Altura (mm)	Dureza (Kp)	Tiem desn.
7.2	0.613	2.60	19.7	2.10
	0.606	2.62	17.7	
	0.610	2.62	19.0	
	0.611	2.60		
	0.607	2.60		

Tabla a-10. Resultados de las tabletas de CaCO₃ a 8.4 MPa

Presión (MPa)	Peso	Altura (mm)	Dureza (Kp)	Tiem desn.
8.4	0.608	2.60	21.1	5.25
	0.603	2.60	21.4	
	0.604	2.58	21.7	
	0.598	2.60		
	0.603	2.62		

Tabla a-11. Resultados de las tabletas de CaCO₃ a 9.6 MPa

Presión (MPa)	Peso	Altura (mm)	Dureza (Kp)	Tiem desn.
9.6	0.608	2.58	23.3	7.30
	0.611	2.56	23.0	
	0.616	2.58	23.1	
	0.608	2.56		
	0.603	2.58		

Tabla a-12. Resultados de las tabletas de CaCO₃ a 10.8 MPa

Presión (MPa)	Peso	Altura (mm)	Dureza (Kp)	Tiem desn.
10.8	0.605	2.50	27.0	10.05
	0.600	2.50	26.5	
	0.612	2.50	27.6	
	0.608	2.50		
	0.601	2.52		

Tabla a-13. Resultados de las tabletas de CaCO₃ a 12.0 MPa

Presión (MPa)	Peso	Altura (mm)	Dureza (Kp)	Tiem desn.
12.0	0.609	2.46	27.5	12.40
	0.604	2.48	29.8	
	0.600	2.48	27.9	
	0.599	2.50		
	0.612	2.50		

Tabla a-14. Resultados de las tabletas de CaCO₃ a 13.2 MPa

Presión (MPa)	Peso	Altura (mm)	Dureza (Kp)	Tiem desn.
13.2	0.607	2.4	-	-
	0.603	2.38		
	0.602	2.38		
	0.600	2.4		
	0.600	2.38		

Tabla a-15. Resultados de las tabletas de CaCO₃ a 14.4 MPa

Presión (MPa)	Peso	Altura (mm)	Dureza (Kp)	Tiem desn.
14.4	0.611	2.36	-	-
	0.610	2.36		
	0.609	2.38		
	0.604	2.36		
	0.603	2.38		

Resultados particulares para DITAB

Tabla a-16. Densidad verdadera y densidad compactada

Muestra	Masa	Vi	t-1	t-2	t-3	t-4	t-5	t-6				Vf
1	30.031	34	32	32	31	31	31	30	30	30	30	30
2	30.124	33	31	30	30	30	30	30	30	30	30	30
3	30.022	33	31	31	31	30	30	30	30	30	30	30

Tabla a-17 Densidad verdadera

Muestra	P1	P2	P3	P4	P5
1	18.427	43.643	39.871	22.426	42.806
2	18.428	43.662	39.879	22.494	42.886
Prom	18.4275	43.6525	39.875	22.46	42.846

Tabla a-18 Distribucion de tamaño de partícula 1

Tamaño de abertura	# Tamiz	P1	P2	P1-P2	%R
840	20	411.2	411.2	0	0
420	40	471.1	471.1	0	0
250	60	386.4	388.6	2.2	21.9210
177	80	339.3	343.0	3.7	36.8672
149	100	349.2	350.8	1.6	15.9426
105	150	380.2	381.1	0.9	8..9677
Base	base	520.2	522.0	1.8	17.9354

Tabla a-19 Distribucion de tamaño de partícula 2

Tamaño de abertura	# Tamiz	P1	P2	P1-P2	%R
840	20	410.8	410.8	0	0
420	40	470.8	470.8	0	0
250	60	386.4	388.2	1.8	17.947
177	80	339.1	342.6	3.5	34.898
149	100	349.5	351.0	1.5	14.956
105	150	379.2	380.4	1.2	11.965
Base	base	518.0	519.9	1.9	18.945

Resultados de las tabletas de DITAB para las diferentes pruebas.

