

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

EVALUACIÓN DEL PROCESO DE COMPRESIÓN DE EXCIPIENTES
COPROCESADOS (CELLACTOSE 80, MICROCELAC 100 Y STARLAC).

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

PRISCILLA DÍAZ VERA

MÉXICO, D.F.

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado Asignado:

Presidente Profra. María del Socorro Alpizar Ramos.

Vocal Prof. Efrén Hernández Baltazar.

Secretario Prof. Iván Alejandro Franco Morales.

1er. Suplente Prof. Enrique Amador González.

2do. Suplente Prof. Raúl Lugo Villegas.

Sitio en donde se desarrolló el tema:

Universidad Nacional Autónoma de México.

Facultad de Química.

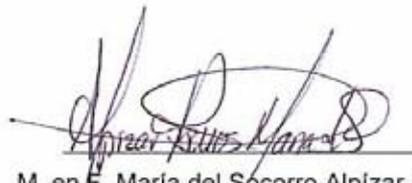
Laboratorio de Tecnología Farmacéutica

Planta baja del edificio "A".

Av. Universidad 3000, Col. Copilco-Universidad, C.P.: 04510. Del: Coyoacán, D. F.

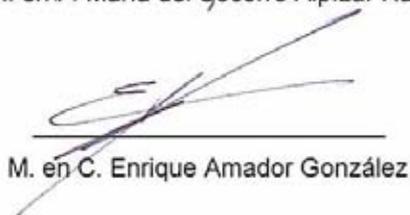
Teléfono: 56223733

Asesor del tema



M. en F. María del Socorro Alpizar Ramos

Supervisor Técnico



M. en C. Enrique Amador González

Sustentante



Priscilla Díaz Vera

"ESTA TESIS FUE DESARROLLADA EN EL MARCO DEL PROYECTO
PAPIME EN210004. DISEÑO Y DESARROLLO DE EXPERIMENTOS
PARA ANALIZAR EL PROCESO DE FORMACION DE COMPRIMIDOS
MEDIANTE ESTUDIOS DE COMPACTACION DE EXCIPIENTES,
FARMACOS Y MEZCLAS EXCIPIENTE - FARMACO"

AGRADECIMIENTOS

A DIOS; Gracias por todo.

A mi mamá Laura Vera, por todo el amor, dedicación, apoyo y ejemplo que me has dado, por estar a mi lado en cada momento y ser el motor de mi vida. Te amo.

A mi papá Roberto Díaz, por todo lo que me enseñaste, por tu amor y ejemplo. Te amo y te llevo en mi corazón siempre.

A mis padrinos Eduardo Núñez y Alma Rosa Collins, por que son la mejor prueba de amistad que he conocido en mi vida, gracias por el amor, enseñanzas y sobre todo por estar siempre a mi lado.

A mis hermanas Sandra y Cynthia por su apoyo, consejos y lecciones de vida, por ser las mejores amigas que la vida pudo darme, por todos los buenos momentos que hemos pasado juntas. Las quiero mucho.

A mi hermana Roberta, por todos los buenos momentos que he pasado a tu lado, por la magia y diversión que implica ser tu hermana y mejor amiga, por tu apoyo y buena vibra siempre. Te quiero mucho Babys.

A Cachipurris, por toda la felicidad que has dado a mi vida.

A Keila Castrejón, gracias por tu valiosa, inigualable e incomparable amistad.

A Karla López, gracias por la ayuda brindada en la realización de este trabajo y por el regalo de tu amistad.

A mis amigos de la prepa 6, por la valiosa e incomparable amistad que me han brindado y por todos los buenos momentos que hemos pasado juntos.

A Rosa Maria Vargas, por el apoyo y consejos brindados a lo largo de mi carrera.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, la Máxima Casa de Estudios.

A M. en F. Ma. del Socorro Alpízar Ramos, por su paciencia, consejos, atención, enseñanzas. Gracias por confiar en mi y permitirme realizar este trabajo.

A M. en C. Enrique Amador González, al Dr. Efrén Hernández Baltazar y al maestro Iván Alejandro Franco Morales, por la ayuda brindada en la realización del presente trabajo y los consejos para el mejoramiento de la misma.

ÍNDICE

	Contenido	Página
I	Introducción	1
II	Objetivos e Hipótesis	4
2.1	Objetivo General	5
2.2	Objetivos Particulares	5
2.3	Hipótesis	5
III	Antecedentes	6
3.1	Tabletas	7
3.1.1	Ventajas y Desventajas de los comprimidos	7
3.1.2	Clasificación	8
3.1.3	Atributos de calidad	9
3.1.4	Características	10
3.2	Formulación	11
3.3	Métodos de fabricación de tabletas	14
3.3.1	Granulación húmeda	14
3.3.2	Granulación seca	14
3.3.3	Compresión directa	15
3.4	Secado por aspersión	16
3.5	Compresión y compactación	17
3.5.1	Fabricación del comprimido	19
3.5.2	Tableteadoras	21
3.5.2.1	Máquinas de punzón simple	22
3.5.3	Fundamento de la compresión	22
3.5.4	Perfiles de compresión	24
3.5.4.1	Ecuación de Heckel	25
3.5.4.2	Ecuación de Kawakita	28
3.5.4.3	Ecuación de Walker	29
3.5.5	Aspectos fundamentales de la compactación de los polvos	29
3.6	Pruebas reológicas y farmacopéicas	31

3.7	Factores que modifican la absorción del fármaco	32
3.8	Materias Primas	34
3.8.1	Lactosa cristalina monohidratada	34
3.8.2	Celulosa microcristalina	38
3.8.3	Celulosa en polvo	41
3.8.4	Almidón de maíz	43
3.8.5	Cellactose 80	46
3.8.6	MicroceLac 100	46
3.8.7	StarLac	47
IV	Desarrollo Experimental	48
4.1	Procedimiento General	49
4.1.1	Evaluaciones Reológicas	49
4.1.2	Establecimiento de las condiciones generales de trabajo	53
4.1.3	Fabricación de las tabletas	54
4.1.4	Análisis físico de los comprimidos	55
4.1.5	Modelos Matemáticos	56
4.2	Materiales	56
4.3	Equipos	57
V	Resultados y Discusión	58
5.1	Resultados de las evaluaciones reológicas	59
5.1.1	Distribución de tamaño de partícula	59
5.1.2	Densidad aparente, Densidad compactada e Índice de compresibilidad	63
5.1.3	Índice de Hausner	66
5.1.4	Velocidad de flujo	66
5.1.5	Ángulo de reposo	68
5.2	Resultados de las tabletas obtenidas en el proceso de compresión	69
5.3	Compactabilidad	73
5.4	Tiempo de desintegración	74
5.5	Aplicación de modelos matemáticos	75

5.5.1	Porosidad de las tabletas	75
5.5.2	Modelo Empírico	77
5.5.3	Modelo de Shapiro	79
5.5.4	Modelo de Heckel	81
5.5.5	Modelo de Walker	83
5.5.6	Modelo de Kawakita	85
VI	Conclusiones	87
VII	Bibliografía	90
VIII	Anexos	93
9.1	Anexo I	94
9.2	Anexo II	95
9.2.1	Pruebas reológicas de Cellactose	95
9.2.2	Resultados de las tabletas obtenidas en el proceso de compresión	98
9.3	Anexo III	102
9.3.1	Pruebas reológicas de MicroceLac	102
9.3.2	Resultados de las tabletas obtenidas en el proceso de compresión	105
9.4	Anexo IV	109
9.4.1	Pruebas reológicas de StarLac	109
9.4.2	Resultados de las tabletas obtenidas en el proceso de compresión	111

Capítulo I

Introducción

INTRODUCCIÓN

La vía oral es la forma más utilizada para administrar fármacos y entre las formas farmacéuticas de dosificación orales, las tabletas o comprimidos de distintos tipos son los más frecuentemente usados.

Las tabletas son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, que contiene principios activos y excipientes. Aunque existen diversos tipos de comprimidos, con pocas excepciones los comprimidos se forman por compresión de un polvo que se mantiene dentro de un espacio limitado.

De ahí la importancia del estudio del proceso de compresión de excipientes que permitan mejorar la formación de comprimidos coherentes y que presenten adecuadas características de compresibilidad y compactabilidad.

La compresión puede definirse como la posibilidad de que un polvo disminuya de volumen bajo presión, mientras que la compactación puede definirse como la posibilidad de que un polvo forme parte de un comprimido de una cierta fuerza o dureza. La compresión y la compactación se evalúan con frecuencia midiendo la fuerza tensional y la dureza del comprimido.

En compresión directa son comúnmente usados excipientes que provean de estabilidad física, química y/o biológica al fármaco, que favorezcan su dosificación y posean adecuadas características de compactación. En particular los agentes de compresión directa; Cellactose, MicroceLac y StarLac evaluados en este estudio, son empleados como diluyentes y aglutinantes; y sus componentes pueden ser usados como desintegrantes, deslizantes y adsorbentes.

En este trabajo se realizará la caracterización física de los agentes para compresión directa Cellactose® 80 (lactosa cristalina monohidratada y celulosa en polvo), MicroceLac® 100 (lactosa cristalina monohidratada y celulosa microcristalina) y StarLac® (lactosa cristalina monohidratada y almidón de maíz), así como la fabricación de tabletas con dichos materiales por compresión directa para determinar el

comportamiento de cada uno de ellos en el proceso de compresión y a diferentes presiones aplicadas, por medio de modelos matemáticos (Shapiro, Heckel, Walker y Kawakita), aunado a la evaluación de las características finales del compacto, lo que permitirá determinar los beneficios que cada uno de los materiales podrá aportar en la forma farmacéutica.

Capítulo II

Objetivos e Hipótesis

OBJETIVOS.

2.1 Objetivo General.

- Evaluar el comportamiento de compresión y compactación de tres excipientes coprocesados (Cellactose® 80, MicroceLac® 100 y StarLac®) empleados como agentes de compresión directa; mediante el uso de los modelos matemáticos de Heckel, Shapiro, Kawakita y Walker.

2.2 Objetivos Particulares.

- Determinar las características reológicas de los excipientes en estudio: Cellactose® 80 (lactosa cristalina monohidratada y celulosa en polvo), MicroceLac® 100 (lactosa cristalina monohidratada y celulosa microcristalina) y StarLac® (lactosa cristalina monohidratada y almidón de maíz).
- Conocer el efecto de la fuerza de compresión sobre las características finales de los comprimidos (masa, espesor, resistencia a la ruptura y tiempo de desintegración) y determinar los beneficios que cada uno de los excipientes en estudio podrá aportar a la forma farmacéutica.
- Determinar el comportamiento que presentan los excipientes coprocesados Cellactose® 80, MicroceLac® 100 y StarLac, en la formación de comprimidos por compresión directa y su relación con la porosidad.

2.3 Hipótesis.

La disminución en la porosidad del material es directamente proporcional a la fuerza de compresión, modificando las propiedades físicas del comprimido (tales como la dureza y el tiempo de desintegración); dependiendo del comportamiento de cada excipiente al ser sometido a diferentes fuerzas de compactación.

Capítulo III

Antecedentes

3.1 Tabletas. ^{3, 4, 7, 12}

Las tabletas o comprimidos, son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, preparadas por moldeo o compresión, que contienen principios activos y excipientes. Desde fines del siglo XIX su uso ha sido ampliamente difundido y su popularidad continúa.

En la Farmacopea Europea (tercera edición, 1997) se definen los comprimidos como preparados sólidos que contienen una dosis única de uno o más principios activos y que se obtienen por compresión de volúmenes uniformes de partículas.

3.1.1 Ventajas y Desventajas de los comprimidos.

Entre las ventajas de los comprimidos se encuentran las siguientes:

- En los comprimidos, el procedimiento de preparación permite una dosis inequívoca, versátil y exacta.
- La vía oral representa una forma cómoda, segura y fácil de administrar fármacos.
- Son de fácil transporte e identificación.
- Existe sencillez en su manufactura, ya que los procesos y maquinaria usados son altamente conocidos.
- Los comprimidos como forma posológica sólida de muy bajo contenido acuoso y por la posibilidad de separar materiales reactivos entre sí, constituye la forma de menos incompatibilidades; su estabilidad química y física es superior a la de las formas líquidas.
- En los comprimidos es fácil enmascarar el olor o sabor de fármacos, así como atenuar o anular su color, utilizando técnicas de recubrimiento, lo que permite a su vez elaborarlas con elegancia.
- Otra ventaja es la facilidad con que los comprimidos pueden transformarse en otra forma farmacéutica como suspensión y solución.
- Los comprimidos son fáciles de manejar y se pueden preparar de una forma versátil con respecto a su uso y la liberación del fármaco.

- Por último, los comprimidos pueden producirse a gran escala con rapidez mediante procedimientos de producción estrictos y sometidos a un control de calidad que dan un preparado elegante de calidad homogénea y, en términos relativos, a un precio bajo.

Entre las desventajas de los comprimidos se encuentran las siguientes:

- No pueden administrarse a pacientes inconscientes, lactantes, ancianos y aquellos que sufren trastornos en el tracto gástrico.
- Para poder ejercer su efecto terapéutico los comprimidos deben disgregarse en los fluidos entéricos y luego los fármacos activos que los componen, disolverse en los mismos para que entonces se produzca la transferencia al medio interno. Algunos principios activos poco hidrosolubles, pueden presentar problemas de biodisponibilidad.
- Los fármacos líquidos con dificultad pueden ser presentados en forma de comprimidos.
- Fármacos que tienen una dosis alta o muy pequeña, dificultan su uniformidad o el proceso de compresión.
- Los fármacos higroscópicos también presentan dificultad en la preparación como comprimidos.

3.1.2 Clasificación.

Las tabletas se clasifican de acuerdo a su proceso de manufactura en comprimidas y moldeadas. Las tabletas comprimidas, son aquellas que se fabrican por compresión y contienen una serie de excipientes como diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, saborizantes, colorantes y edulcorantes.

Dentro de las tabletas comprimidas se encuentran los siguientes tipos:

Tabletas recubiertas por azúcar o polímeros. Presentan una cubierta que permite dosificar fármacos de sabor u olor objetable; para proteger aquellos que son susceptibles a la oxidación, así como para regular la liberación del fármaco.

Tabletas para administración oral. Son aquellas que se depositan en la boca ya sea para deglutir en forma íntegra o previamente trituradas.

Tabletas para disolverse. Se emplean para preparar soluciones o para impartir determinadas características a las soluciones, deben identificarse claramente de forma tal que se deglutan.

Tabletas efervescentes. Son aquellas que contienen adicionalmente al fármaco, bicarbonato de sodio y un ácido orgánico como tartárico o cítrico. En presencia de agua, estos excipientes reaccionan y liberan dióxido de carbono el cual actúa como desintegrador y produce efervescencia.

Tabletas vaginales. Son aquellas que se depositan en la vagina.

Tabletas bucales y sublinguales se disuelven con lentitud en la cavidad bucal. Las tabletas sublinguales se disuelven rápidamente.

3.1.3 Atributos de calidad.

Como todas las formas farmacéuticas, los comprimidos deben cumplir varias especificaciones sobre sus propiedades químicas, físicas y biológicas. Los aspectos de calidad relacionados con el producto definitivo deben tenerse en cuenta desde las primeras etapas del proceso de desarrollo, ya que sirven para indicar el objetivo que se debe alcanzar durante el desarrollo y fabricación de los comprimidos.

Los atributos de calidad que debe cumplir el comprimido se puede resumir como sigue:

- El comprimido debe incluir la dosis correcta del fármaco.
- El aspecto del comprimido debe ser elegante y su peso, tamaño y aspecto deben ser homogéneos.
- El fármaco se debe liberar del comprimido de una forma controlada y reproducible.

- El comprimido debe ser biocompatible, es decir, libre de excipientes, contaminantes y microorganismos que pudieran provocar daños a los pacientes.
- El comprimido debe tener una resistencia mecánica suficiente para soportar la fractura y erosión durante su manipulación.
- El comprimido debe ser física, química y microbiológicamente estable durante el periodo de vida útil del producto.
- El comprimido debe envasarse de forma segura.

3.1.4 Características.

Las tabletas deben ser fuertes para resistir los golpes y la abrasión que sufrirán durante la manufactura, empaque, envío y uso. Esta característica es medida por dos pruebas: La dureza mediante la cual se verifica la estabilidad mecánica de la tabletas mediante conocer la resistencia que oponen a una fuerza de presión que actúa diametralmente y que es capaz de romperlas. Y la friabilidad, la cual es la medición de la resistencia a la abrasión con escasa pérdida de material.

El contenido de fármaco y el peso de la tableta deben ser uniformes. Esto es medido por la determinación de variación de peso y uniformidad de contenido. Además debe estar biodisponible, para verificar esto se realiza la determinación del porcentaje de disolución y el tiempo de desintegración.

Las tabletas deben ser elegantes, para evaluar esto, se consideran aspectos como su color, dimensiones, la presencia de logos y variedad de formas. Además de ser estables.

Los aspectos que debemos considerar al formular una tableta, son los siguientes:

- Dosis o cantidad del principio activo.
- Estabilidad del principio activo.
- Solubilidad del principio activo.
- Densidad real del principio activo.
- Compresibilidad del principio activo.

- Selección de excipientes.
- Método y caracterización de la granulación.
- Capacidad, dimensiones y tipo de tableteadora por emplear.
- Condiciones ambientales (humedad relativa y temperatura).
- Estabilidad final del producto.
- Biodisponibilidad del principio activo.

3.2 Formulación.^{3, 4, 14}

La mayoría de los comprimidos están constituidos de uno o varios ingredientes activos (los cuales tienen actividad farmacológica) y de materiales inertes conocidos como excipientes o aditivos.

Los excipientes son los componentes de la forma farmacéutica que no tienen actividad farmacológica, y cuya función es la de proveer de estabilidad física, química y/o biológica al fármaco; así como de favorecer su dosificación (presentación). Además de influir determinantemente en la biodisponibilidad del fármaco, así como en los parámetros a evaluar en las tabletas.

Los excipientes se añaden a la formulación para facilitar la preparación, la aceptación por los pacientes y el funcionamiento de la forma farmacéutica como sistema de administración del fármaco. Aunque los excipientes se consideraban inertes, ya que por sí mismos no ejercen ninguna acción terapéutica o biológica, ni modifican la acción biológica del fármaco presente en la forma farmacéutica, actualmente se considera que pueden influir sobre la velocidad o la magnitud de la absorción del fármaco.

Entre los excipientes usados en la formulación de tabletas se encuentran los siguientes:

Diluyentes.

Sirven para ajustar el peso de las tabletas y conseguir una masa adecuada para comprimir, preferentemente deben ser hidrófilos; los más utilizados son: Almidón de maíz, lactosa, celulosa microcristalina, sacarosa y sorbitol.

Aglutinantes.

Son materiales cohesivos capaces de ligar partículas de polvo para formar gránulos cohesivos con un contenido mínimo de finos y producir tabletas con buena dureza y baja friabilidad a bajas presiones de compresión. Los aglutinantes dan adhesividad al polvo durante la granulación preliminar y la compresión. Estos materiales pueden ser incorporados en polvo seco en un intervalo de 1 a 5%, o en solución en un intervalo de 10% a 20%, los más utilizados son: PVP e HPMC.

