



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**EVALUACIÓN COMPARATIVA DE
EXCIPIENTES
COPROCESADOS PARA COMPRESIÓN DIRECTA.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A

Angélica Ugalde Ortega



México, D.F.

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado:

Presidente Prof. María del Socorro Alpizar
Ramos

Vocal Prof. Blanca Estela Rivero Cruz

Secretario Prof. Enrique Amador González

1er. Suplente Prof. Raúl Lugo Villegas

2do. Suplente Prof. Efrén Hernández Baltazar

Sitio en donde se desarrolló el tema:

**Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Edificio A planta baja, Facultad de
Química, UNAM**

Asesor:

M. en C. Enrique Amador González

Sustentante:

Ugalde Ortega Angélica

Dedicado a mis Padres y a Emiliano

AGRADECIMIENTOS.

Gracias a la UNAM.

A la Facultad de Química por haber sido mi casa de estudios y a la FES Cuatitlan (LEM-Farmacia) por permitirme trabajar en sus instalaciones.

Gracias a los profesores: Ma. Del Socorro Alpizar y Enrique Amador, por sus aportaciones. Gracias por el tiempo dedicado a su revisión y darme los recursos necesarios para realizar este trabajo.

A la profesora Blanca Rivero por sus sugerencias de gran valor para la presentación de este trabajo.

Gracias al profesor Efrén Hernández, por la formación académica, y por sus aportaciones en el presente trabajo.

A los profesores de la USAI:

Ing. Iván Puente Lee

Q. Marisela Gutiérrez Franco

Q. I. Ma. Cecilia Salcedo Luna

Q. Elvia del Socorro Del Reynosa

Q. Margarita Portilla Bauza.

Por dedicarle tiempo a mí trabajo.

A la representante de Meggle, Adriana Barrios V., por las materias primas proporcionadas, para realizar este trabajo.

Al Técnico auxiliar del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica Daniel por ayudarme dentro del laboratorio.

A: Margarita Dániel, Martha Rodríguez y Patricia León por ayudarme.

A mi familia, mis amigas y amigos que siempre han estado conmigo.

A Alberto Huerta, gracias por tú amistad y tu ayuda en este año.

A Dios.

ÍNDICE GENERAL

1	OBJETIVOS	1
2	INTRODUCCIÓN	2
3	COMPRESIÓN	4
	3.1 El proceso de consolidación de la tableta	4
	3.2 Compresión y Consolidación	5
	3.2.1 Deformación elástica	5
	3.2.2 Deformación plástica	5
	3.2.3 Fractura	5
4	SENSIBILIDAD AL LUBRICANTE	6
	4.1 Formación de la película.	6
5	EXCIPIENTES PARA COMPRESIÓN DIRECTA	9
6	REQUERIMIENTOS IDEALES DE EXCIPIENTES DIRECTAMENTE COMPRESIBLES	11
	6.1 Potencial de dilución	11
	6.2 Tamaño de partícula	12
	6.3 Características de los excipientes para compresión directa	12
	6.4 Métodos de preparación de excipientes directamente compresibles	12
7	COMPRESIÓN DIRECTA	14
	7.1 Ventajas de la compresión directa	14
	7.2 Limitaciones de la compresión directa	15
8	CO-PROCESAMIENTO	16
	8.1 Ingeniería de partícula como una fuente de nuevos excipientes	16
	8.2 Coprocesamiento de excipientes	19
	8.3 Características de los materiales y coprocesamiento	20
	8.4 Excipientes coprocesados	
	8.4.1 Ludipress	22
	8.4.2 Cellactose	24
	8.4.3 Prosolv	25
	8.4.4 StarLac	26

9 TÉCNICAS DE ANÁLISIS

9.1	Microscopia	27
9.2	Espectroscopia de Infrarrojo	29
9.3	Calorimetría Diferencial de Barrido	30
9.4	Difracción de rayos X	33
9.5	Humedad	33

10 REOLÓGICAS

10.1	Angulo de reposo	34
10.2	Velocidad de Flujo Estática o Intrínseca	34
10.3	Velocidad de Flujo Dinámica	34
10.4	Densidades	35
10.4.1	Densidad aparente	35
10.4.2	Densidad compactada	35
10.5	Índice de compresibilidad (Carr)	36
10.6	Índice de Hausner	36
10.7	Cinética de consolidación	37

11 PARTE EXPERIMENTAL

11.1	Materias primas	38
11.2	Plan experimental	38
11.3	MÉTODOS	
11.3.1	Determinación de humedad	40
11.3.2	Microscopía Electrónica de Barrido (morfología, tamaño y textura)	40
11.3.3	Transición Térmica por Calorimetría Diferencial de Barrido	41
11.3.4	Cristalinidad mediante Difracción de Rayos X	41
11.3.5	Espectroscopia Infrarrojo (grupos funcionales)	41
11.3.6	Angulo de reposo	42
11.3.7	Velocidad de Flujo estática o intrínseca	42
11.3.8	Velocidad de flujo Dinámica	42
11.3.9	Densidades	43
11.3.10	Tamaño y distribución de partícula	43
11.3.11	Perfil de Resistencia a la Ruptura	44

11.3.12	Sensibilidad al lubricante	44
11.3.13	Capacidad de carga.	45
12 RESULTADOS		
12.1	Cinética de Secado.	46
12.2	Morfología y Tamaño de partícula mediante Microscopia Electrónica de Barrido	
12.2.1	Cellactose®80	47
12.2.2	Microcelac®100	49
12.2.3	Ludipress®	51
12.2.4	StarLac®	53
12.2.5	Prosolv® HD90	55
12.3	Transición Térmica por Calorimetría Diferencial de Barrido	57
12.4	Cristalinidad por Difracción de rayos X	61
12.5	Espectroscopia de Infrarrojo	65
12.6	Ángulo de reposo	68
12.7	Densidades, Índice de Hausner, Índice de Carr	69
12.8	Velocidad de flujo intrínseca	72
12.9	Velocidad de flujo dinámica	74
12.10	Tamaño y Distribución de Tamaño de Partícula	75
12.11	Cinética de consolidación	76
12.12	Perfil de Resistencia a la Ruptura	77
12.13	Sensibilidad al Lubricante	79
12.13.1	Índice de Sensibilidad al Lubricante	80
12.14	Capacidad de carga	82
13 CONCLUSIONES		
14 ANEXOS		
15 REFERENCIAS		

ÍNDICE DE TABLAS

1. Métodos de fabricación de tabletas	3
2. Método de preparación de excipientes DC	13
3. Ventajas y Desventajas de la CD	14
4. Co-procesados	22
5. Tipos de eventos térmicos	30
6. Calificación del ángulo de reposo	34
7. Clasificación de las características de flujo según Carr	36
8. Clasificación de las características de flujo según Hausner	36
9. Fuerzas de compresión utilizados.	39
10. Fuerza de compactación establecida para cada diluyente-aglutinante	39
11. Resultados de la Cinética de Secado	46
12. Deshidratación de los Diluentes Aglutinantes con α -Lactosa monohidratada	57
13. Reordenamiento o reacomodo de los Diluentes Aglutinantes	57
14. Fusión de la α - Lactosa anhidra de los Diluentes Aglutinantes	58
15. Resultados de rayos X para Diluentes Aglutinantes con α -Lactosa monohidratada	61
16. Resultado de rayos X para Prosolv®HD90	64
17. Ángulo de reposo para los Diluentes Aglutinantes	68
18. Resultados de ρ_a , ρ_c , I.H. e I.C. de los Diluentes Aglutinantes	69
19. Resultados de la velocidad de flujo intrínseca	72
20. Distribución de tamaño	75
21. Resultados de la Ec. de Kawakita para los Diluentes Aglutinantes	76
22. Resistencia a la ruptura de los Diluentes Aglutinantes.	77
23. Resultados del ISL al 0.5, 1.0 y al 3.0%	81
24. Capacidad de carga (26.55kgf)	82
25. Capacidad de carga a 10,8 y 6 kp (26.55kgf)	83
26. Capacidad de carga para Prosolv®HD90 a 13.27-19.91 kgf	83
27. Capacidad de carga para Prosolv®HD90 a 13.27-19.91 kgf a 6,8 y 10 kp.	83

ÍNDICE DE GRÁFICOS

1. Gráfico de Kawakita N/C vs N	37
2. Cinética de Secado	46
3. Termograma de Cellactose®80	58
4. Termograma de Microcelac®100	59
5. Termograma de Ludipress®	59
6. Termograma de StarLac®	60
7. Termograma de Prosolv®HD90	60
8. Difractograma de Cellactose® ®	62
9. Difractograma de Microcelac®100	62
10. Difractograma de Ludipress®	63
11. Difractograma de StarLac	63
12. Difractograma de Prosolv®HD90	64
13. Espectro de Infrarrojo de Cellactose®80	65
14. Espectro de Infrarrojo de Microcelac®100	66
15. Espectro de Infrarrojo de Ludipress®	66
16. Espectro de Infrarrojo de StarLac®	67
17. Espectro de Infrarrojo de Prosolv®HD90	67
18. Ángulo de reposo LSD 95%	68
19. Densidad aparente y Densidad compactada	69
20. Ángulo de reposo vs Índice de Hausner	71
21. Velocidad de flujo intrínseca LSD 95%	72
22. Velocidad de flujo dinámica LSD 95%	74
23. Distribución de tamaño de partícula %Acumulado vs Diluentes Aglutinantes	75
24. Gráfico de Kawakita N/C vs N de los diferentes diluentes aglutinantes	76
25. Resistencia a la ruptura	78
26. Sensibilidad al lubricante para Diluentes Aglutinantes	79
27. Índice de Sensibilidad a Lubricantes	81
28. Capacidad de carga para Diluentes Aglutinantes	82
29. Capacidad de Carga para Prosolv® HD90 (13.27 y 26.55 kgf)	84
30. Capacidad de carga StarLac ®	85

ÍNDICE DE ECUACIONES

1. Índice de Sensibilidad al Lubricante	7
2. Difracción de rayos X	33
3. Velocidad de flujo dinámico	34
4. Densidad aparente	35
5. Densidad compactada	35
6. Índice de Carr	36
7. Índice de Hausner	36
8. Cálculo del valor de C para la Ec. de Kawakita	37
9. Ec. de Kawakita	37

ÍNDICE DE FIGURAS

1. Pila e polvos	1
2. Pirámide del estado sólido	16
3. Representación esquemática del método de coprocesamiento	19
4. SEM	27
5. Orden de los componentes del microscopio	28
6. Termograma típico DSC	31
7a Micrografías de Cellactose® 80	47
7b Micrografías de Cellactose® 80	48
7c Micrografías de Cellactose® 80	49
8a Micrografías de Microcelac® 100	49
8b Micrografías de Microcelac® 100	50
8c Micrografías de Microcelac® 100	51
9a Micrografías de Ludipress® 80	51
9b Micrografías de Ludipress® 80	52
9c Micrografías de Ludipress® 80	52
10a Micrografías de StarLac®	53
10b Micrografías de StarLac®	54
10c Micrografías de StarLac® 80	54
11a Micrografías de Prosolv® HD90	55
11b Micrografías de Prosolv® HD90	56
11c Micrografías de Prosolv® HD90	56
12 Reloj de arena	86

1 OBJETIVOS:

- Evaluar y comparar las características físicas y funcionales de diversos excipientes coprocesados empleados en la fabricación de tabletas por compresión directa.
- Estudiar la morfología y textura de las partículas de los excipientes mediante microscopía electrónica de barrido.
- Analizar la estructura cristalina/ amorfa de los materiales mediante difracción de rayos X.
- Llevar a cabo el análisis térmico de los excipientes empleando calorimetría diferencial de barrido (DSC).
- Evaluar las propiedades reológicas a través de las determinaciones de ángulos de reposo y velocidades de flujo.
- Determinar las siguientes propiedades: la densidad aparente y compactada, así como los índices de Hausner e índice de Carr, y los parámetros de velocidad de reordenamiento de las partículas usando la ecuación de Kawakita.

- Obtener los perfiles de compactación (resistencia a la ruptura en función de la fuerza de compactación) para los diferentes materiales y/o determinar su compactabilidad.
- Determinar la sensibilidad al lubricante (resistencia a la ruptura en función de la concentración del lubricante).
- Determinar la capacidad de carga o potencial de dilución (resistencia a la ruptura en función de la concentración de principio activo), empleando para ello acetaminofén cristalino como principio activo debido a sus pobres propiedades de compresión y estableciendo una resistencia a la ruptura de 8-10 kp.



2 INTRODUCCION.

La compresión directa es el método preferido para la preparación de tabletas. Durante los pasados 100 años los fabricantes de tabletas han desarrollado materiales y procesos que pueden producir tabletas a una alta velocidad conteniendo una cantidad precisa del ingrediente activo, a un costo relativamente bajo. Gohel.2005

El desarrollo tecnológico en el área de principios activos, excipientes y tableteadoras durante las décadas pasadas a hecho de la manufactura de las tabletas una ciencia y de las tabletas la forma de dosificación más usada. Gohel.2005

La facilidad de manufactura, la conveniencia en su administración, la precisión en la dosificación, y su estabilidad en comparación con los líquidos orales, su grado de mezclado en comparación con las cápsulas y su seguridad en comparación con las formas de dosificación parenteral hacen de las tabletas una forma de dosificación popular y versátil. Shangraw,88 y89

Antes de los años 50 la literatura contenía muy pocas referencias sobre la compresión directa de productos farmacéuticos. En años recientes se ha puesto gran atención al desarrollo tanto de producto como de proceso. La disponibilidad de nuevos materiales, nuevas formas de materiales conocidos y la invención de nueva maquinaria ha permitido la producción de tabletas por métodos más simples y confiables. Gohel.2005

A principios de los 60's la introducción de la lactosa secada por aspersion (1960) y el Avicel (1964) cambió el proceso de manufactura de tabletas y abrió el camino a la compresión directa. Gohel 2005

Shangraw condujo una investigación sobre la preferencia de 58 productos en la unión americana por el proceso de granulación. Los resultados fueron a favor de la compresión directa. De los 5 procesos enlistados en la investigación la calificación promedio, para la compresión directa fue de 1.5 en comparación con la granulación húmeda y el secado en lecho fluido (2.0), granulación húmeda y secado en charola 2.5, proceso "todo en uno" 3.3 y la compactación con rodillos 3.6. Aproximadamente el 41% de las compañías indico que la compresión directa era el método de elección, y el 41.1% indico que usaban tanto la compresión directa como la granulación húmeda. Solo el 1.7% respondió indicando que nunca usaban la compresión directa y 15.5% indico que el proceso no era recomendable. Shangraw,93.

Antiguamente, el termino “compresión directa” era usado para identificar la compresión de un compuesto cristalino (usualmente una sal inorgánica por ejemplo: cloruro de sodio, cloruro de potasio, bromuro de potasio, etc.) en un compacto sin la adición de otras sustancias.

Actualmente el termino “compresión directa” es usado para definir el proceso mediante el cual las tabletas son obtenidas directamente por la compresión de mezclas de polvos de los ingredientes activos y excipientes apropiados. Ningún pretratamiento de las mezclas de polvo mediante granulación húmeda o seca esta involucrado. Shangraw,

88.

La simplicidad del proceso de compresión directa es notable en una comparación de las etapas involucradas en la manufactura de tabletas por las técnicas de granulación húmeda, compactación con rodillos y compresión directa. Shangraw, 88. Ver Tabla1

Tabla 1. Técnicas de fabricación de tabletas

Etapas	Compresión directa	Granulación seca	Granulación húmeda
1	Mezclado del principio activo y excipientes	Mezclado del principio activo y excipientes	Mezclado del principio activo y excipientes
	↓	↓	↓
2	Compresión	Compresión en gránulos	Preparación de la solución aglutinante
		↓	↓
3		Reducción del tamaño de los gránulos (tamizado)	Mezclado de la solución aglutinante con la mezcla de polvos (amasado)
		↓	↓
4		Mezcla de los gránulos con excipientes	Tamizado de la masa húmeda (granulación)
		↓	↓
5		Compresión	Secado de los gránulos
			↓
6			Tamizado de los gránulos secos (calibración)
			↓
7			Mezclado de los gránulos calibrados con excipientes
			↓
8			Compresión

Se ha estimado que menos del 20% de los materiales farmacéuticos pueden comprimirse directamente en tabletas. El resto de los materiales les falta el flujo, la cohesión o las propiedades de lubricación necesarias para la producción de tabletas por compresión directa. El uso de excipientes directamente compresibles puede resultar en tabletas satisfactorias para tales materiales. Shangraw, 89.

3 COMPRESIÓN

3.1 El proceso de formación de la tableta.

La calidad de una tableta (comprimido) esta determinada por las características de llenado del material y su comportamiento en compresión. Durante la compresión, la velocidad con la cual las tabletas pueden ser producidas puede estar limitada debido a las características no uniformes de llenado del material. Durante un llenado exitoso y reproducible (llenado de la matriz), la masa de polvos debe formar un compacto cohesivo que permanezca intacto después de la eyección. Por lo tanto, el funcionamiento de la tableteadora puede estar limitado debido a las pobres características de llenado y/o pobre funcionamiento de compresión. Bogda,02

Las características de llenado de la matriz dependen de las propiedades de flujo del material que son afectadas principalmente por el tamaño y forma de la partícula. Adicionalmente, a una elevada fricción interparticular puede tener un efecto detrimental (dañino o negativo) sobre las características de llenado de la matriz debido al contenido del polvo y características de flujo no uniformes. Una distribución de tamaño de partícula no uniforme también puede resultar en la segregación del material resultando en problemas de uniformidad. Las tableteadoras emplean llenado volumétrico del material en la cavidad de la matriz. La mayoría de tableteadoras de alta velocidad están equipadas con alimentación forzada, la cual usa paletas rotativas para promover características de llenado uniformes. Para ciertos materiales, se debe poner atención para asegurar que la acción de los alimentadores no causa sobremezclado o segregación del material. Bogda, 2002

Las características de tableteado de los polvos dependen de las propiedades viscoelásticas del material. El proceso de compactación ha sido definido como “la compresión y consolidación de un sistema de dos fases debido a una carga aplicada”. La calidad del compacto depende de la compresión y consolidación de la masa de polvos, decompresión del compacto, eyección de la matriz, y la subsiguiente separación de la tableta del punzón inferior una vez que ha sido eyectada. Bogda, 2002.

3.2 Compresión y Consolidación

Durante la compresión, el volumen aparente del material es reducido, resultando en el desplazamiento de la fase gaseosa (aire). Un incremento adicional de la fuerza lleva a la deformación y rearrreglo de las partículas. En este punto los tres principales modos de deformación son los que siguen Bogda, 2002.

3.2.1 Deformación elástica.

Deformación reversible espontáneamente del compacto en la cual, con la remoción de la carga (presión) la masa de polvos se revierte a su forma original. La mayoría de los materiales “sufren” deformación elástica en algún grado. Bogda, 2002.

3.2.2 Deformación plástica

Después de exceder el límite elástico del material (yield point), la deformación puede volverse plástica, esto es, la partícula sufre flujo viscoso. Este es mecanismo predominante cuando la fuerza de corte entre las partículas es menor que la resistencia a la ruptura o tensil. La deformación plástica es un proceso dependiente del tiempo. Bogda, 2002.

3.2.3 Fractura

Una vez que se excede el límite elástico del material (yield point) las partículas sufren fractura (fragmentación) si la fuerza de corte entre las partículas es mayor que su resistencia a la fractura. Bajo estas condiciones las partículas de mayor tamaño son cortadas y fragmentadas en partículas de menor tamaño. Bogda, 2002.

El proceso de compresión incluye estos tres mecanismos. Las características individuales del material bajo investigación determinan el grado en el cual cada uno está activo debido a que algunas de estas características de deformación son dependientes del tiempo, las características de la máquina (tableteadora) pueden tener un efecto mayor (importante) sobre el desempeño del tableteo. Estas características determinan la velocidad de aplicación de la fuerza, el tiempo de máxima compresión, y la velocidad de decompresión. Bogda, 2002.

Típicamente los materiales que sufren deformación plástica, conforme la velocidad de la máquina aumenta hay menos tiempo para la relajación del estrés. Bajo estas condiciones, las tabletas pueden resultar laminadas o descabezadas. Sin embargo, el

descabezado y la laminación pueden eliminarse o minimizarse disminuyendo el proceso de compresión (reduciendo la velocidad de la maquina), disminuyendo la velocidad de la aplicación de la fuerza (mayor diámetro del rodillo de compresión), o incrementado el tiempo de compresión (múltiple estaciones de compresión).-Bogda, 2002.

Las propiedades finales de la tableta también son afectadas por los mecanismos de consolidación (formación de enlaces) de los polvos que están influenciados por su naturaleza química, el área superficial en los puntos de contacto, contaminación (incluyendo las películas como la de estearato de magnesio) y la distancia interparticular. Bogda, 2002.

4 SENSIBILIDAD AL LUBRICANTE

Los lubricantes son comúnmente incluidos en las formulaciones de las tabletas con el objeto de reducir la fricción con la pared de la matriz durante la compactación y la eyección de la tableta. Su presencia sin embargo puede causar cambios indeseables en las propiedades de las tabletas. Bolhuis. 96.

El Estearato de Magnesio forma una película de lubricante adsorbida alrededor de las partículas hospederas durante el proceso de mezclado. Esta película de lubricante interfiere con las propiedades de unión (enlace) de las partículas actuando como una barrera física El efecto de disminución en la resistencia de las tabletas depende fuertemente del material usado. Para materiales como la celulosa microcristalina, celulosa en polvo, almidón compresible una fuerte disminución en la resistencia a la ruptura se observa con el incremento en el tiempo de mezclado con el lubricante. Por otra parte, las propiedades de enlace del fosfato dibásico de calcio dihidratado no se ven afectadas por el mezclado con el estearato de magnesio. Bolhuis. 96.

Además de disminuir las propiedades de unión, la adición de lubricantes hidrófobos causa aumento en los tiempos de desintegración y disminución en las velocidades de disolución.

La magnitud del efecto de los lubricantes sobre la resistencia a la ruptura depende de un gran número de factores, por ejemplo, la naturaleza y propiedades del lubricante, la naturaleza y propiedades de los otros ingredientes y de las condiciones de procesamiento. Bolhuis. 96.

4.1 Formación de la película.

Cuando un lubricante en polvo es adicionado a una mezcla para compresión y sometido a una acción de mezclado se distribuye ya sea como una fracción libre, o

cuando el lubricante tiende a la deaglomeración y una delaminación, como una película superficial sobre el material base/acarreador. El mezclado prolongado transferirá más lubricante desde la fracción libre hacia la película superficial. El fenómeno de disminución en la resistencia a la ruptura con un incremento en el tiempo de mezclado de los ingredientes de la tableta con los lubricantes es causado por la formación de esta película de lubricante, la cual interfiere con la unión de las partículas. La disminución de la resistencia a la ruptura ha sido atribuida a enlaces más débiles después de la compresión entre moléculas de lubricante-lubricante más que (en vez de) uniones fuertes excipiente-excipiente. ^{Bolhuis. 96.} De acuerdo con Bolhuis (1996), la posibilidad y velocidad de formación de la película esta influenciada por:

- Naturaleza y propiedades del lubricante
- Naturaleza y propiedades de las partículas acarreadoras
- El área superficial específica de las partículas acarreadoras en relación con la concentración de lubricante
- La presencia de otros aditivos en la mezcla
- Tiempo e intensidad de mezclado
- Tipo, tamaño y contenido del mezclador.

Ha sido definido un índice de sensibilidad a los lubricantes ISL (LSR por sus siglas en inglés Lubricant Sensitivity Ratio) como una medida cuantitativa para expresar la sensibilidad al mezclado con un lubricante de los materiales para compresión. El ISL es la relación entre la disminución en la resistencia a la ruptura de las tabletas, debido al mezclado con un lubricante y la resistencia a la ruptura de tabletas sin lubricar ^{Bolhuis.}

^{96:}

$$ISL = \frac{(CS_{s/L} - CS_{c/L})}{CS_{s/L}} \quad \text{Ecuación 1}$$

Donde:

CS_{s/L} = resistencia a la ruptura de tabletas sin lubricante

CS_{c/L} = resistencia a la ruptura de tabletas con lubricante*

*Aplica para una concentración determinada de un lubricante específico (por ejemplo 0.5% de estearato de magnesio)

Las características de consolidación y compactación de las partículas acarreadoras tienen considerable influencia sobre su susceptibilidad a la lubricación. Ha sido demostrado que la sensibilidad de los excipientes al estearato de magnesio depende de los mecanismo de compresión y enlace del material. Las propiedades de los materiales que fragmentan como el fosfato dibásico dihidratado de calcio y la β -lactosa anhidra son poco afectas por la lubricación. El fenómeno puede explicarse asumiendo que superficies limpias y libres de lubricante son creadas por la fragmentación de las partículas durante la consolidación del sistema. Por el contrario, un efecto máximo del estearato de magnesio se observa para excipientes que presentan deformación plástica completa sin ninguna fragmentación bajo compresión y se unen por cohesión como el almidón y algunos de sus derivados. Bolhuis. 96

La mayoría de los excipientes se comportan, sin embargo, en una forma intermedia entre la deformación plástica y la fragmentación, de tal forma que la sensibilidad a lubricante depende del grado de fractura de las partículas durante la compresión. Esta debe ser la razón por la cual diversos materiales la resistencia a la ruptura disminuye no hasta cero sino a un nivel mínimo luego del mezclado con el estearato de magnesio. Bolhuis. 96

Existen diferentes formas para limitar el efecto deteriorante del estearato de magnesio sobre las propiedades de las tabletas, sin afectar las propiedades de lubricación en alto grado. Bolhuis. 96

- a) Indudablemente el mejor método es omitir el lubricante en la formulación y aplicar métodos de lubricación alternos, la mayoría involucra modificaciones a las tableteadoras.
- b) La concentración de lubricante no debe ser mayor que la estrictamente necesaria. La concentración mínima requerida puede determinarse mediante determinantes de consumo de poder.
- c) La elección de lubricantes alternativos parece una solución atractiva para el problema del efecto dañino del Estearato de Magnesio sobre las propiedades de unión de los excipientes para tableta.
- d) Ajuste de las fuerzas de compresión. Para celulosa microcristalina que pierde resistencia a la ruptura debido al sobremezclado el efecto puede ser reducido mediante el ajuste de las fuerzas de precompresión y compresión principal.

- e) Otra posibilidad es cambiar el procedimiento de mezclado. Los fármacos y excipientes deberán ser mezclados primero sin lubricante. Después de la adición de lubricante el mezclado debe continuar por un periodo corto de tiempo.
- f) La sensibilidad al lubricante también puede disminuirse por una selección apropiada de los excipientes. Como se menciona antes, el efecto del Estearato de Magnesio depende de la naturaleza del excipiente usado. La mayor reducción de la resistencia a la ruptura puede esperarse para tabletas que contienen almidón o celulosa, los efectos menores serán encontrados para tabletas conteniendo materiales frágiles como el fosfato dibásico de calcio dihidratado o la β -lactosa anhidra.
- g) Otra posibilidad para limitar el efecto dañino del Estearato de Magnesio sobre las propiedades de enlace es el premezclado con silica coloidal (Aerosil 200). El deslizante Aerosil puede retardar la formación de la película de estearato de magnesio cuando los ingredientes de la tableta son mezclados con Aerosil primero y después con el Estearato de Magnesio.

5 EXCIPIENTES PARA COMPRESIÓN DIRECTA.

El consejo internacional de excipientes farmacéuticos (IPEC, por sus siglas en ingles), define excipiente como “sustancia diferente del ingrediente activo, en la forma de dosificación terminada, que ha sido evaluado apropiadamente respecto de su seguridad y que es incluido en un sistema de liberación de fármaco para ayudar al procesamiento, manufactura, proteger, soportar, aumentar la estabilidad, biodisponibilidad o aceptabilidad del paciente, ayudar en la identificación del producto, o aumentar cualquier otro atributo de la seguridad o efectividad total del sistema de liberación durante el almacenamiento o uso”. Los solventes usados para la producción de las formas farmacéuticas pero que no están contenidos en el producto final se consideran excipientes, por ejemplo, los líquidos granulantes, los cuales son secados posteriormente, deben cumplir con los requerimientos relevantes de la Farmacopea. Los excipientes ya no se deben mantener en el concepto inicial de “un soporte inactivo” debido a la influencia que ellos tienen sobre los aspectos biofarmacéuticos y factores tecnológicos Robertson, 99.

El equivalente a la actividad (eficacia) de un principio activo es la funcionalidad de un excipiente. Robertson, 99. En términos de procesabilidad, propiedades de flujo, uniformidad de contenido, compresibilidad, desintegración y dilución. IPEC 2004.

La propiedad inherente de un excipiente es su funcionalidad en la forma de dosificación. La determinación de la funcionalidad de un excipiente es importante para el fabricante en su evaluación del nivel apropiado de GMP, y entonces el fabricante del medicamento puede incluir esta información en el proceso de desarrollo. Silverstein, 2002

Con el objeto de entregar un producto estable, uniforme y efectivo, es esencial conocer las propiedades del ingrediente activo solo y en combinación con los otros ingredientes basándose en los requerimientos de la forma de dosificación y del proceso aplicado. Los excipientes son producidos usualmente mediante un proceso por lote; por lo tanto, existe la posibilidad de variación lote a lote del mismo fabricante. Los excipientes obtenidos de diferentes fuentes (orígenes) pueden no tener propiedades idénticas con respecto a su uso en una formulación específica. Para asegurar una intercambiabilidad en tales circunstancias los usuarios pueden evaluar la equivalencia en función al desempeño final o determinar tales características antes de su uso, tales pruebas se encuentran entonces relacionadas con la funcionalidad, que el excipiente imparte a una formulación específica. Gohel.2005

Con el objeto de fabricar un producto con calidad consistente, es necesaria la estandarización de las materias primas en la formulación, para su aceptación por parte de las autoridades regulatorias y los formuladores farmacéuticos. Desafortunadamente, tales estándares de desempeño no han sido incluidos en las farmacopeas principalmente porque sus especificaciones siempre han estado basadas en la pureza química y porque no es posible estandarizar criterios de funcionamiento.

Gohel.2005

Los estándares farmacopeicos no toman en cuenta las características de las partículas o las propiedades de los polvos, las cuales determinan la funcionalidad de los excipientes. Gohel.2005

El control de la funcionalidad es tan importante como el control de identidad y pureza. Se pueden exponer las siguientes razones Gohel.2005

- a) Muchos excipientes tienen múltiples funciones (por ejemplo: la celulosa microcristalina, almidón)
- b) Los excipientes se comportan diferente, dependiendo de su origen (por ejemplo: celulosa microcristalina)

En consecuencia, los excipientes con funcionalidad óptima son necesarios para asegurar la producción continua y uniforme de tabletas en tableteadoras modernas. La introducción especial de la alimentación forzada para mejorar el flujo de los gránulos desde la tolva marco un avance significativo en la tecnología de compresión directa.

Shangraw, 89.