Tabla a-20. Resultados de las tabletas de DITAB a 2.4 MPa

Presión	Peso	Altura (mm)	Dureza (Kp)	Tiem desn.
2.4	0.609	3.1	1.8	1.3
	0.597	3.22	1.8	
	0.596	3.2	2.0	
	0.602	3.2		
	0.598	3.2		
	0.607			

Tabla a-21. Resultados de las tabletas de DITAB a 3.6 MPa

Presión	Peso	Altura (mm)	Dureza (Kp)	Tiem desn.
3.6	0.598	3.02	2.9	3.3
	0.596	3.00	2.7	
	0.604	2.02	2.5	
	0.601	3.00		
	0.596	3.00		
	0.601			

Tabla a-22. Resultados de las tabletas de DITAB a 4.8 MPa

Presión	Peso	Altura (mm)	Dureza (Kp)	Tiem desn.
4.8	0.601	2.94	2.9	6.1
	0.599	2.90		
	0.610	2.92		
	0.615	2.90		
	0.601	2.70		
	0.604			

Tabla a-23. Resultados de las tabletas de DITAB a 6.0 MPa

Presión	Peso	Altura (mm)	Dureza (Kp)	Tiem desn.
6.0	0.608	2.74	3.8	8.45
	0.603	2.72	4.0	
	0.602	2.70	3.9	
	0.600	2.70		
	0.607	2.72		
	0.606			

Tabla a-24 Resultados de las tabletas de DITAB a 7.2 MPa

Presión	Peso	Altura (mm)	Dureza (Kp)	Tiem desn.
7.2	0.593	2.60	5.2	13.35
	0.602	2.62	4.8	
	0.606	2.62	4.8	
	0.605	2.60		
	0.598	2.60		
	0.607			

Tabla a-25. Resultados de las tabletas de DITAB a 8.4 MPa

Presión	Peso	Altura (mm)	Dureza (Kp)	Tiem desn.
8.4	0.615	2.60	6.1	18.1
	0.609	2.60	5.5	
	0.6	2.58	5.4	
	0.622	2.60		
	0.595	2.62		
	0.601			

Tabla a-30. Densidad verdadera

Muestra	P1	P2	P3	P4	P5
1	20.702	45.564	41.83	24.652	44.088
2	20.732	45.561	41.86	24.689	44.097
Prom	20.717	45.5625	41.845	24.6705	44.092

Tabla a-31. Distribución de tamaño de partícula 1

Tamaño de abertura	# Tamiz	P1	P2	P1-P2	%R
840	20	406.5	406.8	0.3	2.972
420	40	465.3	466.0	0.7	6.934
250	60	382.4	390.4	8.0	79.2550
177	80	335.7	338.3	2.6	25.7578
149	100	341.4	342.8	1.4	13.8696
105	150	400.6	400.8	0.2	1.9813
Base	base	323.9	325.7	1.8	17.8323

Tabla a-32. Distribución de tamaño de partícula 2

Tamaño de abertura	# Tamiz	P1	P2	P1-P2	%R
840	20	406.0	406.6	0.6	5.9898
420	40	465.3	467.4	2.1	20.9643
250	60	383.5	388.2	4.7	46.9202
177	80	332.4	333.7	1.3	12.9779
149	100	345.2	348.6	3.4	33.9422
105	150	396.9	398.2	1.3	12.9779
Base	base	325.0	325.8	0.8	7.9864

Resultados de las tabletas de TRITAB para las diferentes pruebas.

Tabla a-33. Resultados de las tabletas de TRITAB a 2.4 MPa

Presión	Peso	Altura (mm)	Dureza (Kp)	Tiem desn.
2.4	0.609	3.10	2.4	0.05
	0.598	3.12	2.0	
	0.601	3.18	2.5	
	0.599	3.12		
	0.600	3.10		
	0.613	3.14		

Tabla a-34. Resultados de las tabletas de TRITAB a 3.6 MPa

Presión	Peso	Altura (mm)	Dureza (Kp)	Tiem desn.
3.6	0.604	3.00	3.1	1.1
	0.605	3.00	3.3	
	0.602	3.10	2.6	
	0.605	3.10		
	0.596	3.00		
	0.599	3.10		

Tabla a-35. Resultados de las tabletas de TRITAB a 4.8 MPa

Presión	Peso	Altura (mm)	Dureza (Kp)	Tiem desn.
4.8	0.635	3.00	3.9	1.3
	0.601	2.90	4.0	
	0.613	3.00	4.1	
	0.605	3.00		
	0.611	2.98		
	0.618	3.00		