Los aglutinantes comunes son: acacia, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, pasta de almidón hidrolizado, alginato de sodio, dextrina, carbopol, polietilenglicoles 4000 y 6000, silicatos coloidales y caolín. En la preparación de comprimidos por compresión directa, el aglutinante más efectivo es la celulosa microcristalina.

Desintegrantes.

Los desintegrantes son necesarios para romper los comprimidos en partículas primarias de polvo con el fin de aumentar la superficie de fármaco expuesta a los líquidos gastrointestinales. Facilitan la desintegración o disgregación de la tableta en agua o en jugo gástrico, con el fin de acelerar la liberación del fármaco de la tableta; su incorporación puede ser en la fase externa o interna-externa del granulado para garantizar que los gránulos se desintegren. Los desintegrantes se pueden adicionar en un margen que va del 1 al 15%.

Uno de los desintegrantes más ampliamente utilizado es el almidón. También se emplean almidones y celulosa modificados químicamente, celulosa microcristalina, povidona y silicatos coloidales. La concentración, el método de adición y el grado de compactación del desintegrante, juegan una función importante en la eficacia del comprimido.

Lubricantes.

Se utilizan para reducir la fricción que se genera en la etapa de compresión entre las partículas en la masa del polvo, entre el polvo y las superficies de punzones y matriz, entre tableta y la matriz o entre punzones y matriz. Además de prevenir la adherencia

del material de los comprimidos a las matrices y punzones. Los lubricantes se pueden clasificar en tres grupos:

Deslizantes. Permiten el flujo gránulo-gránulo, facilitando que el polvo fluya de la tolva a la matriz.

Lubricantes. Reducen la fricción metal-metal entre punzones-matriz y matriz-tableta.

Antiadherentes. Disminuyen la adhesión metal-tableta evitando que la tableta se adhiera a la matriz o a los punzones.

Se utilizan como lubricantes estearatos metálicos, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados y talco. La mayoría de los lubricantes son hidrofóbicos y como tales tienden a reducir la velocidad de desintegración y disolución, por lo que deben evitarse concentraciones excesivas. Como lubricantes solubles se utilizan polietilenglicoles y algunas sales de lauril sulfato pero no poseen propiedades óptimas de lubricación y generalmente se requieren concentraciones altas.

Adsorbentes.

Su función es captar por adsorción componentes líquidos o humedad.

Humidificantes.

Se utilizan para evitar un secado excesivo del granulado, los más usados son la glicerina de 1 a 3% incorporada al líquido de la granulación y el almidón.

Colorantes.

Se utilizan con la finalidad de eliminar colores desagradables, como medio de identificación de productos y/o para mejorar la apariencia estética y elegancia de la forma farmacéutica, se les utiliza en un nivel aproximado al 0.05%.

Saborizantes y edulcorantes.

Su función es la de conferir dulzura a los comprimidos.

3.3 Métodos de fabricación de tabletas. ^{3, 4, 12}

Hay tres métodos generales para preparar comprimidos: granulación húmeda, granulación seca y compresión directa. El método de preparación y los componentes agregados se seleccionan para conferir a la fórmula del comprimido las características físicas convenientes para la rápida compresión de éstos. Después de ella, los comprimidos deben tener ciertas propiedades adicionales, como aspecto, dureza capacidad de desintegración, características de disolución apropiadas y uniformidad, las que también están influidas por el método de preparación y por los materiales agregados a la formulación.

3.3.1 Granulación húmeda.

Es el método más tradicional y más ampliamente utilizado por las industrias farmacéuticas para la fabricación de comprimidos. Su popularidad se debe a la mayor probabilidad de que la granulación pueda hallar en este método todos los requerimientos físicos convenientes para la compresión de buenos comprimidos. Sus principales desventajas son la cantidad de etapas y materiales involucrados, así como el tiempo y el trabajo necesario para llevar a cabo el proceso, en especial en gran escala.

La granulación húmeda es el método convencional para transformar polvos en gránulos confiriendo propiedades de flujo y cohesividad a los materiales con el fin de comprimirlos. Este método involucra el pesado de los fármacos y excipientes, el mezclado, la granulación, el tamizado de la masa húmeda, el secado, el tamizado en seco, la lubricación y la compresión.

3.3.2 Granulación seca.

Cuando los componentes de los comprimidos son sensibles a la humedad o incapaces de soportar temperaturas elevadas durante el secado, o cuando los componentes de los comprimidos poseen propiedades inherentes aglutinantes o cohesivas, puede

utilizarse la granulación seca. Esta vía elimina varios pasos, aunque incluye pesado, mezclado, precompresión, tamizado en seco, lubricación, y compresión.

3.3.3 Compresión directa.

Como su nombre lo indica, la compresión directa consiste en compactar los comprimidos de manera directa a partir del material en polvo sin modificar su naturaleza física.

Los excipientes usados en compresión directa deben tener buenas características de fluidez y compresibilidad. Estas propiedades son impartidas por pasos previos del proceso, como la granulación húmeda, el baleado, el secado por aspersion, la esferonización o la cristalización. Estos vehículos incluyen formas procesadas de la mayoría de los diluyentes mas comunes como el fosfato dibásico de calcio, fosfato tricálcico, sulfato de calcio, lactosa anhidra, lactosa secada por aspersion, azúcar compresible, manitol y celulosa microcristalina. Estos vehículos para compresión directa están disponibles comercialmente y pueden contener pequeñas cantidades de otros componentes.

Además las partículas de los excipientes usados en compresión directa deben poseer gran cohesividad para enlazar otras partículas similares; el tamaño de partícula debe ser acorde al resto de la mezcla y la distribución granulométrica debe ser estrecha para evitar una segregación de polvos.

En resumen el proceso de compresión directa involucra el pesado de fármacos y excipientes, el tamizado, el mezclado y la compresión.

La ventaja de la compresión directa es principalmente su menor costo de producción, aunque se necesiten habitualmente diluyentes y aglutinantes en seco diseñados especialmente (coprocesados), productos que suelen ser más caros que los tradicionales. También se pueden requerir un número mayor de pruebas de calidad antes del procesado. Como no se usa agua ni calor, puede mejorar la estabilidad del producto. Por último, la disolución del fármaco puede ser más rápida en un comprimido

preparado por esta vía, debido a la rápida disgregación del comprimido en sus partículas primarias del fármaco.

Las desventajas de la compactación directa son principalmente tecnológicas. Para manipular un polvo con un deslizamiento y densidad aparente aceptables, deben usarse partículas relativamente grandes que, en primer lugar, pueden ser difíciles de mezclar homogéneamente y, en segundo lugar, son propensas a segregarse. Además, un polvo que contiene principalmente un fármaco será difícil de convertir en comprimidos si el fármaco tiene por sí solo una mala compactabilidad. Por último, puede ser difícil conseguir comprimidos de un color homogéneo cuando se utiliza un colorante seco en partículas.

3.4 Secado por aspersion.

Varios aditivos adecuados para la realización de comprimidos por compresión directa han sido preparados por el proceso de secado por aspersion. Este método consiste en unir un líquido altamente disperso y un volumen suficiente de aire caliente para producir la evaporación y el secado de las gotitas del líquido. El líquido de alimentación puede ser una solución, suspensión, emulsión, gel o pasta, con la precaución de que se pueda bombear y que se pueda atomizar. El líquido de alimentación se rocía en una corriente de aire caliente filtrado. El aire suministra el calor para la evaporación y conduce el producto seco al colector.

Las partículas de polvo secadas por aspersion son homogéneas, aproximadamente esféricas, casi uniformes en tamaño y con frecuencia, huecas. Esta última característica produce una densidad de masa baja con una rápida velocidad de disolución. Debido a que son esféricas y de tamaño uniforme, las partículas poseen buena capacidad para moverse de manera libre y continua. El diseño y el funcionamiento de la secadora por aspersion pueden variar muchas características del producto final, como el tamaño de las partículas y la distribución del tamaño, volumen y densidad de las partículas, porosidad contenido de humedad, fluidez y friabilidad.

Entre los materiales secados por aspersión, disponibles para fórmulas de compresión directa se encuentran la lactosa y el manitol. Otra aplicación del proceso, en la elaboración de comprimidos es el secado por aspersión de la combinación de los excipientes de los comprimidos, como el diluyente, el desintegrante y el aglutinante. El material secado por aspersión luego se mezcla con el componente activo o fármaco, se lubrica y se comprime directamente en comprimidos.

Dado que la atomización del líquido de alimentación produce una gran superficie, la humedad se evapora con rapidez. La evaporación mantiene el producto frío, por lo que el método es aplicable para los materiales sensibles al calor.

Con frecuencia el secado por aspersión es más económico que otros procesos, ya que produce un polvo seco, directamente a partir de un líquido y elimina otros pasos del proceso, como cristalización, precipitación, filtrado o secado, reducción del tamaño y clasificación de las partículas. La eliminación de estos pasos reduce la mano de obra, los costos del equipo, las necesidades de espacio físico y la posible contaminación del producto.

3.5 Compresión y compactación. ^{4, 12, 17}

Las posibilidades de compresión y compactación se relacionan directamente con la composición de los comprimidos. La **compresión** puede definirse como la posibilidad de que un polvo disminuya de volumen bajo presión, mientras que la **compactación** puede definirse como la posibilidad de que un polvo forme parte de un comprimido de una cierta fuerza o dureza. En este contexto, la capacidad que tenga un polvo de cohesionarse se entiende en sentido amplio, es decir, un polvo que tiene una compactabilidad elevada forma comprimidos que tienen una resistencia elevada frente a la fractura y no tienen tendencia al capping o a laminarse. Y en consecuencia la compactación representa una propiedad crítica del polvo para el éxito de las operaciones de tableteado.

Durante la compresión, el volumen del material se reduce, mientras se produce el desplazamiento de la fase gaseosa (el aire). Aumentando la fuerza más allá de cierto

límite se llega a la deformación de la partícula y reestructuración. Las tres formas principales de deformación son:

Deformación elástica. Es espontáneamente reversible, donde al dejar de aplicar presión, la masa de polvo revierte atrás a su forma original.

Deformación plástica. Después de exceder el límite elástico del material, se presenta una deformación plástica, es decir, las partículas sufren el flujo viscoso. Éste es el mecanismo predominante cuando la fuerza de corte entre partículas es menor a la del tensor o resistencia a la ruptura. La deformación plástica es un proceso tiempo-dependiente.

Fractura. Al exceder el límite elástico del material, las partículas sufren la fractura quebradiza si la fuerza de corte entre las partículas es mayor que el tensor o resistencia a la ruptura. Bajo estas condiciones, las partículas más grandes se fracturan en partículas menores.

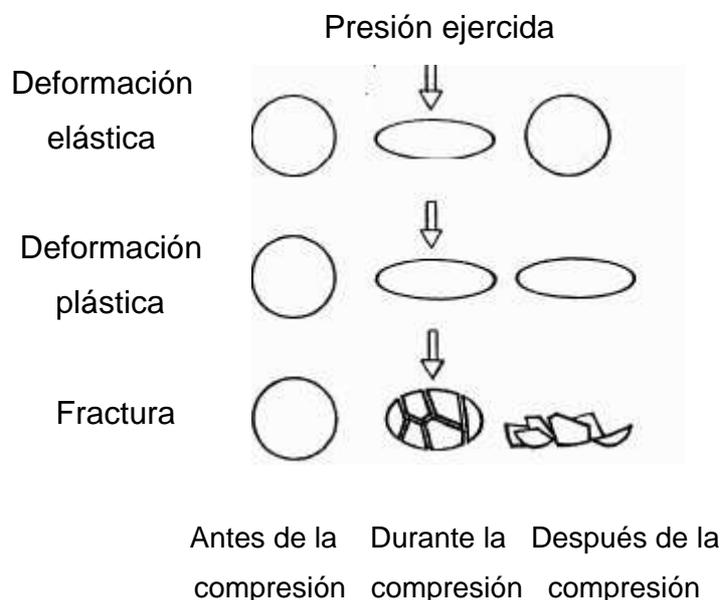


Figura 1. Procesos que se llevan a cabo durante la compresión. ¹

3.5.1 Fabricación del comprimido. ^{4, 5}

Los comprimidos se preparan forzando a las partículas a mantenerse estrechamente unidas entre sí por compresión del polvo, que permite que las partículas cohesionen en una muestra porosa sólida de una geometría definida.

La compresión se produce en una matriz por la acción de dos punzones o troqueles, el inferior y el superior, a través de los cuales se aplica la fuerza compresiva.

Etapas de la formación del comprimido.

El proceso de tableteado se puede dividir en tres etapas:

Llenado de la matriz.

Se realiza normalmente por un flujo gravitacional del polvo desde una tolva hasta el interior de la matriz (aunque también se usan prensas basadas en el llenado de la matriz por fuerza centrífuga). La matriz está cerrada en su extremo inferior por el punzón inferior.

Formación del comprimido.

El punzón superior desciende y entra en la matriz y el polvo se comprime hasta formar el comprimido. Durante la fase de compresión, el punzón inferior puede estar fijo o puede desplazarse hacia arriba dentro de la matriz. Después de alcanzar la fuerza máxima aplicada se saca, el punzón superior del polvo, en la denominada fase de descompresión.

Eyección del comprimido.

Durante esta fase se levanta el punzón inferior hasta que su punta alcanza el nivel de la parte superior de la matriz. El comprimido se retira a continuación por un dispositivo de empuje.

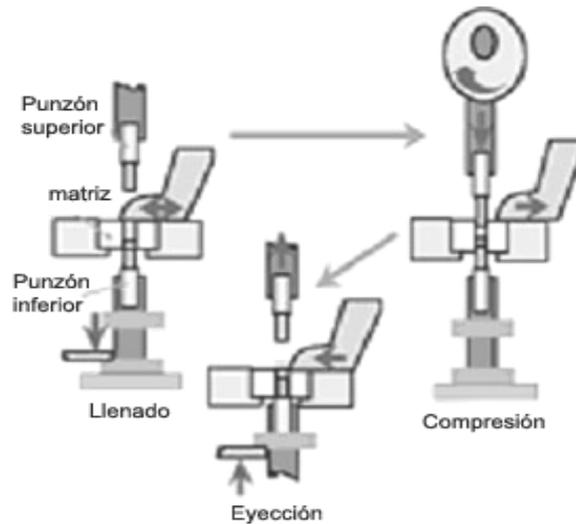


Figura 2. Ciclo de tableteadora monopunzónica. ¹⁷

Problemas técnicos durante el tableteado

Durante el proceso de tableteado pueden surgir varios problemas técnicos, entre los cuales destacan:

- Variación importante en el peso y dosis.
- Resistencia mecánica baja de los comprimidos.
- Capping y laminación de los comprimidos.
- Adhesión o pegado del polvo a las puntas de los punzones.
- Fricción elevada durante la eyección de los comprimidos.

Tales propiedades están relacionadas con las propiedades del polvo destinado a formar los comprimidos, y también con el diseño y condiciones de la tableteadora.

Las propiedades técnicas más importantes que hay que controlar en el polvo para garantizar el éxito del tableteado son:

- Homogeneidad
- Evitar la tendencia a la segregación.
- Deslizamiento.
- Propiedades de compresión y compactabilidad.
- Controlar las propiedades de fricción y adhesión.

Las propiedades técnicas del polvo se controlan a través de los ingredientes de la formulación (fármaco y excipientes) y por la forma en que éstos se combinan durante el proceso previo a la compactación.

3.5.2 Tableteadoras.

Una tableteadora consta de una serie de elementos fundamentales: punzones, matriz y sistema de distribución del polvo o granulado.

La unidad mecánica básica de todos los equipos de compresión esta constituida por un punzón inferior, que encaja en un molde matriz en el fondo y un punzón superior, con una punta de la misma forma y dimensiones, que entra en la cavidad de la matriz en el tope después que esta se lleno con el material a comprimir. El comprimido se forma por la presión aplicada sobre los punzones y después es eyectado de la matriz. Por eso, la capacidad del granulado para fluir a la matriz es importante, para asegurar el llenado uniforme y el movimiento continuo del granulado desde la fuente de alimentación o tolva. Como los punzones pueden moverse libremente desde la matriz y el comprimido debe eyectarse con facilidad de las caras del punzón, el material debe tener cierto grado de lubricación que minimice la fricción y permita la remoción de los comprimidos compactados. ¹²

Los punzones son los elementos mediante los cuales se aplicara la fuerza axial sobre el granulado. Son piezas metálicas, en general de acero inoxidable y habitualmente de forma cilíndrica. Su superficie puede ser plana o, en mayor o menor grado, cóncava, lo que da lugar a diferentes formas de comprimidos. Los punzones pueden tener impresiones en sus caras para producir comprimidos que lleven ranuras o un determinado logotipo.

La matriz está constituida por una pieza metálica perforada con uno o varios orificios (según se vayan a utilizar punzones simples o múltiples), de sección generalmente circular, aunque, al igual que los punzones, puede adoptar diversas formas geométricas para adaptarse a aquéllos.

El sistema de alimentación está constituido por una tolva en la que se introduce el granulado o polvo y, ocasionalmente, por un dispositivo para facilitar el llenado homogéneo de la matriz, lo que permite, en muchas ocasiones, recurrir a la compresión directa.

3.5.2.1 Máquinas de punzón simple.

La máquina más simple para la elaboración de los comprimidos posee un diseño de un solo punzón. La compresión realizada se describe a continuación. La zapata de alimentación que contiene la granulación se coloca sobre la cavidad de la matriz, la que luego se llena. La zapata se retrae y se raspa todo el exceso de granulación fuera de la cavidad matriz. El punzón superior baja para comprimir la granulación dentro de la cavidad matriz, luego se retrae y el punzón inferior sube para eyectar el comprimido. Cuando la zapata de alimentación vuelve para llenar la cavidad matriz, empuja al comprimido compactado y lo saca de la plataforma de la matriz. El peso del comprimido está determinado por el volumen de la cavidad de la matriz.

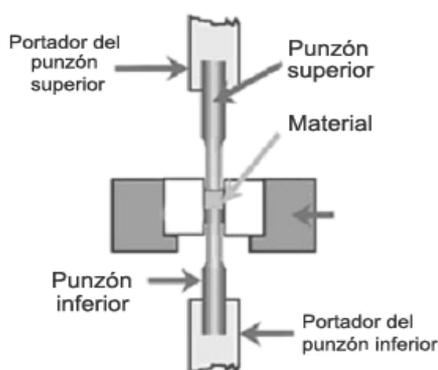


Figura 3. Sistema de punzón simple. ¹⁷

3.5.3 Fundamento de la compresión. ¹⁸

Cuando la fuerza de los punzones se aplica al conjunto de las partículas alojadas en el interior de la matriz para formar el comprimido, se producirán, de forma secuencial los siguientes eventos.

-Reordenamiento o empaquetamiento de las partículas para formar una estructura menos porosa, debido al deslizamiento y acoplamiento de unas con otras. Aunque la fuerza requerida en esta etapa es baja, habitualmente estará asociada con una fragmentación parcial de las partículas, por efecto del desgaste de las superficies rugosas al entrar en contacto unas con otras.

-Deformación de las partículas, como consecuencia del incremento de la fuerza aplicada, que irá acompañada, en la mayoría de los casos, de fragmentación. El que predomine uno u otro efecto depende de las propiedades de las partículas, pero, en cualquier caso, el resultado será un descenso en la porosidad y un aumento en el contacto interparticular.