6 Requerimientos ideales de excipientes directamente compresibles.

El excipiente directamente compresible debe poseer flujo libre. La fluidez (flowability) se requiere en el caso de tableteadoras rotativas de alta velocidad, con el objeto de asegurar un flujo rápido y homogéneo de los polvos para el llenado uniforme de la matriz. Durante el corto periodo de contacto entre la matriz y la zona de alimentación (milisegundos), la cantidad requerida de la mezcla de polvos deberá ser transferida al interior de las cavidades de las matrices con una reproducibilidad de $\pm 5\%$. Diversos problemas comunes de manufactura son atribuidos a un flujo incorrecto del polvo, incluyendo la no uniformidad en el mezclado, sobre llenado o una deficiencia en el llenado. Gohel.2005

La compresibilidad es requerida para un tableteado satisfactorio, es decir, que la masa debe permanecer en la forma de un compacto una vez que la fuerza de compresión es removida. Pocos excipientes pueden comprimirse directamente sin una recuperación elástica. Entonces, el diluyente directamente compresible deberá poseer buena compresibilidad, es decir la relación entre la presión de compactación y el volumen.

Shangraw, 89

6.1 Potencial de dilución.

El potencial de dilución puede ser definido como la cantidad de un ingrediente activo que puede ser comprimido satisfactoriamente para obtener tabletas con el excipiente directamente compresible. Un excipiente DC debe poseer un alto potencial de dilución de forma tal que la forma de dosificación final tenga el peso mínimo posible. El potencial de dilución esta influenciado por la compresibilidad del ingrediente activo. Un excipiente DC debe ser capaz de ser reprocesado sin perdida de flujo o compresibilidad. En la recompresión el excipiente deberá exhibir características de tableteado satisfactorio. El excipiente deberá permanecer físicamente y químicamente inalterado. El excipiente DC no deberá exhibir ningún cambio físico o químico durante el envejecimiento y deberá ser estable al aire, humedad y calor. Gohel, 2005

6.2 Tamaño de partícula

Un excipiente DC debe tener un tamaño de partícula equivalente a los ingredientes activos presentes en la formulación. La distribución del tamaño de partícula debe ser consistente de lote a lote. Una distribución de tamaño de partícula reproducible es necesaria para lograr un mezclado uniforme con los ingredientes activos con el objeto de evitar segregación.

6.3 Características de los excipientes para compresión directa

Los diluentes aglutinantes no deberán acelerar la degradación química y/o física de los ingredientes activos o de otros excipientes. Jivraj, 2000 No deberán interferir con la disponibilidad biológica de los ingredientes activos. Deberán ser compatibles con los otros excipientes presentes en la formulación. Gohel, 2005

6.4 Métodos de preparación de excipientes directamente compresibles.

Un excipiente DC puede ser preparado por varios métodos. La descripción y principales características de los métodos se encuentran en la Tabla 2. El procesamiento conjunto (Co-proceso) es uno de los métodos mas ampliamente explorado y utilizado comercialmente para la preparación de excipientes DC. Shangraw,

87y Bolhuis, 96.

Tabla 2. Métodos de preparación de excipientes DC

Método	Ventajas y limitaciones	Ejemplos
Modificación química	Relativamente costosa Requiere datos toxicológicos Implica mucho tiempo	Etilcelulosa, Metilcelulosa, Hidroxi-propil- metilcelulosa, y carboxi- metilcelulosa sódica Ciclodextrinas del almidón Lactitol
Modificación Física	Relativamente sencilla y económica	Dextratos o Azúcar compresible Sorbitol
Molienda y/o Tamizado	Se puede alterar la compresibilidad debido a los cambios en las propiedades de la partícula como el área superficial y la activación superficial	α -lactosa monohidratada (malla 100) Fosfato dibásico de calcio
Cristalización	Imparte fluidez al excipiente pero no necesariamente cohesión Requiere control estricto sobre las posibles conversiones polimórficas y condiciones de procesamiento	β -lactosa Dipac
Secado por aspersion	La forma esférica y tamaño uniforme de partícula le proporciona a los materiales buena fluidez y pobre capacidad de reproceso	Lactosa "spray dried", Emdex, Lactosa "fast flo", Avicel PH, Karion Instant, TRI-CAFOS S, Advantose 100.
Granulación/aglomeración	Transformación de polvos pequeños, cohesivos de pobre flujo en material directamente compresibles de buen flujo	Lactitol granulado, Tablettose.
Deshidratación	Aumento en las propiedades aglutinantes mediante deshidratación térmica y química	α -lactosa anhidra

7 Compresión directa.

Las ventajas y desventajas con referencia a la compresión directa se discuten enseguida y una breve descripción se da en la Tabla 3. Gohel, 2005

Tabla 3. Ventajas y Desventajas de la DC

Requerimiento ideal	Ventajas	Limitaciones
Fluidez	Producción costo efectiva	Segregación
Compresibilidad	Mejor estabilidad de los ingredientes activos	Variación en funcionalidad
Potencial de dilución	Disolución más rápida	Bajo potencial de dilución
Capacidad de reproceso	Menor uso y desgaste de los punzones	La capacidad de reproceso
Estabilidad	Validación simplificada	Pobre compresibilidad del ingrediente activo
Tamaño de partícula controlado	Menor contaminación microbiana	Sensibilidad al lubricante

7.1 Ventajas de la compresión directa.

La principal ventaja de la compresión directa sobre la granulación húmeda es la economía ya que la compresión directa requiere menos operaciones unitarias. Esto significa menos equipo, menor consumo de energía, menos espacio, menos tiempo, y menos mano de obra resultando en un costo de producción de tabletas reducido (ver Tabla1). La compresión directa es mas adecuada para ingredientes activos sensibles a la humedad y al calor, ya que elimina las etapas de humectación y secado e incrementa la estabilidad de los ingredientes activos reduciendo efectos detrimentales. Cambios en los perfiles de disolución son menos probables que ocurran en tabletas hechas en compresión directa durante su almacenamiento que en aquellas hechas a partir de granulaciones. Esto es extremadamente importante porque los compendios oficiales requieren que la forma de dosificación sólida cumpla con las especificaciones de disolución. Gohel, 2005

La desintegración y la disolución son las etapas limitantes de la velocidad de absorción en el caso de tabletas de ingredientes activos con baja solubilidad preparadas por granulación húmeda. Las tabletas preparadas por compresión directa desintegran en las partículas del ingrediente activo en lugar de gránulos que directamente entran en contacto con el medio de disolución y exhibe comparativamente una disolución más rápida. Gohel, 2005

Las altas presiones de compactación involucradas en la producción de tabletas por doble compresión (slugging) o compactación con rodillos (chilsonado) pueden evitarse adoptando la compresión directa. La posibilidad del desgaste de los punzones y de las matrices es menor. Los materiales están “en proceso” por un periodo de tiempo mas corto, resultando en una menor posibilidad de contaminación o contaminación cruzada, y hacen mas fácil el cumplimiento de los requerimientos de GMP's. Gohel, 2005.

Debido al menor numero de operaciones unitarias, los requerimientos de validación y documentación son reducidos. Debido a la ausencia de agua en la granulación, la posibilidad de crecimiento microbiano es mínimo en tabletas preparadas por compresión directa. Ibrahim, 91.

7.2 Limitaciones de la compresión directa.

La compresión directa es más propensa a la segregación debido a la diferencia en la densidad del ingrediente activo y de los excipientes. Gohel, 2005 El estado seco del material durante el mezclado puede inducir cargas estáticas y producir la segregación. Esto puede resultar en problemas como variación de peso y la uniformidad de contenido. Los excipientes DC son productos especiales producidos mediante secado por aspersión, secado en lecho fluido, secado sobre rodillos o co-cristalización (cristalización conjunta) por tanto, los productos son relativamente mas costosos que las respectivas materias primas. La mayoría de los materiales DC pueden acarrear solamente 30 a 40% de ingredientes activos con pobre compresibilidad como el acetaminofén lo que significa que el peso final de una tableta que contenga 500mg de acetaminofén será mayor a 1300mg. Las tabletas grandes son difíciles de tragar. Gohel, 2005

Todos los excipientes DC obtenidos mediante el secado por aspersión muestran pobre capacidad de ser reprocesados debido a que durante la fabricación de las tabletas la naturaleza esférica original de las partículas del excipiente se pierde. Un principio activo que tiene pobre propiedades de flujo y/o baja densidad aparente es difícil de procesar por compresión directa. Los lubricantes tienen un efecto mas adverso sobre el diluyente, principalmente sobre aquellos que no muestran fractura durante la compresión (por ejemplo: almidón y celulosa microcristalina). La reducción de la resistencia mecánica (dureza) de las tabletas y el efecto hidrofóbico de los estearatos alcalinos pueden ser controlados optimizando la duración del tiempo de mezclado reduciéndolo de 2 - 5 min. Shangraw, 88

Los excipientes se comportan diferente (funcionan diferente), dependiendo de su origen, por lo tanto, existe la necesidad de un mayor control de calidad en la compra de las materias primas para asegurar uniformidad de lote. Gohel, 2005.

8 Co-procesamiento.

8.1 Ingeniería de partícula como una fuente de nuevos excipientes

Las sustancias sólidas (los sólidos) están caracterizados por tres niveles del estado sólido: el nivel molecular, el nivel de partícula, y el nivel de granel. Estos niveles están íntimamente relacionados, los cambios en un nivel se reflejan en otro. Nachaegari, 2004



Fig. 2. Pirámide del estado sólido. Muestra los diversos niveles del estado sólido y como un cambio a un nivel afecta a los otros niveles. Esta interdependencia entre los niveles proporciona el marco científico para el desarrollo de nuevos grados de excipientes existentes y de nuevas combinaciones de excipientes existentes. Nachaegari, 2004

El nivel molecular comprende el arreglo de las moléculas individuales en la red cristalina e incluye fenómenos como el polimorfismo, pseudopolimorfismo, y el estado amorfo. El nivel de partícula comprende las propiedades de las partículas individuales como forma, tamaño, área superficial, y porosidad. El nivel de granel esta compuesto de un ensamble de partículas y propiedades como: la fluidez, compresibilidad, y potencial de dilución, los cuales son factores críticos en el funcionamiento de los excipientes. Nachaegari, 2004

Las propiedades fundamentales del estado sólido de las partículas como la morfología, el tamaño de partícula, la forma, el área superficial, la porosidad, y la densidad influyen sobre la funcionalidad como: la fluidez, compactabilidad, el potencial de dilución, el potencial de desintegración, y el potencial de lubricación. Por lo tanto la creación de un nuevo excipiente debe comenzar con un diseño de partícula que es adecuado para generar las funcionalidades deseadas. Variaciones en el arreglo de la red cristalina mediante parámetros como las condiciones de cristalización y secado pueden crear partículas con diferentes parámetros. También es posible diseñar partículas sin afectar el nivel molecular precedente. Los aviceles y las lactosas secadas por aspersion son ejemplos de la aplicación de estos fundamentos. Sin embargo la ingeniería de partícula de un solo excipiente puede proporcionar solamente una limitada mejora en la funcionalidad. Nachaegari, 2004

Una plataforma mucho más amplia para la manipulación de la funcionalidad de un excipiente es proporcionada por co-procesamiento o ingeniería de partícula de dos o más excipientes existentes. El coprocesamiento esta basado en el concepto novedoso de dos o más excipientes interactuando al nivel subparticular, el objetivo es proveer una sinergia de las mejoras en funcionalidad (deberán mejorar igualmente la calidad de la tableta en todos lo aspectos desde la dureza hasta la disolución y estabilidad Gohel2005, así como el enmascaramiento de propiedades indeseables de los excipientes individuales. La disponibilidad de un gran número de excipientes para coprocesamiento asegura numerosas posibilidades para producir excipientes hechos a la medida, diseñados para lograr requerimientos de funcionalidad específicos. Los excipientes coprocesados son preparados por la incorporación de un excipiente en la estructura de partícula de otro excipiente usando procesos como el “co-drying” (secado conjunto). Nachaegari, 2004

El co-procesamiento es interesante porque los productos son modificados físicamente en una forma especial sin alterar la estructura química. Una distribución homogénea y fija de los componentes se logra embebiéndolos en minigránulos. La segregación es disminuida por la adhesión de los activos sobre las partículas porosas haciendo al proceso de validación y a los controles en proceso fáciles y confiables. Gohel, 2005

La distribución homogénea y al azar de los componentes en los minigránulos minimiza su comportamiento anisotrópico. Así, la deformación puede ocurrir a lo largo de cualquier plano y se forman múltiples superficies limpias (libres o disponibles para formar enlaces) durante el proceso de compactación. De esta forma, el uso de excipientes coprocesados combina las ventajas de la granulación húmeda con la compresión directa. Gohel, 2005.

El coprocesamiento de excipientes lleva a la formación de granulados de excipiente con propiedades superiores, las características más importantes son las propiedades de aglutinación (unión, formación de enlaces) y las propiedades de mezclado de los excipientes coprocesados, las cuales deben ser en comparación mejores que aquellas de las mezclas físicas de los componentes o con los componentes individuales. Ellos han sido desarrollados principalmente para cubrir los requerimiento de fluidez, compresibilidad, y potencial de desintegración, siendo las combinaciones de diluyente-aglutinante las mas probadas. La combinación de excipientes elegida deberá complementar uno a otro para cubrir las propiedades indeseables de los excipientes individuales, y al mismo tiempo, mantener o mejorar las propiedades deseadas de los excipientes. Por ejemplo, si una sustancia usada como diluyente-aglutinante tiene una propiedad de desintegración baja, puede ser coprocesado con otro excipiente que tenga buenas propiedades de humectación y alta porosidad porque estos atributos incrementaran la penetración de agua, lo cual ayudara y aumentara la desintegración de las tabletas. Nachaegari, 2004.

El coprocesamiento de excipientes en la industria farmacéutica comenzó en los años 80s con la introducción de Celulosa microcristalina coprocesada con carbonato de calcio, seguida de Cellactose (Meggle) en 1990, la cual es una combinación de celulosa y lactosa. Un principio similar fue aplicado en el desarrollo de la celulosa microcristalina silicificada (SMCC), el cual es excipiente coprocesado usado más ampliamente. Nachaegari, 2004.

Por lo tanto, el coprocesamiento es otra forma de que nuevos excipientes lleguen al mercado sin ser sometidos a las pruebas de seguridad rigurosas, que debe seguir una sustancia química completamente nueva. Russell, 2004. El objetivo principal es el de obtener un producto con valor agregado a la relación de su funcionalidad/precio. Gohel, 2005.

8.2 Coprocesamiento de excipientes.

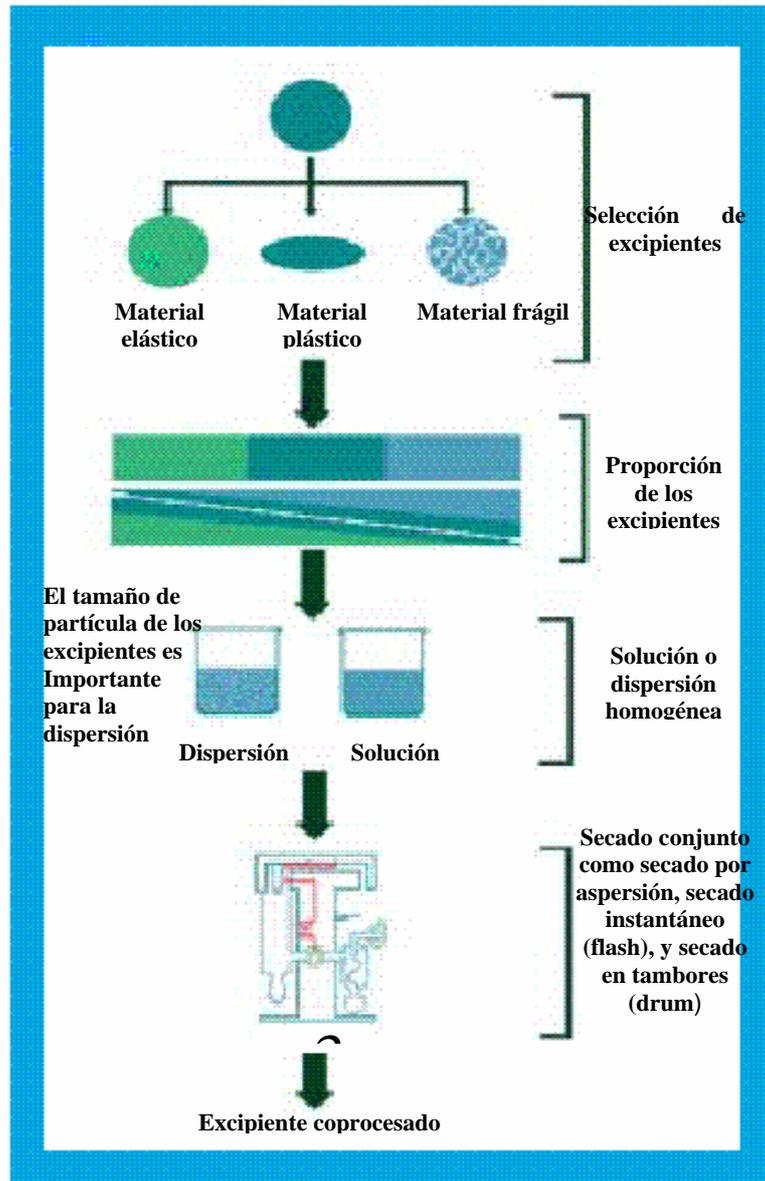


Figura 3. Representación esquemática del método de coprocesamiento

El proceso actual para el desarrollo de un excipiente coprocesado involucra las siguientes etapas:

- Identificar el grupo de excipientes por ser coprocesado estudiando cuidadosamente las características del material y los requerimientos de funcionalidad.
- Selección de las proporciones de los diversos excipientes
- Evaluar el tamaño de partícula requerido para el coprocesamiento. Esto es especialmente importante cuando uno de los componentes es procesado en una fase dispersa.
- Selección de un proceso adecuado de secado como el secado por aspersión o el secado instantáneo (flash) , la selección del método de preparación, para obtener un producto optimizado con los parámetros fisicoquímicos deseados y terminar con la reducción en las variaciones lote a lote. Gohel,2005.
- Optimización del proceso. Nachaegari, 2004

8.3 Características de los materiales y coprocesamiento.

La ciencia de los materiales juega un papel significativo en la alteración de las características físico mecánicas de un material, especialmente con respecto a sus propiedades de flujo y compresión. El coprocesamiento de excipientes ofrece una herramienta interesante para alterar estas propiedades físico mecánicas. Los materiales, por virtud de su respuesta a las fuerzas aplicadas, pueden ser clasificados como **elásticos, plásticos, o materiales frágiles** (que fragmentan). En un sentido verdadero, los materiales no pueden ser clasificados de manera absoluta en una sola categoría. Los materiales farmacéuticos exhiben los tres tipos de comportamiento, siendo un tipo la respuesta dominante. Esto hace difícil marcar cual propiedad es buena para la compresibilidad. Nachaegari, 2004.

El coprocesamiento generalmente es conducido con un excipiente que es plástico y otro que es frágil. Se a reportado el coprocesamiento de una gran cantidad de material frágil con una pequeña cantidad de un material plástico, ejemplificado por Cellactose, en el cual 75% de lactosa (material que fragmenta) es coprocesada con 25% de celulosa (material plástico). Nachaegari, 2004.

Esta combinación particular previene el almacenamiento de un exceso de energía elástica durante la compresión, lo cual resulta en una pequeña cantidad de relajación de estrés y una reducida tendencia a la laminación y el descabezado. Sin embargo, también existen ejemplos en el otro extremo, por ejemplo la celulosa microcristalina silicificada posee una gran cantidad de celulosa microcristalina y una pequeña cantidad de dióxido de silicio. Estas dos situaciones ejemplifican el hecho de que el coprocesamiento generalmente se lleva a cabo con una combinación de materiales que tienen características de deformación plástica y fragmentación. Nachaegari, 2004

Una combinación de materiales plásticos y frágiles es necesaria para un óptimo funcionamiento en el tableteado. Así, el coprocesamiento de estos dos tipos de materiales produce un efecto sinérgico en términos de compresibilidad. Tales combinaciones pueden ayudar a mejorar funcionalidades como la compactación, las propiedades de flujo, la sensibilidad a la velocidad de operación, la sensibilidad a los lubricantes o la sensibilidad a la humedad. Nachaegari, 2004

La principal limitación de un excipiente que procesaron es que la proporción de los excipientes esta fija y en el desarrollo de una nueva formulación, una proporción fija de los excipientes puede no ser la elección óptima para el ingrediente activo y para la dosis por tableta en desarrollo. Bolhuis, 96.

A los excipientes coprocesados les falta la aceptación “oficial” en las farmacopeas. Ver Tabla 4.

Por esta razón, una combinación de diluentes aglutinantes no será aceptada por la industria farmacéutica a menos que exhiba ventajas significativas en la compactación de tabletas cuando se compara a las mezclas físicas de los excipientes. Aunque la dextrosa-maltosa cristalizada por aspersión (Emdex) y el azúcar compresible son productos coprocesados, son considerados comúnmente como componentes sencillos y son oficiales en la USP/NF. Gohel, 2005

Tabla 4 Excipientes Coprocesados.

Nombre comercial	Excipientes	Fabricante, País de origen
Cellactose Microcelac StarLac	MCC, Lactosa MCC, Lactosa Lactosa, almidón de maíz	Meggle, Germany
XyliTab	Xilitol, Na CMC	
Ludipress	Lactosa, PVP, Crosopovidona	BASF, Germany
Pharmatose DCL 40	Lactosa anhidra, Lactitol	D M V
Avicel CE 15	MCC, goma guar	FMC, USA
Celocal	MCC, Fosfato de calcio	
Prosolv	MCC, Silica coloidal	Basf
Di-pac	Dextrina, Sucrosa	America sugar, USA
Advantose FS 95	Fructuosa, Almidón	SPI Polyols, Francia
Advantose 100	Maltosa	
Barcroft CS 90	Carbonato de calcio, almidón	
Bacroft Premix St	Hidroxido de aluminio, hidroxido de magnesio y Sorbitol	
ForMaxx	Carbonato de calcio, Sorbitol	
Plasdone S-630 copovidona	Acetato de vinilo y vinil pirrolidona	ISP, USA
Carbofarma GA10	Carbonato de calcio, Acacia	Resinas industriales S.A., Argentina
Carbofarma GM11	Carbonato de calcio, Maltodextrina	

8.4 Excipientes coprocesados.

8.4.1 Ludipress.

Ludipress, un producto co-procesado, consiste de 93.4% de α -lactosa monohidratada, 3.2% de polivinil pirrolidona (Kollidon 30) y 3.4% de crosopovidona (Kollidon CL). Esta compuesto por cristales de lactosa cubierto con PVP y crosopovidona. Ludipress tiene excelente fluidez debido a que es un material que consiste de partículas esféricas hechas de un gran número de pequeños cristales con superficie lisa. Aunque Ludipress contiene desintegrante, la desintegración de las tabletas lleva más tiempo que las tabletas conteniendo α -lactosa monohidratada, Tablettose y β -lactosa anhidra, debido a la presencia de la PVP. Jivraj, 2000

A baja fuerza de compresión Ludipress produce tabletas más resistentes pero la adición de deslizante y desintegrante es necesaria. Ha sido reportada que la capacidad aglutinante de Ludipress resulto mayor que la de celulosa microcristalina. El potencial de dilución fue alto (hasta el 70%) cuando se utilizo aspirina como fármaco modelo. Baykara y colaboradores reportaron que el potencial de dilución de Ludipress con paracetamol es menor que el de Avicel PH 101, Elcema G250 y Elcema P050. Las propiedades aglutinantes de Ludipress, sin lubricar y lubricado con 1% de estearato de magnesio resultaron mucho mejores que la mezcla física correspondiente. Plaizier-Vercammen y colaboradores, reportaron que la adición de un lubricante fue necesaria y que el tiempo de mezclado tuvo poco efecto sobre la resistencia a la ruptura. Los autores también reportaron que Ludipress exhibe mejores características de tableteado para principios activos de dosis baja, y buena uniformidad lote a lote que Cellactose. La compresibilidad de Ludipress es similar a la de Avicel PH 200.^{Gohel y Jorgani2003} El tiempo de desintegración de tabletas conteniendo Ludipress permaneció sin cambio a una presión de compactación de aproximadamente 100 MPa mientras que una prolongación significativa fue observada con Cellactose. . Schmidt,⁹⁴

Schmidt y Rubensdorfer reportaron que tabletas fabricadas con Ludipress exhibieron tiempo de desintegración óptimo y disolución de glibenclamida independiente de la presión de compactación. Mientras que el incremento en la fuerza de compactación tuvo un efecto negativo sobre la disolución de compactos conteniendo Cellactose. Schmidt,⁹⁴ Ha sido reportado que entre diversos excipientes directamente compresibles basados en lactosa, Ludipress exhibió una mejor velocidad de flujo en comparación con Avicel PH101. Ludipress exhibió la mas alta fluidez seguido de Cellactose, Tablettose, Lactosa Fast Flo y lactosa anhidra tal como se demostró mediante ángulos de reposo dinámicos más bajos que los de otros excipientes.^{Munoz-Ruiz,92.}

Los valores de compresibilidad pueden ser clasificados de máximo a mínimo en el siguiente orden: Tablettose, Cellactose, Ludipress y lactosa Fast Flo. La tendencia a la fragmentación de máximo a mínimo en Tablettose, Cellactose, Ludipress y lactosa Fast Flo. Monedero, ⁹⁴.

8.4.2 Cellactose.

Cellactose es un producto coprocesado consistente de a-lactosa monohidratada (75%) y celulosa (25%). Aparte de buena fluidez, posee buena compactabilidad. La compactabilidad es atribuida a un efecto sinérgico de consolidación por fragmentación de la lactosa y deformación plástica de la celulosa. ^{Garr,91} Debido a que la lactosa cubre a las fibras de celulosa, la sorción es mucho menor que la de celulosa microcristalina sola. Aufmuth y colaboradores reportaron que el Cellactose mostró incremento en la resistencia a la ruptura de los compactos con baja friabilidad y menor tiempo de desintegración que la mezcla física de lactosa y celulosa. Armstrong y colaboradores indicaron que la Cellactosa exhibe un comportamiento de consolidación dual debido a que contiene un componente que fragmenta (lactosa) y una sustancia que consolida principalmente por deformación plástica (celulosa). Ruiz y colaboradores y Reimerdes encontraron que la Cellactose mostró mejor compresibilidad en comparación con Ludipress, Lactosa Fast Flo, Tablettose, Di-pac y lactosa anhidra. ^{Gohel, 2005}

Belda y Mielck encontraron que debido al coprocesamiento Cellactose mostro un mayor resistencia a la ruptura en comparación con mezclas físicas conteniendo 25% p/p de Avicel PH101 o Elcema P-100 y 75% p/p Tablettose o lactosa (Malla 100).^{Gohel,100.} Casalderrey y colaboradores reportaron que tabletas de Cellactose preparadas a presiones de compresión que eliminan en su mayoría a los macroporos resultaron con mejores propiedades mecánicas pero con desintegración más pobre que el de tabletas de otras mezclas con similar composición, tamaño de partícula, y densidad verdadera a la misma presión de punzón. Los autores también reportaron que la resistencia a la ruptura y el tiempo de desintegración de tabletas de Cellactose disminuyo rápidamente conforme la presión de compresión se redujo.^{Calsaderey, 2000.}

Gohel y Jogani prepararon y evaluaron un excipiente directamente compresible coprocesado conteniendo lactosa y celulosa microcristalina usando almidón como aglutinante. El porcentaje de finos, el índice de Carr de los aglomerados así como la friabilidad y la resistencia de las tabletas fueron afectados por la proporción de lactosa y celulosa microcristalina y por el porcentaje de almidón en la solución aglutinante. Un producto conteniendo lactosa:celulosa microcristalina (9:1) y 1% de pasta de almidón mostró flujo, compresibilidad y friabilidad satisfactorios. Las tabletas de clorhidrato de diltiazem y acetaminofen preparadas usando los excipientes coprocesados mostraron propiedades de tableteado satisfactorio. ^{Gohel y Jorgani, 99}

Gohel y colaboradores prepararon y evaluaron diluentes coprocesados conteniendo lactosa y celulosa microcristalina usando un diseño factorial 2^3 . La proporción de lactosa y MCC (75:25 y 85:15), el tipo de aglutinante (HPMC o dextrina) y la concentración de aglutinante (1 o 1.5%) fueron estudiados como variables independientes. Los resultados revelaron que la proporción entre lactosa: celulosa microcristalina 75:25 y dextrina como aglutinante fue mejor que la de 85:15 y HPMC como aglutinante. Las propiedades de tableteo de el excipiente desarrollado fueron evaluadas usando clorhidrato de diltiazem como fármaco modelo. Gohel y Jogani prepararon un excipiente coprocesado conteniendo lactosa y celulosa microcristalina usando la técnica de granulación por fusión. Gohel y Jorgani, 99.

8.4.3 Prosolv

Este es un co-procesado de celulosa microcristalina silicificado. Este consiste de 98% de Celulosa microcristalina y 2% de dióxido de silicio coloidal. En la fabricación presenta mejor fluidez y compresibilidad, comparada con Emocel y Avicel PH101, y las mezclas físicas de Celulosa microcristalina con Dióxido de silicio coloidal. Luukkonen, 99

Allen reporto que tabletas que contienen Prosolv tienen una mayor respuesta que las producidas de celulosa regular por granulación húmeda. Tabletadas preparadas con Prosolv en presencia de estearato de magnesio (0.5%) mantienen un perfil de compactación, mientras que para la celulosa regular se ve afectada significativamente. Autores, reportan que Prosolv es alrededor del 20% más compactable que la celulosa regular. Gohel, 2005

Fraser y colaboradores reportaron que la celulosa microcristalina silicificada tuvo ligera mejoría en flujo pero realza considerablemente las propiedades mecánicas. Fraser, 2004

Landerbaa y colaboradores demostraron que la celulosa microcristalina silicificada es útil al preparar tabletas por compresión directa que contienen ingredientes compresiblemente malos. Gohel, 2005

Prosolv muestra un ligero aumento en la resistencia a la tensión pero marca un aumento en el tiempo de desintegración de las tabletas comparadas con Avicel.

Kachimanis, 2003

Bolhuis y colaboradores ellos demostraron que el co-procesamiento de celulosa microcristalina con dióxido de silicio coloidal no tienen ninguna contribución significativa sobre la resistencia de las tabletas sobre las tabletas que contienen mezclas físicas de Celulosa microcristalina y dióxido de silicio lubricadas. Gohel, 2005

8.4.4 StarLac

Star Lac es un coprocesado de excipientes que consta de lactosa monohidratada y almidón de maíz producido mediante secado por aspersion. Meggle

La ventaja de Star Lac es que tiene buena fluidez que depende del proceso de secado por aspersion, una aceptable resistencia a la ruptura debido al contenido de lactosa, sobre la desintegración rápida dependerá del almidón. Hauschild, 2004

Gohel y Jordani encontraron que la proporción Lactosa/almidón aumenta el índice de Carr del coprocesado y aumento en la resistencia a la ruptura de las tabletas mientras que la friabilidad disminuyó. El porcentaje de pasta de almidón tuvo un efecto inverso sobre la friabilidad. Gohel,2005

9 TÉCNICAS DE ANÁLISIS.

9.1 Microscopia

Microscopio de electrones secundarios.

Entre los diferentes tipos de microscopios electrónicos, el microscopio de electrones secundarios (SEM) tiene la mayor aplicación en el área de la tecnología farmacéutica. El diseño de un SEM se muestra en la Fig.4. Schmidt, 2002

Consiste de una pistola electrónica (1), el cilindro de Wehnelt (2); el anodo (3), los cables (4), de alineamiento del rayo (haz) en la parte superior del instrumento. Los lentes de condensación (5), la apertura, y el lente objetivo (6) enfocan el haz sobre el espécimen que se encuentra montado en un porta muestras (7). Este último puede ser movido en tres direcciones (X;Y;Z;) dentro de la cámara. Adicionalmente, la muestra puede ser movida por rotación. Schmidt, 2002.