Tabla a-36. Resultados de las tabletas de TRITAB a 6.0 MPa

Presión	Peso	Altura (mm)	Dureza (Kp)	Tiem desn.
6.0	0.610	2.90	4.3	3.35
	0.610	2.90	4.6	
	0.600	2.90	4.4	
	0.605	2.90		
	0.606	2.92		
	0.607	2.90		

Tabla a-37. Resultados de las tabletas de TRITAB a 7.2 MPa

Presión	Peso	Altura (mm)	Dureza (Kp)	Tiem desn.
7.2	0.607	2.86	6.5	15.6
	0.603	2.88	5.4	
	0.595	2.86	6.7	
	0.605	2.80		
	0.600	2.88		
	0.616	2.80		

Tabla a-38. Resultados de las tabletas de TRITAB a 8.4 MPa

Presión	Peso	Altura (mm)	Dureza (Kp)	Tiem desn.
8.4	0.603	2.78	7.2	22.2
	0.597	2.76	7.0	
	0.613	2.78	7.9	
	0.607	2.74		
	0.596	2.76		
	0.601	2.78		

Tabla a-39. Resultados de las tabletas de TRITAB a 9.6 MPa

Presión	Peso	Altura (mm)	Dureza (Kp)	Tiem desn.
9.6	0.591	2.7	7.6	>30
	0.614	2.7	7.4	
	0.620	2.7	7.5	
	0.606	2.7		
	0.609	2.7		
	0.605	2.7		

Tabla a-40. Resultados de las tabletas de TRITAB a 10.8 MPa

Presión	Peso	Altura (mm)	Dureza (Kp)	Tiem desn.
10.8	0.601	2.68	8.6	>30
	0.610	2.66	8.7	
	0.607	2.68	10.2	
	0.603	2.66		
	0.608	2.66		
	0.608	2.68		

Anexo B

Evaluación reológica de los polvos.

- Distribución de tamaño de partícula. El objetivo de esta determinación es conocer el tamaño de las partículas que componen el polvo o granulado. De forma tal que se determine la forma farmacéutica en la cual se incluirá o bien las modificaciones que se requiera para su administración.
- Densidad aparente, densidad verdadera, densidad compactada y velocidad de compactación. Nos permite conocer el volumen ocupado por una masa conocida, incluyendo los espacios entre las partículas y la porosidad de la mezcla. Además de apreciar la velocidad con que se elimina el aire presente en el polvo.
- Velocidad de flujo. Ésta determinación nos permite conocer la capacidad de fluidez de polvos y granulados, la cual se ve influenciada por la fricción entre las partículas y la tolva de alimentación de la dosificadora de polvos o tableteadora.
- Ángulo de reposo. El ángulo de reposo, contribuye en la determinación del tipo de flujo del polvo o granulado, y de esta forma seleccionar la forma farmacéutica, los excipientes requeridos y el método de fabricación acorde al fármaco, polvo o granulado evaluado.

Ángulo de reposo	Tipo de flujo
< 25	Excelente
25 - 30	Buena
30 - 40	Regular
> 40	Pobre

- % de Compresibilidad. Con las lecturas de densidad aparente y compactada, se calcula el índice de compresibilidad:

$$\%C = \frac{(densidad\ compactada - densidad\ aparente)}{densidad\ compactada}$$

Tabla b-2. % compresibilidad

%	Flujo
5-15	Excelente
12-16	Bueno
18-21	Regular
23-25	Pobre
33.38	Muy pobre
> 40	Pésimo

Anexo C

Análisis Estadístico

Tabla c-1 Análisis estadístico

Excipientes	Modelo Fell-Newton	Walter	Shapiro	Heckel
CaCO ₃ -DITAB	0.7872	1.4813	0.2617	0.2285
CaCO ₃ -TRITAB	0.7872	1.4813	0.2617	0.2285
DITAB-TRITAB	0.4252	* 4.3619	0.5105	0.5043

En la comparación de todos los excipientes para los diferentes modelos no existe diferencia estadísticamente significativa salvo para el DITAB-TRITAB en el modelo de Walter.