De esta última fase depende la consistencia final del agregado o comprimido, influenciada, en gran medida, por la superficie de contacto y a distancia interparticular. La deformación inicial es, fundamentalmente, elástica, pero con el incremento de la fuerza se llega a sobrepasar el límite elástico, produciéndose la deformación plástica. No obstante, el que predomine un tipo de deformación u otro depende del tipo de material que se comprime. En esta etapa la energía de compresión se consume por la fricción con las paredes de la matriz y por el trabajo de deformación.

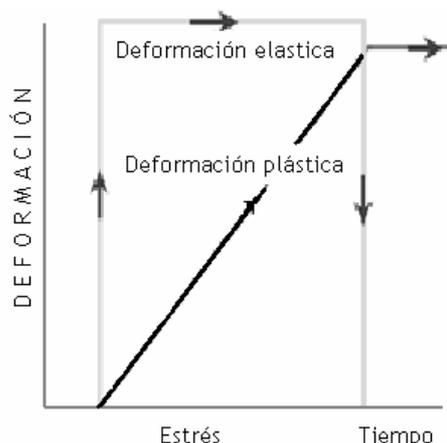


Figura 4. Deformación elástica y deformación plástica. ¹⁷

Si la deformación ha sido fundamentalmente plástica, la retirada de la fuerza de compresión no producirá cambios significativos en el volumen del comprimido, ya que las uniones interparticulares no se romperán. Sin embargo, si la deformación

predominante es la elástica, las partículas tienden a revertir a su forma inicial, reduciéndose el área de contacto interparticular y, en consecuencia, la consistencia del comprimido. Lógicamente, en la elaboración de comprimidos, es preferible que predomine la deformación plástica, que puede ser inducida, mediante la adición de aglutinantes.

Considerando que el tipo de deformación, elástica o plástica, depende, en parte, de la presión a que son sometidas las partículas, el hecho de que está no se distribuya uniformemente dará lugar a la existencia de zonas menos consistentes en la estructura del comprimido por las que, si la fuerza ejercida no ha sido suficiente, tenderá a romperse o laminarse, debido a la recuperación elástica. Además, el aire que quede ocluido entre las partículas tenderá a situarse en las zonas de menor densidad, contribuyendo también a la laminación o al *capping* por dichas zonas.

Aunque el tipo de deformación predominante sea la plástica, siempre existirá un cierto grado de deformación elástica, de forma que cuando los punzones dejan de ejercer presión sobre el comprimido, éste sufre una cierta dilatación, consecuencia de la mayor o menor recuperación elástica.

3.5.4 Perfiles de compresión. ¹⁸

La determinación de la capacidad de compresión tiene como objeto conocer si el polvo obtenido es apto para ser comprimido. Una vez sometido a diferentes fuerzas de compresión, el polvo puede experimentar deformación elástica (recupera el volumen inicial cuando cesa la presión que lo deforma) y plástica (queda deformado cuando cesa la presión que lo comprime). Si bien es cierto que el material que va a comprimirse debe ser fundamentalmente plástico, es decir, con capacidad de deformación permanente, también puede presentar un cierto grado de fragmentabilidad y no debe tener capacidad para adherirse a los punzones empleados para someter el granulado a la fuerza de compresión (esto se evita mediante la adición de lubricantes).

Las propiedades de compresión del polvo, es decir, la elasticidad, plasticidad, fragmentabilidad y capacidad para adherirse a los punzones, se determinan mediante

la formación de comprimidos, utilizando diferentes fuerzas de compresión. La interpretación de los resultados obtenidos, midiendo la dureza o resistencia a la fractura a los diferentes comprimidos obtenidos, permite establecer las características de compresión del granulado. Ya que los polvos voluminosos cambian su estado de empaque durante la compactación y las partículas individuales se fracturan o se deforman plásticamente. Durante este proceso, la superficie de los polvos y el compacto cambian totalmente.

La mayoría de los formuladores utiliza la dureza de los comprimidos, o resistencia a la tensión, como una medida de la cohesión de un comprimido. Debido a la deformación y reacomodo que sufren las partículas durante la compresión, la lectura de dureza no debe registrarse inmediatamente después de la formación del comprimido, a fin de que la misma sea representativa. Estos gráficos pueden ser útiles para identificar fuerzas que pueden causar la fractura y que sean capaces de conducir a una rápida y tangible determinación de la compactabilidad de la formulación.

3.5.4.1 Ecuación de Heckel. ^{4, 12}

Cuando una fuerza aplicada aumenta, se produce la deformación elástica y plástica de las partículas, lo que da como resultado un flujo plástico y una reducción de los espacios vacíos interpartículas. Eso disminuye la densidad total del compacto.

La relación entre el volumen y la presión aplicada durante la compresión es el método principal por el que se deriva la representación matemática del proceso de compresión. Hay un gran número de relaciones entre el volumen del comprimido y la presión aplicada, y además de estas dos, en las formulas se incluyen algunas constantes que, a menudo, se definen en términos físicos. Sin embargo, el significado físico de estas constantes sólo se ha aceptado en algunas ecuaciones. Entre ellas, la expresión más utilizada en Ingeniería y Farmacia es la función de presión aplicada a la porosidad del comprimido de Heckel.

En la ecuación de Heckel, que se muestra aquí, K puede considerarse igual a la recíproca de la presión elástica media y A es una función del volumen de compacto

original, relacionada con la densificación y el reordenamiento de la partícula antes del ligamiento.

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

Donde D_{rel} es la densidad relativa, la cual se obtiene a partir del peso y las dimensiones del comprimido, P es la presión aplicada, K y A son constantes.

La presión a la cual se observa la transición de los gráficos a una porción lineal es aproximadamente igual a la mínima requerida para formar un compacto coherente. Esta relación, permite, además, distinguir las sustancias que consolidan por fragmentación de aquellas que lo hacen por deformación, así como valorar el grado de plasticidad.

Otra forma de interpretación se da mediante el cálculo de la porosidad, la cual se puede medir en un comprimido eyectado o sobre una columna de polvo bajo presión, es decir en la matriz. La compresión del polvo se puede describir como una reacción de primer orden en la que los poros son el reactante y la densificación, el producto. Según esta suposición, se obtiene la siguiente expresión:

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

donde E es la porosidad del comprimido, P es la presión aplicada, A es una constante que refleja la redistribución y fragmentación de las partículas y K es la pendiente de la parte lineal de la relación, que parece reflejar la deformación de las partículas durante la compresión. Es frecuente calcular la inversa del valor K de la pendiente y se considera que representa la tensión de rendimiento o presión de rendimiento (P_y) para las partículas, es decir:

$$\ln\left(\frac{1}{E}\right) = \left(\frac{P}{P_y}\right) + A$$

La tensión de rendimiento se define como la tensión a la cual se inicia la deformación plástica de las partículas.

La figura 1 muestra un perfil típico de Heckel donde es frecuente distinguir tres fases. La fase I donde se puede observar una curvatura inicial que reflejaría la fragmentación y reacomodo de las partículas. La fase II donde la relación es lineal durante un intervalo sustancial de presiones aplicadas. A partir del gradiente de esta parte lineal se puede calcular la presión de rendimiento, que sería una forma de medir la plasticidad de la partícula. Y la fase III. Durante la descompresión se representa la expansión de la altura del comprimido por el aumento de la porosidad del mismo. A partir de esta fase de descompresión se puede calcular la elasticidad de la partícula como el cambio relativo de la porosidad o altura del comprimido.

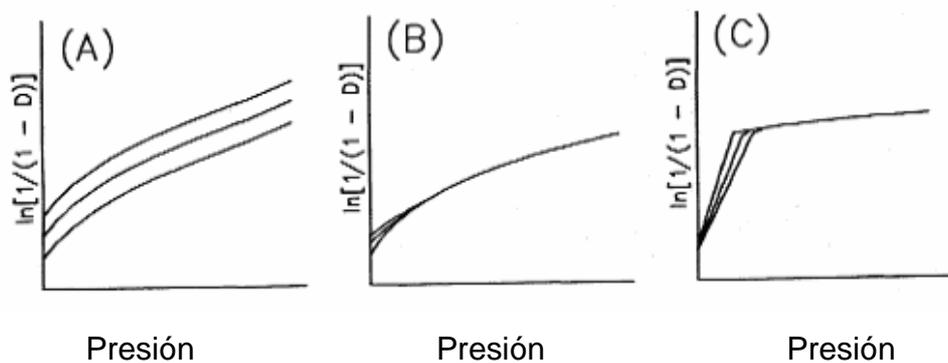


Figura 5. Tipos de gráficos de Heckel. ¹

Se han descrito tres tipos de gráficos de Heckel.

Gráfico tipo A. Los materiales que brindan este tipo de gráficas, presentan deformación plástica.

Gráfico tipo B. Los materiales que brindan este tipo de curvaturas más pronunciadas en las gráficas presentan fragmentación cuando el polvo se densifica.

Gráfica tipo C. Los materiales con este tipo de comportamiento no presentan un reacomodo inicial de las partículas y presentan deformación plástica.

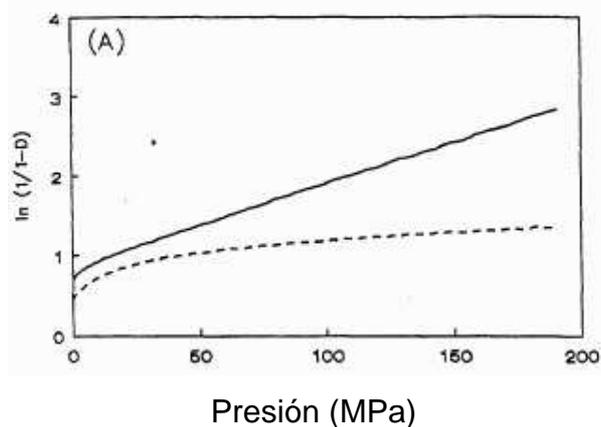
3.5.4.2 Ecuación de Kawakita.^{4, 6, 12}

Un método que evalúa la mecánica de compresión de los gránulos consiste en calcular la fuerza de cizallamiento durante la compresión a partir de la ecuación de Kawakita, que parte de la suposición de que el sistema se encuentra en equilibrio durante todas las etapas de la compresión de un polvo en un espacio cerrado, por lo que el producto de un término de presión por un término de volumen será constante. La ecuación tiene la siguiente forma lineal:

$$\frac{P}{C} = \left(\frac{1}{ab} \right) + \left(\frac{P}{a} \right)$$

Donde P es la presión aplicada, C es el grado de reducción de volumen y a y b son constantes. El grado de reducción de volumen se refiere a la altura inicial de la columna de polvo (h_0) en relación con la altura de la columna de polvo compacta con una presión aplicada P (h_p) de la forma:

$$C = \frac{(h_0 - h_p)}{h_0}$$



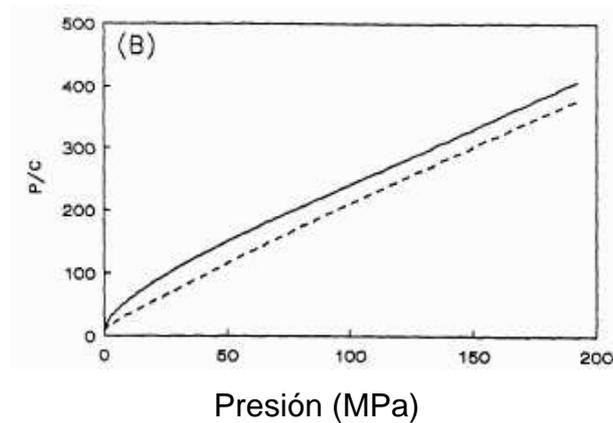


Figura 6. Representación gráfica del modelo de Heckel (A) y Kawakita (B) para almidón pregelatinizado (—) y fosfato dicálcico (- - -).¹

3.5.4.3 Ecuación de Walker.¹⁰

Cuando un polvo se comprime, se vuelve más denso y el grado de consolidación puede ser monitoreado por el cambio en el volumen relativo de la tableta. Walker encontró una relación logarítmica

$$V_r = a - K \ln P$$

Donde V_r es el volumen relativo del comprimido, P es la presión aplicada y a y K son constantes.

3.5.5 Aspectos fundamentales de la compactación de los polvos.⁴

Unión en comprimidos.

La transformación de un polvo en un comprimido es fundamentalmente un proceso de unión entre partículas, es decir, el aumento de la fuerza de unión de las partículas es el resultado de la formación de enlaces entre ellas. La naturaleza de estos enlaces se divide en cinco tipos, conocidos como la clasificación de Rumpf:

- Puentes sólidos
- Unión por líquidos (fuerzas capilares y tensión superficial).
- Puentes de aglutinante (aglutinante viscoso y capas de adsorción)

- Fuerzas intermoleculares y electrostáticas.
- Entrelazamiento mecánico.

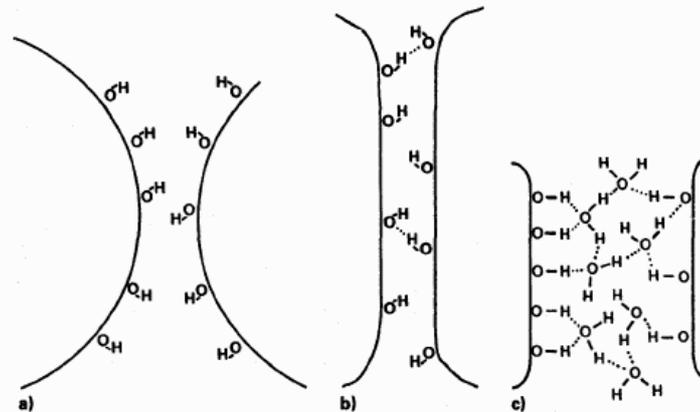


Figura 7. Interacciones moleculares de sustancias polares a) superficie seca, b) superficie seca después de una deformación plástica, c) superficie mojada. ¹

En la compactación de polvos secos es frecuente considerar que son dos de los tipos de enlace los que dominan en el proceso de formación de enlaces entre partículas, la unión debida a fuerzas intermoleculares y la debida a la formación de puentes sólidos. El entrelazamiento mecánico entre partículas también se considera un tipo posible de unión en los comprimidos, aunque es menos significativo.

La unión por fuerzas intermoleculares llamada también unión por adsorción, es decir, los enlaces se forman cuando dos superficies sólidas entran en contacto y después se adsorben la una a la otra. La formación de puentes sólidos, llamada también teoría de difusión de la unión, se produce cuando dos sólidos se mezclan en su superficie de contacto y forman una fase sólida continua. Este proceso de mezclado requiere que las moléculas que están en estado sólido sean móviles, al menos temporalmente, durante la compresión.

El entrelazamiento mecánico es el término que se utiliza para describir una situación en la que la fuerza se proporciona mediante enganches entre las partículas. Este fenómeno requiere que las partículas tengan una forma atípica, como forma aciculada u otra muy irregular y rugosa.

3.6 Pruebas reológicas y farmacopéicas. ^{3, 7, 14, 18}

El principal objetivo de esta caracterización es la de recopilar información necesaria, que permita establecer las condiciones adecuadas para obtener una tableta que cumpla con los atributos de calidad.

Distribución de tamaño de partícula.

El objetivo de esta determinación es conocer la distribución del tamaño de las partículas que componen el granulado o polvo. De acuerdo a las características de los granulados y polvos empleados en el desarrollo de formas farmacéuticas convencionales, se emplea el método de tamizado, su fundamento es la separación física de las partículas por efecto mecánico, haciendo pasar el polvo o granulado a través de una malla de abertura específica y bajo condiciones establecidas.

Densidad aparente y Densidad compactada.

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

Densidad Verdadera.

Es la masa promedio de una sustancia por unidad de volumen, excluyendo todos los espacios vacíos que no son parte fundamental de la disposición tridimensional molecular. Es una propiedad particular de cada material.

% de Compresibilidad

Mediante el cálculo del porcentaje de compresibilidad se determina el tipo de flujo que presentará el granulado.

Velocidad de Flujo.

Permite conocer la capacidad de fluidez de polvos y granulados, la cual se ve influenciada por la fricción entre partículas, y entre las partículas y la tolva de alimentación de la dosificadora de polvos o tableteadora.

Ángulo de Reposo.

Contribuye indirectamente al conocimiento de la forma y tamaño de las partículas. El ángulo de reposo permite predecir su flujo y de esta forma selecciona el método de fabricación acorde al fármaco polvo o granulado evaluado. Se determina midiendo el ángulo de la pendiente formada por la generatriz del cono que se produce cuando se vierte libremente un polvo o granulado.

El comprimido final, después de comprobar su aspecto, requiere pasar las siguientes pruebas. Identidad de el o los principios activos; ensayo de las sustancias relacionadas o de degradación, uniformidad de dosis.; humedad o pérdida al secado (cuando se requiera); prueba de desintegración o prueba de disolución y valoración de el o los principios activos.

Desintegración

Éste método determina el tiempo requerido por una forma farmacéutica sólida, para desintegrarse en gránulos o partículas de polvo, sin que implique su disolución, en un medio líquido y en un tiempo determinado, bajo condiciones de operación preestablecidas. Esta determinación no se lleva a cabo en tabletas masticables, trociscos y en tabletas de liberación modificada.

3.7 Factores que modifican la absorción del fármaco. ^{4, 8, 9}

En la absorción de medicamentos influyen muchas variables además de los factores fisicoquímicos que modifican el transporte transmembrana. Este fenómeno, independientemente del sitio en que ocurra, depende de la solubilidad del fármaco. Los fármacos en solución acuosa se absorben con mayor rapidez que los que se presentan en soluciones oleosas, suspensiones o en forma sólida, porque se mezclan con mayor facilidad con la fase acuosa en el sitio de absorción. En el caso de productos en forma sólida, la velocidad de disolución pudiera constituir el factor limitante de su absorción.

Los diversos procesos tecnológicos a que es sometido el fármaco durante las diferentes etapas de la manufactura para convertirlo en forma farmacéutica, son susceptibles de influenciar el comportamiento *in vivo* del producto final. Junto a éstos,

otros factores que tienen que ver con la naturaleza y características de los excipientes de la formulación pueden, a su vez, influir en forma decisiva en el aprovechamiento de la forma farmacéutica por parte del organismo.

Entre los factores que afectan la velocidad de disolución y por lo tanto la absorción se encuentran el tamaño de las partículas, ya que la velocidad de disolución del fármaco desde el comprimido, aumenta cuando disminuye el tamaño del granulado, pero no en forma estrictamente proporcional al correspondiente aumento de área de los gránulos. Otro es el incremento en la presión de la precompresión, ya que al incrementar esta se obtiene un incremento en la velocidad de la disolución. Lo que se debe al rompimiento de los gránulos duros en partículas más pequeñas, que se produciría en la segunda compresión, las cuales presentan una mayor superficie específica; en cambio los gránulos más sueltos, que se obtienen al efectuar la precompresión con una presión más baja, se unirían más fuertemente en la compresión definitiva. Las sustancias hidrofóbicas, como el estearato de magnesio, reducen la velocidad de disolución, mientras que las hidrofílicas, la aumentan. La naturaleza del desintegrante afecta la velocidad de disolución del principio activo, siendo más rápida al usar almidón de maíz y metilcelulosa.