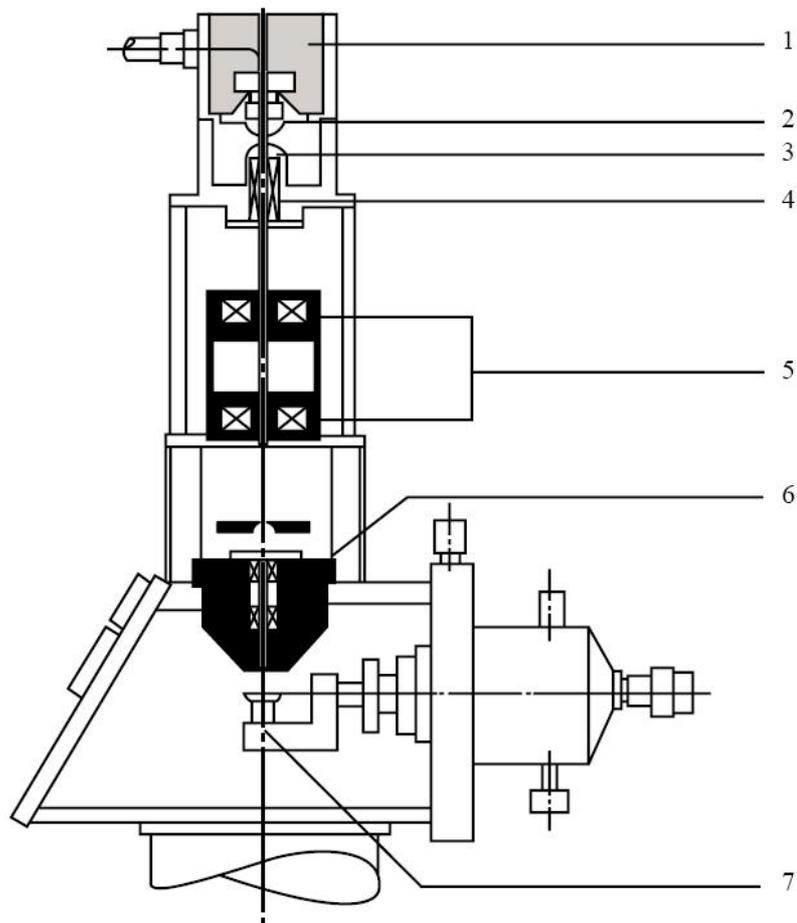
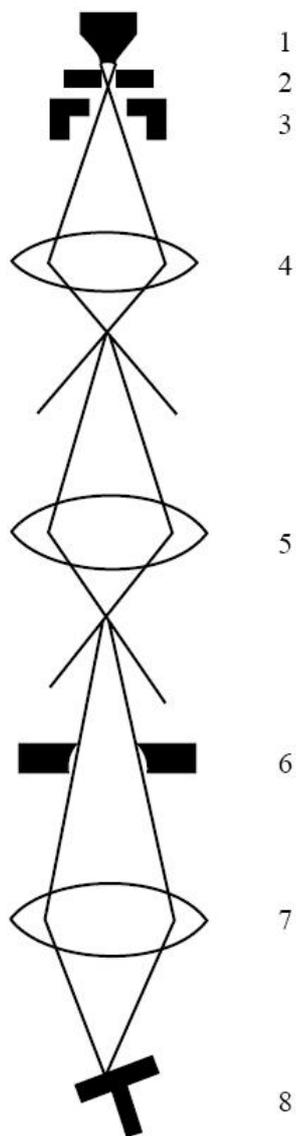


Fig.4 SEM



Los electrones son emitidos por el cátodo (1) desde un filamento normalmente un alambre de tungsteno calentado. La corriente de electrones emitida es controlada por un cilindro de Wehnelt (2) teniendo una polaridad negativa contra el cátodo. Los electrones son tomados por el ánodo (3) después de ser acelerados por el voltaje acelerador de aproximadamente 1 a 25 kV. El ensamble del cátodo y el ánodo es tal que se produce un cruce del haz de electrones entre los componentes. A través del orificio perforado del ánodo el haz de electrones entra a los condensadores (4 y 5) los cuales reducen el cruzamiento. Después de pasar la apertura (6), el haz de electrones es enfocado por el lente objetivo (7) de forma tal que el focal es puesto sobre la superficie del espécimen (8). Schmidt, 2002

Fig.5.Orden de los componentes del microscopio.

El espécimen es escaneado (barrido) punto por punto por el haz de electrones. Los electrones secundarios que son emitidos desde la superficie del espécimen son colectados por el detector y pasan por un procesamiento de vídeo que resulta en la imagen formada en la pantalla de vídeo. Schmidt, 2002

9.2 Espectroscopia de Infrarrojo

La espectroscopia de infrarrojo se refiere de manera general al estudio de la interacción entre la materia y la radiación infrarroja. La radiación infrarroja se encuentra en la región entre la luz visible y las microondas en el espectro electromagnético, con longitudes de onda que van de 0.7 a 500 μm . Frecuentemente esta región del espectro se expresa en unidades de longitud de onda (cm^{-1}) que se refiere al número de ondas por cm. Esta región (de 14000 a 20 cm^{-1}) usualmente se subdivide en tres regiones: de 14000 a 4000 cm^{-1} es llamado “infrarrojo cercano”, de 4000 a 400 cm^{-1} se llama “infrarrojo medio” y de 400 a 20 cm^{-1} “infrarrojo lejano”. La región de infrarrojo medio es ampliamente usada en el análisis de fármacos. Schmidt,

2002

Los compuestos químicos absorben radiación infrarroja cuando existe un cambio de momento dipolo (en dirección y/o magnitud) durante una vibración molecular, rotación molecular, o vibración/rotación molecular. Las absorciones también son observadas con combinaciones, diferencias o sobretonos de vibraciones moleculares. Un tipo específico de molécula está limitado en el número de vibraciones y rotaciones permisibles por lo tanto, cada compuesto químico tiene su propio conjunto específico de frecuencias de absorción y por tanto exhibe su propio espectro característico de IR. Schmidt, 2002.

Ciertos grupos funcionales en una molécula (hidroxilo, carbonilo, amina) absorben radiación IR y exhiben bandas de absorción en regiones de frecuencias características independientemente de la estructura del resto de la molécula. Estas bandas se denominan “frecuencias de grupo”. Son predecibles y le permiten al analista deducir información estructural importante acerca de una molécula desconocida. Schmidt, 2002.

Una vibración de estiramiento consiste de un movimiento de un átomo a lo largo del eje de enlace, lo cual resulta en cambios en la longitud de enlace. Una vibración de flexión consiste de un cambio de los ángulos de enlace entre los enlaces con un átomo en común. Las vibraciones estiramiento usualmente aparecen a mayores frecuencias que las de flexión. Schmidt, 2002.

9.3 Calorimetría diferencial de barrido.

La calorimetría es la medida (medición o determinación) de los cambios de energía en un material que se manifiestan por eventos exotérmicos (liberación de calor) o endotérmicos (que consumen calor). Cambios en energía (no energías absolutas) son determinados convencionalmente, y determinaciones cuantitativas se pueden realizar si la masa de la muestra se conoce con exactitud. Dalton2004.

La calorimetría diferencial de barrido (DSC por sus siglas en inglés Differential Scanning Calorimetry) usualmente involucra el calentamiento y/o enfriamiento de las muestras de manera controlada. Dalton2004.

Tabla 5. Los tipos de eventos térmicos, exotérmicos o endotérmicos que pueden ser medidos por DSC.

Evento	Ejemplo
Endotérmicos Fusión Vaporización Sublimación Desorción Desolvatación	Fusión de fármacos; evaluaciones de pureza Evaporación de excipientes líquidos o semisólidos Remoción de agua congelada durante la liofilización Secado de formulaciones granuladas vía húmeda Remoción de agua estequiométrica de hidratos cristalinos
Exotérmicos Cristalización Precipitación Solidificación Adsorción	El vapor de solvente induce cristalización de excipientes amorfos Formación de sales de la sustancias activas Granulación por fusión con excipientes semisólidos Adsorción del vapor del solvente por las sustancias activas
Quimisorción Solvatación Curado de resinas	Sorción de vapor de agua por excipientes Curado de materiales de empaque poliméricos
Otros Transición vítrea Relajación de sustancias vítreas Descomposición Disolución Complejación	Variación en la temperatura de transición vítrea con el contenido de agua Recuperación entálpica de una sustancia amorfa durante el almacenamiento La descomposición térmica de los fármacos o sustancias activas La disolución de una sustancia activa en el medio Formación de complejos entre fármacos y ciclo dextrinas.

La fusión es un proceso endotérmico de primer orden por el cual los compuestos toman un cantidad neta de calor (calor molar de fusión). A través de DSC la fusión puede ser observada como un pico endotérmico (fig 6). La anchura del pico define la pureza del compuesto cristalino que esta fundiendo, los cristales más pequeños, menos puros, y menos perfectos funden primero seguido de la fusión de los cristales más grandes y más puros. La temperatura de fusión es la temperatura a la cual el estado cristalino ordenado tridimensionalmente cambia al estado líquido desordenado. Se define ya sea como la temperatura de inicio de fusión extrapolada, T_e , obtenida en el punto de intersección de la línea base antes de la transición con la pendiente del extremo ascendente del pico, o como la temperatura de fusión en el punto máximo del pico. Otras temperaturas que describen el proceso de fusión son la temperatura de inicio de fusión, T_o , y el final de la transición extrapolado. Dalton2004

La entalpia de fusión ΔH_f , es obtenido a partir del área de la transición endotérmica. El área de la transición es afectada por la selección de la línea base. La línea base es obtenida generalmente conectando el punto en el cual la transición se desvía de la línea base con el punto con el cual se vuelven a unir cuando la fusión se termina. Dalton2004

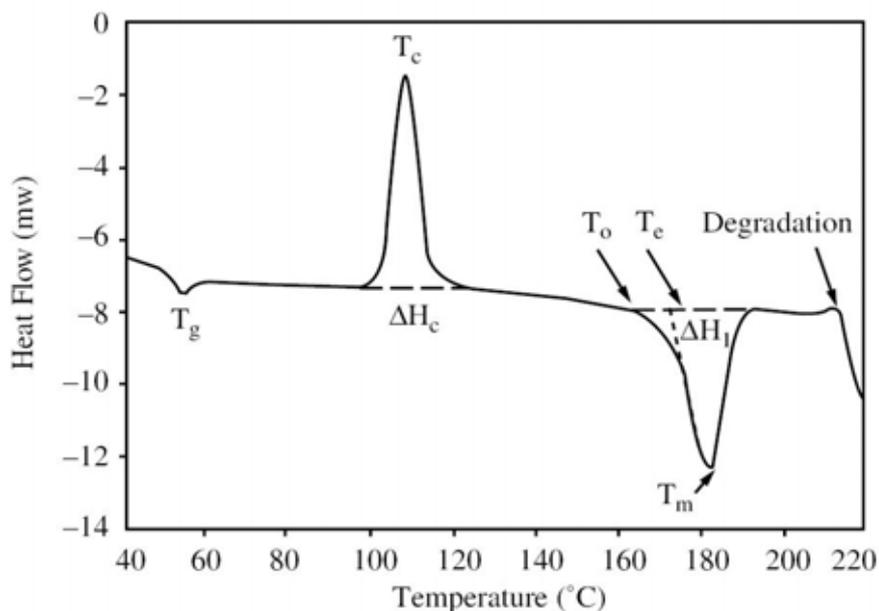


Fig.6. Termograma típico DSC

La cristalización puede ocurrir con el enfriamiento de un material fundido y/o con el calentamiento por arriba de la temperatura de transición vítrea de materiales amorfos. La temperatura a la cual esto ocurre es la temperatura de cristalización, T_c . A través de DSC, la cristalización se observa como una transición exotérmica con una entalpía de cristalización, ΔH_c . La energía liberada cuando las moléculas, átomos o iones se organizan en un estado sólido 3D esta relacionada con la energía de la red cristalina. Algunos compuestos pueden cristalizar en diferentes arreglos moleculares son llamados polimorfos. Dalton2004

Debido al uso de varios procesos farmacéuticos (liofilización, molienda, secado por aspersión) fármacos o excipientes pueden volverse amorfos. Los compuestos amorfos se definen por su falta de orden y periodicidad estructural su elevado estado energético es de gran interés para la industria farmacéutica ya que poseen mayor velocidad de disolución y biodisponibilidad sin embargo los compuestos amorfos son termodinámicamente inestables. Pueden ser caracterizados por una **transición vítrea**, la cual se observa en DSC como un incremento en cambio de la capacidad calorífica. Dalton2004.

El agua puede tener un impacto significativo sobre la estabilidad física y química de los fármacos. El agua puede estar presente como parte de la red cristalina (hidrato), o puede encontrarse en la superficie (libre) o incorporada (enlazada). La evaluación del tipo de agua presente en un material farmacéutico se puede determinar utilizando DSC y técnicas termogravimétricas. Dalton2004.

9.4 Difracción de rayos X.

Los rayos X son radiación electromagnética que se encuentra entre los rayos ultravioleta y los rayos gama en el espectro electromagnético. Se considera que la longitud de onda de la región de los rayos X se encuentra entre 0.01 y 100 Å.

La difracción de rayos X proporciona un medio para el estudio de la estructura de materiales cristalinos, y es ampliamente usada para caracterizar sólidos farmacéuticos. Es reconocida como una técnica poderosa para la identificación de fases cristalinas. La técnica también puede ser usada para el análisis cuantitativo de sólidos. La difracción es un fenómeno de dispersión. Cuando los rayos X inciden sobre un sólido cristalino, ellos son dispersados en todas las direcciones. En algunas de estas direcciones, los rayos dispersados están completamente en fase y se refuerzan uno a otro para formar los rayos difractados. La ley de Bragg describe las condiciones bajo las cuales esto pueda ocurrir. Se asume que un haz de rayos X perfectamente paralelo y monocromático de longitud de onda λ , incide sobre una muestra cristalina con un ángulo θ . La difracción ocurrirá si Suryanarayanan, 2002:

$$n\lambda = 2 d \sin\theta$$

Ecuación 2

Donde:

d = distancia entre planos sucesivos en la red cristalina, expresada en Å, y n = al orden de reflexión (un integrador).

Debido a que el patrón de difracción de rayos X de cada forma cristalina de un compuesto es única, la técnica es ampliamente usada para la identificación y caracterización de fases sólidas. XRDP (difracción de rayos X en polvos) es la técnica de elección para identificar las diferentes formas polimórficas de un compuesto. También puede ser usada para identificar la forma solvatada y anhidra de un compuesto ya que sus estructuras cristalinas son diferentes. La técnica también puede revelar diferencias en la cristalinidad de los compuestos. Suryanarayanan, 2002

9.5 Humedad

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

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

10 Reológicas.

10.1 Angulo de reposo

Es el ángulo formado entre la horizontal y la pendiente de polvos por acción de la aceleración de la gravedad. Es la medida relativa de la fricción y cohesión de las partículas en el polvo .En la tabla 6 se muestra los parámetros de evaluación. Howard,

2002

Tabla 6 Ángulo de reposo

Tipo de flujo	Angulo de reposo (grados °)
Excelente	25 – 30
Muy bueno	31 – 35
Bueno	36 - 40
Normal	41 – 45
Pobre	46 – 55
Muy pobre	56 – 65
Malo	66 - 90

10.2 Velocidad de Flujo estática o intrínseca

La fluidez es la facilidad que tienen los polvos de fluir libremente y en relación al cambio de posición de sus partículas individuales formando un lecho de polvo; la fluidez del polvo esta fuertemente relacionando con las propiedades físicas de las partículas tales como la fuerza de fricción y fuerzas cohesivas Shamiou., 88

10.3 Velocidad de flujo Dinámica

Es la facilidad del polvo que tienen para fluir aplicándole un movimiento mecánico con el objetivo de disminuir las fuerzas cohesivas y aumentar las fuerzas de fricción induciendo el cambio de posición de las partículas individuales para la formación de un lecho de polvo. Shamiou, 88

$$\text{Velocidad de flujo dinámica} = \frac{\text{masa(g)}}{\text{tiempo(seg)}}$$

Ecuación 3

De manera que se podrá comparar la facilidad que tiene cada material a fluir cuando se le aplica un movimiento mecánico.

10.4 Densidades

Esta determinación nos da a conocer el volumen ocupado por una masa conocida, incluyendo los espacios vacíos entre las partículas y la porosidad entre las mismas.

Howard, 2002

10.4.1 Densidad aparente

Esta densidad incluye los espacios inter e intraparticulares, este parámetro depende de la distribución del tamaño de partícula, su forma y su tendencia a adherirse. Howard,

2002

ρ_a = densidad aparente

$$\rho_a = \frac{\text{masa(g)}}{V_{\text{inicial}}(\text{cm}^3)}$$

Ecuación 4

10.4.2 Densidad compactada

Esta densidad solo incluye el volumen interparticular se relaciona con la fluidez y el grado de compactación del polvo en un contenedor. Howard, 2002

ρ_c = densidad compactada

$$\rho_c = \frac{\text{masa(g)}}{V_{\text{final}}(\text{cm}^3)}$$

Ecuación 5

10.5 Índice de compresibilidad (CARR)

Carr, propone esta determinación, de esta manera determinó que la densidad, el tamaño, forma, área superficial, cohesividad, contenido de humedad de los materiales interfieren en la compresibilidad. Howard, 2002

Se define como:

$$\%C = 100 \frac{(\rho_a - \rho_c)}{\rho_c}$$

Ecuación 6

Con los resultados obtenidos de % compresibilidad se puede conocer el tipo de flujo que presenta el material de acuerdo a la tabla 7 Howard, 2002:

Tabla7. Índice de Carr

Índice de compresibilidad (%)	Tipo de flujo
5-10	Excelente
11-15	Muy bueno
16-20	Bueno
21-25	Normal
26-31	Pobre
32-37	Muy pobre
38->45	Malo

10.6 Índice de Hausner.

Es la relación de la densidad compactada entre la densidad aparente, nos proporciona información sobre la fricción partícula - partícula. Howard, 2002

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

Ecuación 7

Tabla 8. Índice de Hausner

Tipo de flujo	Índice de Hausner
Malo	>1.5
Pobre	>1.25
Regular	1.25
Bueno	1.18-1.19
Muy Bueno	1.14
Excelente	1.09

10.7 Cinética de consolidación.

Se realiza un gráfico del número de asentamientos contra la densidad (cm^3), donde se determina la velocidad de consolidación ($\text{cm}^3/\text{número de asentamiento}$) que puede estar influenciada por la densidad, la capacidad de reacomodo de las partículas, y la cantidad de aire que puede acarrear el material. Conesa, 2004.

Para conocer la velocidad de reacomodo de las partículas es necesario realizar la linealización de los resultados de volumen contra el número de asentamientos mediante un gráfico de N vs N/C donde:

$N = \# \text{ de asentamientos}$

$$C = \frac{V_0 - V_N}{V_0}$$

Ecuación 8

Donde: $C =$ reducción de volumen; $V_0 =$ Volumen inicial; $V_N =$ Volumen a determinado número de golpes o asentamientos

Por tanto:

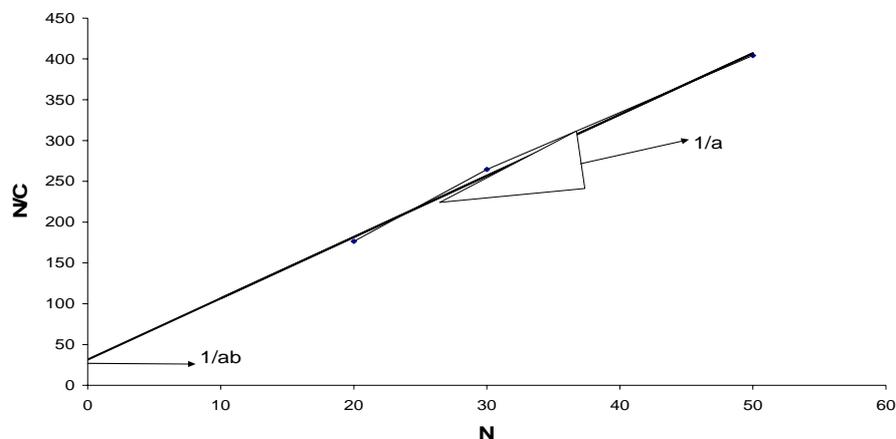


Gráfico 1. N vs N/C

$$\frac{N}{C} = \frac{1}{aN} + \frac{1}{ab}$$

Ecuación 9

- a es una constante que representa el grado de reducción del volumen en el límite de golpes y representa la máxima compresibilidad y la fluidez de un polvo.
- b representa la compresibilidad de golpeo de un material.
- $1/b$ es una medida de la resistencia del material al asentamiento

11 PARTE EXPERIMENTAL

11.1 Materias Primas

Cellactose® 80
Meggle AG, Wasserburg, Germany
Lote: L0329

Microcellac®100
Meggle AG, Wasserburg, Germany
Lote: L0308

Ludipress®, BASF Aktiengesellschaft
Provedor: Nutrer, S.A. de C.V.
Lote: 98605197VO

StarLac®
Meggle AG, Wasserburg, Germany
Lote: 0411 A9165

Prosolv HD® 90
JRS PHRMA GMBN & Co. KG.
Lote: P9S5087

Acetaminofen Cristalino®
Lote: 88997H958
Provedor: HELM de México, SA

Estearato de Magnesio, E. Merck AC. DARMSTADT.
Lote: V13596

11.2 Plan experimental

- Se realizaron estudios Físicoquímicos de los diluentes aglutinantes: Cellactose® 80, Microcellac®100, Ludipress®, StarLac® y Prosoolv HD® 90, como son:
 - a) Determinación del contenido de humedad,
 - b) Microscopia Electrónica de Barrido (morfología, tamaño y textura de las partículas).
 - c) Calorimetría Diferencial (conocimiento térmico de las materias primas)
 - d) IR (NIR)
 - e) Difracción de Rayos X (estructura cristalina e identidad)

- Evaluación de las propiedades reológicas de los diluentes aglutinantes:
 - a) Ángulo de reposo
 - b) Velocidad de flujo (estática y dinámica)
 - c) Cinética de consolidación
 - d) Distribución del tamaño de partícula

- Obtención de tabletas con los diluentes aglutinantes utilizando 3 fuerzas de compresión con la prensa Perkin Elmer (15 TON prensa hidráulica), con punzones lisos de 13 mm.

Tabla 9. Fuerzas de compactación experimentales

Diluyente Aglutinante	Fuerza de compresión (1)	Fuerza de compresión (2)	Fuerza de compresión (3)
Cellactose®80 Ludipress® StarLac®	26.55kgf	53.09kgf	79.64kgf
Microcelac®100	26.55kgf	39.83kgf	53.09kgf
ProsolvHD90®	13.27 – 19.91 kgf		

- Se realizaron los perfiles de resistencia a la ruptura de las tabletas obtenidas en función de la fuerza de compactación indicada en la tabla 9 para determinar la compatibilidad de los diluentes aglutinantes.

- Se evaluó la capacidad de carga utilizando como principio activo acetaminofén cristalino USP; y la compactabilidad de los diluentes-aglutinantes, con una fuerza de compactación indicada en la tabla 10.

- Conocer la sensibilidad e índice de sensibilidad al lubricante, utilizando Estearato de magnesio, a la fuerza de compactación establecida en la tabla 10.

Tabla 10. Fuerza de compactación establecida para cada diluyente-aglutinante.

Diluyente Aglutinante	Fuerza de compresión
Cellactose®80 Ludipress® StarLac® Microcelac®100	26.55kgf
ProsolvHD90®	13.27 – 19.91kgf

11.3 METODOS

11.3.1 Determinación de humedad

En un HR73 halogen Moisture Analyzer Mettler Toledo® del LEM - Farmacia, ubicado en la FES-Cuatitlán Campo 1 UNAM; que contiene una balanza de precisión integrada para dar un seguimiento continuo al peso.

- Se pesó una cantidad aproximadamente de 2.5 a 3.0 g para cada uno de los diluentes aglutinantes.
- Se sometieron a un secado a una temperatura de 80°C, hasta llegar a peso constante.
- La prueba se realizó por triplicado para cada uno de los diluentes aglutinantes a utilizar.
- Se realizó un gráfico de la cinética de secado (%humedad vs tiempo).

11.3.2 Microscopía Electrónica de Barrido (morfología, tamaño y textura)

- Se realizó con un Microscopio Electrónico de Barrido JEOL JSM-5900LV Scanning Electron Microscope, de la USAI, Facultad de Química, UNAM.
- En un porta muestra de aluminio, se colocó sobre su superficie una cinta de carbón (que tiene características de tener adhesivo por ambos lados), sobre la cara superior se depositó la muestra y se retiró el exceso.
- Se colocaron los porta muestras en una cámara de alto vacío DENTON VACUUM DESKII y se procedió a ionizar la cámara 7seg/40A para que las muestras tuvieran un recubrimiento de oro y de esta manera ser conductivas.
- Posteriormente se colocaron dentro del microscopio Electrónico de Barrido para obtener micrografías, por medio de electrones retrodispersados en las cuales se pudo observar el tamaño, forma y textura de las partículas de cada uno de los diluentes aglutinantes.
- Las imágenes permiten estimar el tamaño de las partículas objetadas.
- Para la textura y la forma se realizó una descripción física de cada uno de los diluentes aglutinantes.

11.3.3 Transición Térmica por Calorimetría Diferencial de Barrido

- Se realizó en un termoanalizador Mettler Toledo con módulos de calorimetría y termogravimetría simultánea DTA acoplados a una computadora con software con un programa star.
- Módulos DSC 821^e Calorímetro

- Termobalanza TGA/SDTA851^e, de la USAI, de la Facultad e Química, UNAM
- Se pesaron aproximadamente 10mg de cada uno de los diluentes aglutinantes en un crisol estándar para el calorímetro, colocando cada una de ellas con un respectivo blanco en el porta muestra del calorímetro
- Se realizó la programación para su respectivo análisis.
- Las condiciones de operación:
 - Intervalo de temperatura de 30-250°C
 - Tasa de Calentamiento 10°C/min
 - Atmósfera de N₂
- Se obtuvieron termogramas para analizar puntos de fusión, posible transición vítrea, deshidratación, calores de transición.

11.3.4 Cristalinidad mediante Difracción de Rayos X

- El presente estudio se realizó con un Difractómetro SIEMENS D5000 de la USAI, Facultad de Química, UNAM.
- Se tomó una cantidad de los diluentes aglutinantes, se molieron utilizando un mortero de ágata; para que los cristales se orientaran en diferentes direcciones.
- De forma compactada se colocó la muestra sobre un porta muestra.
- Se llevó el porta muestra al Difractómetro SIEMENS D5000 Utilizando radiación de cobre $k\alpha$ de Cu con $\lambda=1.5406\text{Å}$, para la obtención de difractogramas

11.3.5 Espectroscopia de Infrarrojo (grupos funcionales)

- El presente estudio se realizó en un equipo Perkin Elmer Mod 1605, 16000 series FTIR, con un analizador spectrum V 3.02 de la USAI, Facultad de Química, UNAM.
- Se tomó una cantidad de los diferentes diluentes aglutinantes coprocesados
- La muestra se molió en un mortero de ágata (es esencial que el tamaño de partícula sea inferior a la longitud de onda de radiación; si no es así se pierde parte de la radiación por dispersión).
- Se mezcló con KBr, grado espectro
- La mezcla se comprimió a 300 kg/cm² para producir un disco transparente
- Finalmente la pastilla se colocó en el equipo, para generar el registro de infrarrojo.
- Para observar la presencia de bandas características de los materiales y confirmar la identidad de los coprocesados.

11.3.6 Angulo de reposo

- La prueba se realizo en un cilindro metálico hueco que contiene en la parte inferior un tapón de hule.
- Se procedió al llenado del cilindro aproximadamente a la mitad de su volumen.
- Con cuidado, se retiro el cilindro de manera vertical, formándose una pila del diluyente aglutinante a evaluar, en la superficie del tapón, se determinó el ángulo en tres diferentes posiciones de la pila.
- El ensayo se realizó por triplicado para cada uno de los diluentes aglutinantes.

11.3.7 Velocidad de Flujo estática o intrínseca

- Se realizo en un Flodex® modelo 21-100-004 del LEM-Farmacia FES-Cuatitlán, campo 1(UNAM), que cuenta con una serie de 12 discos metálicos que contienen un orificio en el centro, de diámetros de 4 a 30 mm, en este estudio se usaron diámetros del orificio de salida de 10, 12 y 16mmm, se colocaron cada uno de los discos dependiendo el diámetro deseado en la parte inferior del equipo.
- Posteriormente se permitió que el material fluyera a través del orificio del disco, y se midió el tiempo en que el material era capaz de pasar por el orificio.
- Se realizaron las determinaciones por triplicado
- Se determino la cantidad que fluía y el tiempo promedio de flujo, para calcular la velocidad de flujo intrínseca.

11.3.8 Velocidad de flujo Dinámica.

- Se colocó una cantidad determinada de cada uno de los diluentes aglutinantes, con la cual quedó lleno el embudo del equipo ERWEKA – APPARATEBAU – G.m.b.H. modelo TA3R y un cronómetro DIAMOND (No. Inventario 2115582) con el cual se registró el tiempo que requirió para fluir cada uno de los diluentes aglutinantes.
- El procedimiento se realizó por triplicado para cada uno de los diluentes aglutinantes.
- Con los resultados obtenidos se calculó la velocidad de flujo dinámico:

De manera que se podrá comparar la facilidad que tiene cada diluyente aglutinante a fluir cuando se le aplica una vibración.

11.3.9 Densidades

- Se realizó en un determinador de densidad compactada, ERWEKA SVM 22., del laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Facultad de Química UNAM.
- En una probeta de 100mL, se colocó una masa conocida de cada uno de los diluentes aglutinantes a evaluar; la lectura inicial debía estar entre 90 y 100 mL.
- La prueba consistió en registrar el volumen inicial de cada material y el volumen final para cada número de asentamientos; los cuales fueron: 5, 10, 20, 30, 50, 100, 200, 300, 500 y 750.
- Las determinaciones se realizaron por triplicado para cada una de los diluentes aglutinantes.

Con los resultados obtenidos se pudieron calcular:

Índice de compresibilidad (CARR)

Índice de Hausner.

Cinética de consolidación.

11.3.10 Tamaño y distribución de partícula

- Esta determinación se realizó en el laboratorio de Tecnología farmacéutica, Facultad de Química UNAM
- Se pesó cada uno de los tamices con número de malla 20,35, 60, 80, 100, 200, en una Balanza Eléctrica Digital, METTLER, PK36,
- Se colocaron uno sobre otro, de manera tal que el de menor apertura (200), quede en la parte inferior sobre la base de los tamices, y el de mayor tamaño de malla(20) quede en la parte superior.
- Se pesó una masa de 100g para cada uno de los diluentes aglutinantes en una balanza analítica METTLER Toledo PB303-S., se colocó en la malla de 20
- El juego de tamices, con la muestra se colocó en la Tamizadora Tyler Mod. Ro-Tap y se puso en funcionamiento durante 10 minutos, tomando el tiempo con un cronómetro DIAMOND (No. Inv. 2115582)
- Transcurrido el tiempo se procedió a pesar cada uno de los tamices en la Balanza Eléctrica Digital, METTLER, PK36, registrándose la masa retenida en cada malla.
- Con los resultados obtenidos se determinó el porcentaje acumulado y se realizó el gráfico de %Acumulado en función del Diámetro (μm)

11.3.11 Perfil de Resistencia a la Ruptura

- Con cada uno de los diluentes aglutinantes a evaluar se elaboraron de 10 a 15 tabletas por compresión directa, en una prensa hidráulica Perkin Elmer(15TON) , a diferentes fuerzas de compresión (3 fuerzas/cada material);con un peso aproximado de 650mg/tableta.
- Con un Vernier General (No. Inv. 2115582) se evaluaron las dimensiones (espesor y diámetro) para cada una de las 10 - 15 tabletas.
- Posteriormente se evaluó la resistencia a la ruptura con un Durómetro Dr. Schleuniger Pharmatron Mod. 6D.

Con los resultados obtenidos de la resistencia a la ruptura y las diferentes fuerzas de compresión utilizadas; se realizó un gráfico; de resistencia a la ruptura en función de la fuerza de compresión, donde se observa el perfil de resistencia a la ruptura para cada uno de los diluentes aglutinantes.

A los gráficos anteriores se les realizó un análisis de regresión lineal para determinar la compactabilidad.

11.3.12 Sensibilidad al lubricante.

Se elaboraron mezclas binarias Diluyente-Aglutinantes:Lubricante empleando tres diferentes concentraciones de Estearato de Magnesio 0.5, 1.0 y 3.0%, en un mezclador de cubo, con un tiempo de mezclado de 10 minutos a 26 rev/min.

- Con tales mezclas se elaboraron 10 a 15 tabletas, con un peso aproximadamente de 650mg, y se llevó al proceso de compresión directa (20 kg/cm^2) con la prensa hidráulica Perkin Elmer(15TON) para el Cellactose®80; Ludipress®, Microcelac®100, StarLac®.
- Para el Prosolv ®HD 90 se utilizó una fuerza de 10 kg/cm^2 .
- Se determinaron las dimensiones de los comprimidos, con un Vernier General (No. Inv 2161631)
- Se evaluó la resistencia a la ruptura, con un Durómetro Dr. Schleuniger Pharmatron Mod. 6D.

Se realizaron gráficos de resistencia a la ruptura en función de la concentración de lubricante para cada diluyente aglutinante, donde la resistencia a la ruptura dependía de la concentración del lubricante utilizada, de esta manera se conoció el efecto del Estearato de Magnesio sobre cada uno de los diluentes aglutinantes.

Con los resultados obtenidos de resistencia a la ruptura de las tabletas a diferentes %de concentración de Estearato de Magnesio se calculó el Índice de Sensibilidad al Lubricante.

Se realizó un gráfico de ISL en función de la concentración de lubricante, para cada diluyente-aglutinante en estudio, de esta manera poder visualizar el efecto del lubricante sobre los diluentes -aglutinantes.

11.3.13 Capacidad de carga.

Se realizaron mezclas ternarias Diluyente-Aglutinante: Activo: Lubricante (constante). Empleando Acetaminofén cristalino a tres diferentes concentraciones 20, 30 y 40%, por lo que la cantidad de Diluyente - Aglutinantes fue de: 19g, 69g, y 59g, manteniendo la concertación de lubricantes constante de 0.5% de Estearato de Magnesio + 0.5% de Talco, en todos los casos.

- Se elaboraron 10 a 15 tabletas de cada diluyente aglutinante por cada % de Acetaminofen; por compresión directa, a una fuerza de compresión de 26.55 kg Fuerza con la prensa hidráulica Perkin Elmer(15TON), para el Cellactose®80; Ludipress®, Microcelac®100, StarLac®.
- Para el Prosolv® HD 90 se utilizó tanto una fuerza de 13.27- 19.91 kg Fuerz, como una de 26.55 kg Fuerza, aparte de los %de Acetaminofén indicados, también se trabajo con una mezcla al 50% de Principio Activo.
- Se determinaron las dimensiones de 10 -15 tabletas con un Vernier General (No. Inv 2161631)
- Se midió la resistencia a la ruptura con un Durómetro Dr. Schleuniger Pharmatron Mod. 6D.

Se realizaron los gráficos correspondientes:

VARIABLE INDEPENDIENTE: % de Acetaminofén cristalino, USP

VARIABLE DEPENDIENTE: Resistencia a la ruptura.

Obteniéndose la concentración (%) de principio activo que puede ser adicionada para cada diluyente aglutinante, para obtener comprimidos con una resistencia a la ruptura de 6kp, 8kp y 10 kp respectivamente.

12 RESULTADOS

12.1 Cinética de Secado.

Tabla 11 Resultados de la Cinética de Secado

Diluyente Aglutinante	Tiempo(min) Equilibrio	%de Humedad
Ludipress®	2.66	1.22
Microcelac®100	2.66	1.4
StarLac®	3.0	1.25
Cellactose®80	3.0	1.8
Prosolv®HD90	6.33	4.52

De acuerdo con los resultados obtenidos el orden de los materiales establecido con base en la cantidad de agua absorbida es el siguiente:

Prosolv®HD90>Cellactose®80>Microcelac®100>StarLac®>Ludipress®

En general, estos materiales presentan un porcentaje de humedad y un tiempo de eliminación bajos, exceptuando al Prosovl®HD90 que presenta un porcentaje de agua y un tiempo de eliminación mayor. La cantidad de agua “libre” en Prosovl®HD90 podría limitar su uso en los caso donde el/los principios activos sean sensibles a la humedad.

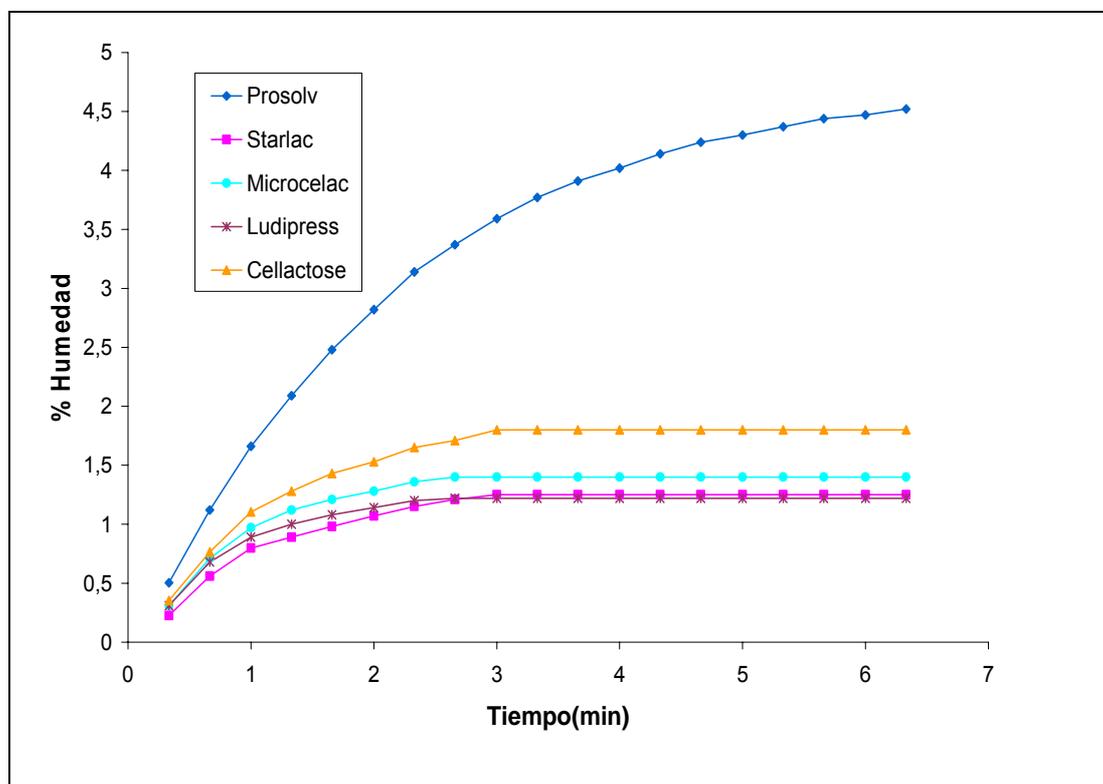


Gráfico 2. Cinética de secado de los diluentes aglutinantes

12.2 Morfología y Tamaño de partícula mediante Microscopia Electrónica de Barrido

12.2.1 Cellactose®80

La Figura 7a es una micrografía, donde se observan los conglomerados de Cellactose®80, estos presentaron un diámetro de Feret de $200\mu\text{m}$ a $250\mu\text{m}$, partículas con tendencia a la esfericidad y un sistema de macroporos (↓ verde). Es posible observar a las fibras de celulosa (↓ roja), (unidas y sueltas). La longitud de la barra localizada en la parte inferior corresponde a $200\mu\text{m}$.

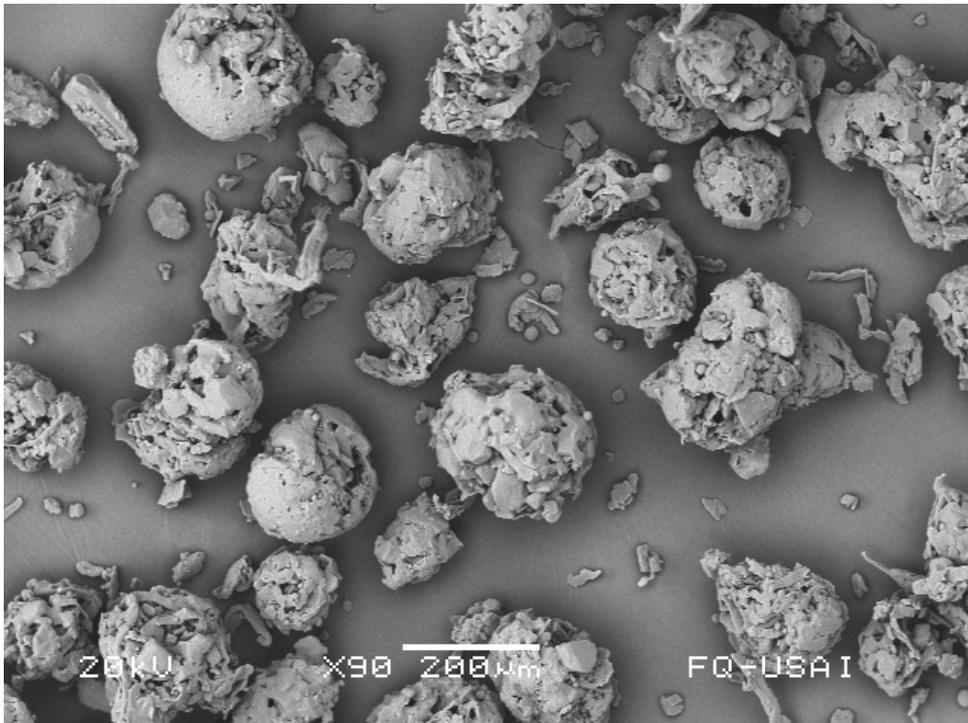


Figura 7a. Micrografía de Cellactose®80

En la Figura 7b se observa la presencia de conglomerados de Cellactose®80 con diámetros de Feret de $188\mu\text{m}$ y $235\mu\text{m}$, presentan un hemisferio más fundido (↓ negro) y otro lado más poroso; debido al tipo de secado (la parte de la partícula que entra más rápido en contacto con el aire caliente, se funde, mientras que la humedad tiende a salir por el lado opuesto, formándose un sistema de macroporos (↓ verde). La longitud de la barra localizada en la parte inferior corresponde a $100\mu\text{m}$

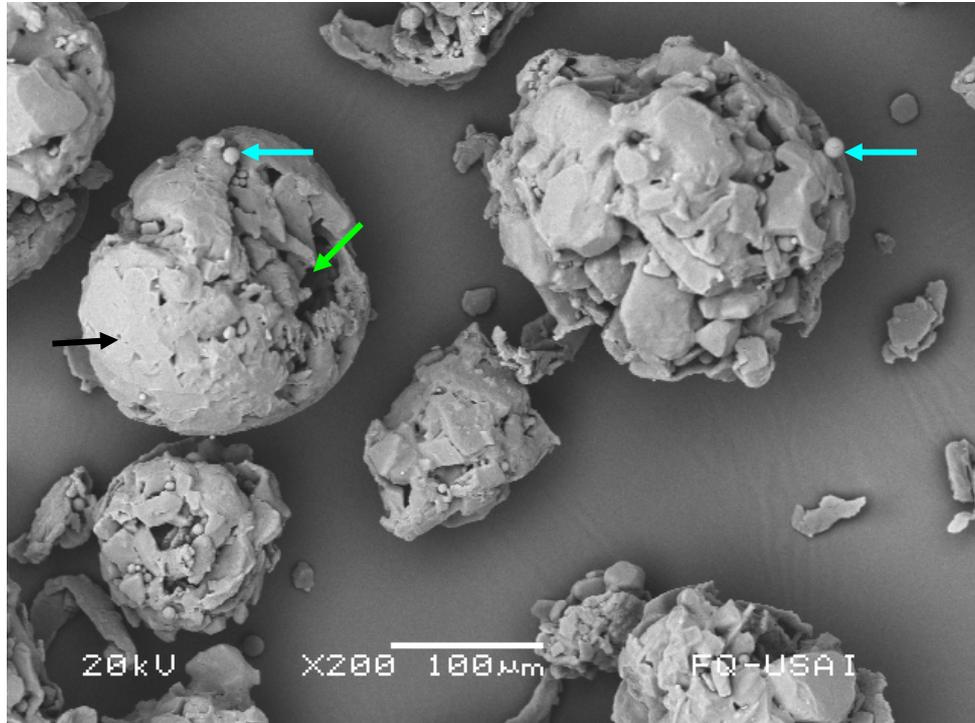


Figura 7b. Micrografía de Cellactose®80

En la Figura 7c, se observa una estructura de conglomerado de Cellactose®80 con diámetro de Feret de $189\mu\text{m}$, donde se presenta un agregado de partículas de diferente naturaleza consistente en cristales de lactosa y fibras de celulosa pegados por un material amorfo (lactosa). Desde la superficie se observan los sistemas de macroporos (↓ verde) y pequeñas esferas (↓ azul) (gotas de solución secundarias), que se dan por el secado de la solución. La longitud de la barra localizada en la parte inferior de la micrografía corresponde a $50\mu\text{m}$.

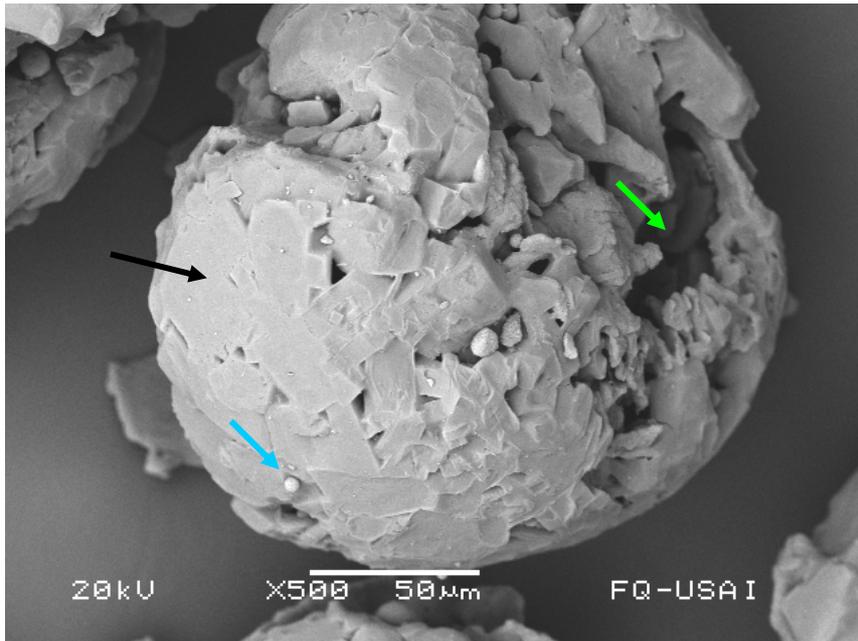


Figura 7c. Micrografía de Cellactose®80

12.2.2 Microcelac®100

En la Figura 8a, los conglomerados expuestos de Microcelac®100 presentan un diámetro de Feret de 130µm a 212µm. Se pueden observar cristales de lactosa sueltos (↓ negra) y fibras de celulosa sueltas (↓ rojas). La longitud de la barra localizada en la parte inferior de la micrografía corresponde a 200µm.

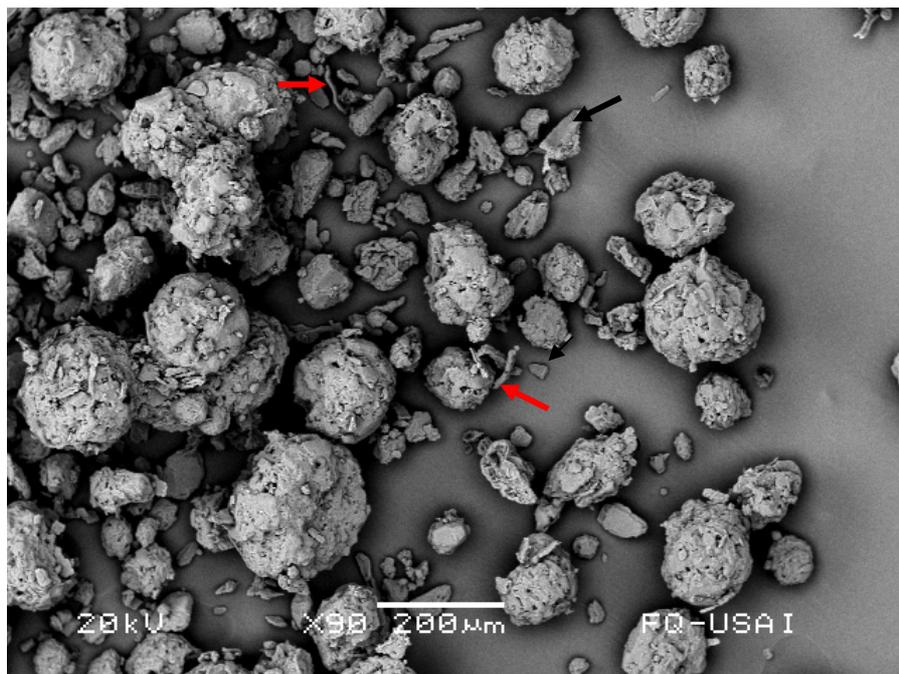


Figura 8a. Micrografía de Microcelac®100

El secado por aspersión produce partículas que tienden a la esfericidad. En la figura 8b la longitud de la barra localizada en la parte inferior de la micrografía corresponde a 50 μ m, el conglomerado de Microcelac®100 tiene un diámetro de Feret de 193 μ m, donde se observa una parte más fundida de lactosa amorfa (↓ verde) y fibras de celulosa (↓ roja).

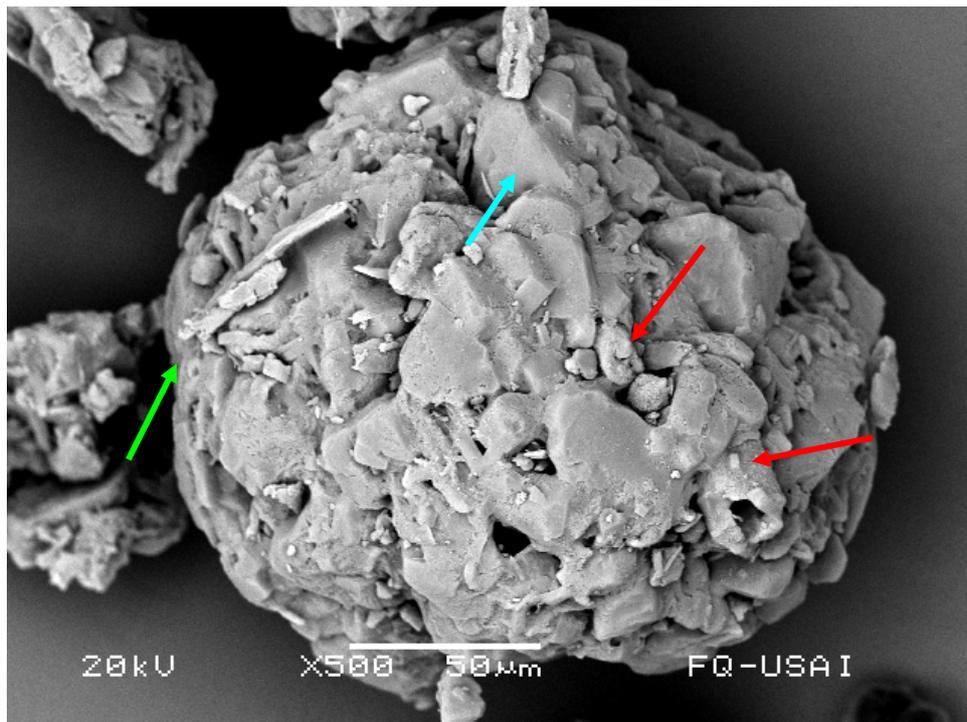


Figura 8b. Micrografía de Microcelac®100

La figura 8c, presenta una estructura de conglomerado de Microcelac®100 con cristales de α -lactosa (↓ azul), lactosa amorfa (↓ verde) y fibras de celulosa (↓ rojas). La longitud de la barra localizada en la parte inferior de la micrografía corresponde a 10 μ m

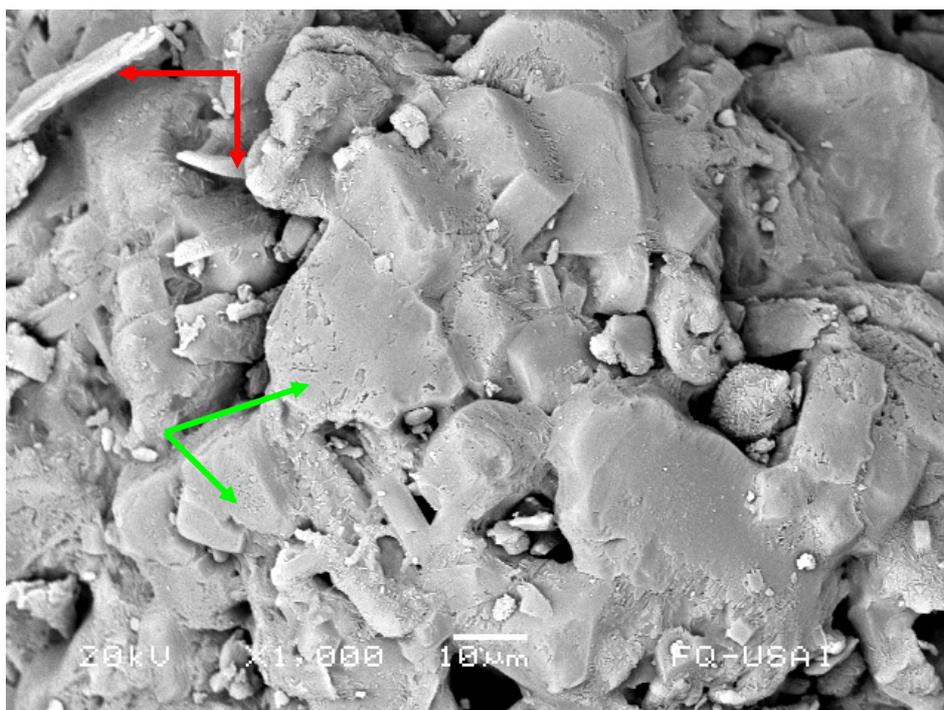


Figura 8c. Micrografía de Microcelac®100

12.2.3 Ludipress®

En la Fig.9a se observan conglomerados de Ludipress®, con una amplia distribución de tamaños; con diámetros de Feret de 150µm a 350µm, cristales sueltos de lactosa (↓ negras). La longitud de la barra localizada en la parte inferior de la micrografía corresponde a 200µm.

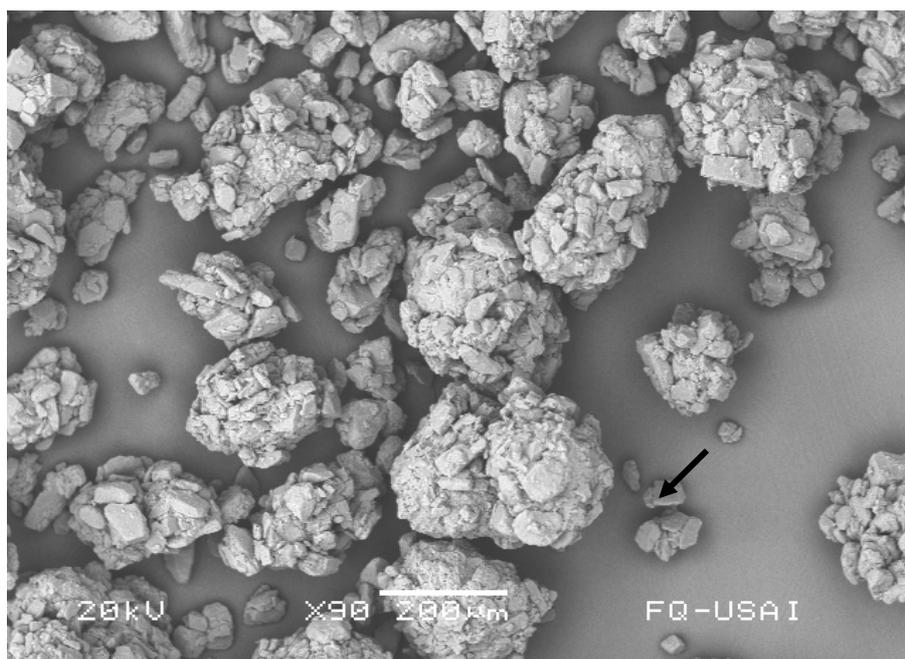


Figura 9a. Micrografía Ludipress®

En la Figura 9b, se observa un conglomerado de Ludipress® con diámetro de Feret de 255.5µm, con grandes cristales de α -lactosa (↓negras), adheridos por PVP (aglutinante) y lactosa amorfa. La longitud de la barra localizada en la parte inferior de la micrografía corresponde a 100µm

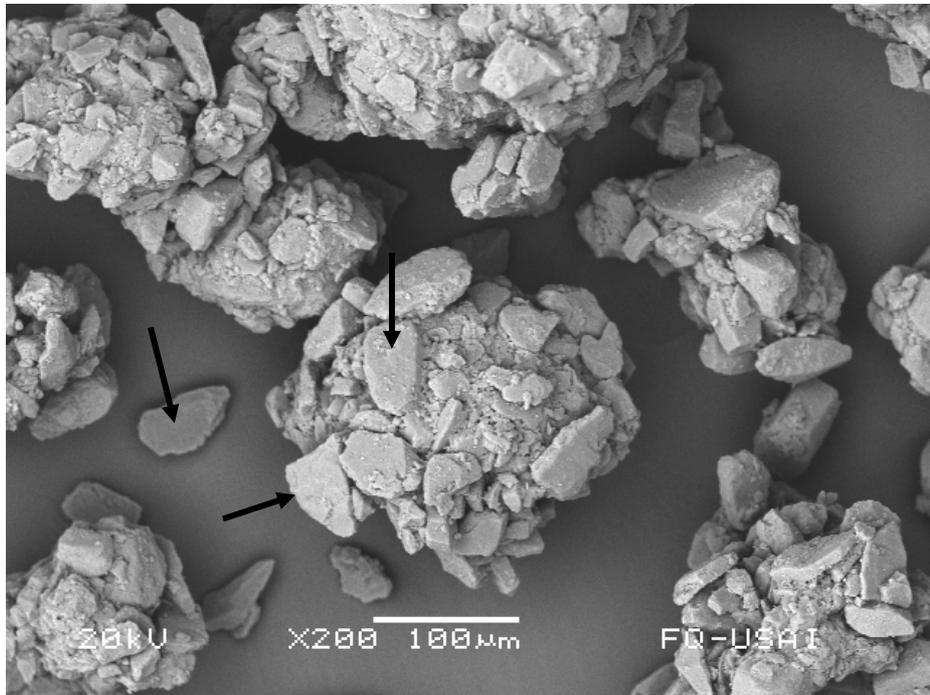


Figura 9b. Micrografía Ludipress®

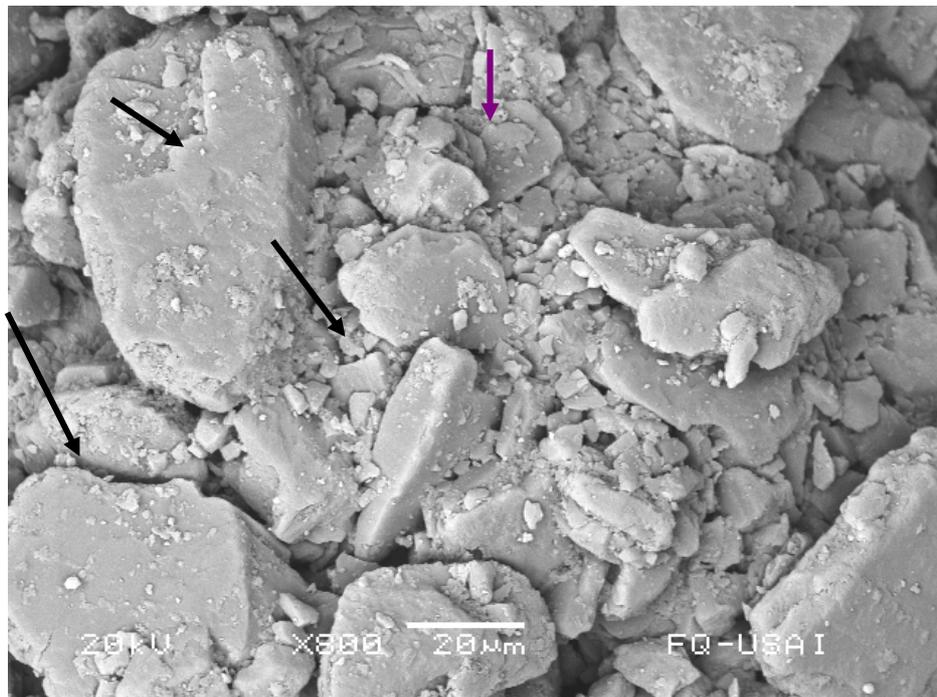


Figura 9c. Micrografía Ludipress®

En la Figura 9c, presenta un conglomerado de Ludipress® que consiste de grandes cristales de α -lactosa monohidratada (↓ negras), y gran cantidad de fragmentos de lactosa (↓ violeta). La longitud de la barra localizada en la parte inferior de la micrografía corresponde a 20 μ m

12.2.4 StarLac®

En la Figura 10a, muestra conglomerados de StarLac®(↓ verdes) que tienen una amplia distribución de tamaños, sus diámetros de Feret van de 106 μ m a 235 μ m. La longitud de la barra localizada en la parte inferior de la micrografía corresponde a 200 μ m