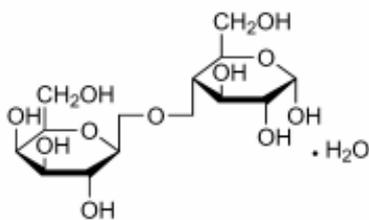
La velocidad general de desintegración de un comprimido depende de varios factores interrelacionados, entre ellos el medio líquido, la concentración y el tipo de fármaco, desintegrante, aglutinante, diluyente, lubricante, tamaño de partícula de los gránulos, así como la presión de compactación y la dureza de los comprimidos. La desintegración de un comprimido en partículas primarias es importante, ya que asegura una gran superficie eficaz del fármaco para facilitar su disolución y su absorción.

La velocidad general de disolución y la biodisponibilidad de un fármaco poco soluble a partir de un comprimido convencional dependen de muchos factores relacionados con la formulación y elaboración de este tipo de forma farmacéutica. Entre estos factores están:

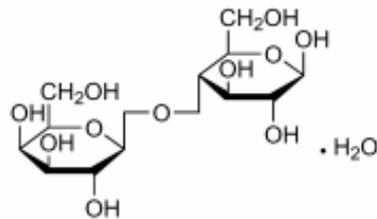
- Las propiedades fisicoquímicas de las partículas de fármaco liberadas en los líquidos gastrointestinales, por ejemplo su humectabilidad, superficie eficaz, forma cristalina y estabilidad química.
- La naturaleza y cantidad del disolvente, el desintegrante, el lubricante y cualquier agente humectante.
- Interacciones entre el fármaco y los excipientes (como la formación de complejos), el tamaño de los gránulos y el método de elaboración.
- Las presiones de compactación y la velocidad de compresión utilizadas para fabricar los comprimidos.
- Las condiciones de almacenamiento y la caducidad del comprimido.

3.8 Materias Primas. ^{11, 13}

3.8.1 Lactosa cristalina monohidratada.



α -Lactosa monohidratada



β -Lactosa monohidratada

Nombres comunes.

Lactosa monohidratada (Ph. Eur, USP/NF, JP).

Nombre químico y número de CAS.

O- β -D-Galactopiranosil-(1 \rightarrow 4)- α -D-glucopiranososa monohidratada [64044-51-5]

Fórmula empírica.

$C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$

Peso molecular.

360.31

Categoría funcional.

Diluyente para cápsulas y tabletas; diluyente en inhaladores de polvo seco.

Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas.

Es ampliamente usada como diluyente en tabletas y cápsulas, así como en productos liofilizados y en fórmulas de alimentos para niños. Además de ser usada como diluyente en inhaladores de polvo seco.

Existen varios grados de lactosa disponibles comercialmente, las cuales tienen propiedades físicas diferentes como distribución de tamaño de partícula y flujo. Usualmente, los grados de lactosa finos son usados en la preparación de tabletas por el método de granulación por vía húmeda o son usados como aglutinantes, ya que el tamaño fino permite el mezclado con otros excipientes de la formulación. La lactosa puede ser usada en combinación con la sacarosa (aproximadamente 1:3) para preparar soluciones de recubrimiento.

El proceso para preparar la lactosa mediante secado por aspersión, para ser usada como un excipiente de compresión directa fue patentado en 1958. Desde entonces, la lactosa ha sido usada como un estándar de comparación para todos los excipientes para compresión directa actuales.

Actualmente son comercializados diferentes grados de lactosa, incluyendo α -lactosa anhidra, α -lactosa monohidratada y en menor grado la β -lactosa anhidra. Generalmente, el grado de lactosa elegido depende del tipo de dosificación a desarrollar. Los grados de lactosa usados para compresión directa presentan mayor flujo y son más compresibles que la lactosa en polvo y la cristalina, y generalmente son compuestos por lactosas secadas por aspersión, las cuales están especialmente preparadas con α -lactosa monohidratada pura con una mínima cantidad de lactosa amorfa, la cual mejora el perfil de la fuerza de compresión de la lactosa. Algunos grados de lactosa para compresión directa además son combinados con celulosa microcristalina o almidón. El uso de lactosa para compresión directa resulta en tabletas con una mayor resistencia a la ruptura que las formadas con una lactosa estándar. La

concentración de lactosa generalmente usada en este tipo de formulaciones es de un 65% a un 85%.

Descripción.

Está constituida por partículas en polvo o cristalinas de color blancas o transparentes. Es inodora y con un sabor ligeramente dulce.

Propiedades típicas.

Propiedad	Descripción
Densidad	1.540 para α -lactosa monohidratada.
Densidad aparente	0.62 g/cm ³
Densidad compactada	0.94 g/cm ³
Densidad verdadera	1.552 g/cm ³ para α -lactosa monohidratada.
Velocidad de flujo	3.9 g/s 4.1 g/s con proceso de aspersión.
Punto de fusión	201-202°C para α -lactosa monohidratada.
Higroscopicidad	La lactosa monohidratada es estable al aire y no es afectada por la humedad. Sin embargo, la forma amorfa puede ser afectada por la humedad y puede convertirse en la forma monohidratada.
Contenido de humedad	La lactosa monohidratada contiene aproximadamente 5% w/w agua de cristalización y normalmente en rangos de entre 4.5% y 5.5% w/w de contenido de agua.
Área superficial específica	0.24-0.25 m ² /g para lactosa regular. 0.55-0.56 m ² /g para lactosa, malla 170.
Rotación específica	$[\alpha]_D^{25}$: +52° a +52.6° para lactosa monohidratada en solución acuosa al 10% w/v.

Estabilidad y condiciones de almacenamiento.

Puede desarrollar un color café durante su almacenamiento, la reacción se acelera bajo condiciones calurosas y húmedas. Por lo que la pureza de diferentes tipos de lactosa puede variar y el color debe ser evaluado. Las soluciones saturadas de β -lactosa pueden precipitar en cristales de α -lactosa. La lactosa debe ser almacenada en un contenedor frío, seco y bien cerrado.

Incompatibilidades.

Una reacción de condensación tipo Maillard, puede ocurrir entre la lactosa y compuestos con un grupo amino primario, formando compuestos de color café. Esta reacción ocurre en mayor proporción con el material amorfo que con la lactosa cristalina. La lactosa es incompatible con los aminoácidos, aminofilina y anfetaminas.

Método de preparación.

La lactosa es un disacárido natural constituida por galactosa y glucosa y se encuentra presente en la leche de varios mamíferos. Comercialmente es producida a partir del suero de la leche de vaca y existe en dos formas anómeras, la forma α y la forma β . La α -lactosa es preparada por cristalización a partir de soluciones sobresaturadas por debajo de 93.5°C , mientras que la β -lactosa es preparada a partir de soluciones que se encuentran por arriba de esta temperatura. La α -lactosa monohidratada también es preparada por medio de una cristalización especial usada comercialmente, la cual provee al material de una adecuada compresibilidad. Se obtienen diferentes formas cristalinas para la lactosa, las cuales dependen del método de precipitación y cristalización usadas.

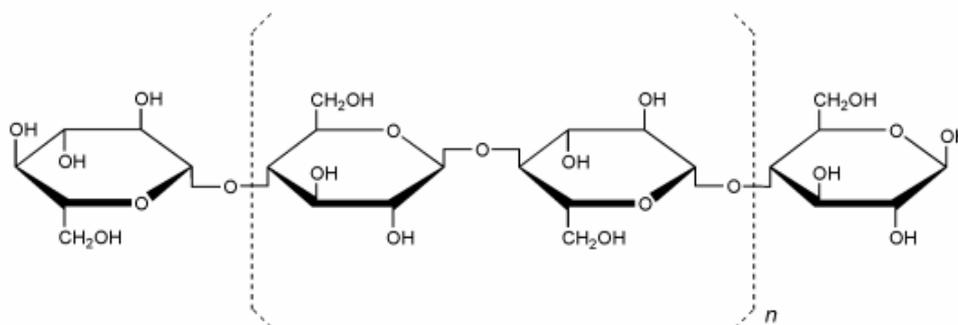
Seguridad.

Las reacciones adversas a la lactosa son principalmente atribuidas a la intolerancia de lactosa que ocurre en las personas con deficiencia de la enzima intestinal lactasa. Esto causa indigestión. Los síntomas de la intolerancia a la lactosa son causados por el efecto osmótico de la falta de absorción de la misma. La lactosa no absorbida puede ser fermentada por la flora del colon ocasionando síntomas clínicos que incluyen calambres abdominales, diarrea, dilatación y flatulencia.

Precauciones de manejo.

Las precauciones adecuadas a tomar dependen de las circunstancias y cantidad de polvo manejado. La generación de polvo excesiva, o inhalación de este debe evitarse.

3.8.2 Celulosa microcristalina.



Nombres comunes.

Celulosa microcristalina (BP, JP, Ph. Eur, USP/NF).

Nombre químico y número de CAS.

Celulosa [9004-34-6]

Fórmula empírica.

$(C_6H_{10}O_5)_n$ $n \approx 220$

Peso molecular.

$\approx 36\ 000$

Categoría funcional.

Adsorbente, agente suspensor, diluyente en cápsulas y tabletas, desintegrante

Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas.

Se utiliza ampliamente en productos farmacéuticos, principalmente como agente aglutinante y diluyente en formulaciones de tabletas orales y cápsulas; se emplea tanto en granulación vía húmeda como en compresión directa. La celulosa microcristalina

también tiene propiedades como lubricante y desintegrante, las cuales le hacen muy útil durante el proceso de compresión. También se emplea en cosméticos y alimentos.

Usos de la celulosa microcristalina.

Uso	Concentración (%)
Adsorbente	20-90
Antiadherente	5-20
Diluyente/aglutinante en cápsulas	20-90
Desintegrante en tabletas	5-15
Diluyente/aglutinante en tabletas	20-90

Descripción.

La celulosa microcristalina es celulosa purificada, que se presenta como un polvo cristalino, blanco, sin sabor y sin olor, compuesto por partículas porosas. Esta disponible de forma comercial en diferentes tamaños de partícula y con diferentes grados de humedad; dichas características le brindan diferentes propiedades, y por consiguiente, tiene diversas aplicaciones.

Propiedades típicas.

Propiedad	Descripción
Ángulo de reposo	49° para Ceolus KG 34.4° para Emcocel 90M
Densidad aparente	0.337 g/cm ³ 0.32 g/cm ³ para Avicel PH-101 0.29 g/cm ³ para Emcocel 90M
Densidad compactada.	0.478 g/cm ³ 0.45 g/cm ³ para avicel PH-101 0.35 g/cm ³ para Emcocel 90M
Densidad verdadera.	1.512-1.668 g/cm ³
Velocidad de flujo	1.41 g/s para Emcocel 90M
Punto de fusión	260-270°C

Contenido de humedad.	La celulosa microcristalina es higroscópica. En general, tiene $\leq 5\%$ de humedad.
Distribución de tamaño de partícula.	Generalmente esta entre 20-200 μm
Solubilidad.	Ligeramente soluble en solución NaOH 5% p/v. insoluble en agua, en ácidos diluidos y en la mayoría de disolventes orgánicos.
Área superficial específica.	1.06-1.12 m^2/g para Avicel PH-101 1.21-1.30 m^2/g para Avicel PH-102 0.78-1.18 m^2/g para Avicel PH-200

Estabilidad y condiciones de almacenamiento.

Es un material estable, aunque higroscópico. Se debe mantener almacenado en un contenedor bien cerrado, y en un lugar fresco y seco.

Incompatibilidades.

La celulosa microcristalina es incompatible con fuertes agentes oxidantes.

Método de preparación.

La celulosa microcristalina es preparada por hidrólisis mediante el uso de soluciones minerales ácidas diluidas de α -celulosa, la cual es obtenida como pulpa de las fibras de la madera. Durante la hidrólisis de la celulosa, se eliminan las fibras amorfas y se conservan sólo los microcristales, los cuales son filtrados y secados por aspersion; esto da como resultado que se formen diversos agregados de cristales, los cuales tendrán diferente tamaño de partícula.

Seguridad.

Es considerada como relativamente no tóxica y como un material no irritante. No se absorbe vía sistémica después de que se administra vía oral, y por lo tanto, tiene un bajo potencial tóxico. El consumo de grandes cantidades de celulosa puede tener un efecto laxante, aunque esto es muy poco probable cuando se emplea como excipiente en formulaciones farmacéuticas.

Precauciones de manejo.

Puede ser irritante a los ojos. Es recomendable utilizar protección para ojos, guantes y mascarilla para polvo durante la manipulación de la celulosa microcristalina.

3.8.3 Celulosa en polvo.

Nombres comunes.

Celulosa en polvo (BP, JP, PhEur y USP/NF).

Nombre químico y Número de CAS.

Celulosa [9004-34-6].

Fórmula empírica.

$(C_6H_{10}O_5)_n$ $n \approx 500$

Peso Molecular.

$\approx 243\ 000$

Categoría funcional.

Adsorbente, deslizante, agente suspensor, diluyente en cápsulas y tabletas y como desintegrante en tabletas.

Aplicaciones en Formulaciones Farmacéuticas.

Es usada como diluyente en tabletas y cápsulas de gelatina dura. El polvo de celulosa tiene propiedades aceptables de compresión aunque sus propiedades de fluidez son pobres. Sin embargo el polvo de celulosa bajo cristalinidad posee diferentes propiedades que el polvo de celulosa estándar, ya que la primera muestra mayor potencial como excipiente para compresión directa. La celulosa en polvo además es empleada ampliamente en productos cosméticos y alimenticios.

Descripción.

Se presenta como un polvo blanco o casi blanco, inodoro e insípido.

Propiedades típicas.

Propiedad	Descripción
Ángulo de reposo	<62° para Arbocel M80 <49° para Arbocel P290 <34.4° para Arbocel A300
Densidad aparente	0.139-0.391 g/cm ³ dependiendo la fuente.
Densidad compactada	0.210-0.481 g/cm ³ dependiendo la fuente.
Densidad verdadera	1.5 g/cm ³
Contenido de humedad	La celulosa en polvo es ligeramente higroscópica.
Distribución de tamaño de partícula	Comercialmente está disponible en diferentes tamaños de partícula. Arbocel M80: en promedio 60 µm Arbocel P 290: en promedio 70 µm Arbocel A 300: en promedio 200 µm
Solubilidad.	Prácticamente insoluble en agua, ácidos diluidos, y en la mayoría de los solventes orgánicos. Ligeramente soluble en solución de NaOH 5% p/v.

Estabilidad y Condiciones de Almacenamiento.

La celulosa en polvo es estable, es un material ligeramente higroscópico. El material debe ser almacenado en un contenedor frío, seco y bien cerrado.

Incompatibilidades.

Es incompatible con fuertes agentes oxidantes.

Seguridad.

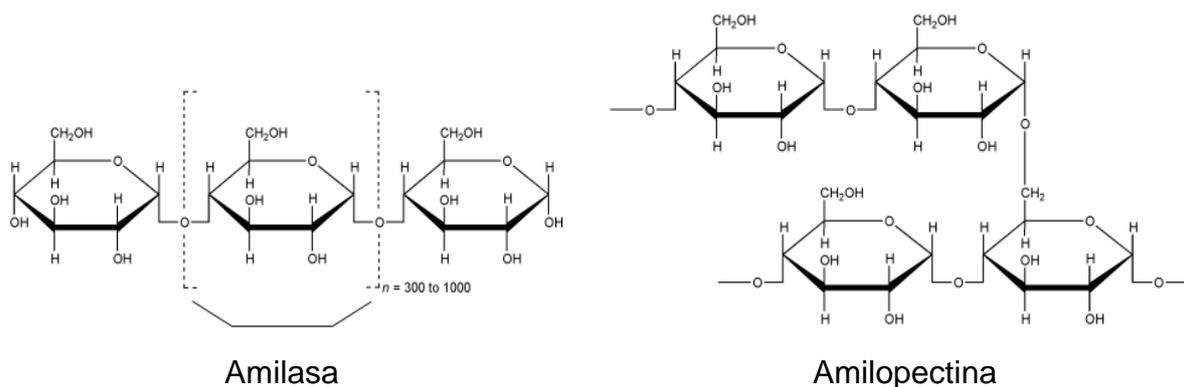
No es absorbida en formulaciones orales, cantidades grandes que sean ingeridas puede tener un efecto laxante, el abuso deliberado de formulaciones que contengan

celulosa ya sea por inhalación o inyección tiene como resultado la formación de granulomas de celulosa.

Precauciones de manejo.

Puede ser irritante a los ojos. El uso de protección de ojos, guantes y mascarilla para polvo son recomendables.

3.8.4 Almidón de maíz.



Nombres comunes.

Almidón de maíz (BP, JP, Ph. Eur.).

Nombre químico y número de CAS.

Almidón [9005-25-08]

Fórmula empírica.

$(C_6H_{10}O_5)_n$ donde $n = 300-1000$

Peso molecular.

50 000- 160 000. El almidón está compuesto de amilasa y amilopectina, dos polisacáridos basados en α -glucosa.

Categoría funcional.

Deslizante, diluyente y desintegrante en cápsulas y tabletas, así como aglutinante en tabletas.

Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas.

El almidón es usado como un excipiente primario en formulaciones orales de dosificación sólida, es usado como aglutinante, diluyente y desintegrante. En formulaciones de tabletas el almidón es usado en una concentración de 5-25% w/w en el granulado como aglutinante.

El almidón es uno de los excipientes más comúnmente usados para la desintegración de tabletas en una concentración de 3-15% w/w. Sin embargo, cuando el almidón es usado en altas concentraciones, éste no se comprime bien y tiende a incrementar la friabilidad de las tabletas. En la formulación de granulados, cerca de la mitad del total de almidón contenido es incluido en la mezcla de granulación y la segunda parte es incluida al final con el secado del granulado. Además el almidón presenta una alta superficie específica lo que permite una adecuada absorción de agua. El almidón es usado en diferentes vías de administración tales como la nasal, oral, periodontal y tópica.

Descripción.

Se presenta como un polvo blanco, fino, inodoro e insípido, de partículas esféricas muy pequeñas o puede presentarse también en gránulos ovoides cuyo tamaño y forma son característicos de cada variedad botánica.

Propiedades típicas.

Propiedad	Descripción
Acidez/alcalinidad	pH = 5.5-6.5 para una dispersión acuosa de almidón de maíz al 2% p/v a 25°C.
Densidad aparente	0.462 g/cm ³ para almidón de maíz.
Densidad compactada	0.658 g/cm ³ para almidón de maíz.
Densidad verdadera	1.478 g/cm ³ para almidón de maíz.
Velocidad de flujo	10.8-11.7 g/s para almidón de maíz. El índice de compresibilidad de Carr del almidón de maíz es de 30%. El almidón de maíz es cohesivo y tiene un flujo pobre.

Temperatura de gelatinización	73°C para el almidón de maíz.
Contenido de humedad	Todos los almidones son higroscópicos y rápidamente absorben humedad de la atmósfera. El almidón de maíz tiene 11% de humedad relativa y es el almidón menos higroscópico. Comercialmente el almidón de maíz contiene 10-14% de agua.
Distribución de tamaño de partícula	Para el almidón de maíz es de 2-32 µm.
Solubilidad	Prácticamente insoluble en etanol frío (95%) y en agua fría. Los almidones se hinchan instantáneamente en agua cerca del 5-10% a 37°C.
Área superficial específica	0.41-0.43 m ² /g para almidón de maíz.