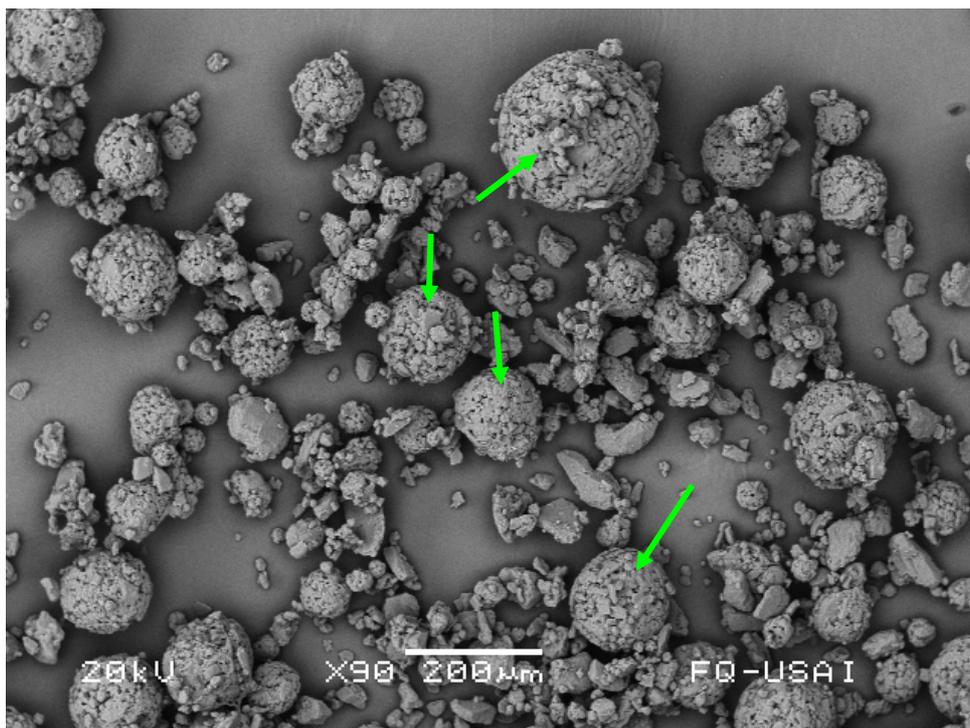


Figura 10a. Micrografía de StarLac®

La figura 10b muestra un conglomerado de StarLac® con un diámetro de Feret de 251 μ m, su superficie es rugosa (↓ anaranjada) y se observan cristales de lactosa sueltos (↓ blanca). La longitud de la barra localizada en la parte inferior de la micrografía corresponde a 100 μ m

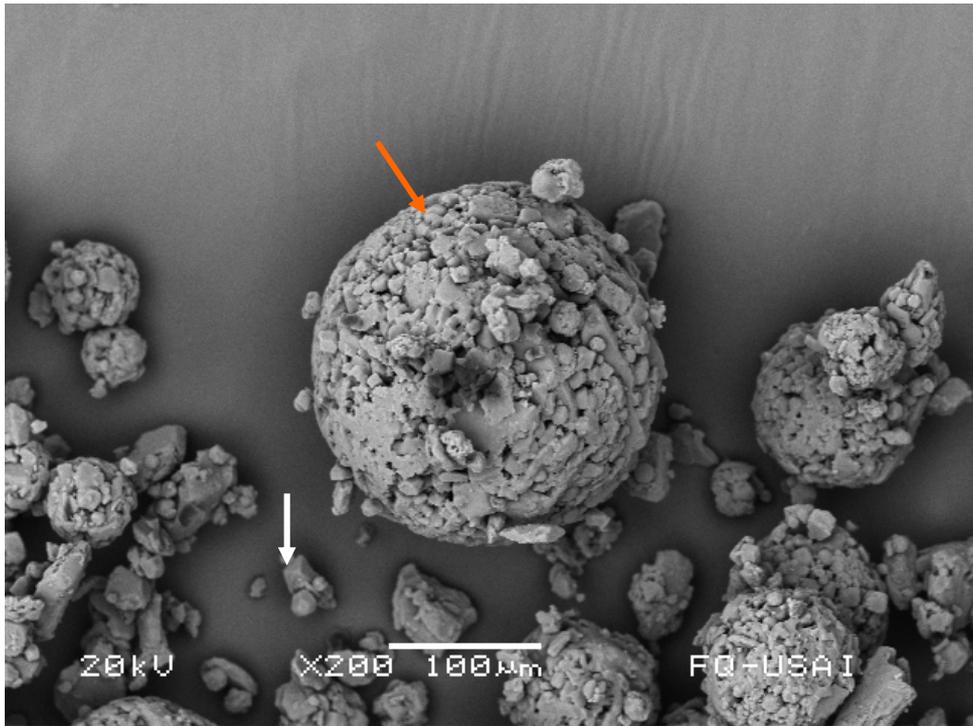


Figura 10b. Micrografía de StarLac®

En la Figura 10c, no se observan los cristales monoclinicos típicos de la α -lactosa cristalina. Se distinguen fácilmente los cubos característicos de las partículas de almidón (↓verde). La longitud de la barra localizada en la parte inferior de la micrografía corresponde a 50µm



Figura 10c. Micrografía de StarLac®

12.2.5 Prosolv® HD90

En la Figura 11a, se observan partículas alargadas e irregulares de Prosolv®HD90 con diámetros de Feret de 118 μ m a 259 μ m, de naturaleza fibrosa (\downarrow blancas), no hay habito cristalino definido y se encuentra gran cantidad de partículas sueltas de celulosa (\downarrow rojas). La longitud de la barra localizada en la parte inferior de la micrografía corresponde a 200 μ m

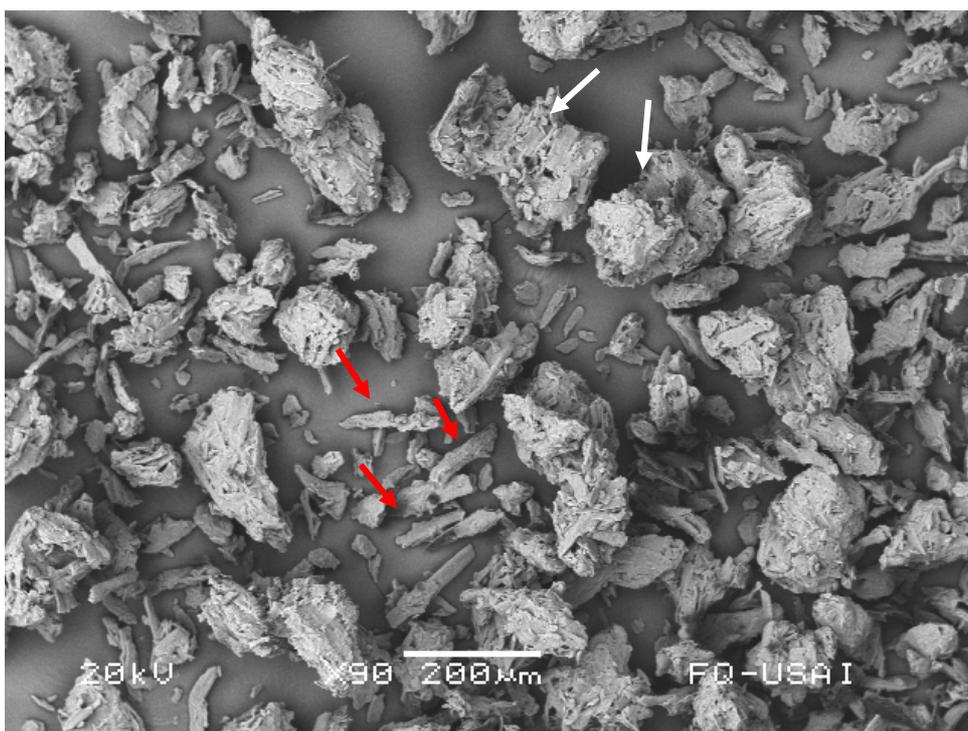


Figura 11a. Micrografía de Prosolv ®HD90

En la Figura 11b se observa un bloque de Prosolv®HD90 con cierta tendencia a la esfericidad, con un diámetro de 156 μ m, esta partícula es porosa y su superficie rugosa. La longitud de la barra localizada en la parte inferior de la micrografía corresponde a 50 μ m,

La Figura 11c, es un acercamiento a la superficie de las partículas de Prosolv HD90. es posible observar la presencia de diminutos gránulos (menores a 1 μ m) que corresponden al Dióxido de Silicio (\downarrow negra), pero que están incorporados en la estructura de la Celulosa Microcristalina. La longitud de la barra localizada en la parte inferior de la micrografía corresponde a 10 μ m

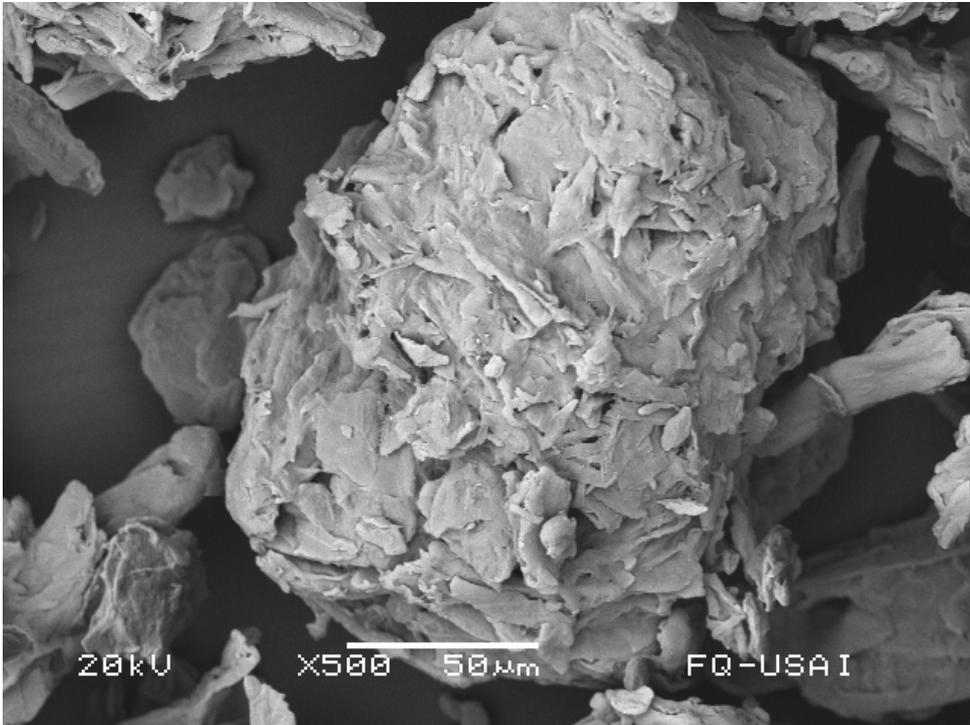


Figura 11b. Micrografia de Prosolv ®HD90

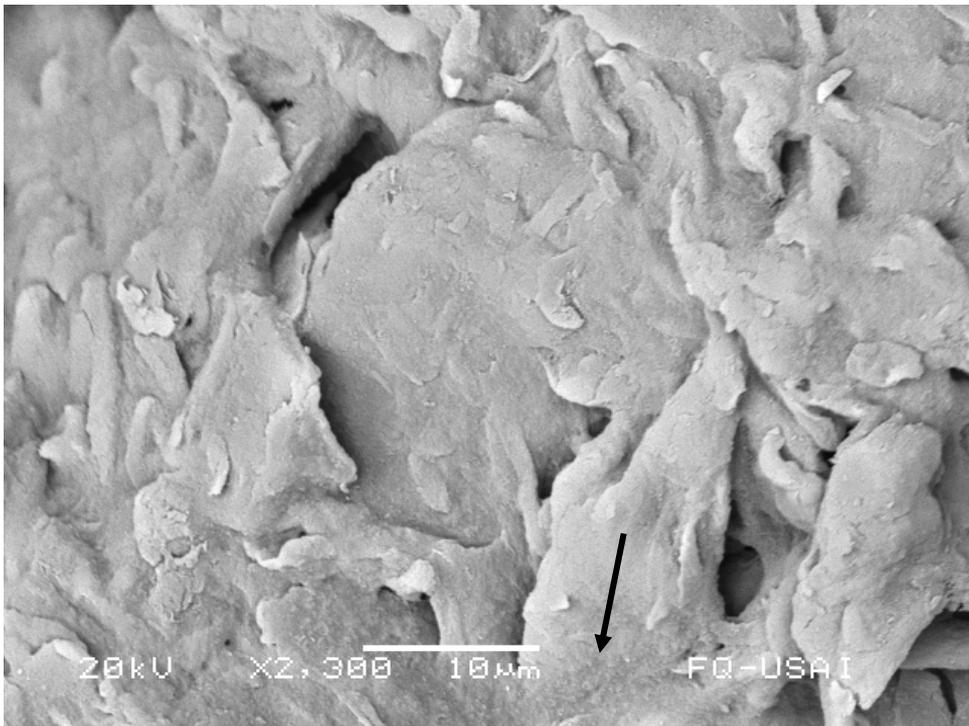


Figura 11c. Micrografia de Prosolv ®HD90

12.3 Transición Térmica por Calorimetría Diferencial de Barrido

Durante el proceso de cristalización de la α -Lactosa monohidratada el agua es incorporada en la red cristalina.

Dentro de los diluentes aglutinantes que se usaron para este trabajo, cuatro de ellos tienen como componente principal α -Lactosa monohidratada, por tanto se dará una explicación de lo que sucede con estos:

Tabla 12 Deshidratación de los Diluentes Aglutinantes Con α -Lactosa monohidratada.

Diluyente Aglutinante	Deshidratación		
	Inicio (°C)	Pico(°C)	$\Delta H(W/g)$
Cellactose®80	115.44	149.16	1.94
Ludipress®	134.06	149.3	2.42
Microcelac®100	110.71	149.71	3.16
StarLac®	140.59	148.38	2.57

Los termogramas de DSC muestran una transición endotérmica que inicia en los puntos indicados en la Tabla12, donde el pico corresponde a la deshidratación de la muestra, debido a la pérdida del agua de cristalización. Para dicha transición es necesaria cierta cantidad de energía la cual está indicada por el valor de ΔH para cada diluyente aglutinante.

Esta deshidratación térmica convierte a la α -Lactosa monohidratada en su forma anhidra, la red cristalina sufre un reacomodo o rearreglo de su estructura evidenciada por la pequeña exoterma que se observa en los termogramas correspondientes para cada diluyente aglutinante. Las características de dicha exoterma aparecen en la Tabla 13.

Tabla 13. Reordenamiento o reacomodo de los Diluentes Aglutinantes.

Diluyente Aglutinante	Reordenamiento o reacomodo		
	Inicio (°C)	Pico(°C)	$\Delta H(W/g)$
Cellactose®80	175.34	177.18	$95.41e^{-3}$
Ludipress®	146.38	178.05	0.53
Microcelac®100	174.03	174.28	0.37
StarLac®	176.11	176.81	0.19

Después del reacomodo, el siguiente evento térmico corresponde a la fusión de la α -Lactosa anhidra, que se ve indicada por la endoterma que aparece en cada uno de los termogramas y que tiene las características que se muestran en la Tabla 14.

Tabla 14 Fusión de la α -Lactosa anhidra de los Diluentes Aglutinantes.

Diluyente Aglutinante	Fusión		
	Inicio (°C)	Pico(°C)	$\Delta H(W/g)$
Cellactose®80	210.55	217.13	1.91
Ludipress®	218.52	218.36	3.0
Microcelac®100	211.98	218.18	2.79
StarLac®	225.84	218.47	3.97

En los termogramas se observa que estos materiales funden con descomposición. Es decir, que aún no ha terminado la fusión cuando ya ha comenzado la descomposición térmica.

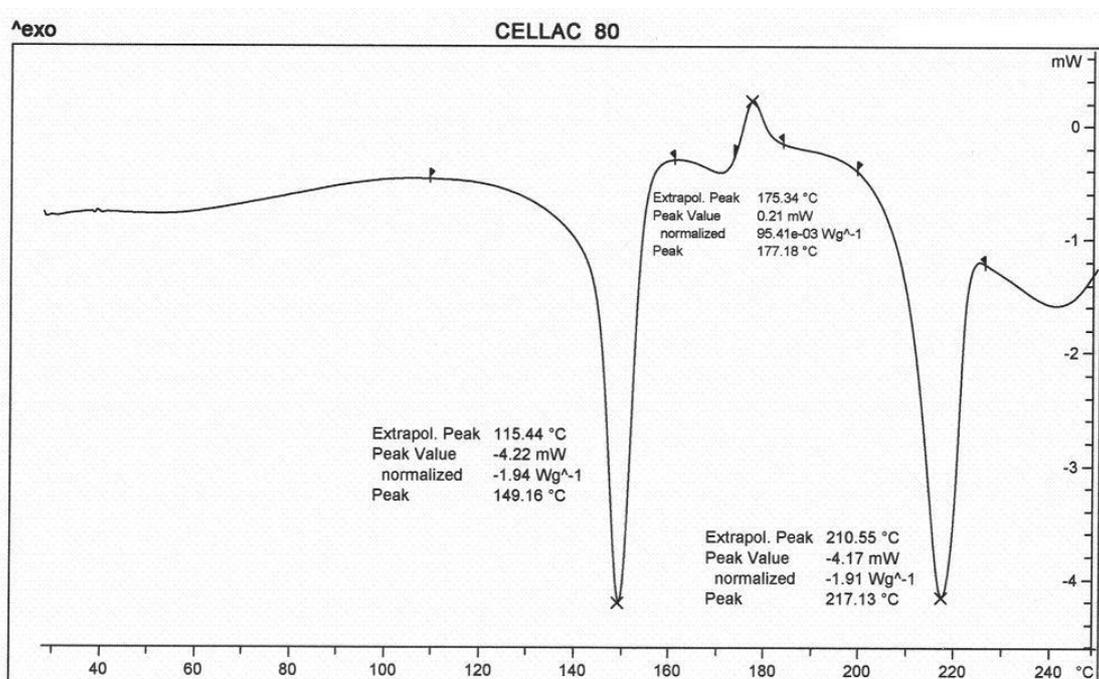


Gráfico 3 Termograma Cellactose®80

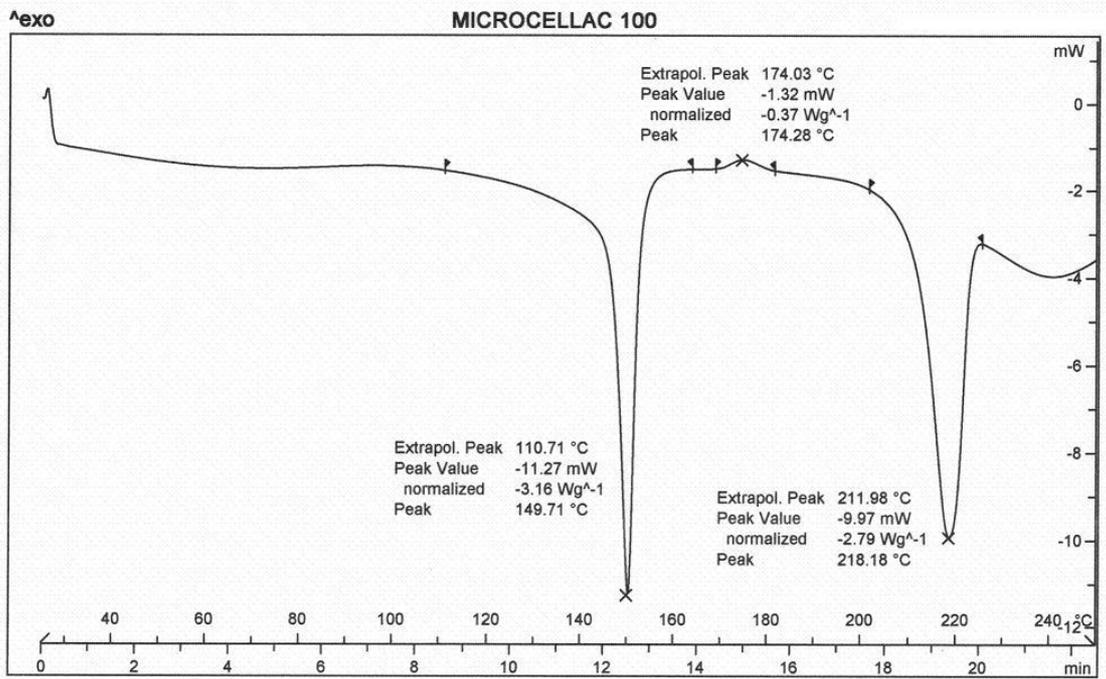


Gráfico 4 Termograma Microcelac®100

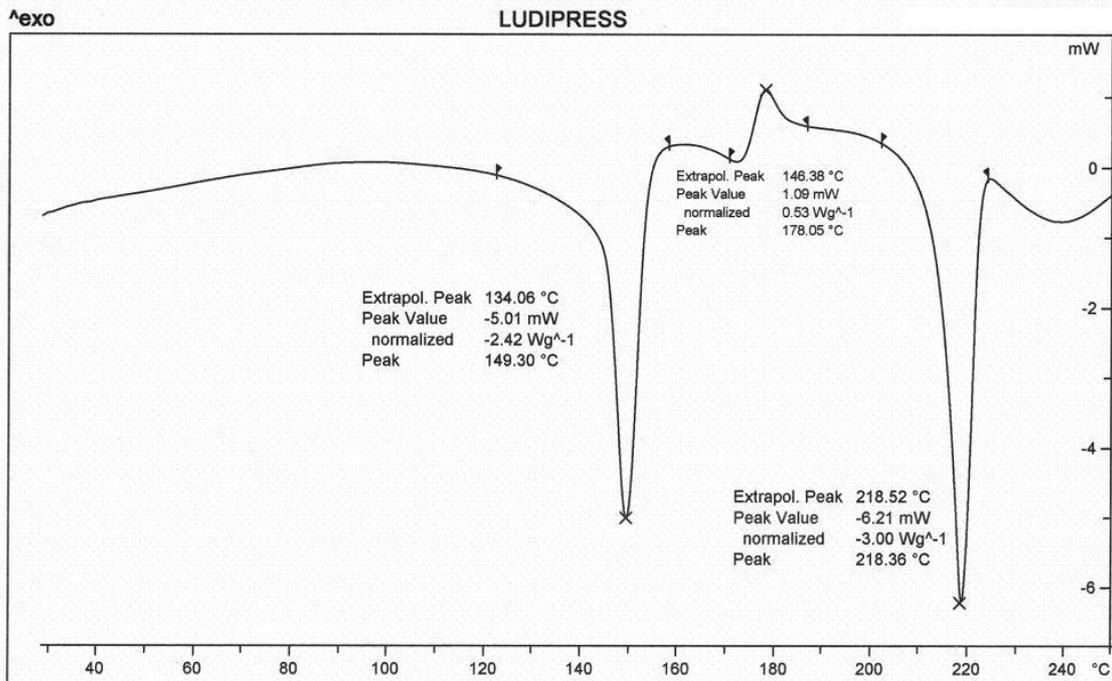


Gráfico 5. Termograma Ludipress®

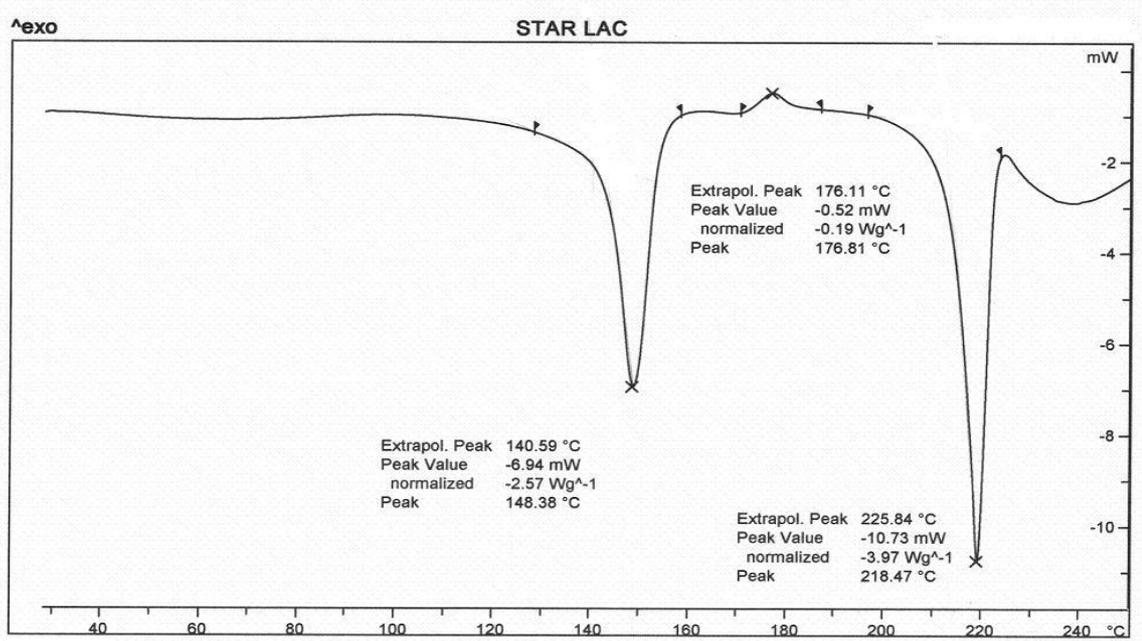


Gráfico 6. Termograma StarLac®

El termograma DSC del Prosolv®HD90, un material compuesto de celulosa microcristalina, muestra una amplia endoterma con inicio en 69.77°C y el pico en 75.1°C, esta transición térmica tiene un ΔH de 0.84 W/g, y puede ser atribuida a la pérdida de agua absorbida.

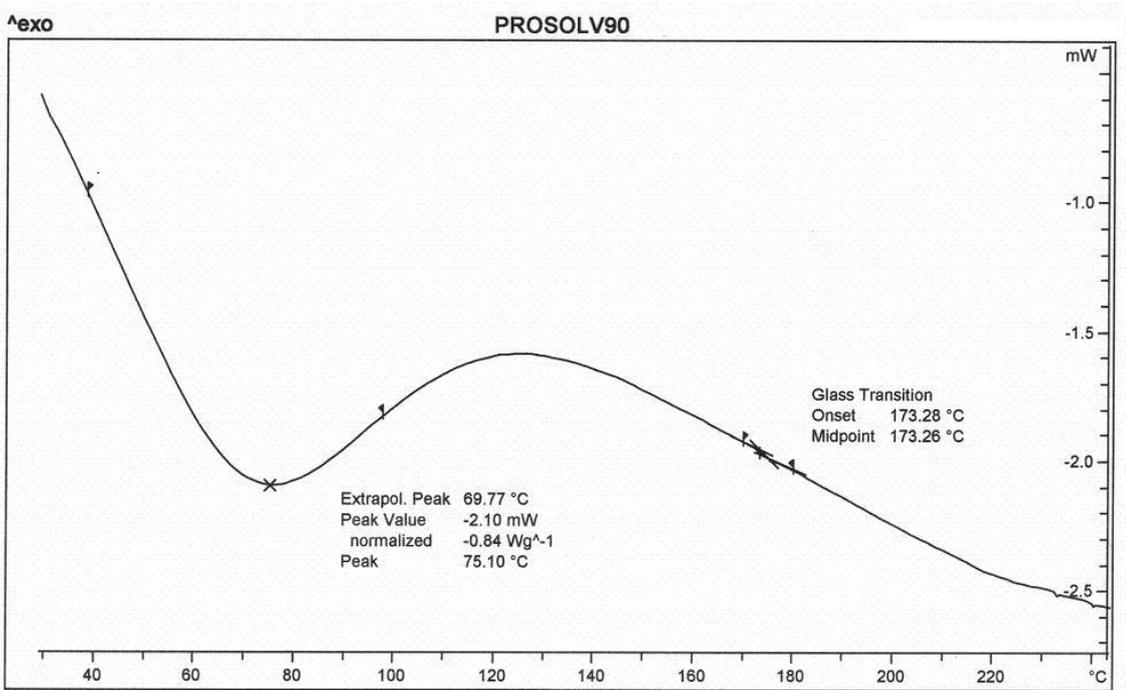


Gráfico 7. Termograma Prosolv®HD90

12.4 Cristalinidad por Difracción de Rayos X

En la Tabla 15 se resumen los resultados obtenidos en el análisis de difracción de rayos X, realizado a los materiales. Aunque el análisis es extenso, solamente se presentan los ángulos 2θ y las intensidades relativas de los picos más importantes en los difractogramas y que son característicos de la α -lactosa monohidratada.

Tabla 15. Resultados de Rayos X

Diluyente Aglutinante	2θ	Cps
StarLac®	19.956	8545.40
	16.360	1277.16
	12.473	1149.21
Microcelac® 100	19.972	8136.87
	16.370	929.75
	12.487	1247.09
Ludipress®	19.972	7751.69
	16.382	1644.07
	12.489	1761.45
Cellactose® 80	19.989	7062.98
	16.371	1114.16
	12.5	1113.85

Con base en estos resultados el orden de cristalinidad relativa es el siguiente, tomando en cuenta el pico de mayor intensidad que aparece a un ángulo de 2θ de 19.9.

StarLac® > Microcelac® 100 > Ludipress® > Cellactose® 80

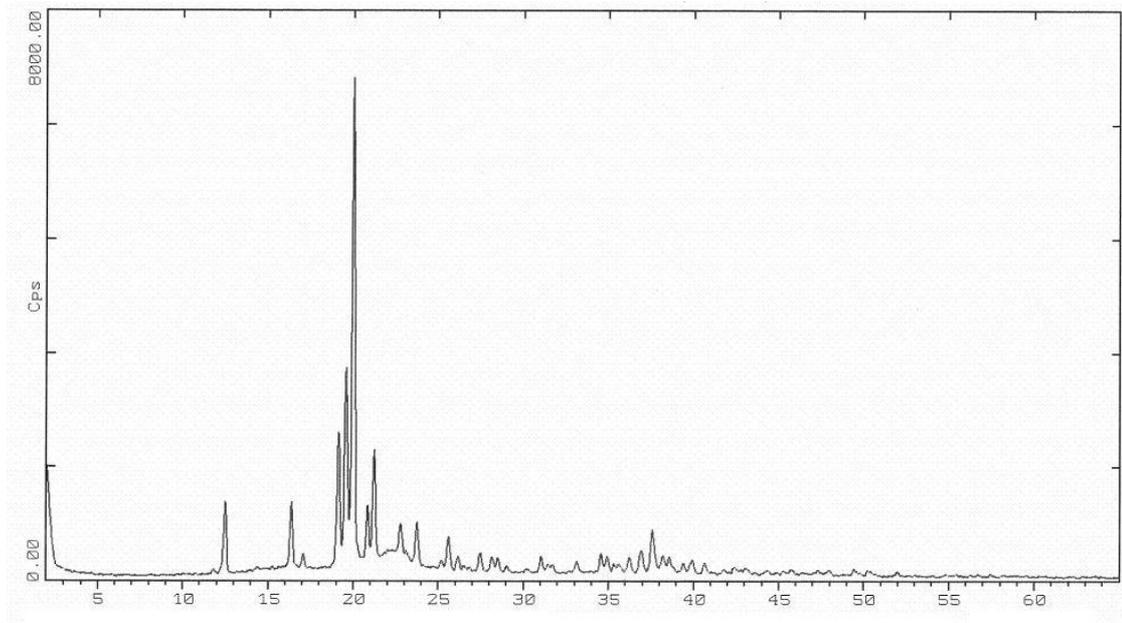


Gráfico 8. Difractograma Cellactose®80

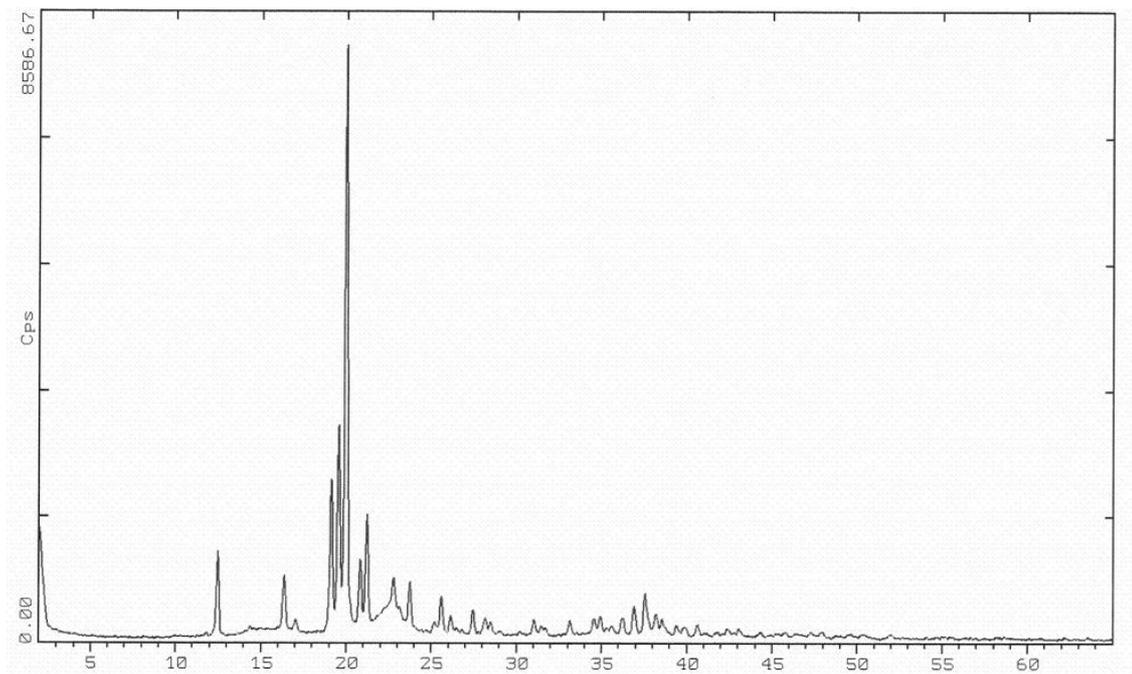


Gráfico 9. Difractograma Microcelac®100

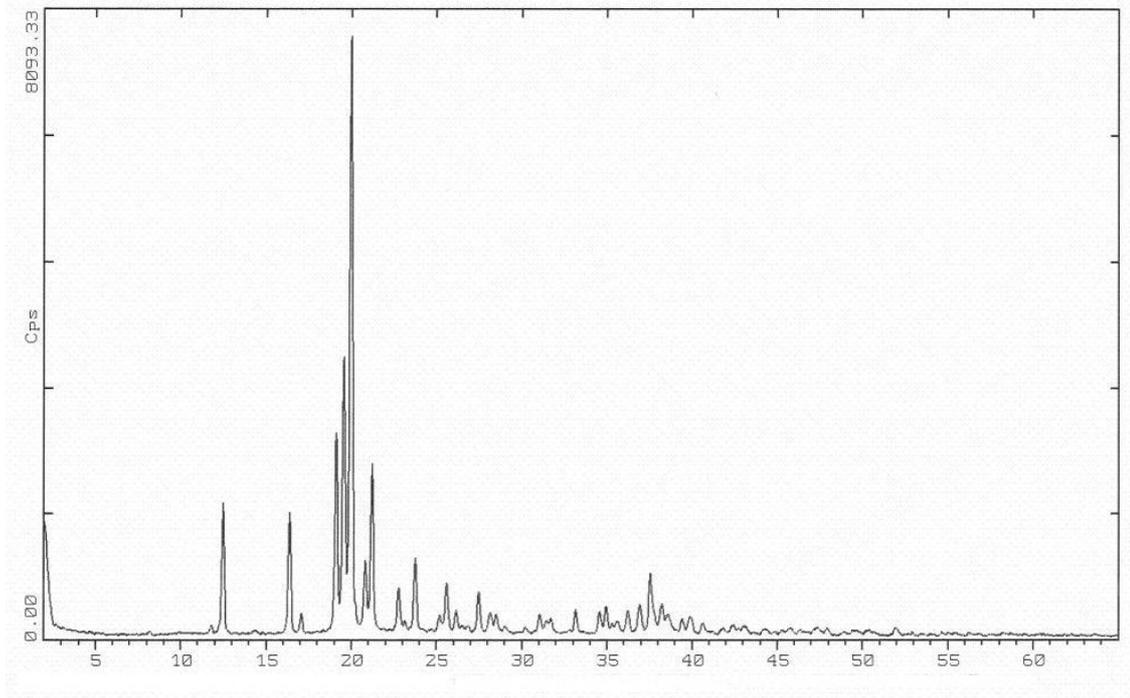


Gráfico 10. Difractograma Ludipress®

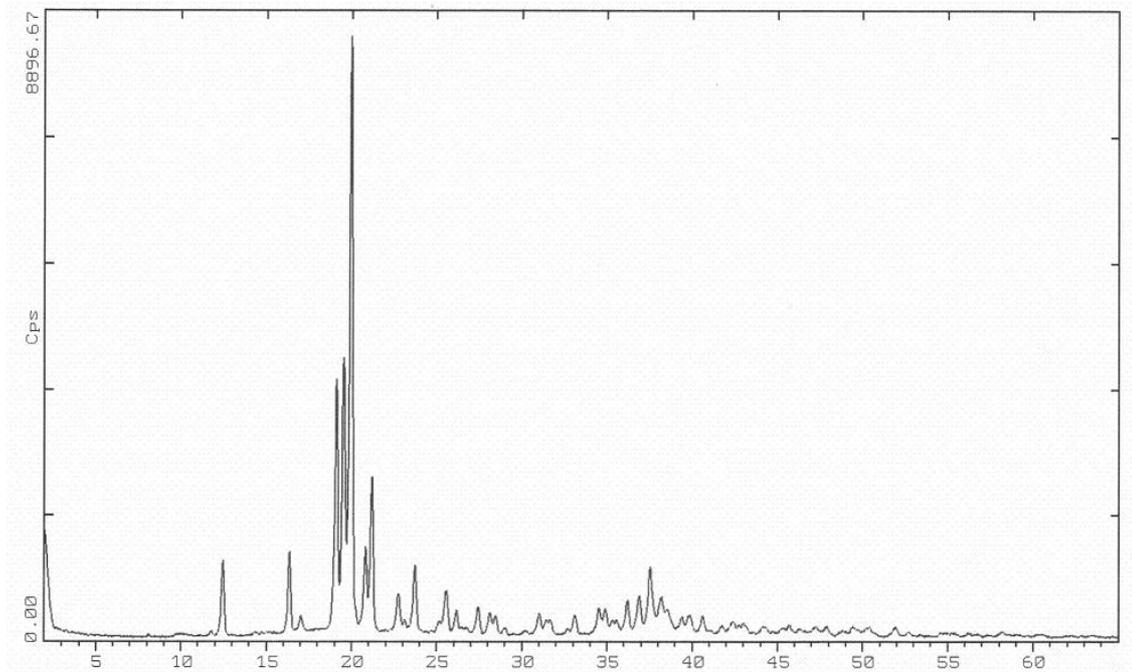


Gráfico11. Difractograma StarLac®

Tabla16. Resultados de rayos X

Diluyente Aglutinante	2θ	Cps
Prosolv® HD90	22.586	1393.44
	15.330	485.86
	16.073	464.16

Dependiendo de la fuente y del tratamiento químico la celulosa es capaz de existir en diferentes formas cristalinas. La celulosa tipo I la cual esta representada por la celulosa natural, típicamente muestra picos a 15, 16 y 23° 2θ. Las celulosas regeneradas son ejemplos de celulosa tipo II y típicamente exhiben picos aproximadamente a 12, 20 y 22° 2θ. Vijay Kumar *, Sanjeev H. Kothari

ProsolvHD90 presenta picos aproximadamente en 15, 16 y 22, 2θ por lo cual se considera como celulosa del tipo.

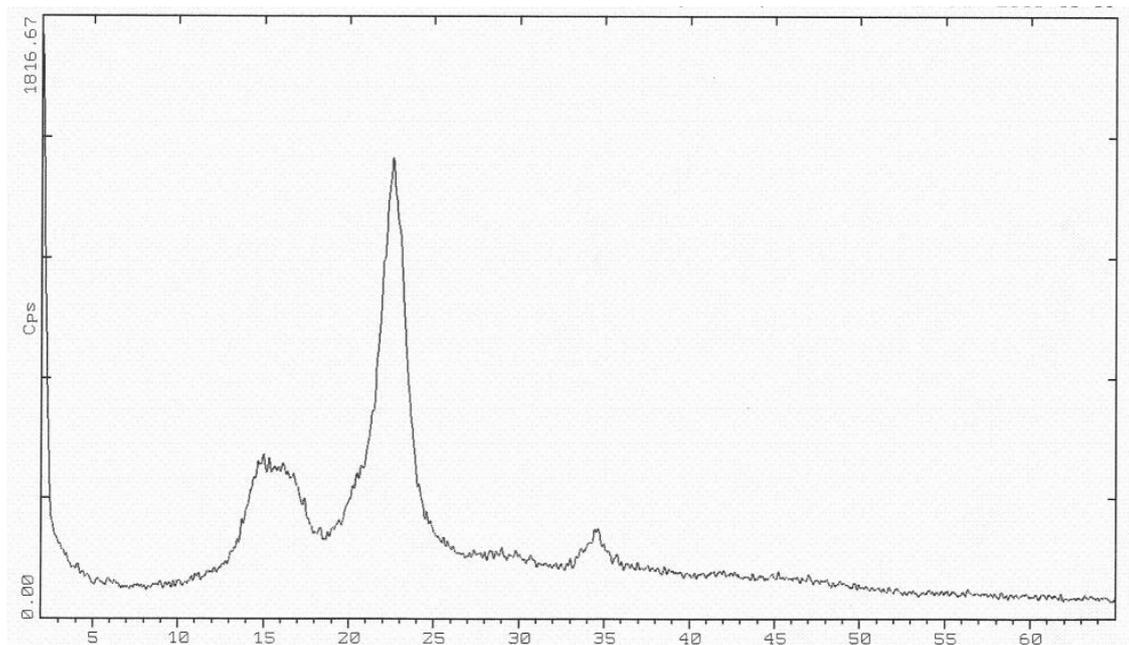


Gráfico 12. Diffractograma Prosolv®HD90

12.5 Espectroscopia de Infrarrojo.

La técnica de infrarrojo nos permitió observar las bandas correspondientes a los principales grupos funcionales presentes en la estructura química de la lactosa y de la celulosa, en la misma longitud y con la misma intensidad.

El espectro de IR de Cellactose®80 aparece en el Gráfico 13. Debido a que es un material que contiene un 75% de α -Lactosa monohidrata y 25% de Celulosa, se presentan las bandas características de la α -Lactosa y una banda de la Celulosa en 11058.70 y en 668.73 cm^{-1} (estas bandas aparecen porque son las más prominentes de la Celulosa)

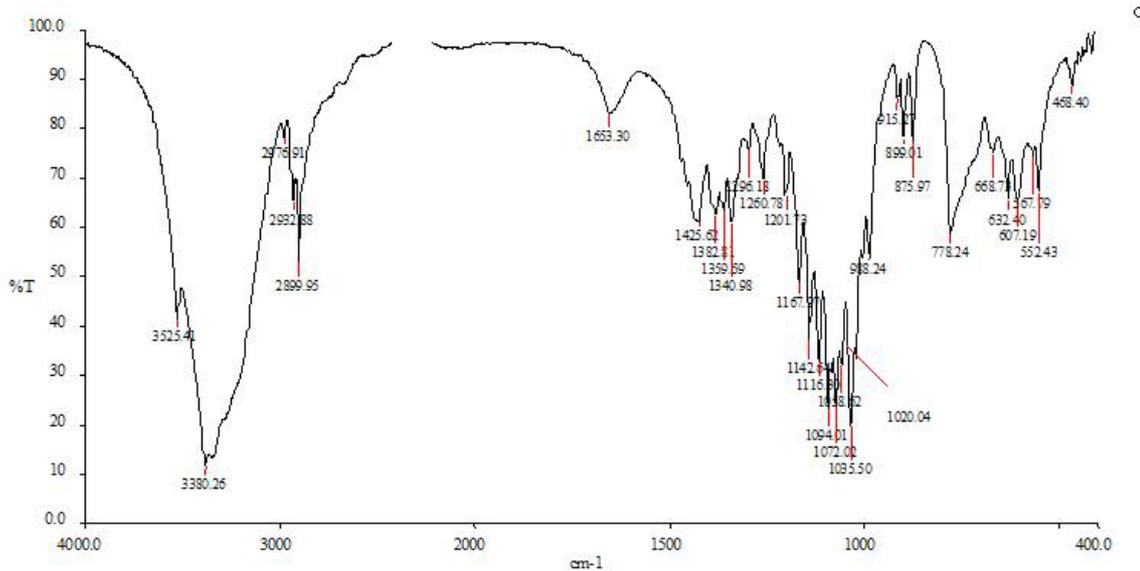


Gráfico 13 Espectro de IR Cellactose®80

El espectro de IR de Microcelac®100 se muestra en el Gráfico 14. Se trata de un material que contiene un 75% de α -Lactosa monohidratada y 25% de celulosa microcristalina por lo que se observan las bandas características de la α -lactosa y una banda característica de la Celulosa microcristalina en 1058.62 cm^{-1}

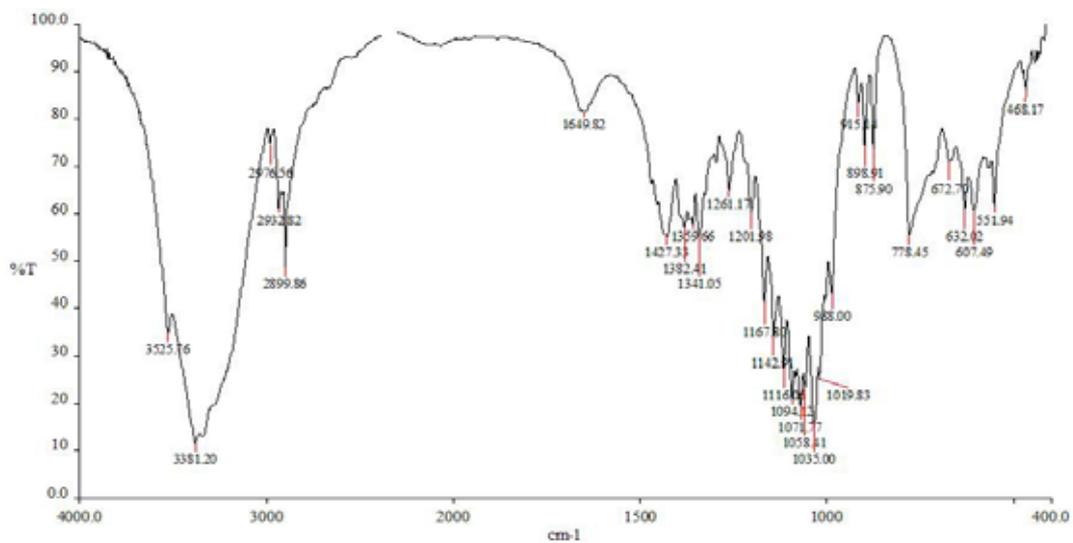


Gráfico 14 Espectro de IR Microcelac®100

Ludipress® es un material que presenta un 93.45 de α -Lactosa monohidratada, 3.2% de Polyvinilpirrolidona y 3.6% de Crospovidona, su espectro de IR aparece en el Gráfico 14, las concentraciones bajas de la PVP y la Crospovidona, no permiten que sus bandas sean detectadas en el Infrarrojo, observándose, solo bandas características de la α - lactosa.

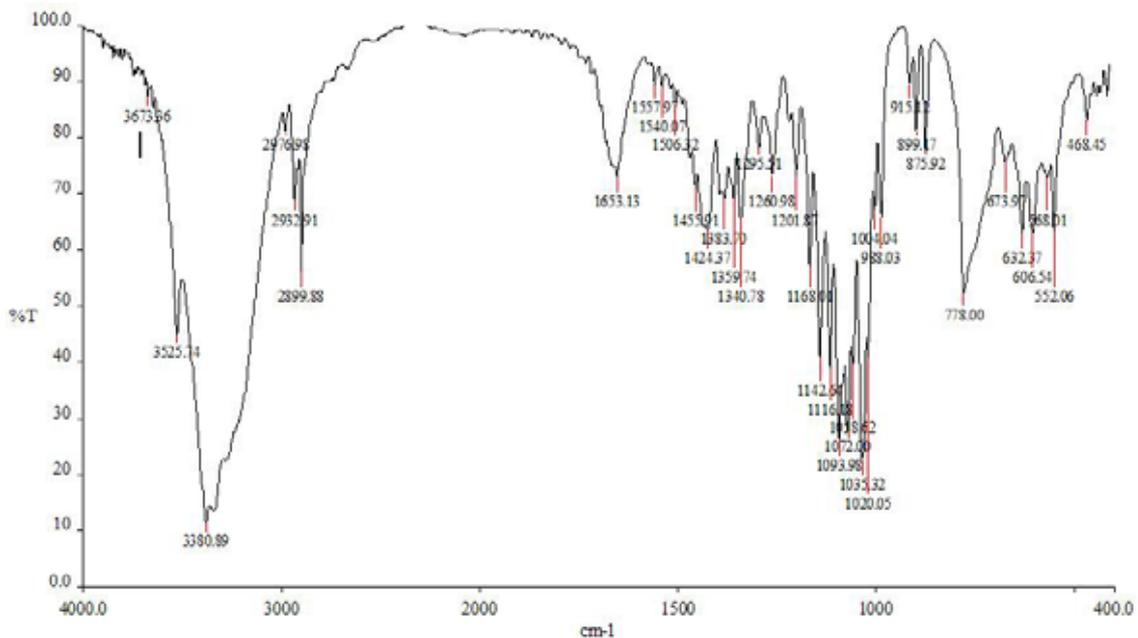


Gráfico 15 Espectro de IR Ludipress®

StarLac® es un material con el 75% de α -Lactosa monohidrata y un 25 % de almidón su espectro de IR aparece en el gráfico 16. Las bandas de la lactosa y del almidón aparecen en los mismos puntos, por lo que predomina la de lactosa, quedando sobrepuestas a las del almidón. En el espectro de IR correspondiente al Prosolv®HD90, y que aparece en el Gráfico 17, solo se observan las bandas características de la Celulosa microcristalina98%, sin presentar las bandas del Dióxido de silicio2%, esto se puede deber a la concentración y/o que las bandas de la Celulosa microcristalina pueden estar cubriendo las del Dióxido de Silicio.

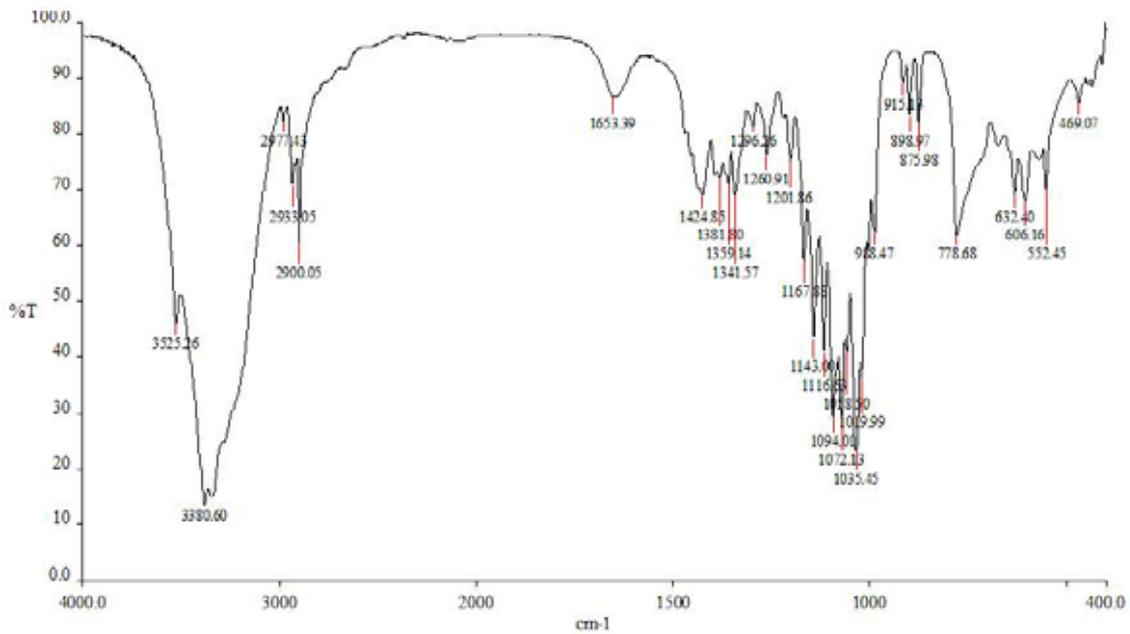


Gráfico 16 Espectro de IR StarLac®

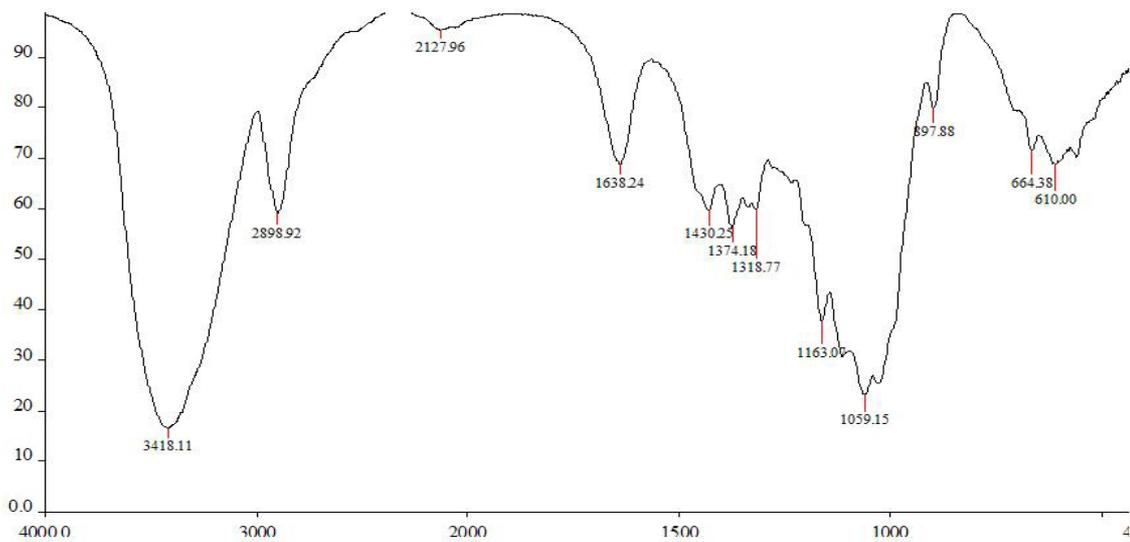


Gráfico 17 Espectro de IR Prosolv®HD90

12.6 Ángulo de reposo

En el Gráfico 18 se ilustra la comparación del valor promedio del ángulo de reposo para los 5 diferentes diluentes aglutinantes, de los resultados en el análisis de varianza* se concluyó que no existe diferencia estadísticamente significativa entre los valores de ángulo de reposo para Cellactose®80, Microcelac®100 y StarLac®, quedando por otro lado Ludipress® y Prosolv®HD90 que si mostraron diferencias estadísticamente significativas.

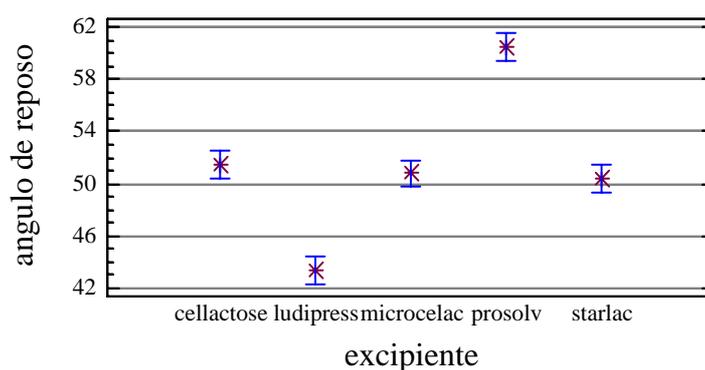


Gráfico 18 Ángulo de reposo

Tabla 17 Ángulo de reposo para los diluentes aglutinantes

Diluyente Aglutinante	Ángulo de reposo (°)	Calificación
Ludipress®	43.333	Normal
Microcelac®100	50.778	Regular
Cellactose®80	51.571	Regular
StarLac®	51.833	Regular
Prosolv®HD90	61.0	Malo

Prosolv®HD90 presenta un ángulo de reposo característico de un material muy cohesivo. Microcelac®100, Cellactose®80, y StarLac® son materiales que por sus valores de ángulos de reposo se pueden considerar como polvos cohesivos, con menor fricción entre sus partículas formándose por tanto, montículos de polvo de menores dimensiones. El resultado del ángulo de Ludipress® lo coloca como un material con una fluidez media, siendo el que presenta mejores características de flujo.

*Los resultados del análisis estadístico se incluyen en el ANEXO A.

12.7 Densidades, Índice de Hausner, Índice de Carr

En la Tabla 18 se resumen los resultados obtenidos en el análisis de las densidades y de los índices derivados de ellas, además se incluyen la calificación de las propiedades de flujo y consolidación, de acuerdo con el valor del Índice de Hausner (IH) y del Índice de Carr (IC).

Tabla 18 de resultados de ρ_a, ρ_c , I.H., I.C, para los diluentes aglutinantes.

Diluyente-Aglutinante	ρ_a (g/cm ³)	ρ_c (g/cm ³)	I.H.	Calificación	I.C (%)	Calificación
Prosolv®HD90	0.336	0.412	1.21	Regular	18.6	Bueno
Cellactose®80	0.426	0.488	1.14	Muy bueno	12.6	Muy bueno
Microcelac®100	0.511	0.583	1.14	Muy bueno	12.5	Muy bueno
StarLac®	0.593	0.666	1.12	Muy bueno	11	Muy bueno
Ludipress®	0.501	0.550	1.1	Excelente	8.91	Excelente

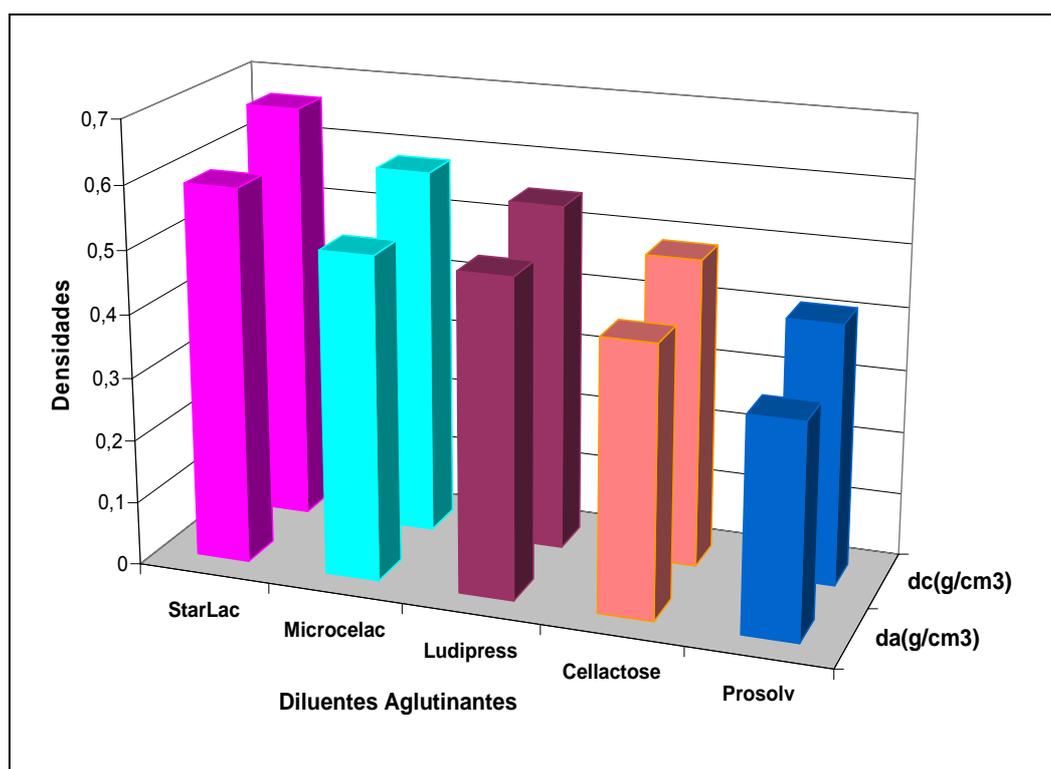


Gráfico19. Densidad aparente y Densidad compactada de los Diluentes Aglutinantes

En la formulación de comprimidos los diluentes aglutinantes tienen la función de dar volumen y masa. En el Gráfico 19 los materiales se presentan de izquierda a derecha en orden decreciente con respecto a su densidad.

Los materiales que proporcionan mayor masa por unidad de volumen son:

StarLac®>Microcelac®100>Ludipress®>Cellactose®80>Prosolv®HD90

En tanto que los materiales que presentan mayor volumen por unidad de masa son:

Prosolv®HD90>Cellactose®80>Ludipress®>Microcelac®100>StarLac®

La porosidad de los diluentes aglutinantes, permite conocer la cantidad de aire interparticular que presentan los polvos, es decir, el % de espacio “vacío” (aire) entre las partículas en relación con la densidad inicial como el 100% (I.C.) por tanto se puede decir que de acuerdo con la porosidad los materiales se pueden ordenar de la siguiente manera:

Prosolv®HD90>Cellactose®80> >Microcelac®100>StarLac®> Ludipress®

Con respecto al Índice de Hausner podemos concluir que el Prosohv®HD90 es un material que presenta dificultades de flujo debidas a la fricción interparticular.

Enseguida tenemos a los materiales que presentan un flujo muy bueno, es decir que sus partículas presentan una disminución en la fricción, por lo que se deslizan mejor como son: Cellactose®80 > Microcelac®100> StarLac®

Ludipress®, que presenta excelentes características de flujo por lo que no representaría mayor problema en el llenado de las matrices en una tableteadora.