Estabilidad y condiciones de almacenamiento.

Es un material estable en condiciones adecuadas de temperatura y humedad. Cuando es usado como diluyente o desintegrante en formas de dosificación sólidas, el almidón es considerado inerte bajo condiciones normales de almacenamiento. Sin embargo en soluciones o pastas de almidón, al calentarse son inestables y pueden ser atacadas por microorganismos formando una gran variedad de derivados de almidón.

Incompatibilidades.

No presenta incompatibilidades.

Seguridad.

Es esencialmente un material no tóxico y no provoca irritación.

Precauciones de manejo.

Es recomendable utilizar protección para ojos y mascarilla para polvo durante la manipulación del almidón, así como mantener una adecuada ventilación.

3.8.5 Cellactose 80.

Es un coprocesado spray dried compuesto por lactosa cristalina monohidratada (USP/NF, Ph. Eur. y JP) y celulosa en polvo (Ph. Eur.) en una proporción de 75:25 respectivamente. Es ampliamente usada para la compresión directa. Debido al proceso spray dried los gránulos resultan esféricos lo cual le otorga muy buenas propiedades de fluidez incluso si se mezcla con activos que no fluyen bien y la celulosa otorga excelente compresibilidad por ser un material plástico. Este coprocesado es muy superior a una simple mezcla física de lactosa y celulosa. Sus principales aplicaciones se destacan en: comprimidos para compresión directa con dosificaciones altas, tabletas con extractos vegetales, tabletas masticables, comprimidos destinados al recubrimiento.

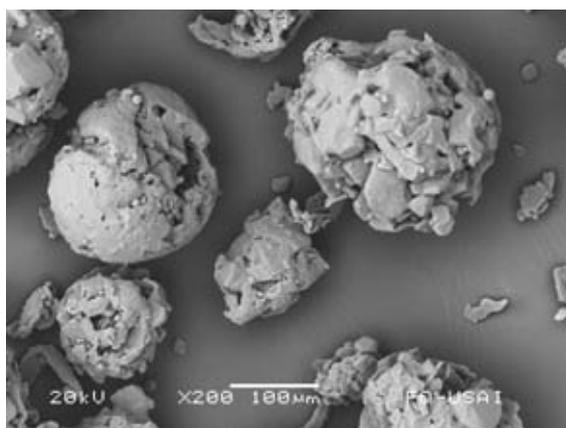


Figura 8. Microscopía electrónica de Cellactose 80.

3.8.6 MicroceLac 100.

Es un coprocesado spray dried compuesto por lactosa cristalina monohidratada (USP/NF, Ph. Eur. y JP) y celulosa microcristalina (USP/NF, Ph. Eur. y JP) en una proporción de 75:25 respectivamente. Debido a que la celulosa microcristalina actúa como material plástico, posee excelentes propiedades para la compresión directa combinadas con una muy buena fluidez. Sus aplicaciones se destinan a comprimidos para compresión directa de pequeño tamaño y bajas dosis de activos, formulaciones

con activos micronizados de mala fluidez, formulaciones vitamínicas, minerales y hormonales.

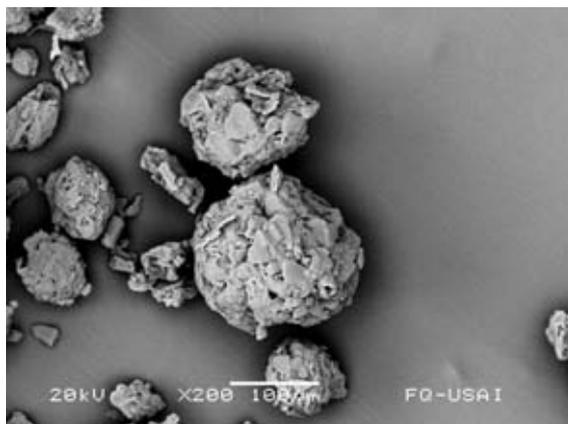


Figura 9. Microscopía electrónica de MicroceLac 80.

3.8.7 StarLac.

Es un coprocesado spray dried compuesto por lactosa cristalina monohidratada (USP/NF, Ph. Eur. y JP) y almidón de maíz (USP/NF y Ph. Eur.) en una proporción de 85:15 respectivamente. Está diseñada para la compresión directa y posee excepcionales propiedades de desintegración con lo cual se evita o reduce el agregado adicional de desintegrantes. Posee buena fluidez y en sus principales aplicaciones se destacan los comprimidos con bajas dosis, formulaciones homeopáticas, elaboración de núcleos para recubrimientos y diluyente en cápsulas.

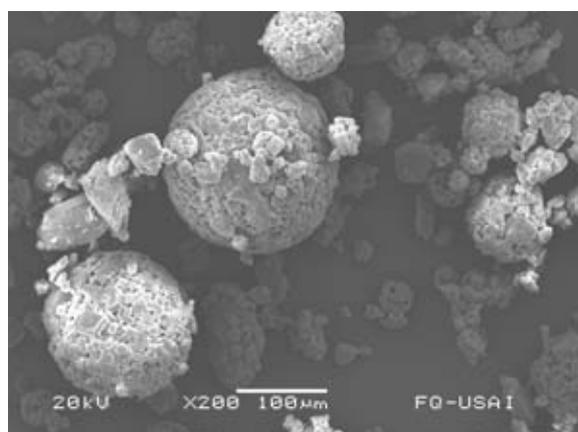


Figura 10. Microscopía electrónica de StarLac.

Capítulo IV

Desarrollo Experimental

4.1 Procedimiento General.

1. Evaluación reológica de los excipientes incluyendo: distribución del tamaño de partícula por el método de mallas, ángulo de reposo, densidad aparente y compactada, velocidad de flujo (intrínseca y dinámica) y cálculo del índice de compresibilidad y densidad verdadera.
2. Establecimiento de las condiciones generales de trabajo, tales como la masa de las tabletas, presiones y tiempo de compresión aplicadas.
3. Fabricación de tabletas por compresión directa a presiones de: 88.3, 132.45, 176.6, 264.9, 353.21, 441.51 y 618.11 MPa.
4. Caracterización física de las tabletas obtenidas: descripción, diámetro (mm), altura (mm), peso (g), dureza (Kp) y tiempo de desintegración.
5. Aplicación de los modelos matemáticos a los datos obtenidos: Heckel, Shapiro, Kawakita y Walker.

4.1.1 Evaluaciones Reológicas.

- **Distribución de tamaño de partícula por el método de mallas.**

Materiales:

- Espátula
- 3 Vasos de precipitados de 150 mL
- Balanza Analítica
- Juego de tamices de acero inoxidable del número 20, 35, 60, 80, 100 y 200
- Rotap
- Cronómetro

Se pesa cada uno de los tamices, incluyendo la base. Se ordena la columna de tamices, iniciando con la base y de forma ascendente se colocan los tamices de malla 200, 100, 80, 60, 35 y 20. Se colocan alrededor de 100 gramos de muestra sobre el tamiz número 20. Se tapa y se sujeta la columna de tamices al Rotap con el dispositivo de seguridad. Posteriormente el Rotap se deja operar por 5 minutos, al finalizar la operación se retira la columna de tamices del Rotap y se pesa nuevamente cada uno

de los tamices, incluyendo la base, con la finalidad de determinar la cantidad retenida en cada tamiz.

$$\% \text{ Retenido} = \frac{P_2 - P_1}{m} \times 100$$

Donde: P_1 , es el peso del tamiz al iniciar la determinación.

P_2 , es el peso del tamiz al finalizar la determinación.

m , es el peso del polvo.

- **Densidad aparente y densidad compactada.**

Materiales:

- 2 Probetas de vidrio de 100 mL
- 1 Espátula
- Balanza analítica
- Determinador de densidad compactada
- Cronómetro

Densidad Aparente.

Se determina el peso de la probeta que se va a utilizar. Posteriormente se coloca el excipiente por evaluar en la probeta de vidrio, a fin de ocupar un volumen entre 90 y 100 ml y se mide el volumen que ocupa el material inicialmente. Se pesa nuevamente la probeta, con la finalidad de determinar la cantidad de material colocado en la probeta. Se calcula la densidad aparente, mediante la siguiente fórmula:

$$\delta_{apa} = \frac{\text{masa}}{\text{volumen}_{inicial}}$$

Densidad compactada.

A la probeta con el material a evaluar utilizada en la determinación anterior, se le coloca con cuidado en el determinador de densidad compactada, en el cual se somete

al material a una vibración por medio de golpeteos. Se opera el equipo por un minuto, repitiendo esta operación hasta que el volumen del material evaluado se mantenga constante. Con los datos del volumen final y la masa del material colocado en la probeta, se calcula la densidad compactada mediante la siguiente fórmula:

$$\delta_{comp} = \frac{masa}{volumen_{cte.}}$$

- **Cálculo de Densidad Verdadera.**

La densidad verdadera ($\bar{\delta}_v$) se calcula a partir de las tabletas fabricadas a presión de 140 Kg/cm², en la cual se asume el desplazamiento total del aire contenido en la tableta y se tiene únicamente el volumen ocupado por el material correspondiente, dicha densidad se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\bar{\delta}_v = \frac{masa}{volumen_{final}}$$

- **Cálculo del Índice de Compresibilidad.**

Con la determinación de densidad aparente y densidad compactada se calcula el índice de compresibilidad, mediante la siguiente fórmula.

$$\% C = \frac{\delta_{comp} - \delta_{apa}}{\delta_{comp}} \times 100$$

- **Velocidad de Flujo.**

Velocidad de flujo intrínseca.

Materiales:

- Flujómetro (Flodex)
- Anillo de acero inoxidable de 12 mm de diámetro

- Balanza Analítica
- 9 Vasos de precipitados de 100 mL
- Cronómetro

Se coloca el anillo de acero inoxidable de 12 mm de diámetro en el flujómetro. Posteriormente se coloca la cantidad suficiente de material a fin de llenar el embudo metálico del flujómetro y se deja fluir el material, midiendo el tiempo en el cual el material sale del embudo. Se pesa la cantidad de material que fluyó a través del anillo, con los datos obtenidos se calcula la velocidad de flujo mediante la siguiente fórmula.

$$Vf = \frac{m}{t}$$

Donde: m, es el peso de la muestra (g).

t, es el tiempo (s).

Velocidad de flujo dinámica.

Materiales:

- Flujómetro
- Balanza analítica
- 9 vasos de precipitados de 100 mL
- Cronómetro

Se coloca la cantidad suficiente de material para llenar la tolva del flujómetro. Se coloca en la salida del embudo del flujómetro un vaso de precipitados previamente pesado. Se acciona el equipo, a fin de que el material fluya por efecto de las vibraciones a las cuales es sometido. Se mide el tiempo en que tarda en fluir el material. Finalmente se pesa el vaso de precipitados con la muestra, a fin de determinar la cantidad de material que fluyó. Con los datos obtenidos se calcula la velocidad de flujo mediante la misma fórmula usada para la determinación de la velocidad de flujo intrínseca.

- **Ángulo de Reposo.**

Materiales:

- Goniómetro
- Cilindro metálico
- Tapón de hule
- 9 vasos de precipitados de 100 ml

Se coloca una cantidad suficiente de material en el cilindro metálico, a fin de ser llenado, se mantiene como base del cilindro el tapón de hule. Posteriormente se retira el cilindro metálico con la finalidad de dejar fluir el material colocado en el interior y se mide el ángulo que forma el polvo con la base, en tres diferentes puntos del montículo formado.

4.1.2 Establecimiento de las condiciones generales de trabajo.

Materiales:

- Espátula
- Prensa hidráulica Perkin Elmer
- Durómetro
- Vernier
- Cellactose® 80
- MicroceLac® 100
- StarLac®
- Estearato de Magnesio
- Talco

Se fabrican tabletas por compresión directa de diferentes masas y empleando diferentes fuerzas de compresión, determinando si el espesor de las tabletas es el adecuado y si presentan una resistencia a la ruptura capaz de ser registrada por el durómetro.

4.1.3 Fabricación de las tabletas.

Materiales:

- Espátula
- Balanza analítica
- Prensa hidráulica Perkin Elmer
- Cellactose® 80
- MicroceLac® 100
- StarLac®
- Estearato de Magnesio
- Talco

Se elabora una mezcla lubricante de estearato de magnesio y talco 1:1, para reducir la acumulación de cargas estáticas en el polvo a comprimir, con la finalidad de facilitar la eyección de la tableta de la matriz.

Para cada una de las presiones evaluadas, se fabrican 20 tabletas mediante el siguiente proceso.

- 1) Se tapa la parte inferior de la matriz con un disco metálico, introduciéndolo por la parte superior.
- 2) Se pesa la cantidad individual requerida de cada excipiente a ser compactado (alrededor de 600 mg).
- 3) Se introduce en la cavidad del cilindro dentro de la matriz.
- 4) Se tapa la matriz con el punzón introduciéndolo en la parte superior.
- 5) Se coloca la matriz en la prensa, entre el pistón inferior y el tornillo superior.
- 6) Se bombea la prensa hasta alcanzar la presión deseada, determinando ésta por medio del manómetro (20, 30, 40, 60, 80, 100 y 140 Kg/cm²).
- 7) Se esperan tres segundos y se abre la llave de purga liberando el aire desplazado.
- 8) Se saca la matriz de la prensa.
- 9) Se eyecta la tableta fabricada.

Se hace una corrección de la presión considerando el área del punzón; es decir, se tiene un área de 1.32 cm² de área del punzón inferior; y un área de 59.45 cm² que corresponde al émbolo inferior. El cociente de dichas áreas da como resultado un factor adimensional por el cual se multiplica cada valor de presión; de esta forma se obtiene el valor corregido de la presión aplicada al momento de fabricar cada tableta.

4.1.4 Análisis físico de los comprimidos.

Materiales:

- Vernier
- Pinzas
- Balanza analítica
- Durómetro

Se determina el diámetro y altura de las tabletas fabricadas mediante el uso de un vernier, reportándolas en milímetros, además se determina su peso con una balanza analítica, reportándolo en gramos y la dureza mediante un durómetro, reportándolo en Kp.

▪ Tiempo de desintegración.

- 1 vaso de precipitados de vidrio de 1 L
- 1 termómetro
- 1 parrilla de calentamiento
- 1 probeta de 100 mL
- 1 agitador de vidrio
- 1 cronómetro
- Desintegrador Equipar

Se colocan 900 ml de agua destilada en un vaso de precipitados de 1 litro, a una temperatura de 37°C ± 0.5°C, posteriormente se colocan seis tabletas en la canastilla, y se someten a la desintegración dentro del vaso previamente preparado. Por último se

determina el tiempo en el cual las seis tabletas se desintegran por completo, con la ayuda de un cronómetro.

4.1.5 Modelos Matemáticos.

Modelo	Ecuaciones	
Heckel	$\ln\left(\frac{1}{1-D_{rel}}\right) = KP + A$	$D_{rel} = \frac{\delta_{apa}}{\delta_v}$
Kawakita	$\frac{P}{C} = \frac{P}{a} + \frac{1}{ab}$	$C = \frac{V_0 - V_n}{V_0}$
Shapiro	$\ln\left(\frac{1}{E}\right) = \ln\left(\frac{1}{E_0}\right) + KP$	$E = \frac{1 - \delta_{apa}}{\delta_v}$
Walker	$v = a_1 - K_1 \ln P_1$	$v = \pi r^2 h$

4.2 Materiales.

Cellactose® 80

Meggle AG, Wasserburg, Germany.
Lote LO329.

Talco USP

Clave 405.
No. de análisis 250294

MicroceLac® 100

Meggle AG, Wasserburg, Germany.
Lote LO308.

Estearato de magnesio

Clave 279
No. de análisis 190697

StarLac®

Meggle AG, Wasserburg, Germany.
Lote 0411 A9165.

4.3 Equipos.

Balanza Mettler Toledo

Serie 1122280616.

Modelo PB 303-5

Inventario 2121740

Desintegrador EQUIPAR

Modelo E.S.M.-S.A.

S/N 178

Inventario 821699

Determinador de densidad compactada

Modelo Erweka.

SUM22

Inventario 1915195

Durómetro Schleuniger

Modelo 6D

S/N 3169

Tablet tester

Inventario 1693087

Flujómetro.

Serie 43657

Modelo 6DT

Marca Erweka

Inventario 580362

Flujómetro (Flodex)

Serie 0897-0989

Modelo 21-100-004

Marca Hanson Research

Inventario 1690233

Goniómetro

Modelo general.

Prensa hidráulica PERKIN ELMER

Inventario 2197028

Vernier

Modelo general

Inventario 2161630

Juego de tamices RO-TAP

Marca Tyler

Inventario 138143

Capítulo V

Resultados y Discusión

5.1 Resultados de las evaluaciones reológicas.

5.1.1 Distribución de tamaño de partícula.

Tabla 1. Distribución del tamaño de partícula para Cellactose, MicroceLac y StarLac.

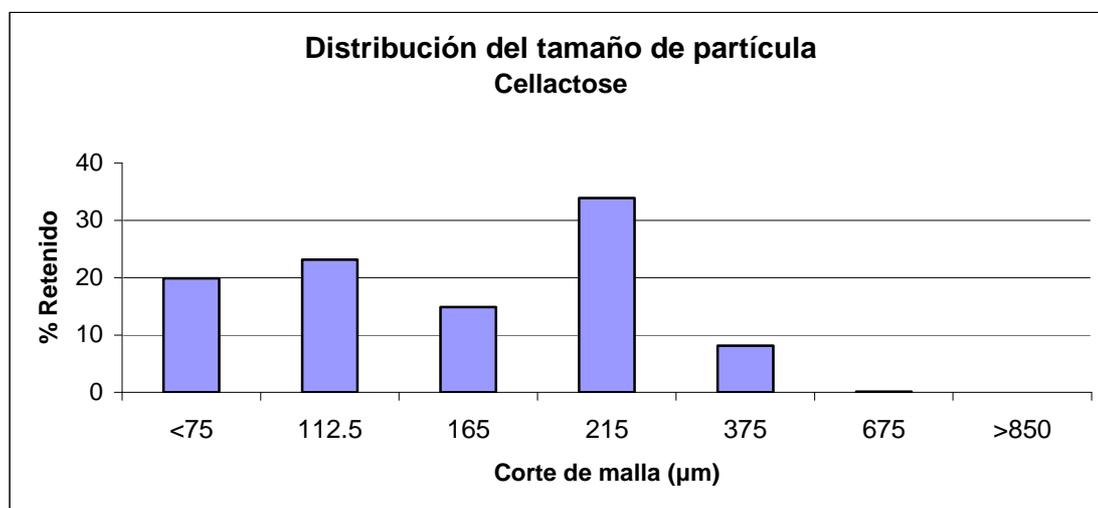
Corte de Malla (μm)	%Retenido		
	Cellactose	MicroceLac	StarLac
<75	19.90	20.72	2.48
112.5	23.14	23.66	4.49
165	14.87	14.53	13.62
215	33.88	35.85	53.15
375	8.11	5.24	17.05
675	0.10	0	5.34
>850	0	0	3.86

De acuerdo con la USP 29 ⁷, un requisito que se debe cumplir para determinar la distribución de tamaño de partícula por el método de mallas es que al menos el 80% del material que se analice debe superar un tamaño de 75 μm , en este caso se cumple con este requisito para el caso de los tres excipientes por lo que es adecuado analizar los datos de acuerdo al método realizado para la determinación del tamaño de partícula.

Tabla 2. Diámetro geométrico promedio de Cellactose, MicroceLac y StarLac determinado por el método gráfico.

Excipiente	Diámetro geométrico (μm)	Desviación
Cellactose	170	± 108
MicroceLac	179	± 129
StarLac	219	± 150 ± 380

El material con partículas de mayor diámetro geométrico fue StarLac, seguido de MicroceLac y Cellactose, lo que influirá en sus características reológicas.

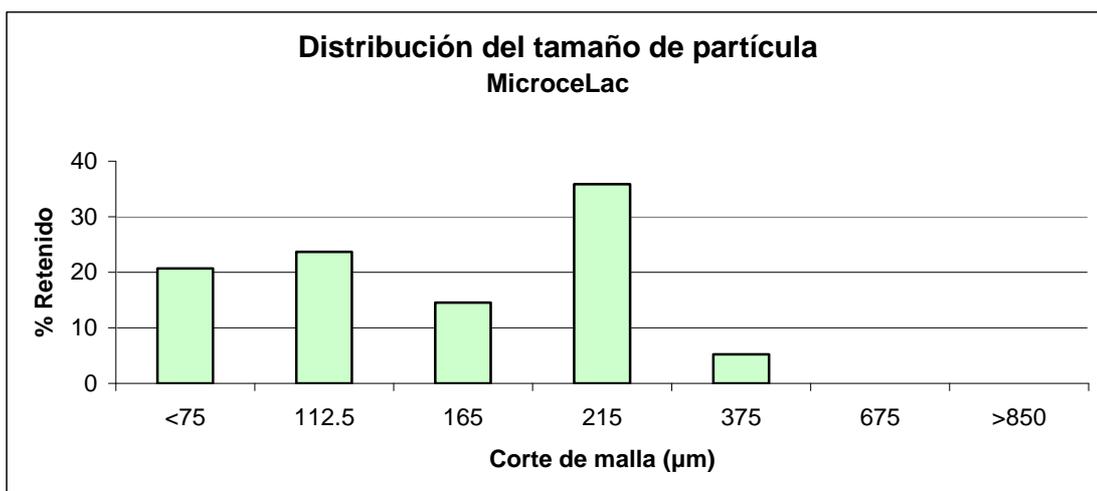


Gráfica 1. Distribución del tamaño de partícula para Cellactose.

El diámetro geométrico promedio de Cellactose fue de 170 µm, el cual fue el menor comparado con los dos excipientes restantes. Al ser un polvo de menor tamaño, se espera que presente un menor flujo que el resto de los materiales. La distribución de las partículas de este excipiente se dio predominantemente a partir de un corte de malla de 215 µm, por lo que el polvo no contiene prácticamente partículas mayores a este tamaño, ya que el 91.79% del polvo quedó retenido a partir del corte de malla mencionado.

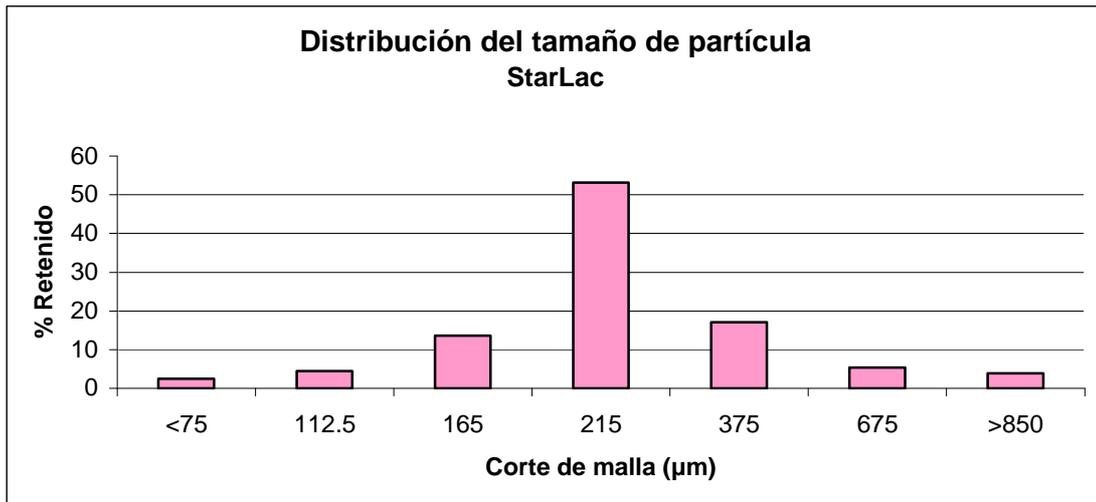
El que éste excipiente se encuentre formado predominantemente de partículas de menor tamaño favorecerá la formación de estructuras compactas, ya que las partículas al tener una mayor área de contacto entre sí, formarán enlaces fácilmente entre ellas, proporcionando la cohesión del polvo.

En la gráfica 1, queda determinado que el 33.88% del polvo es retenido entre el corte de malla de 215 µm, mientras que un 57.91% del polvo es retenido a partir del corte de malla de 165 µm.



Gráfica 2. Distribución del tamaño de partícula para MicroceLac.

En el caso de MicroceLac el diámetro geométrico promedio fue de 179 µm y tiene un comportamiento similar al de Cellactose, esto debido a que la distribución de las partículas de este excipiente se dio, predominantemente a partir de un corte de malla de 215 µm por lo que el excipiente no contiene prácticamente partículas mayores a este tamaño. Como se observa en la tabla 1, el porcentaje de polvo retenido a lo largo de los diferentes cortes de malla es prácticamente igual que en el caso de Cellactose, sin embargo MicroceLac presenta una mayor cantidad de partículas de menor tamaño, ya que el 94.76% del polvo quedó retenido a partir del corte de malla de 215 µm y solo un 5.23% del polvo quedó retenido por arriba de dicho corte de malla. A diferencia de Cellactose, esta situación favorecerá aún más la formación de enlaces entre partículas, permitiendo una mayor cohesión y la formación de comprimidos con mayor dureza y fuerza que el resto de los excipientes.



Gráfica 3. Distribución del tamaño de partícula para StarLac.

El diámetro geométrico promedio de StarLac fue de 219 µm, el cual fue el mayor comparado con los otros dos excipientes. Al ser un polvo de mayor tamaño, se espera que presente mejor flujo que el resto de los materiales.

La distribución del tamaño de partícula es más amplia que en el caso de Cellactose ya que éste consta de partículas que se distribuyen a lo largo de todas las diferentes aberturas de mallas usadas, lo cual indica que hay partículas de diferentes tamaños, esto puede provocar un flujo irregular al momento de ser alimentado en una tolva. Se observa además que el 73.75% del polvo quedó retenido a partir del corte de malla de 215 µm, mientras que solo un 26.26% del polvo quedó retenido en mallas mayores a éste tamaño.

La ventaja que presenta este excipiente al tener una distribución de partículas amplia, es que en el momento de la compresión, se producirá una mayor reestructuración de partículas, ya que las de menor tamaño se acomodaran entre las de mayor tamaño permitiendo que estas cohesionen entre sí, favoreciendo una deformación de tipo plástica.

Se observa que el mayor porcentaje retenido en el caso de los tres excipientes fue en un corte de malla de 215 μm , lo cual indica que predominantemente están constituidos de polvos finos.

De acuerdo a la clasificación de los polvos dada, por la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 29), los tres excipientes evaluados, se consideran como polvos finos o muy finos, ya que el mayor porcentaje de éstos se retuvo en una abertura de malla por debajo de los 250 μm .

5.1.2 Densidad aparente, densidad compactada e índice de compresibilidad.

Tabla 3. Densidad aparente, compactada, verdadera y porcentaje de compresibilidad de Cellactose, MicroceLac y StarLac.

Excipiente	$\bar{\delta}_{\text{apa}}$ (g/cm^3)	$\bar{\delta}_{\text{comp}}$ (g/cm^3)	% C	$\bar{\delta}_v$ (g/cm^3)	Porosidad del polvo (%)
Cellactose	0.412	0.508	18.89	1.450	18.89
MicroceLac	0.517	0.614	15.86	1.477	15.86
StarLac	0.591	0.687	14.02	1.465	14.02

La densidad permite conocer el volumen ocupado por una masa conocida. La densidad aparente determina la densidad de un material incluyendo los espacios interparticulares e intraparticulares, como se observa en la tabla 3, el excipiente con mayor densidad aparente es StarLac, esto se debe a la amplia distribución de tamaño que tienen sus partículas, ya que al presentar mayor cantidad de las mismas con tamaño mayor a 215 μm que el resto de los excipientes, y ocupar un menor volumen se obtiene un polvo con mayor densidad aparente.

La densidad compactada no considera los espacios interparticulares, pero si los intraparticulares, el material que presenta mayor densidad compactada es como se esperaba, StarLac. Lo que indica que tiene cierta cantidad de partículas finas que se

acomodan entre las partículas de mayor tamaño y que se presentan en mayor cantidad a diferencia de Cellactose y MicroceLac, los cuales están compuestos predominantemente por partículas de menor tamaño y no presentan partículas mayores a un corte de malla de 375 μm .

Como se menciono anteriormente StarLac es el excipiente con distribución de tamaño de partícula más amplio, debido a esto se puede presentar un reacomodo de las partículas de menor tamaño entre las de mayor tamaño permitiendo que las más pequeñas ocupen fácilmente espacios interparticulares, formando un empaquetamiento de mayor densidad; además de una mayor disminución en el volumen que ocupa el material, teniendo como consecuencia el aumento en la densidad obtenida (tanto compactada como aparente).

En cuanto a la densidad verdadera (δ_v), ésta representa una característica inherente del material, así como de los cristales por los que está formado el polvo y su disposición en el mismo, debido a esto la densidad verdadera depende directamente de los materiales por los que están formados los coprocesados, por esta razón todos los excipientes presentaron una densidad verdadera similar (Tabla 3), ya que están constituidos en mayor proporción de lactosa cristalina monohidratada, sin embargo están constituidos por otros componentes en menor proporción los cuales aportan una mínima diferencia en el valor de densidad verdadera que presentan.

El porcentaje de compresibilidad indica la facilidad con la que las partículas de un polvo o granulado se reacomodan cuando se les hace fluir, de esta forma, si un material se reacomoda fácilmente, podrá fluir libremente. De acuerdo con el criterio de interpretación del índice de compresibilidad mostrado en la tabla 3 podemos determinar que Cellactose presenta un flujo regular, mientras que StarLac y MicroceLac presentan un flujo bueno, lo que indica que las partículas de Cellactose se reacomodan con menor facilidad que las partículas de StarLac y MicroceLac, esto debido también a la distribución de tamaño de partícula antes mencionada que presentan los excipientes.

Tabla 4. Porosidad Intraparticular, Interparticular y Total de Cellactose, MicroceLac y StarLac.

Excipiente	Porosidad Intraparticular (%)	Porosidad Interparticular (%)	Porosidad Total (%)
Cellactose	64.96	6.62	71.59
MicroceLac	58.43	6.57	64.99
StarLac	53.11	6.55	59.66

La porosidad como tal indica el volumen de aire que es desplazado de los polvos al ser sometidos a una presión. La porosidad es un parámetro estructural de gran importancia, ya que define la proporción de volumen ocupado por espacios vacíos del polvo. De esta forma la porosidad total indica el volumen total (tanto interparticular como intraparticular) que ocupa el aire, y que es desplazado una vez que se lleva a cabo el proceso de compresión, el excipiente con mayor porosidad total es Cellactose, por lo que es el excipiente con mayor número de espacios intraparticulares e interparticulares, ya que constituyen el 71.59% del volumen aparente, seguido de MicroceLac y StarLac.

La porosidad interparticular es un reflejo de la forma en que se acomodan las partículas en los polvos, StarLac, es el excipiente con menor porosidad interparticular, lo que indica que debido a su amplia distribución del tamaño de sus partículas habrá un mayor reacomodo entre partículas, lo que da como resultado un menor espacio entre ellas, a diferencia de Cellactose y MicroceLac el cual es un polvo formado predominantemente de partículas con un tamaño menor a 215 μm y similar por lo que al llevar a cabo la compresión de estos excipientes no habrá una gran reducción de volumen, debido a que las partículas no se podrán reacomodar entre ellas, quedando mayor número de espacios porosos y que no pueden ser desplazados por medio de la presión.

El mayor porcentaje de aire se localiza en el interior de las partículas de los diferentes excipientes, ya que en los tres casos, constituyen más del 50% del aire contenido en éstos, por lo tanto la porosidad intraparticular está directamente relacionada con la

forma y disposición de los cristales por los cuales está formado cada uno de los materiales y en particular de la lactosa cristalina monohidratada que es el excipiente predominante en los coprocesados.

De ésta forma se puede decir que la reducción de volumen de los polvos en la compresión reflejan los valores de densidad aparente, densidad compactada y porosidad.

5.1.3 Índice de Hausner.

El índice de Hausner es un método rápido y sencillo para predecir las características de fluidez de los polvos.⁷

Tabla 5. Índice de Hausner para Cellactose, MicroceLac y StarLac.

Excipiente	Índice de Hausner	Fluidez
Cellactose	1.23	Adecuada
MicroceLac	1.19	Adecuada
StarLac	1.16	Buena

De esta forma tanto Cellactose como MicroceLac presentan una fluidez adecuada, de acuerdo a la tabla del criterio de interpretación del índice de Hausner (Anexo 9.1), mientras que StarLac presenta una fluidez buena debido a que este último está formado por partículas de mayor tamaño comparado con los otros materiales.

5.1.4 Velocidad de flujo.

Velocidad de flujo Intrínseca.

Tabla 6. Velocidad de flujo intrínseca para Cellactose, MicroceLac y StarLac.

Excipiente	Velocidad de flujo intrínseca (g/seg)	Coefficiente de variación
Cellactose	4.95	1.10%
MicroceLac	5.81	0.67%
StarLac	6.85	5.47%

Esta determinación permite conocer la velocidad de flujo que presentan los materiales por efecto de la fuerza de gravedad y la cual se ve influenciada por la fricción entre partículas. StarLac presenta la mayor velocidad de flujo intrínseca la cual es de 6.8497 g/seg, además de presentar la mayor densidad aparente y compactada, así como el mayor diámetro geométrico en las partículas, lo que permite que éstas al ser de mayor tamaño y densidad, fluyan con mayor velocidad y al tener una menor superficie de contacto presenten menor fricción entre las mismas. MicroceLac presentó la velocidad de flujo intrínseca intermedia, seguido de Cellactose, estos excipientes presentan una mayor cantidad de partículas finas a diferencia de StarLac, por lo que al tener mayor superficie de contacto entre ellas, existe una mayor fricción entre partículas y por lo tanto su velocidad de flujo intrínseca disminuye.

Velocidad de flujo dinámica

Tabla 7. Velocidad de flujo dinámica para Cellactose, MicroceLac y StarLac.

Excipiente	Velocidad de flujo dinámica (g/seg)	Coefficiente de variación
Cellactose	4.36	0.48%
MicroceLac	4.52	7.70%
StarLac	9.37	12.22%

Esta determinación permite conocer la capacidad de fluidez de polvos y granulados, la cual se ve influenciada por la fricción entre partículas, y entre las partículas y la tolva de alimentación de la dosificadora de polvos o una tableteadora. En esta determinación se aplican además vibraciones, que simulan la alimentación que se lleva a cabo en una máquina tableteadora.

Se confirma una vez más que el excipiente que presenta mejor flujo y por lo tanto mayor velocidad de flujo es StarLac, seguido de MicroceLac y Cellactose, lo cual confirma el resultado obtenido mediante el criterio de interpretación del porcentaje de compresibilidad para el tipo de flujo que presentan los polvos, donde se estableció que el flujo de StarLac y MicroceLac es bueno, mientras que el de Cellactose es considerado como regular.

StarLac es el excipiente que presenta menor porosidad total, así como mayor porcentaje de partículas de mayor tamaño y densidad en comparación con MicroceLac y Cellactose, lo que ocasiona que dichas partículas fluyan con mayor facilidad y exista una menor fricción entre partículas y entre las partículas y la tolva del flujómetro; Además de presentar el menor porcentaje de compresibilidad lo que indica que el flujo del mismo es bueno.

5.1.5 Ángulo de reposo.

Tabla 8. Ángulo de reposo de Cellactose, MicroceLac y StarLac, determinado por medio de un goniómetro.

Excipiente	Ángulo de reposo	Coefficiente de Variación
Cellactose	49.3	4.42%
MicroceLac	52.9	4.77%
StarLac	49.1	2.38%

La determinación del ángulo de reposo contribuye indirectamente al conocimiento de la forma y tamaño de las partículas, además de la capacidad de flujo del polvo.

Los tres excipientes presentaron un ángulo de reposo similar y mayor a 40°, que de acuerdo al criterio de interpretación del ángulo de reposo con respecto a la fluidez, Cellactose, StarLac y MicroceLac presentan flujo pobre. Esto se debe a que la determinación del ángulo de reposo se llevo a cabo, bajo condiciones estáticas, mediante el uso de un cilindro metálico, formando un montículo en el cual únicamente fluyen las partículas externas del montículo, provocando así que el ángulo de reposo registrado sea mayor y por lo tanto indique que el flujo de los excipientes es deficiente.

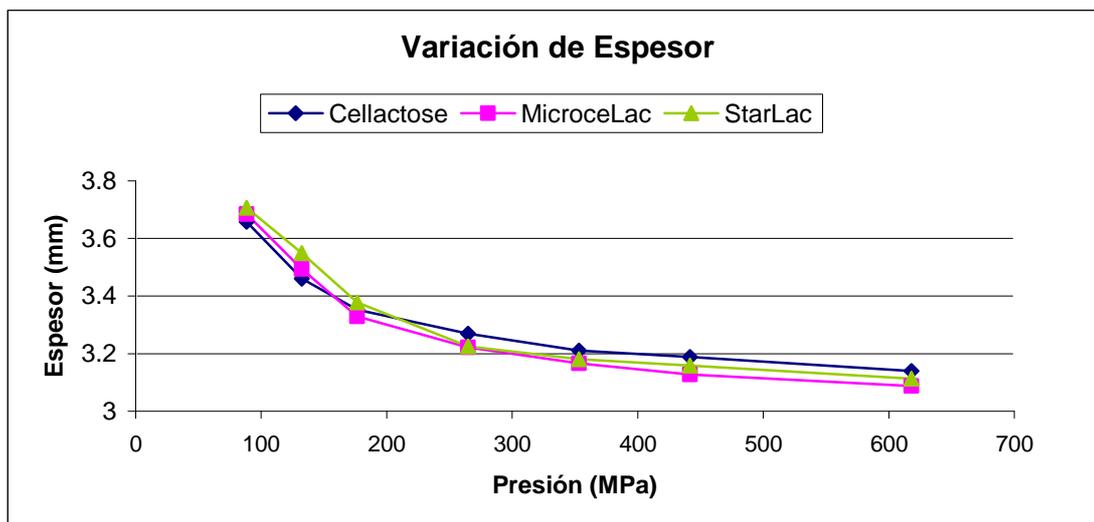
Se confirma además, que StarLac es el excipiente con mejor flujo, ya que es el que presenta un menor ángulo de reposo seguido de Cellactose y MicroceLac, ambos presentan mayor ángulo de reposo, lo que representa una mayor área de contacto que provoca mayor fricción entre partículas, además de indicar que sus partículas son de menor tamaño y menos esféricas e incluso de una textura más rugosa que en el caso de StarLac, lo cual se observa en las fotografías de microscopía electrónica de los tres excipientes (Capítulo 3.8.5 a 3.8.7).