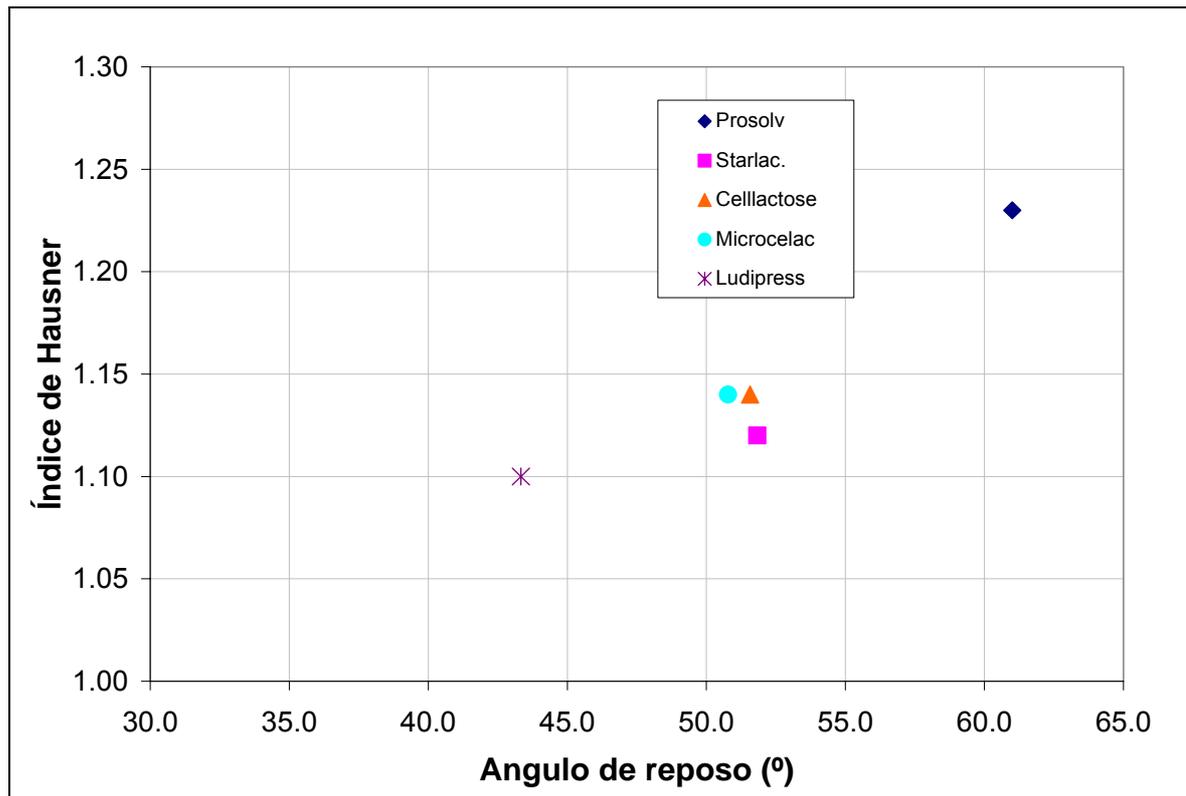


Gráfico 20. Relación entre Índice de Hausner y Ángulo de reposo

El polvo ideal sería aquel que tuviera ángulo de reposo e índice de Hausner bajos, sin embargo son pocos los materiales que pueden contar con dichas características, pero de acuerdo con los resultados obtenidos, los materiales evaluados se pueden clasificar en tres grupos:

1. Ludipress® que es un material con mediana fluidez
2. Microcelac®100, Cellactose®80y StarLac® que son materiales que aumentan su cohesividad pero de acuerdo a Hausner no presentan problemas de flujo
3. Prosolv® que es un material que es demasiado cohesivo y con problemas de flujo-

12.8 Velocidad de Flujo Intrínseca

Los resultados de la velocidad de flujo intrínseca aparecen en la Tabla 19, la prueba se realizó primeramente utilizando un diámetro de salida de 10mm a través del cual fluyeron sin problema 4 de los materiales. Sin embargo, en el caso de Prosolv®HD90 solo fluyó con un diámetro de salida de 16mm.

Tabla 19. Determinación de la velocidad de flujo intrínseca de los diluentes aglutinantes

Diluyente - Aglutinante	Velocidad de Flujo Intrínseca(g/seg) A través de orificio con diámetro de salida de		
	10mm	12mm	16mm
Prosolv®HD90	No fluyó	No fluyó	7.076
Cellactose®80	4.167		
Microcellac®100	5.477		
Ludipress®	5.655		
StarLac®	7.203		

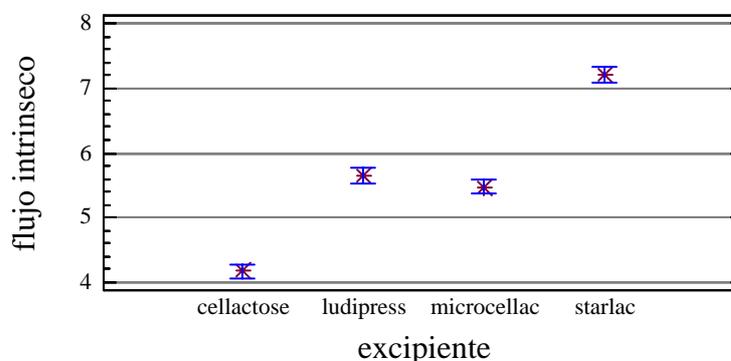


Gráfico 21 Velocidad de flujo intrínseca a través de un diámetro de 10mm

La velocidad de flujo intrínseca de los diluentes aglutinantes presento el siguiente orden:

StarLac®>Ludipress®=Microcelac®100>Cellactose®80>Prosolv®HD90

De acuerdo al análisis de varianza*(ver Anexo B) con un 95% de confianza, existe diferencia estadísticamente significativa entre los diluentes aglutinantes para la velocidad de flujo intrínseca, tal como se observa en el Gráfico 21.

Por medio de un proceso de comparación múltiple de medias se determinó que existen tres grupos homogéneos que son estadísticamente diferentes:

1. Cellactose®80
2. Ludipress® y Microcelac®100
3. StarLac®

Ludipress® y Microcelac®100 tienen buena velocidad de flujo, y entre ellos no existe diferencia estadísticamente significativa.

El trabajo experimental se realizó para estos materiales con un diámetro de salida de 10mm, no presentaron problemas para deslizarse, por tanto se considera que no se tendrá problemas para la fabricación de tabletas del tamaño característico para uso humano.

StarLac® es el material con mayor velocidad de flujo intrínseca, esto se debe a los valores altos de densidad que presenta, por lo que la fuerza de gravedad atrae a las partículas de este material con mayor fuerza.

Para el caso del Prosolv®HD90 como se puede observar en la Tabla 19 que este diluyente aglutinante presentó flujo errático para un diámetro de 10mm y de 12mm, solo pudo fluir con un diámetro de salida de 16mm, esto se debe a su irregularidad de forma, su textura presenta fibras características de la celulosa, el porcentaje de finos <74µm es de alrededor del 70% , provocando que no se deslicen las partículas de manera adecuada, presentando fricciones y cohesión entre ellas, por lo que al realizar una formulación sería necesario agregar un deslizante, para mejorar sus propiedades de flujo.

12.9 Velocidad de Flujo Dinámica

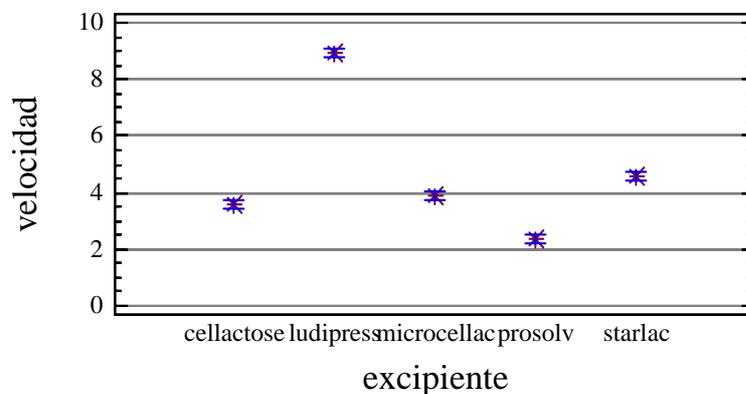


Gráfico 22 velocidad de flujo dinámica

Como se observa en el Gráfico 22 y de acuerdo con el análisis de varianza* (ver Anexo C) existe diferencia estadísticamente significativa entre los diluentes aglutinantes para la velocidad de flujo dinámica con un 95% de confianza. Por medio de un proceso de comparación múltiple de medias, se determinó la existencia de 4 grupos homogéneos, que presentan diferencias estadísticas significativas entre ellos quedando de la siguiente manera:

1. ProsoLv®HD90
2. Cellactose®80 y Microcelac®100
3. StarLac®
4. Ludipress.®

El ProsoLv ®HD90 presenta una velocidad de flujo de 2.388 g/seg y esto se debe a que presenta resistencia al flujo, debida a su irregularidad en su superficie, provocando mayor fricción interparticular. Cellactose®80 presenta una velocidad de flujo de 3.588g/seg, mientras que la Microcelac®100 es de 3.879g/seg, la de StarLac® es de 4.579 g/seg, y el Ludipress® presenta una velocidad de flujo de 8.957g/seg. Es notorio que conforme la distribución de tamaños de las partículas es más homogénea, su forma más regular y con tendencia a la esfericidad, los materiales presentan una mejoría en sus propiedades de flujo. Se puede establecer el siguiente orden:

Ludipress®>StarLac®>Microcelac®100=Cellactose®80>ProsoLv®

12.10 Tamaño y Distribución de Tamaño de Partícula

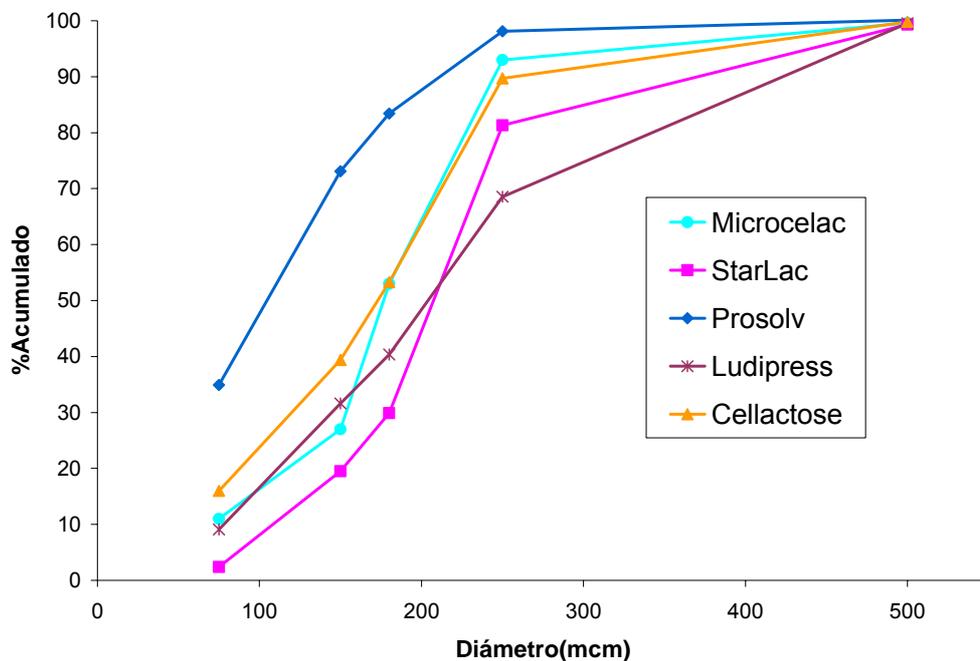


Gráfico 23. Distribución de tamaño de partícula de los diluentes aglutinantes vs %acumulado

Con base al Gráfico 23 se determinó el valor del diámetro promedio geométrico y de la desviación estándar geométrica. Estos datos se presentan en la Tabla 20.

Tabla 20. Diámetro promedio geométrico y desviación estándar geométrica

Diluyente Aglutinante	Diámetro geométrico 50%	Diámetro al 84%	σ_{geo}
Prosolv®HD90	96	184	1.917
Ludipress®	208	336	1.615
Cellactose®80	176	244	1.386
Microcelas®100	176	236	1.341
StarLac®	208	244	1.173

El valor de la desviación estándar geométrica es un indicativo de la dispersión de tamaños (homogeneidad), para cada uno de los materiales.

Por lo tanto los diluentes aglutinantes presentaron el siguiente comportamiento de acuerdo a su valor de desviación estándar geométrica:

Prosolv®HD90>Ludipress®> Cellactose®80> Microcelas®100> StarLac®

12.11 Cinética de consolidación

Kawakita

La Tabla 21 presenta los resultados del análisis de regresión lineal utilizando la ecuación de Kawakita y su representación en el Gráfico 24.

Tabla 21. Resultados de la ec. de Kawakita para los diluentes aglutinantes

Diluyente-Aglutinante	Modelo	R ² (%)	a	b (N ⁻¹)	1/b (N)
Prosolv	$N/C = 70.679 + 5.313 * N$	96.63	0.1882	0.07517	13.3102
Cellactose	$N/C = 58.360 + 7.883 * N$	99.20	0.1269	0.13507	7.4036
Microcelac	$N/C = 48.2735 + 8.007 * N$	99.09	0.1249	0.16587	6.0288
StarLac	$N/C = 54.657 + 9.071 * N$	98.84	0.1102	0.1659	6.0277
Ludipress	$N/C = 125.512 + 11.31 * N$	96.28	0.0884	0.0901	11.0988

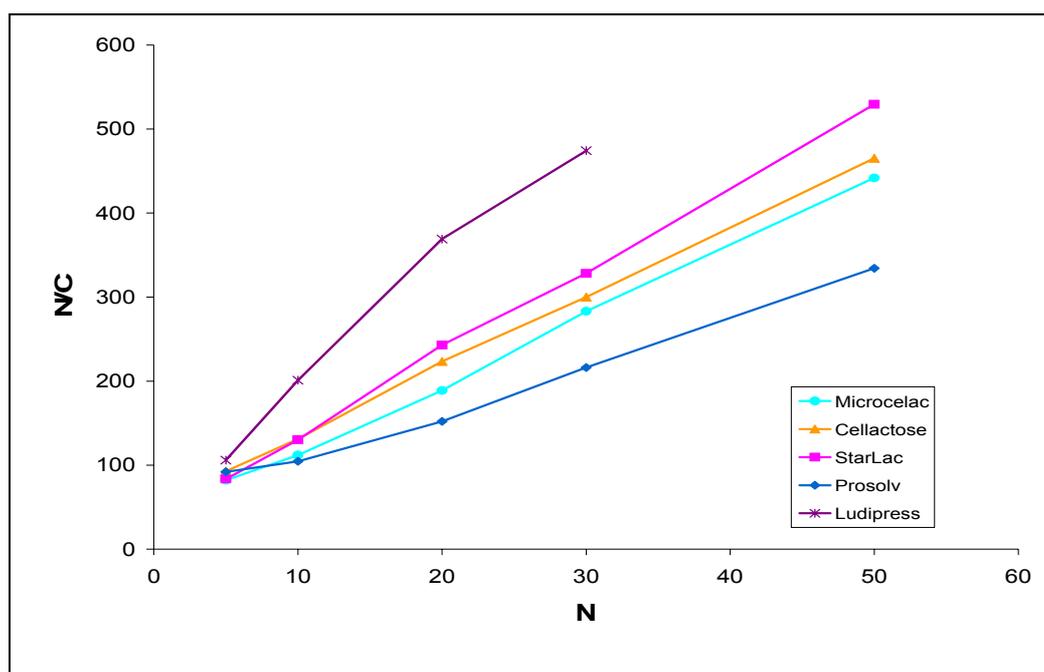


Gráfico 24. De Kawakita (N/C vs N) para diferentes excipientes.

El valor de la pendiente **1/a** indica la velocidad con la cual las partículas de los diferentes diluentes aglutinantes se reacomodan. Por lo tanto presentan una velocidad de reacomodo en el siguiente orden:

Ludipress® > Microcelac®100 > Cellactose®80 > StarLac® > Prosolv®HD90

De acuerdo a este orden Ludipress® será el material que presenta una rápida salida de aire interparticular.

El valor de **a** representara la máxima compresibilidad y fluidez de un polvo por tanto los diluentes aglutinantes tendrán el siguiente orden:

Ludipress® > Microcelac®100 ≅ Cellactose®80 > StarLac® > Prosolv®HD90

El valor de **1/b** es una medida de la resistencia del material al asentamiento por lo que tienen el siguiente orden:

Prosolv®HD90 < Ludipress® < Microcelac® ≅ StarLac® < Cellactose®

12.12 Perfil de Resistencia a la Ruptura

Tabla 22 Resistencia a la ruptura (FC= Fuerza de compresión)

Diluyente- Aglutinante	Modelo	R² (%)	Pendiente (kp/kgf)
Ludipress®	Dureza = 1.436+0.2965*FC	97.64	0.2965
StarLac®	Dureza = 1.814+0.3354*FC	96.73	0.3354
Cellactose®80	Dureza=5.805+0.4287*FC	96.21	0.4287
Microcelac®100	Dureza=6.933+0.7340*FC	97.02	0.7340
Prosolv®HD90♣	No aplica	No aplica	2.1350

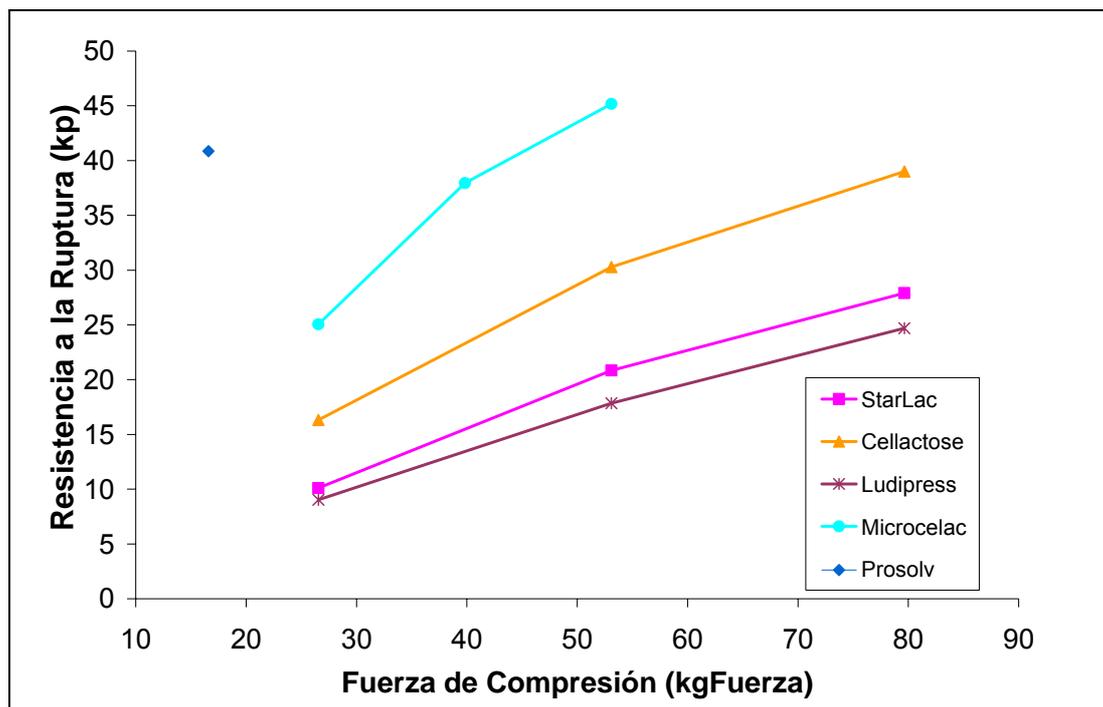


Gráfico25. Resistencia a la ruptura

Mediante un análisis de regresión lineal la pendiente (m) en el Gráfico 25 CS vs FC representa la compactabilidad que tiene cada uno de los diluentes aglutinantes presentando el siguiente orden:

Prosolv®HD90 >Microcelac ®100> Cellactose®80 >StarLac® >Ludipress®

♣ Como se observa en el Gráfico 25, Prosolv®HD90 solamente se pudo evaluar empleando una fuerza de compresión de 10-15 kg/cm², porque se presentó la imposibilidad de fabricar tabletas a presiones menores, esto debido a la limitación que tiene el manómetro de la prensa hidráulica Perkin Elmer. Además, utilizando presiones por arriba del intervalo mencionado, la resistencia mecánica de las tabletas es tan alta que ya no puede ser evaluada con el Durómetro 6D. El valor de compactabilidad se obtuvo dividiendo la resistencia a la ruptura entre la fuerza de compresión.

12.13 Sensibilidad al Lubricante

El Gráfico 26 ilustra la disminución en la resistencia a la ruptura por la adición de cantidades crecientes de estearato de magnesio.

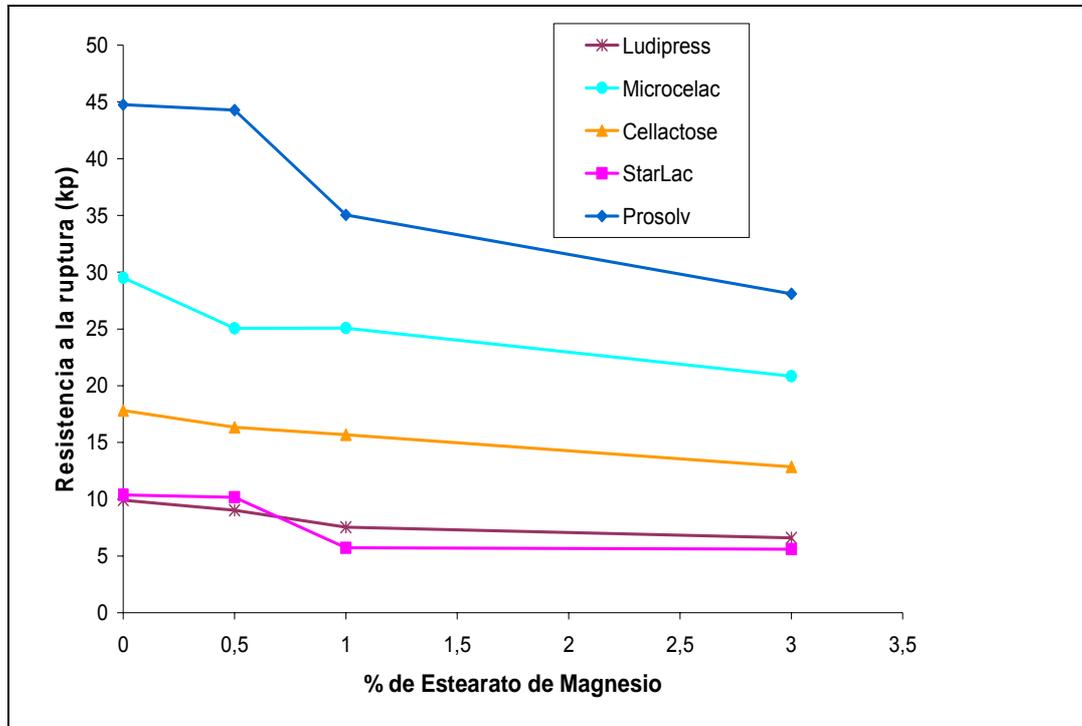


Gráfico26. Sensibilidad a lubricante

En el caso de Cellactose®80 la resistencia a la ruptura de las tabletas disminuye de manera lineal al aumentar la concentración de lubricante. Existen cambios significativos entre la resistencia a la ruptura de las tabletas elaboradas con las diferentes concentraciones de lubricante.

Las tabletas de Prosolv®HD90 que incluyen 0 y 0.5% de lubricante, no presentan diferencias estadísticamente significativas en la resistencia a la ruptura entre si. Sin embargo, el cambio en resistencia mecánica a concentraciones de 1.0 y 3.0% de lubricante es evidente lo cual indica que este material tiene poca tolerancia a la lubricación en exceso.

Con respecto a las tabletas de Microcelac® 100, el efecto del lubricante es moderado, luego de una disminución inicial en la resistencia mecánica debida a la adición de 0.5% de lubricante, no hay diferencia significativa con aquellas tabletas que contienen

el 1.0% de lubricante. La adición del 3.0% de lubricante produce nuevamente una diferencia significativa en la dureza de las tabletas.

Ludipress® presenta un cambio lineal de la resistencia a la ruptura de las tabletas con respecto a la concentración del lubricante. También en este caso las diferencias en la resistencia a la ruptura de las tabletas fabricadas con diferentes concentraciones de lubricante son significativas.

StarLac® es un material que no presenta una diferencia estadísticamente significativa entre 0 y 0.5%, sin embargo de 0.5% al 1.0% presenta poca tolerancia a la lubricación, ya que la resistencia a la ruptura de las tabletas decae a la mitad de los valores (con el 1% de lubricación), además un aumento en la concentración de estearato de magnesio del 1.0 al 3% produce un cambio estadísticamente significativo. Por lo que este material presenta tolerancia a bajas concentraciones de lubricación, pero no a las altas.

12.13.1 Índice de Sensibilidad al Lubricante.

Concentraciones de 0.5 y 1.0% de lubricante, en especial del estearato de magnesio, son usuales en las formulaciones de comprimidos farmacéuticos. Una concentración del 3.0% en la mayoría de los casos prácticos representa una cantidad excesiva de lubricante.

De acuerdo con los resultados que se presentan en la Tabla 23, los materiales evaluados bajo el efecto de estas concentraciones mostraron las siguientes características:

- Microcelac®100 y Cellactose®80 son ligeramente sensibles
- Ludipress® es sensible
- Prosolv®HD90 y StarLac® son muy sensibles, las tabletas pierden del 21.9% y 44.8% de su resistencia a la ruptura por la adición del 1% de lubricante respectivamente.

Tabla 23. ISL para Diluentes Aglutinantes

Diluyente Aglutinante	Concentración de Lubricante		
	0.5%	1.0%	3.0%
Microcelac®100	15.1%	15%	29.4%
Cellactose®80	8.4%	12%	27.8%
Ludipress®	8.9%	24%	33.5%
Prosolv®HD90	1.0%	21.9%	37.2%
StarLac®	1.9%	44.8%	46.0%

El Gráfico 27 ilustra el efecto de la concentración de estearato de magnesio en el Índice de Sensibilidad a Lubricante. Como era de esperarse, la concentración del 3% de lubricante representa una sobre lubricación, por lo que en estas condiciones todos los Diluentes - Aglutinantes mostraron gran sensibilidad.

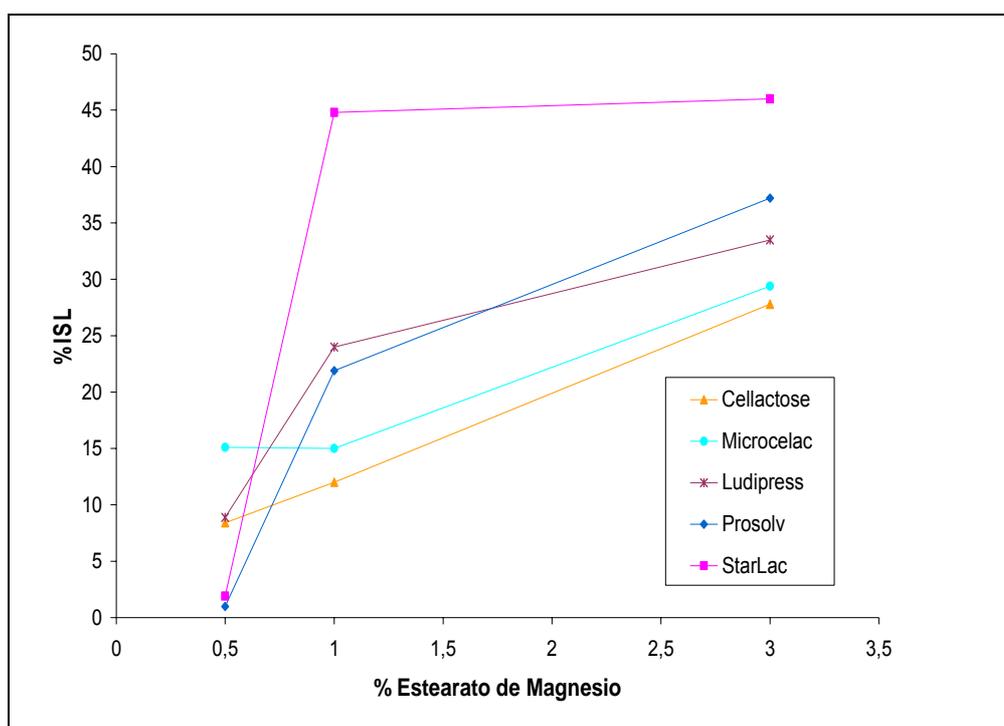


Gráfico 27. Índice de sensibilidad al Lubricante

La diferencia entre cada material puede deberse a su naturaleza, es decir el efecto del estearato de magnesio se ve de manera aumentada para materiales con deformación plástica (almidón, celulosa, PVP), debido a que no fragmentan y se unen por cohesión, por lo que después de la compresión quedan enlaces lubricante-lubricante que son débiles, por lo que disminuyen las fuerzas de unión y por tanto disminuye la resistencia a la ruptura de las tabletas fabricadas con materiales de esta naturaleza.

Otros materiales como la lactosa que tienden a la fragmentación, crean más superficies libres de lubricante durante la compresión, por lo que no se ve tan marcada la disminución de la resistencia a la ruptura de las tabletas.

12.14 Capacidad de carga

Fuerza de compresión de 26.55kgf

Los valores de la pendiente son indicativos del grado de disminución en la resistencia mecánica de las tabletas por la adición de Acetaminofén.

Tabla 24. Modelaje de la Capacidad de carga.

Diluyente- Aglutinante	Modelo	R ² (%)
Prosolv®HD90	Dureza= 63.37-1.123*%Activo	99.12
Microcelac®100	Dureza= 23.2956-0.39133*%Activo	95.133
Cellactose®80	Dureza= 14.6111-0.248667*%Activo	95.144
Ludipress®	Dureza= 8.64295-0.150126*%Activo	92.735
StarLac®	Dureza= 0.62023+ 147.866/ %Activo	95.705

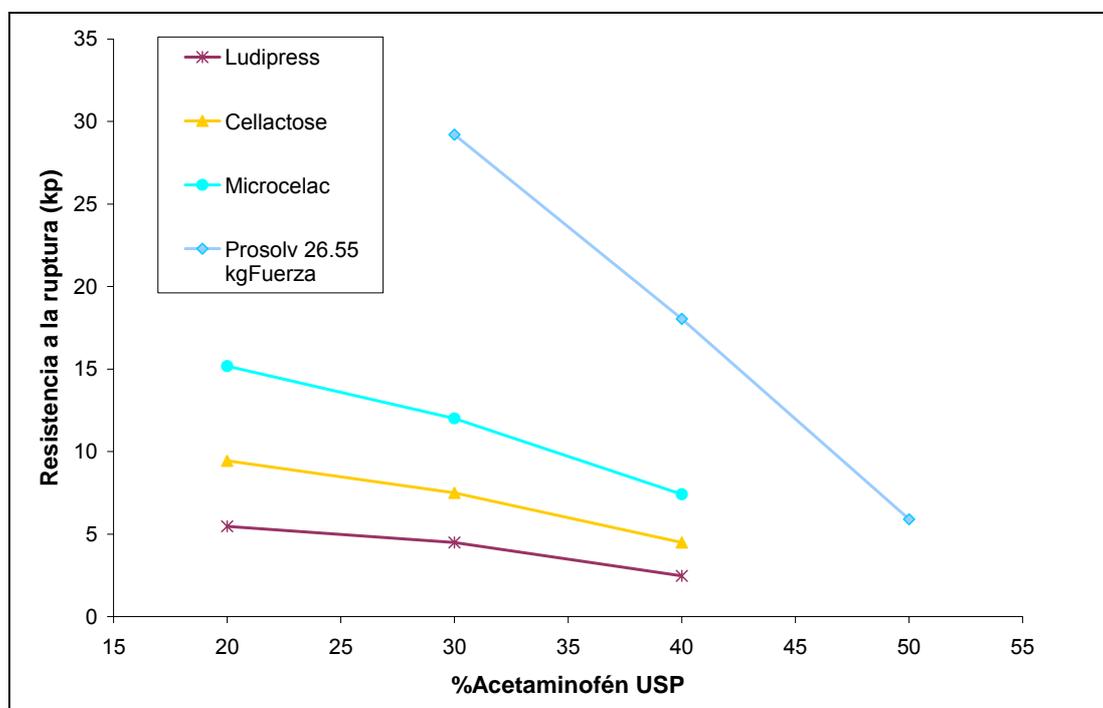


Gráfico 28 Capacidad de carga.

Tabla 25. Capacidad de carga a 10, 8 y 6 kp.

Diluyente-Aglutinante	%Acetaminofen a 10kp	%Acetaminofen a 8kp	%Acetaminofen a 6kp
Prosolv® HD90	47.52	49.30	51.08
Microcelac® 100	34.0	39.1	44.2
Cellactose®80	18.5	26.6	34.6
Ludipress®	☀-No aplica	4.3	17.6
StarLac®	15.4	19.1	25.3

☀No aplica porque de acuerdo al Gráfico 28 y al modelo matemático que relaciona la dureza con el porcentaje de principio activo, no es posible obtener tabletas de Ludipress® con Acetaminofén que resulten con una resistencia a la ruptura de 10kp, bajo las condiciones experimentales.

Prosolv®HD90 a una Fuerza de compresión de 13.27 –19.-91 kgf

Tabla 27. Modelo de Prosovl®HD90 a 13.27 –19.-91 kgf

Diluyente-Aglutinante	Modelo	R² (%)
Prosolv® HD90	Dureza=47.3288-0.906326*%Activo	95.392

Tabla 28. Capacidad de carga de Prosovl®HD90 a 13.27 –19.-91 kgf a 10, 8 y 6 kp

%Acetaminofen a 10kp	%Acetaminofen a 8kp	%Acetaminofen a 6kp
41.2	43.4	45.6

Los resultados de la Tabla 28 demuestran que aun a fuerzas de compresión bajas la capacidad de carga de Prosovl®HD90 es alta. Ludipress® es el material que no presenta buena capacidad de carga, sin embargo es un material que cuenta con características de flujo excelentes, por lo que dentro de una formulación se podría utilizar en combinación con otro diluyente aglutinante que proporcione buenas características de compactabilidad y de capacidad de carga.

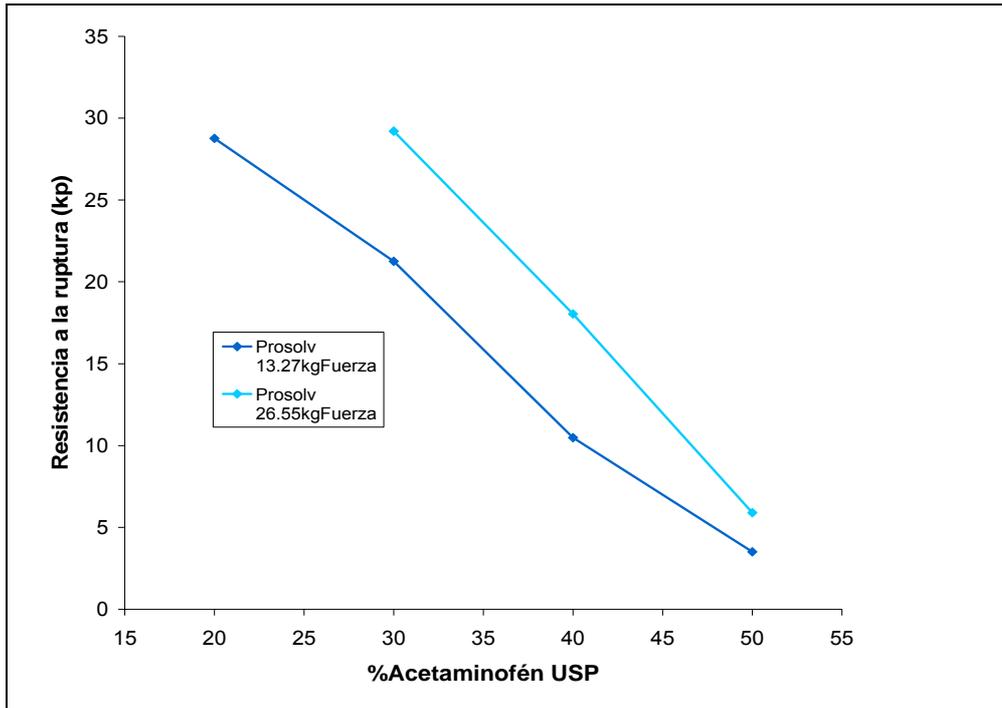


Gráfico 29. Capacidad de carga. Prosolv®HD90 a 2 presiones de compresión (13.27-19.91kgFuerza y 26.55kgFuerza)

Como ilustra el Gráfico 29, la capacidad de carga del Prosolv®HD 90 es mayor cuando se le aplica una fuerza de compresión de 26.55kgf. Debido a la elevada compactabilidad, es posible con este tipo de materiales lograr una carga adicional de principio activo por medio de la manipulación de la fuerza de compresión.

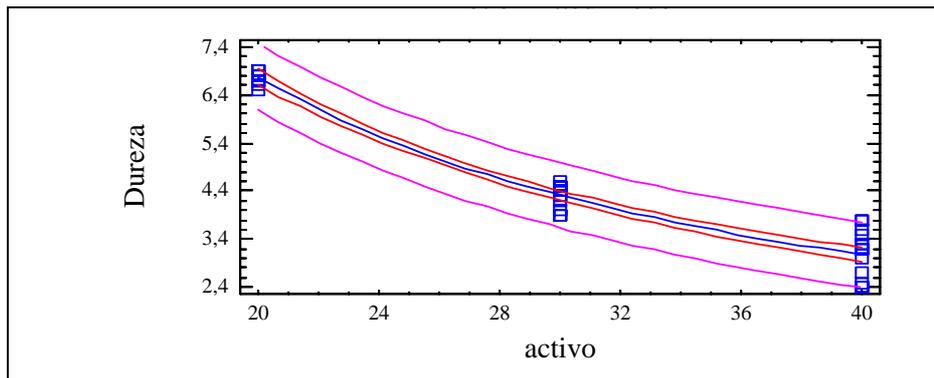


Gráfico 30. Capacidad de carga StarLac® $y=b+m/x$

En el caso del StarLac® la resistencia a la ruptura no disminuye de manera lineal con el porcentaje de Acetaminofén, en el Gráfico 30 se observa que existe una curvatura. Tiene capacidad de carga relativamente baja, pero se pueden obtener tabletas con 6kp de resistencia a la ruptura que incluyan 25.0% de Acetaminofen.

13 CONCLUSIONES

- Se determinaron las propiedades fisicoquímicas (Humedad, Difracción de Rayos X, Calorimetría Diferencial de Barrido e Infrarrojo) de los diferentes diluentes Aglutinantes concluyendo de esta manera:

Una similitud del porcentaje de agua, estructura molecular y comportamiento térmico entre los Diluentes Aglutinantes que contiene como componente principal a la Lactosa, mientras que Prosolv®HD90 mostró características de acuerdo con las de la Celulosa Microcristalina.

La morfología y textura de los coprocesados impacta sobre las propiedades de flujo. Materiales más esféricos y densos como StarLac®, Cellactose®80, Microcelac®100 y Ludipress® tuvieron mejores características de flujo. Baja densidad y amplia distribución de tamaño se reflejaron en condiciones de flujo desfavorables para Prosolv HD 90 ®.

- De la Sensibilidad a Lubricante se puede concluir que:

Microcelac®100 y Ludipress® presentaron mínima sensibilidad a concentraciones de lubricante bajas (0.5 y 1.0%).

Prosolv®HD90 y StarLac® son muy sensibles a la lubricación con Estearato de Magnesio por lo que se recomendaría un lubricación mínima (0.5%) o alternativa, la que daría mejores resultados.

Todos los Diluentes Aglutinantes son sensibles a la sobre lubricación (3.0%), con disminuciones en la resistencia a la ruptura que van del 30 al 46 %.

- Capacidad de Carga:

Prosolv®HD90 presentó características de carga excelentes, alcanzando niveles de activo cercanos al 50%, por lo que se podrían fabricar tabletas con buena resistencia mecánica en proporción diluyente-aglutinante: activo 1:1.

Microcelac®100 y Cellactose®80 presentaron una capacidad de carga buena, para fabricar tabletas de 6, 8 y 10 kp.

StarLac® presentó relativamente baja capacidad de carga, sin embargo se pueden obtener tabletas con 6kp de resistencia mecánica tendiendo una carga del 25% de activo.

Ludipress® presentó baja capacidad de carga, sin embargo esto se puede atribuir en cierta medida a la naturaleza del Principio Activo. Debido a su composición este material puede mejorar las características de desintegración (crospovidona) y disolución (lactosa y PVP) de las tabletas, además de impartir buenas propiedades de flujo, por lo que es recomendable dentro de una formulación utilizar como diluyente una mezcla de Ludipress® con otro diluyente que ofrezca características de compactación favorables.



14 ANEXOS

A) ÁNGULO DE REPOSO

Anova. Tabla para ángulo de reposo para excipientes.

Análisis de varianza					
Origen	Suma de Cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-P
Entre grupos	1327.59	4	331.897	234.59	0.000
Dentro de grupos	48.1032	34	1.4148		
Total	1375.69	38			

Prueba múltiple de rango para velocidad de flujo intrínseca para excipientes
Método: 95% LSD

Excipiente	Contenido	Promedio	Grupos homogéneos
Ludipress®	9	43.333	X
Microcelac®100	9	50.7778	X
Cellactose®80	7	51.5714	X
StarLac®	6	51.8333	X
Prosolv®HD90	8	61.0	X

B) VELOCIDAD DE FLUJO INTRÍNSECA

ANOVA. Tabla para velocidad de flujo intrínseca para excipientes

Análisis de varianza					
Origen	Suma de Cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-P
Entre grupos	13.9164	3	4.63881	303.2	0.000
Dentro de grupos	0.122397	8	0.0152997		
Total	14.0388	11			

Prueba múltiple de rango para velocidad de flujo intrínseca para excipientes
Método: 95% LSD

Excipiente	Contenido	Promedio	Grupos homogéneos
Cellactose®80	3	4.16767	X
Microcelac®100	3	5.477	X
Ludipress®	3	5.655	X
StarLac®	3	7.20367	X

C) VELOCIDAD DE FLUJO DINÁMICA

ANOVA. Tabla para velocidad de flujo dinámica para excipientes

Análisis de varianza					
Origen	Suma de Cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-P
Entre grupos	76.1644	4	19.0411	646.82	0.000
Dentro de grupos	0.294379	10	0.0294379		
Total	76.4587	14			

Prueba múltiple de rango para velocidad de flujo dinámica para excipientes
Método: LSD 95%

Excipiente	Contenido	Promedio	Grupos homogéneos
Prosolv®HD90	3	2.38867	X
Cellactose®80	3	3.58833	X
Microcelac®100	3	3.87967	X
StarLac®	3	4.57967	X
Ludipress®	3	8.95733	X

D) PERFIL DE RESISTENCIA A LA RUPTURA 26.55 kgFuerza

1D)Cellactose®80

ANOVA. Tabla para velocidad de flujo dinámica para excipientes

Análisis de varianza					
Origen	Suma de Cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-P
Entre grupos	3814.61	2	1907.31	982.21	0.000
Dentro de grupos	79.616	41	1.94785		
Total	3894.23	43			

Tabla de Promedios para Resistencia a la ruptura por fuerza de compresión con LSD con intervalo del 95%

Fuerza de compresión (kgFuerza)	Contenido	Promedio	Error stnd	Limite inferior	Limite superior
26.55	15	16.3267	0.359801	15.8129	16.8405
53.09	15	30.2867	0.359801	29.7729	30.8005
79.6	14	39.0071	0.37243	38.4753	39.539
Total	44	28.3023			

Prueba múltiple de rango para resistencia a la ruptura por fuerza de compresión

Método: LSD 95%

Fuerza de compresión (kgFuerza)	Contenido	Promedio	Grupos homogéneos
26.55	15	16.3267	X
53.09	15	30.2867	X
79.6	14	39.0071	X

Contraste	Diferencia	+/- Límite
26.55-53.09	*-13.96	1.02762
26.55-39.83	*-22.6805	1.04581
53.09-79.6	*-8.72048	1.04581

*denota una diferencia estadísticamente significativa.

2D) Microcelac®100

ANOVA. Tabla para resistencia a la ruptura por fuerza de compresión

Análisis de varianza					
Origen	Suma de Cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-f	Valor-P
Entre grupos	3016.93	2	1508.47	2516.77	0.000
Dentro de grupos	22.7759	38	0.599366		
Total	3039.71	40			

Tabla de Promedios para Resistencia a la ruptura por fuerza de compresión con LSD con intervalo del 95%

Fuerza de compresión (kgFuerza)	Contenido	Promedio	Error stnd	Límite inferior	Límite superior
26.55	15	25.0533	0.199894	24.7672	25.3395
39.83	12	37.95	0.223489	37.6301	38.2699
79.6	14	45.1714	0.20691	44.8752	45.4676
Total	41	35.6976			

Prueba múltiple de rango para resistencia a la ruptura por fuerza de compresión

Método: LSD 95%

Fuerza de compresión (kgFuerza)	Contenido	Promedio	Grupos homogéneos
26.55	15	25.0533	X
39.83	12	37.95	X
79.6	14	45.1714	X

Contraste	Diferencia	+/- Límite
26.55-39.83	*-12.8967	0.606998
26.55-53.09	*-20.1181	0.582413
39.83-53.09	*-7.22143	0.616558

*denota una diferencia estadísticamente significativa.

3D) Ludipress®

ANOVA. Tabla para resistencia a la ruptura por fuerza de compresión.

Análisis de varianza					
Origen	Suma de Cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-P
Entre grupos	1663.47	2	831.737	940.65	0.000
Dentro de grupos	31.8317	36	0.884213		
Total	1695.31	38			

Tabla de Promedios para Resistencia a la ruptura por fuerza de compresión con LSD con intervalo del 95%

Fuerza de compresión (kgFuerza)	Contenido	Promedio	Error stnd	Limite inferior	Limite superior
26.55	15	9.03333	0.242791	8.68515	9.38152
53.09	12	17.8583	0.271449	17.4691	18.2476
79.6	12	24.6917	0.271449	24.3024	25.0809
Total	39	16.5667			

Prueba múltiple de rango para resistencia a la ruptura por fuerza de compresión

Método: LSD 95%

Fuerza de compresión (kgFuerza)	Contenido	Promedio	Grupos homogéneos
26.55	15	9.0333	X
53.09	12	17.8583	X
79.6	12	24.6917	X

Contraste	Contraste	Diferencia	+/- Límite
26.55-53.09	20 -40	*-8.825	0.738606
26.55-79.6	20 -60	*-15.6568	0.738606
53.09-79.6	40 -60	*-6.83333	0.778559

*denota una diferencia estadísticamente significativa.

4D) StarLac®

ANOVA. Tabla para resistencia a la ruptura por fuerza de compresión.

Análisis de varianza					
Origen	Suma de Cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-P
Entre grupos	2408.5	2	1204.25	1088.96	0.000
Dentro de grupos	46.4467	42	1.10587		
Total	2454.95	44			

Tabla de Promedios para Resistencia a la ruptura por fuerza de compresión con LSD con intervalo del 95%

Fuerza de compresión (kgFuerza)	Contenido	Promedio	Error stnd	Limite inferior	Limite superior
26.55	15	10.1067	0.271523	9.7192	10.4941
53.09	15	20.8467	0.271523	20.4592	21.2341
79.6	15	27.9	0.271523	27.5125	28.2875
Total	45	19.6178			

Prueba múltiple de rango para resistencia a la ruptura por fuerza de compresión

Método: LSD 95%

Fuerza de compresión (kgFuerza)	Contenido	Promedio	Grupos homogéneos
26.55	15	10.1067	X
53.09	15	20.8467	X
79.6	15	27.9	X

Contraste	Diferencia	+/- Límite
26.55-53.09	*-10.74	0.774928
26.55-79.6	*-17.7933	0.774928
53.09-79.6	*-7.05333	0.774928

*denota una diferencia estadísticamente significativa.

E) SENSIBILIDAD AL LUBRICANTE

1E) Cellactose®80

ANOVA. Tabla para resistencia a la ruptura por concentración de lubricante.

Análisis de varianza					
Origen	Suma de Cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-P
Entre grupos	193.687	3	64.5622	96.59	0.000
Dentro de grupos	37.4307	56	0.668405		
Total	231.117	59			

Método: LSD 95%

Concentración de lubricante (%)	Contenido	Promedio	Grupos homogéneos
3.0	15	12.8667	X
1.0	15	15.68	X
0.5	15	16.3267	X
0	15	17.82	X

2E) Microcelac®100

ANOVA. Tabla para resistencia a la ruptura por concentración de lubricante.

Análisis de varianza					
Origen	Suma de Cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-P
Entre grupos	525.758	3	175.253	142.15	0.000
Dentro de grupos	65.341	53	1.23285		
Total	591.099	56			

Método: LSD 95%

Concentración de lubricante (%)	Contenido	Promedio	Grupos homogéneos
3.0	13	20.8385	X
1.0	15	25.0533	X
0.5	14	25.0786	X
0	15	29.5067	X

3E) Ludipress®

ANOVA. Tabla para resistencia a la ruptura por concentración de lubricante.

Análisis de varianza					
Origen	Suma de Cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-P
Entre grupos	96.2924	3	32.0975	97.31	0.000
Dentro de grupos	17.812	54	0.329851		
Total	114.104	57			

Método: LSD 95%

Concentración de lubricante (%)	Contenido	Promedio	Grupos homogéneos
3.0	15	6.59333	X
1.0	14	7.5371	X
0.5	15	9.03333	X
0	14	9.91429	X

4E) StarLac®

ANOVA. Tabla para resistencia a la ruptura por concentración de lubricante.

Análisis de varianza					
Origen	Suma de Cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Valor-F	Valor-P
Entre grupos	309.394	3	103.131	1292.16	0.000
Dentro de grupos	4.3099	54	0.0798131		
Total	313.704	57			

Método: LSD 95%

Concentración de lubricante (%)	Contenido	Promedio	Grupos homogéneos
3.0	14	5.6	X
1.0	14	5.72857	X
0.5	15	10.1867	X
0	14	10.38	X

5E)Prosolv®HD90

13.27-19.91kgf

ANOVA. Tabla para resistencia a la ruptura por concentración de lubricante.

Análisis de varianza					
Origen	Suma de Cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Razón-F	Valor-p
Entre grupos	2724.68	3	908.228	4560.11	0.000
Dentro de grupos	10.5559	53	0.199168		
Total	2735.24	56			

Método: LSD 95%

Concentración de lubricante (%)	Contenido	Promedio	Grupos homogéneos
3.0	14	28.0929	X
1.0	14	35.0571	X
0.5	15	44.2867	X
0	14	44.75	X

F) CAPACIDAD DE CARGA

1F) Cellactose®80

Análisis de regresión lineal. Modelo lineal $Y = a + b \cdot X$

Variable dependiente: Resistencia a la ruptura

Variable independiente: %Activo

Análisis de varianza					
Origen	Suma de cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Razón-F	Valor-p
Modelo	185.505	1	185.505	842.57	0.0000
Residual	9.46711	43	0.220165		
Total	194.972	44			

Coefficiente de correlación: 0.97542

$R^2 = 95.1444\%$

Error estándar de Est. = 0.469218

2F) Microcelac®100

Análisis de regresión lineal. Modelo lineal $Y = a + b \cdot X$

Variable dependiente: Resistencia a la ruptura

Variable independiente: %Activo

Análisis de varianza					
Origen	Suma de cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Razón-F	Valor-p
Modelo	459.425	1	459.425	840.44	0.0000
Residual	23.5058	43	0.546646		
Total	482.931	44			

Coefficiente de correlación: 0.97536

$R^2 = 95.1327\%$

Error estándar de Est. = 0.739355

3F) Ludipress®

Análisis de regresión lineal. Modelo lineal $Y = a + b \cdot X$

Variable dependiente: Resistencia a la ruptura

Variable independiente: %Activo

Análisis de varianza					
Origen	Suma de cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Razón-F	Valor-p
Modelo	69.8185	1	69.8185	840.44	0.0000
Residual	5.46952	44	0.124307		
Total	75.288	45			

Coefficiente de correlación: 0.962991

$R^2 = 92.7352\%$

Error estándar de Est. = 0.352572

4F) StarLac®

Análisis de regresión lineal. Modelo lineal $Y = a + b/X$

Variable dependiente: Resistencia a la ruptura

Variable independiente: %Activo

Análisis de varianza					
Origen	Suma de cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Razón-F	Valor-p
Modelo	101.972	1	101.972	935.98	0.0000
Residual	4.57575	42	0.108946		
Total	106.547	43			

Coefficiente de correlación: 0.978292

$R^2 = 95.7054\%$

Error estándar de Est. = 0.33007

5F) Prosolv®HD90

13.27-19.91 kgf

Análisis de regresión lineal. Modelo lineal $Y = a + b \cdot X$

Variable dependiente: Resistencia a la ruptura

Variable independiente: %Activo

Análisis de varianza					
Origen	Suma de cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Razón-F	Valor-p
Modelo	5708.64	1	5708.64	2983.36	0.0000
Residual	114.81	60	0.546646		
Total	5823.45	61			

Coefficiente de correlación: 0.990093

$R^2 = 98.0285\%$

Error estándar de Est. = 1.38329

26.55kgf

Análisis de regresión lineal. Modelo lineal $Y = a + b \cdot X$

Variable dependiente: Resistencia a la ruptura

Variable independiente: %Activo

Análisis de varianza					
Origen	Suma de cuadrados	Df	Promedio de los cuadrados	Razón-F	Valor-p
Modelo	5708.64	1	5708.64	2983.36	0.0000
Residual	114.81	60	0.546646		
Total	5823.45	61			

Coefficiente de correlación: 0.990093

$R^2 = 98.0285\%$

Error estándar de Est. = 1.38329

15 REFERENCIAS

- ❖ Angel Munoz-Ruiz, M. Borrero-Rubio J. M. and Jimenez-Castellanos, M. R., Rheology of a New Excipient for Direct Compression: Ludipress, Pharm. Acta. Helv. 67:223-226,1992.
- ❖ Angel Munoz-Ruiz, M., Perales, C. M., Antequera, V: V., and Villar, T., Rheology an Compression Characteristics of Lactose Based Direct Compression Excipients, Int. J. Pharm., 95: 201-207, 1993
- ❖ Armstrong, N:A:, Functionality Related Tests for Excipients, Int. J. Pharm., 155: 1-5, 1997.
- ❖ Baykara, T., Duman, G., Ozesener, K.S., Ordu, S., and Ozates, B., Comparing the Compressibility of Ludipress with the other Direct Tableting Agents by Using Acetaminophen as an Active Ingredient, Drug Dev. Ind. Pharm., 17: 2359-2371, 1991.
- ❖ Bogda, M., Tablet Compression: Machine Theory, Design, and Process Troubleshooting, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology 2da ed. Ed. Marcel Dekker, Inc. Vol. 3: 2669-2672, edited by Swarbrick and Boylan. 2002.
- ❖ Bolhuis, G.K., and Chowhan, Z. T., Materials for Direct Compression, Pharmaceutical Powder Compaction Technology, Vol-7, Marcel Dekker, USA, 419-499, 1996.
- ❖ Carr R., Evaluating flow properties of solids, Chemical Engineering 18: 163-168, 1965.
- ❖ Casalderrey, M., Souto, C., Concheiro, A., Gomez- Amoza, and Martinez-Pacheco R., A Comparison of Cellactose with Two Ad. Hoc Processed Lactose-Cellulose Blends as Direct Compression Excipients, Chem. Pharm. Bull.,48: 458-463, 2000.
- ❖ Conesa, C., Kharshayar S., Characterization of Flow Properties of Powder coating used in the Automotive Industry, KONA, 2004.

- ❖ Dorothé. S., Dalton, C., Calorimetry in Pharmaceutical Research and Development, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology 2da ed. Ed. Marcel Dekker, Inc. Vol. 1: 289-297, edited by Swarbrick and Boylan. 2002.

- ❖ Duerst, M., Spectroscopia Methods of Analysis –Infrared Spectroscopy Encyclopedia of Pharmaceutical Technology 2da ed. Ed. Marcel Dekker, Inc. Vol. 3: 2519-2521, edited by Swarbrick and Boylan. 2002.

- ❖ Fraser, S. D., Michael, T., Stephan, E., Ansong, C., Staniforth, J. N.; Physicochemical an Mechanical Evaluation of a Novel High Density Grade of Silicified Microcrystalline Cellulose, Drg Dev. Pharm, 30: 103-109, 2004.

- ❖ Garr, J. S., and Rubinstein, M. H., Compaction Properties of a Cellulose- Lactose Direct Compression Excipient, Pharm. Tech. Int., 3: 24-27, 1991.

- ❖ Gohel, M. C., and Jogani, P. D. , An Investigation of the Direct Compression Characteristics of Co-processed Lactose Microcrystalline Cellulose Using Statisticals Design, Pharm. Technol., 22:54.-62, 1999.

- ❖ Gohel, M. C., and Jogani, P. D., Exploration of Melt Granulation Technique for teh Developement of Co-processed Directrly Compressible Adjuvant Containing Lactose and Microcrystalline Cellulose, Pharm. Dev. Tech., 8: 175-185, 2003.

- ❖ Gohel, M. C., Bariya, S., and Jogani, P. D., Investigation in Direct Compression Characteristics of Co- processed Adjuvant Containing Lactose, Microcrystalline cellulose and Dicalcium Phosphate, Pharm. Devl. Tech., 8: 143-152. 2003.

- ❖ Gohel, M., Jogani, P., Functionality Testing of a Multifunctional Directly Compressible Adjuvant Containing Lactose, Polyvinylpyrrolidone, and Croscarmellose Sodium, Pharm. Tech., 65-82, 2002.

- ❖ Gohel, M.C., Modi, C. J., and Jogani, P. D. Functionality Testing of a Co-processed Diluent Containing Lactose an Microcrystalline Cellulose, Pharm. Technol., 22: 40.-46, 1999.

- ❖ Gohel., M. C.: A review of Co-processed directly compressible excipients, J. Pharm Pharmaceut Sci., 8: 76-93, 2005.

- ❖ Hauschild, K., and Picker, K. M., Evaluation of a new co-processed compound based on lactose and maize starch for tablet formulation, *AAPS Pharm. Sci.*, 1-12, 2004.
- ❖ Howard, S., Flow Properties of Solids, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* 2da ed. Ed. Marcel Dekker, Inc. Vol. 2: 1270-1274, edited by Swarbrick and Boylan. 2002.
- ❖ Hwang, R., and Peck, G. R., A Systematic Evaluation of the Compression and Tablets Characteristics of Various Types of Microcrystalline Cellulose, *Pharm. Technol.*, 24:112-132, 2001.
- ❖ Ibrahim, Y.K: and Olurinola, P.F.:, Comparative Microbial Contamination Levels in Wet Granulation and Direct Compression Methods of Tablet Production, *Pharm. Acta. Helv.*, 66: 298-301, 1991.
- ❖ Ipec Europe News, IPEC, International Pharmaceutical Excipients Council, 1-8, 2004.
- ❖ Jivraj, M., Martini, L. G. And Thomson, C. M., An Overview of the Different Excipients Useful for the Direct Compression of Tablets, *PSTT*, 3: 58-63, 2000.
- ❖ Joshi, A., and Duriez Xavier., Added Functionality Excipients: An Answer to Challenging Formulations, *Pharm. Tech.*, 12-19, 2004.
- ❖ Kawakita, K., Lüdde K-H., Some consideration on powder Compression. Equations, *Powder Technology*, 1161-68, 1970.
- ❖ Luukkonen, P., Schaefer, T., Hellen, L., Juppo, A. M., and Yliruusi, J., Rheological Characterization of Microcrystalline Cellulose and Silicified Microcrystalline Cellulose Wet Masses Using a Mixer Torque Rheometer, *In. J. Pharm.*, 188: 181-192, 1999.
- ❖ Meggle Ag., Technical Information at www.meggle-pharma.

- ❖ Monedero Perales, M:C., Munoz Ruiz, A., Velasco Antequera, M., V., and Jimenez- Castellanos M. R., Study of the Compaction Mechanisms of Lactose Based Direct Compression Excipients Using Indentation Hardness an Heckel plot, *J. Pharm. Pharmacol.*, 46: 177-181, 1994.
- ❖ Nachaegari, S., Bansal, A., Coprocessed Excipients for Solid Dosage Forms, *Pharm. Tech.*, 52-63, 2004.
- ❖ Russell, R., Synthetic Excipients Challenge All-Natural Organicas- Offer advantages / Challenges to Developers and Formulators, *Pharm. Technol.*, 27:38-50, 2004.
- ❖ Santomaso, A., Et. Al. *Chemical Engineering Science* 58: 2857-2874, 2003.
- ❖ Schmidt, P. C., and Rubensdorfer, C. J., Evaluation of Ludipress as a Multipurpose Excipient for Direct Compression. Part 1. Powder Characteristics an Tableting Properties, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 20: 2899-2925, 1994
- ❖ Schmidt, P. C., and Rubensdorfer, C. J., Evaluation of Ludipress as a Multipurpose Excipient for Direct Compression Part II: Inactive Blending and Tableting with Micronized Glibeclamide, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 20: 2927-2952, 1994.
- ❖ Schmidt., P., Secondary Electron Microscopy in Pharmaceutical Technology, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* 2da ed. Ed. Marcel Dekker, Inc. Vol. 3: 2401-2405, edited by Swarbrick and Boylan. 2002
- ❖ Shangraw, R.F., and Demareste, D:A., Survey of Current Practices in the Formulation and Manufacture of Tablets and Capsules, *Pharm. Technol.*, 17: 32-44, 1993.
- ❖ Shangraw, R.F., Compressed Tablets by Direct Compression Granulation *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol-1*, Marcel Dekker, USA, 2nded, 195-246, 1989.
- ❖ Shangraw, R.F., Wallace, J. W., and Bowers, F. M., Morphology and Functionality in Tablet Excipients for Direct Compression, *Pharm. Technol.*, 11: 136-143, 1987.

- ❖ Shangraw, R:F. Direct Compression Tablet, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Vol-4, Marcel Dekker, USA, 2nd ed., 85-160, 1988
- ❖ Silverstein, I., Excipient GMP Quality Standards One is Enough, Pharm. Technol.,25: 46-52, 2002
- ❖ Stephen E., Fraser, S., The mechanical properties of compacts of microcrystalline cellulose and Silicified microcrystalline cellulose. International Journal of Pharmaceutics, 67-72, 2000.
- ❖ Suryonaryanan, R., Rastogi, S. X-Ray Powder Diffractometry, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology 2da ed. Ed. Marcel Dekker, Inc. Vol. 3: 3005-3008, edited by Swarbrick and Boylan. 2002.
- ❖ Vijay Kumar, Sanjeev H. Kuthari, Effect of compressional force on the crystallinity of Dc, Int.Journal Pharm. 177:173-182, 1999.
- ❖ Whiteman., M., and Yarwood., R:J., Evaluation of Six Lactose-Based Materials as Direct Compression Tablet Excipients, Drug Dev. Ind. Pharm., 14:1023-1040,1988.
- ❖ Zeleznik, J., Renak, J., High Functionality Excipients (HFE)-PROSOLV[®] smc AS AN Effective Strategy for Generic Drug Formulation, Research Manager an Scientist, JRS Pharma LP, 1-4, 2003.
- ❖ Zhang, Y., Law, Y., Chakrabarti, S., Physical Properties and Compact Analysis of Commonly Used Direct Compression Binders, Pharm. Sci. Tech. 62: 1-11, 2003.