5.2 Resultados de las tabletas obtenidas en el proceso de compresión.

Tabla 9. Perfil de espesor y resistencia a la ruptura de las tabletas fabricadas con Cellactose, MicroceLac y StarLac

Presión MPa	Espesor (mm)					
	Cellactose	CV (%)	MicroceLac	CV (%)	StarLac	CV (%)
88.3	3.66	1.03	3.68	0.99	3.71	1.01
132.45	3.46	1.11	3.49	1.21	3.55	1.06
176.6	3.35	0.70	3.33	0.66	3.38	0.96
264.9	3.27	1.30	3.22	1.27	3.22	0.83
353.21	3.21	0.71	3.17	0.87	3.18	1.19
441.51	3.19	1.07	3.13	0.56	3.16	0.86
618.11	3.14	0.51	3.09	0.90	3.11	1.41

Presión MPa	Resistencia a la ruptura (Kp)					
	Cellactose	CV (%)	MicroceLac	CV (%)	StarLac	CV (%)
88.3	15.59	5.40	18.15	4.20	7.17	5.00
132.45	19.16	2.60	26.31	3.57	10.44	5.01
176.6	28.71	4.51	34.06	4.06	16.79	4.66
264.9	33.29	3.60	43.95	4.77	23.19	7.38
353.21	43.72	3.80	>46	---	27.92	7.88
441.51	45.65	2.00	>46	---	28.63	7.96
618.11	>46	---	>46	---	34.66	8.46



Gráfica 4. Espesor de las tabletas fabricadas con Cellactose, MicroceLac y StarLac en función de la presión.

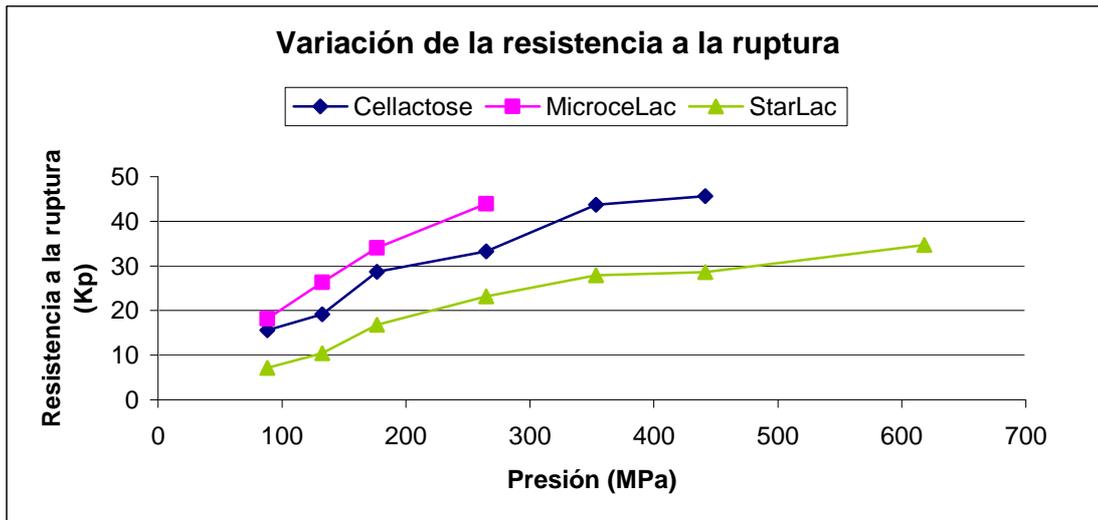
En la gráfica 4, se observa que a mayores presiones aplicadas en el proceso de compresión, existe menor espesor y volumen de los comprimidos, debido al desplazamiento del aire interparticular e intraparticular. Sin embargo a presiones mayores a 264.9 MPa, la tendencia de reducción cambia, observándose en la gráfica un cambio de pendiente en la variación del espesor para los tres excipientes, el cual se explica de la siguiente forma, al llevarse a cabo el desplazamiento del aire contenido

entre los comprimidos las partículas van logrando un reacomodo, hasta llegar a un punto en que todo el aire ha sido desplazado y las partículas ya se han reacomodado por completo, por lo que ya no puede existir una mayor reducción de volumen y por lo tanto del espesor de los comprimidos, por lo que éste se mantiene constante aunque se apliquen mayores fuerzas de compresión. Para el caso de los tres excipientes el desplazamiento total del aire se comienza a dar a presiones de 353.21 MPa.

Es posible observar que MicroceLac es el excipiente que presenta una mayor reducción de volumen, seguido de StarLac y Cellactose a partir de 353.21 MPa y hasta 618.11 MPa, que es la mayor presión, lo que indica que después de que se lleva a cabo el proceso de compresión, y ya sea mediante una deformación plástica o por fractura, probablemente exista mayor área de contacto entre las partículas, además de un mayor número de interacciones, lo que permite mayor reducción del volumen.

MicroceLac es el material que presenta mayor número de interacciones debido a que es un coprocesado compuesto por lactosa cristalina monohidratada y celulosa microcristalina, la cual actúa como material plástico y permite la formación de puentes de hidrógeno entre las partículas, proveyendo al polvo de características adecuadas para su uso en compresión directa.

Al tener un material con mayor número de interacciones se espera que el mismo, presente además mayor resistencia a la ruptura, lo cual se confirma con la siguiente gráfica, donde se observa que las tabletas fabricadas con MicroceLac son las que presentan dicha característica.



Gráfica 5. Resistencia a la ruptura de las tabletas fabricadas con Cellactose, MicroceLac y StarLac en función de la presión.

La medición de la resistencia a la ruptura indica la estabilidad mecánica de las tabletas, ya que da a conocer la resistencia que oponen a una fuerza de presión que actúa diametralmente y que es capaz de romper las tabletas. El excipiente que presentó mayor resistencia a la ruptura a menor presión, fue MicroceLac, seguido de Cellactose y StarLac, ya que éste último, al estar constituido por partículas de mayor tamaño, presenta menor número de interacciones entre ellas, ocasionando que al aplicar una fuerza sobre los comprimidos formados con dicho material, tiendan a fracturarse con mayor facilidad que en el caso de Cellactose que presenta en su mayoría partículas de tamaño menor a 375 μm .

MicroceLac en cambio presenta la mayor resistencia a la ruptura como se esperaba debido a la cantidad de interacciones que presentan sus partículas, ya que fue el material que presentó mayor reducción en su volumen, además se puede observar que a presiones de compactación mayores a 264.9 MPa, ya no fue posible registrar la resistencia a la ruptura de las tabletas fabricadas con este material, debido a que el durómetro usado para esta determinación solo registra valores hasta 46 Kp y por encima de esta fuerza, los comprimidos no son capaces de fracturarse, sin embargo se logra conocer que a presiones mayores de 264.9 MPa, las tabletas son aún más resistentes que con los otros dos materiales. En el caso de Cellactose sucede lo mismo

ya que a presiones mayores de 441.51 MPa, no es posible fracturar las tabletas por lo que la resistencia a la ruptura de los comprimidos formados a presión de 618.11 MPa presentan una resistencia a la ruptura mayor a 46 Kp. Como se menciono anteriormente estos materiales llevan a cabo una deformación plástica y una fragmentación la cual incrementa el área superficial de las partículas durante el proceso de compresión, por lo que la capacidad de formar enlaces y la resistencia del comprimido dependen también del grado de deformación y fragmentación de las partículas.

5.3 Compactabilidad.

La compactabilidad de un polvo se refiere a su propensión a formar un comprimido coherente y, en consecuencia, representa una propiedad crítica del polvo para el éxito de las operaciones de tableteo.

Tabla 10. Compactabilidad para Cellactose, MicroceLac y StarLac.

Excipiente	Ecuación	Compactabilidad (Kp/MPa)	R ²
Cellactose	$y = 0.0886x + 9.5021$	0.089	0.951
MicroceLac	$y = 0.1447x + 6.6571$	0.145	0.982
StarLac	$y = 0.0513x + 6.0544$	0.051	0.908

Como se puede observar el excipiente que presenta una mayor compactabilidad es MicroceLac, seguido de Cellactose y StarLac, debido al tamaño de partículas que exhiben y su distribución, así como la forma y textura de las mismas, y a las interacciones que se presentan durante el proceso de compresión, que como ya se mencionó, estas son mayores entre las partículas de MicroceLac debido, en parte, a la celulosa microcristalina que contiene, mientras que en el caso de StarLac son menores. Por lo tanto el material más útil para formar comprimidos con menor espesor, con resistencia a la fractura elevada y que no tiendan a decaparse o laminarse es MicroceLac, debido a las características y propiedades de sus partículas.

5.4 Tiempo de desintegración.

Tabla 11. Tiempo de desintegración de las tabletas fabricadas con Cellactose, MicroceLac y StarLac.

Presión MPa	Tiempo de desintegración		
	Cellactose	MicroceLac	StarLac
88.3	40''	1'3''	49''1'''
132.45	5'37''	10'10''1'''	1'4''
176.6	13'34''6'''	18'13''8'''	1'5''3'''
264.9	20'59''8'''	>30 min	1'37''6'''
353.21	29'55''9'''	>30 min	1'38''9'''
441.51	>30 min	>30 min	2'16''
618.11	>30 min	>30 min	2'27''2'''

Como se observa en la tabla 11, a mayores presiones aplicadas en el proceso de compresión, los comprimidos tardan mayor tiempo en desintegrarse, esto se debe a que al reducir los espacios interparticulares mediante el desplazamiento de aire que se da en el proceso de compresión, se reduce la cantidad de espacios por los cuales puede penetrar el agua por capilaridad y así permitir la desintegración del comprimido en partículas de polvo de tal forma, que a un mayor desplazamiento del aire entre partículas, mayor es el tiempo que tarda el comprimido en desintegrarse.

El material que presento mayor reducción de volumen y mayor compactabilidad fue MicroceLac por lo que se espera que dicho material presente un mayor tiempo de desintegración que el resto de los materiales, lo cual se confirma determinando que a presiones mayores de 176.6 MPa, los comprimidos formados con este material se desintegran en un tiempo superior a 30 minutos. A diferencia de Cellactose, en donde los comprimidos formados con este material se desintegran en un tiempo mayor de 30 minutos a presiones más elevadas de 353.21 MPa.

En el caso de StarLac sucede lo contrario, ya que los comprimidos formados con este material se desintegraron en un tiempo inferior a 3 minutos, en el caso de todas las presiones evaluadas, sin embargo se esperaría que los tiempos de desintegración fuesen similares al del resto de los materiales, esto no ocurre debido a que StarLac es un coprocesado formado por lactosa cristalina monohidratada y almidón de maíz en una proporción de 85:15 respectivamente, lo que le provee de excepcionales propiedades de desintegración, ya que el almidón de maíz es un agente desintegrante, que facilita la disgregación o desintegración de los comprimidos en agua, al ser un excipiente higroscópico. Además de que los comprimidos formados con dicho material, presentaron la menor resistencia a la ruptura. Y aunado a que el material presenta una mayor variación en el tamaño de partícula, lo que permite que haya mayor cantidad de espacios entre partículas permitiendo el paso del agua por capilaridad y produciendo un hinchamiento del comprimido, para lograr la desintegración del comprimido en menor tiempo.

5.5 Aplicación de modelos matemáticos.

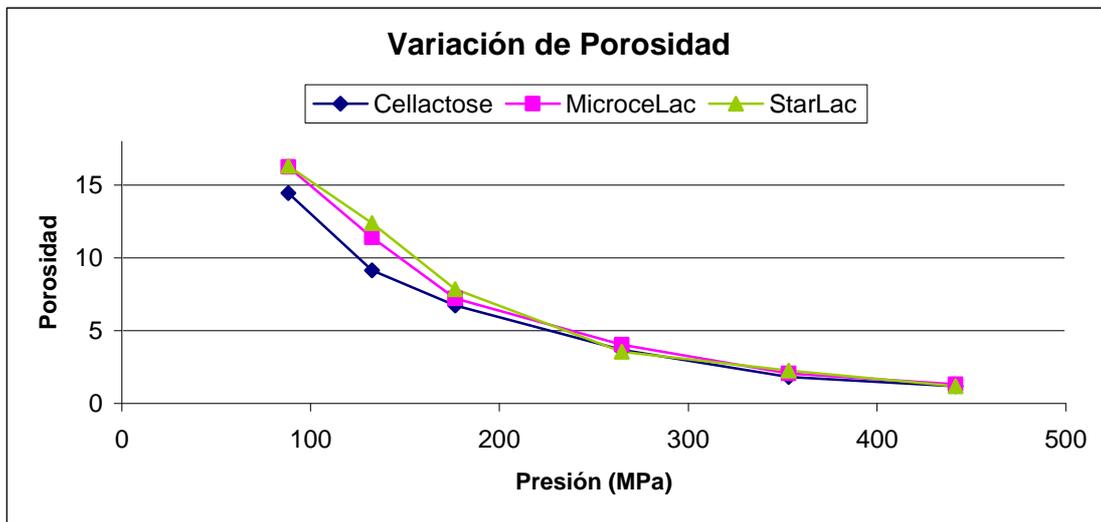
Los perfiles de compresión, registrados gráficamente, ayudan a evaluar la eficacia de los excipientes analizados, en el proceso de compresión, ya que se utilizan para linearizar los gráficos, lo que permite la comparación de los datos obtenidos en cada modelo y entre cada uno de los excipientes evaluados.

5.5.1 Porosidad de las tabletas.

Durante la compresión, el volumen del material es reducido, mientras se produce un desplazamiento del aire interparticular e intraparticular, debido a la presión aplicada sobre el comprimido, lo que en consecuencia produce una disminución en la porosidad del material, debido al reacomodo, deformación y fragmentación de las partículas del material.

Tabla 12. Porosidad de las tabletas fabricadas con Cellactose, MicroceLac y StarLac.

Presión (MPa)	Porosidad de tabletas (E)		
	Cellactose	MicroceLac	StarLac
88.3	14.44	16.26	16.31
132.45	9.14	11.40	12.38
176.6	6.72	7.21	7.85
264.9	3.67	4.03	3.55
353.21	1.83	2.06	2.26
441.51	1.19	1.31	1.18



Gráfica 6. Porosidad de las tabletas fabricadas con Cellactose, MicroceLac y StarLac en función de la presión.

Esta disminución de porosidad se observa en la gráfica 6 y la cual guarda una relación inversamente proporcional a la fuerza de compresión aplicada. Se puede observar además que a presiones mayores de 176.6 MPa las porosidades de los tres materiales son muy similares, y tienden a aproximarse a cero, debido al total desplazamiento de la fase gaseosa (aire) de los comprimidos.

5.5.2 Modelo Empírico.

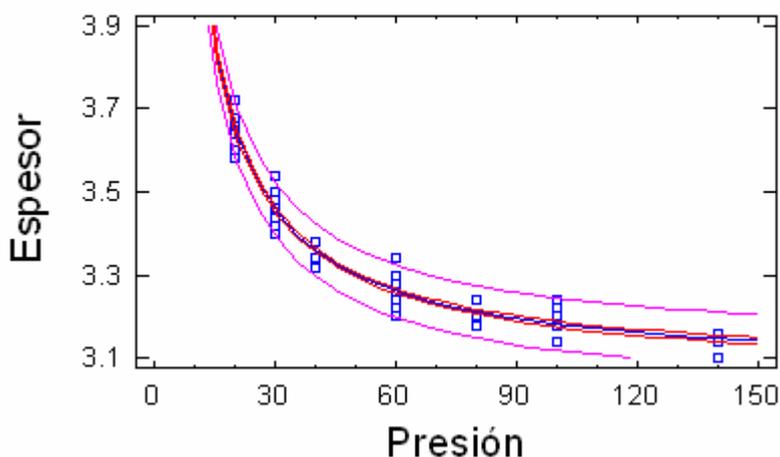
Los datos de variación de presión y espesor obtenidos en el proceso de compresión fueron analizados estadísticamente, con la finalidad de obtener un modelo matemático que explicara y representara el comportamiento de los materiales evaluados durante el proceso de compresión. De esta forma se eligió el modelo que correlaciono mejor para los datos obtenidos. La ecuación que describe el comportamiento de Cellactose, MicroceLac y StarLac es

$$\text{Espesor} = a + \frac{b}{P}$$

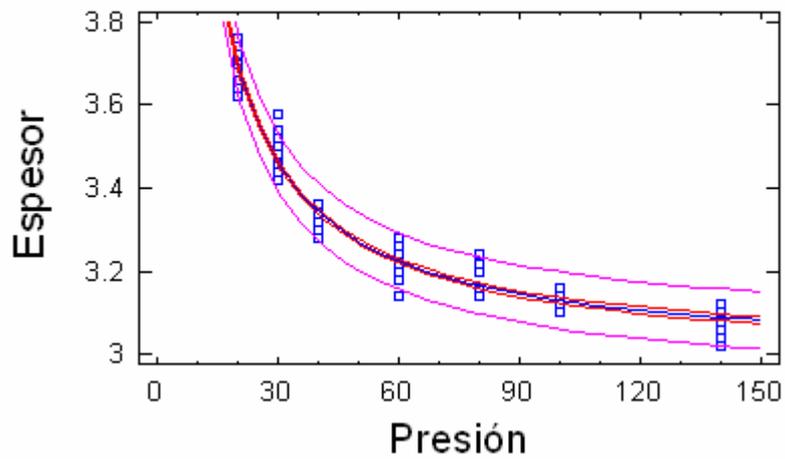
Donde a es constante y es característica de cada uno de los excipientes; y P es la presión aplicada en Kg/cm².

Como se observa el espesor de los comprimidos es inversamente proporcional a la presión aplicada, de tal forma que al aumentar esta última b se volverá tan pequeño hasta llegar a ser constante, provocando que el espesor se mantenga constante a una presión máxima aplicada.

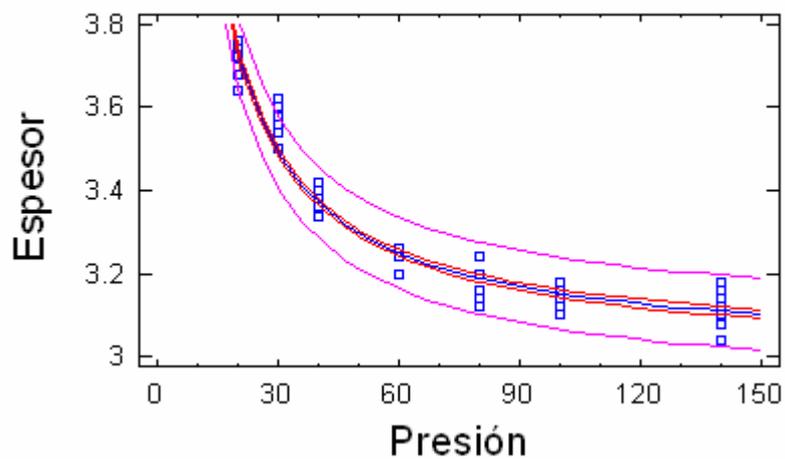
Cabe mencionar que este modelo explica el comportamiento de los materiales en un intervalo de presiones de 20 a 140 Kg/cm², por lo que es posible determinar el espesor que presentaran las tabletas dentro de este intervalo.



Gráfica 7. Modelo Empírico para Cellactose.



Gráfica 8. Modelo Empírico para MicroceLac.



Gráfica 9. Modelo Empírico para StarLac.

Tabla 13. Ecuación de línea recta para el modelo de Empírico.

$Espesor = a + \frac{b}{P}$			
Excipiente	Cellactose	MicroceLac	StarLac
Ecuación	Espesor = 3.0633 + 11.8837/P	Espesor = 2.9878 + 14.2155/P	Espesor = 3.0060 + 14.6227/P
Pendiente (b)	11.8837	14.2155	14.6227
Ordenada (a)	3.0633	2.9878	3.0060
R ²	0.9826	0.9858	0.9791

El modelo explica para el caso de Cellactose el 96.56% de los datos, para MicroceLac el 97.18% y para StarLac explica el 95.87%. Por lo que el material que correlaciona mejor con esta ecuación es MicroceLac.

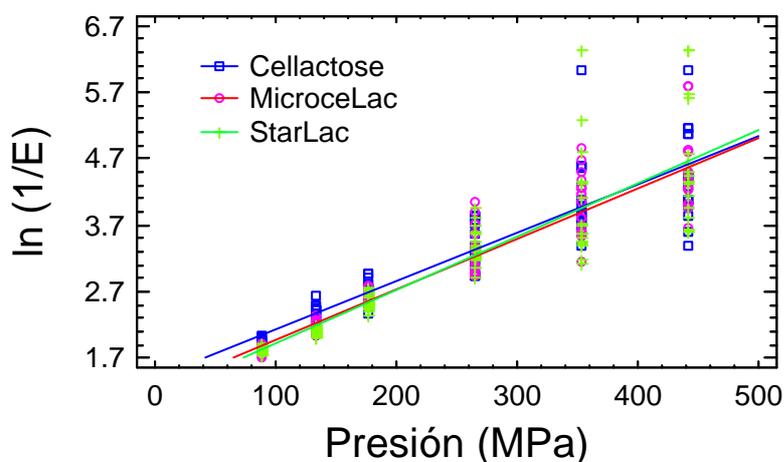
Este modelo permite conocer que a las presiones aplicadas en el estudio de compresión, si existe una diferencia significativa entre los espesores obtenidos, con un nivel de confianza del 95.0%.

5.5.3 Modelo de Shapiro.

Tabla 14. Resultados obtenidos con la aplicación del modelo de Shapiro.

Presión (MPa)	Shapiro $\ln(1/E)$		
	Cellactose	MicroceLac	StarLac
88.30	1.93	1.82	1.81
132.45	2.39	2.17	2.09
176.60	2.70	2.63	2.54
264.90	3.30	3.21	3.34
353.21	4.00	3.88	3.79
441.51	4.43	4.33	4.43

Modelo de Shapiro



Gráfica 10. Modelo de Shapiro para Cellactose, MicroceLac y StarLac.

Tabla 15. Ecuación de línea recta para el modelo de Shapiro.

$\ln\left(\frac{1}{E}\right) = \ln\frac{1}{E_0} + KP$			
Excipiente	Cellactose	MicroceLac	StarLac
Ecuación	$y = 0.0070P + 1.4157$	$y = 0.0072P + 1.2611$	$y = 0.0075P + 1.1821$
Pendiente (K)	0.0070	0.0072	0.0075
Ordenada (Ln 1/E ₀)	1.4157	1.2611	1.1821
R ²	0.9928	0.9924	0.9916

La ecuación de Shapiro fue propuesta en 1944 ⁶, este modelo permite describir la variación en la porosidad de un material después de que éste ha sido compactado a diferentes fuerzas de compresión, al graficar el logaritmo natural del inverso de la porosidad de los comprimidos contra las diferentes presiones aplicadas, ambos valores graficados son directamente proporcionales. De acuerdo a la tabla 15 podemos decir que el excipiente con mayor desplazamiento del aire interparticular e intraparticular es StarLac, seguido de MicroceLac y Cellactose, ya que el primero presenta la pendiente de mayor tamaño, lo que indica que existe mayor reducción en la porosidad a lo largo del análisis, además de una mayor deformación de las partículas que constituyen el comprimido, la diferencia de esta reducción y deformación entre los tres excipientes, es significativa ya que la desviación entre estos datos es de 2.52×10^{-4} y el coeficiente de variación es de 3.48%.

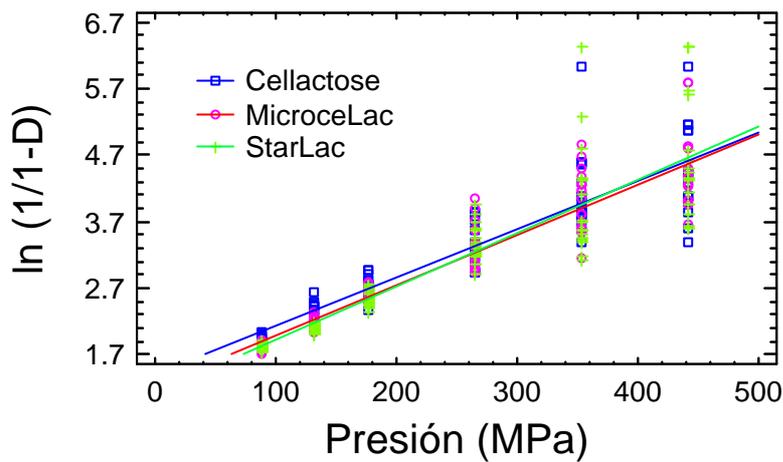
Este modelo matemático permite además determinar la porosidad inicial del polvo pero como parte de los comprimidos a partir de la ordenada en la ecuación de línea recta obtenida, de esta forma el excipiente que presenta menor porosidad inicial es Cellactose, seguido en orden creciente de MicroceLac y StarLac.

5.5.4 Modelo de Heckel.

Tabla 16. Resultados obtenidos con la aplicación del modelo de Heckel.

Presión (MPa)	Heckel $\ln(1/1-D_{rel})$		
	Cellactose	MicroceLac	StarLac
88.30	1.93	1.82	1.81
132.45	2.39	2.17	2.09
176.60	2.70	2.63	2.54
264.90	3.30	3.21	3.34
353.21	4.00	3.88	3.79
441.51	4.43	4.33	4.43

Modelo de Heckel



Gráfica 11. Modelo de Heckel para Cellactose, MicroceLac y StarLac.

Tabla 17. Ecuación de línea recta para el modelo de Heckel.

	$\ln\left(\frac{1}{1-D_{rel}}\right) = KP + A$		
Excipiente	Cellactose	MicroceLac	StarLac
Ecuación	$y = 0.0070 P + 1.4157$	$y = 0.0072 P + 1.2611$	$y = 0.0075 P + 1.1821$

Pendiente (K)	0.0070	0.0072	0.0075
(1/K)	142.857	138.889	133.333
Ordenada (A)	1.4157	1.2611	1.1821
R ²	0.9928	0.9924	0.9916

Este modelo describe la variación en la densidad relativa de un material conforme varía la presión aplicada en el proceso de compresión, donde la ordenada al origen denominada con la letra A, es una constante que refleja la redistribución y fragmentación de las partículas. Además de permitir determinar la pendiente denominada con la letra K, la cual es una constante que refleja la deformación de las partículas durante la compresión.

Se observa que los tres materiales tienen una redistribución y deformación de las partículas, muy similar, ya que los tres presentan una deformación plástica dentro del intervalo de presiones de 88.30 MPa a 441.51 MPa, debido a que con la aplicación de este modelo, se obtuvieron gráficamente líneas rectas con pendientes positivas y muy similares y este tipo de deformación se observa a partir de la porción lineal en los gráficos. Aunado a que presentan una disminución de densidad relativa y porosidad muy similar.

En base al valor de la constante K se puede decir que StarLac es el material que exhibe un mayor comportamiento plástico, seguido de MicroceLac y Cellactose, la desviación que tienen estos datos entre ellos es de 2.52×10^{-4} (CV= 3.48%), además de presentar diferencia significativa entre los mismos. Por lo tanto los tres materiales presentan un comportamiento plástico similar en el proceso de compresión, pero no igual.

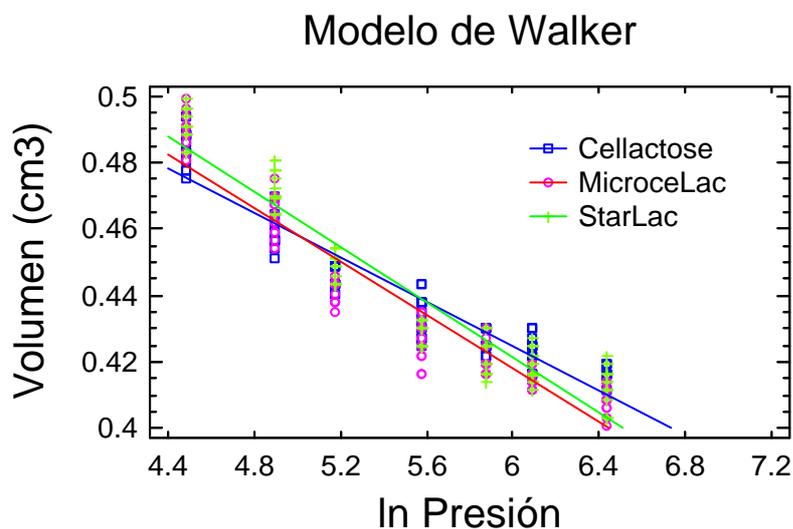
Se considera que el valor inverso de la pendiente K representa la tensión de rendimiento o presión de rendimiento para las partículas. Es decir el valor de tensión o presión a la cual se inicia la deformación plástica de las partículas. De acuerdo a la tabla 17, StarLac es el material que presenta deformación plástica a menor presión (133.33 MPa), seguido de MicroceLac (138.89 MPa) y Cellactose (142.86 MPa), lo que

indica que este último material, requiere de la aplicación de mayor fuerza para obtener un comprimido cuyas partículas conserven la nueva forma adquirida en la compresión, aunado a que presenta la menor reducción de volumen bajo las presiones aplicadas y por lo tanto es menos compresible.

5.5.5 Modelo Walker.

Tabla 18. Resultados obtenidos con la aplicación del modelo de Walker.

Presión (MPa)	In Presión	Volumen (cm ³)		
		Cellactose	MicroceLac	StarLac
88.30	4.48	0.485	0.489	0.492
132.45	4.89	0.459	0.464	0.471
176.60	5.17	0.445	0.442	0.448
264.90	5.58	0.434	0.428	0.428
353.21	5.87	0.426	0.420	0.422
441.51	6.09	0.423	0.415	0.419
618.11	6.43	0.417	0.410	0.413



Gráfica 12. Modelo de Walker para Cellactose, MicroceLac y StarLac.

Tabla 19. Ecuación de línea recta para el modelo de Walker.

$v = a_1 - K_1 \ln P_1$ $v = \pi r^2 h$			
Excipiente	Cellactose	MicroceLac	StarLac
Ecuación	$y = 0.6253 + 0.0334 \ln P$	$y = 0.6606 + 0.0404 \ln P$	$y = 0.6707 + 0.0416 \ln P$
Pendiente (K_1)	-0.0334	-0.0404	-0.0416
Ordenada (a_1)	0.6253	0.6606	0.6707
R^2	0.9329	0.9341	0.9323

Dentro de los primeros estudios de compactación realizados, destaca el modelo propuesto por Walker en 1923.⁶ Este modelo permite determinar el grado de consolidación de un polvo mediante el registro del cambio en el volumen relativo de la tableta. La disminución en el volumen es proporcional a la presión aplicada sobre las partículas del polvo. El cambio en el volumen conforme se varía la presión, se ve reflejado en la pendiente obtenida a partir de la ecuación de línea recta. K es considerada como un coeficiente de compresibilidad.¹⁵

De acuerdo a los resultados obtenidos con la aplicación de este modelo y representados en la tabla 19. Cellactose es el material que presenta menor cambio de volumen con respecto a la fuerza de compactación aplicada, además de ser el material menos compresible, seguido de MicroceLac y StarLac, esto en un intervalo de presiones de 88.30 a 618.11 MPa.

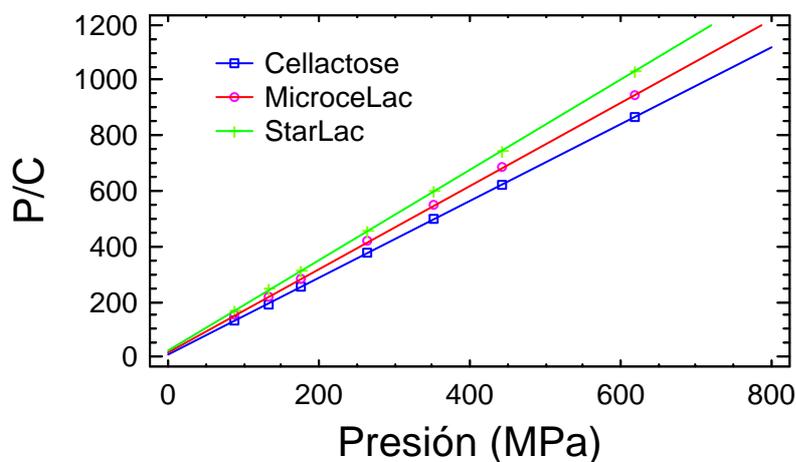
En la gráfica 12 se observa que el mayor cambio de volumen para los tres materiales, se da en el intervalo de presiones de 88.3 a 176.60 MPa, después de esta presión la variación en el volumen es menor, debido a que el aire intraparticular e interparticular que puede ser desplazado va disminuyendo conforme se aplican presiones mayores.

5.5.6 Modelo de Kawakita.

Tabla 20. Resultados obtenidos con la aplicación del modelo de Kawakita.

Presión (MPa)	Kawakita P/C		
	Cellactose	MicroceLac	StarLac
88.3	132.00	151.72	169.81
132.45	192.79	219.29	245.29
176.6	253.37	283.47	314.23
264.9	376.28	417.16	455.15
353.21	498.18	551.03	599.68
441.51	620.97	683.45	747.06
618.11	863.28	948.02	1035.36

Modelo de Kawakita



Gráfica 13. Modelo de Kawakita para Cellactose, MicroceLac y StarLac.

Tabla 21. Ecuación de línea recta para el modelo de Kawakita.

	$\frac{P}{C} = \frac{P}{a} + \frac{1}{ab}$		
Excipiente	Cellactose	MicroceLac	StarLac
Ecuación	$y = 1.3817 P + 9.9578$	$y = 1.5035 P + 19.1810$	$y = 1.6309 P + 26.0550$

Pendiente (1/a)	1.3817	1.5035	1.6309
Ordenada (1/ab)	9.9578	19.1810	26.0550
R ²	0.9999	0.9999	0.9999

La ecuación de Kawakita ha sido ampliamente usada desde 1960.⁶ El modelo de Kawakita permite evaluar la mecánica de compresión de un polvo, relacionando el grado de reducción de volumen de una columna del mismo y la presión aplicada. La constante a en esta ecuación, indica la máxima reducción de volumen que es posible tener en el material que se evalúa y por lo tanto es una constante característica de la compresión del polvo.¹⁶

De acuerdo a este modelo y a la tabla 21, StarLac es el excipiente que presenta menor reducción de volumen, además de tener la menor porosidad inicial seguido de MicroceLac y Cellactose. Lo que concuerda con los valores de porosidad total calculado para cada uno de los excipientes.

Hasta ahora no se ha establecido si la constante b correlacione para alguna propiedad física del polvo.⁶

Haciendo una comparación con el resto de los modelos matemáticos aplicados, el modelo de Kawakita presenta mayor correlación lineal entre porosidad y presión aplicada en la compresión.

Capítulo VI

Conclusiones

CONCLUSIONES

Se determinó que Cellactose, MicroceLac y StarLac, presentan propiedades reológicas, compresibilidad y compactabilidad adecuadas, para ser usados como agentes de compresión directa.

Se evaluaron las características determinantes en la elección de cada uno de los materiales. StarLac es el excipiente que presenta una mayor reducción de volumen en el intervalo de presiones aplicadas en la compresión, debido a su amplia distribución de tamaño de partículas, además de ser el excipiente con propiedades más adecuadas para una rápida desintegración, en comparación con el resto de los materiales.

MicroceLac es el excipiente con mayor compactabilidad y presenta la ventaja de formar más fácilmente comprimidos coherentes con cierta dureza, al aplicar presiones menores durante la compresión.

Tanto StarLac como MicroceLac, presentaron adecuada fluidez, lo cual beneficiara la uniformidad del excipiente en el momento de la dosificación.

Cellactose a pesar de ser el material más poroso, no presenta gran reducción de volumen durante la compresión, por lo que el tamaño de partículas y su distribución, así como los enlaces formados entre partículas influye en las características finales de compactación.

De tal forma que la elección entre un excipiente y otro dependerá de las características finales que se deseen en la formulación y de los principios activos con los cuales se quieran combinar considerando sus posibles interacciones.

Por medio de los modelos matemáticos, se determinó que los tres materiales evaluados presentan una deformación de tipo plástica, muy similar, al aplicar presiones de compresión en un intervalo de 88.30 a 618.11 MPa, estos modelos permiten también analizar el cambio de porosidad, espesor y volumen a diferentes presiones.

Los materiales presentaron una disminución similar en la porosidad debido al total desplazamiento de aire de los comprimidos y la cual guarda una relación inversa a la fuerza de compresión aplicada.

Mediante el análisis estadístico de los modelos de compresión se logró determinar un modelo empírico que describe el comportamiento de compactación de estos materiales con respecto a la presión, además de ajustarse a los datos obtenidos durante el estudio. Dicho modelo es característico de cada material en estudio.

Capítulo VII

Bibliografía

BIBLIOGRAFÍA

1. Alderborn Göran, Pharmaceutical Powder Compaction Technology, Marcel Dekker, Inc. USA. 1996. Págs. 8,9, 55-73. 18,48,55.
2. Alpízar Ramos, Ma. del Socorro, Manual de Prácticas de Laboratorio de Tecnología Farmacéutica II. Facultad de Química, UNAM. México. 2006. Págs.17-21.
3. Alpízar Ramos Ma. del Socorro, Hernández Baltazar Efrén, Formas Farmacéuticas Sólidas. Facultad de Química, UNAM y Facultad de Farmacia, UAEM, México. 2004; Págs. 25, 28, 29, 41-62.
4. Aulton Michael E., Farmacia. La Ciencia del Diseño de las Formas Farmacéuticas, Segunda Edición, Editorial Elsevier, España. 2004. Págs. 249, 251, 398-406, 428-431.
5. Därr Alfred, Tecnología Farmacéutica, Editorial Acribia, España.1981. Págs. 79, 80.
6. Denny, P. J., Compaction equations: a comparison of the Heckel and Kawakita equations, Powder Technology, Volumen 127. 2002. Págs. 162-172.
7. Farmacopea de los Estados Unidos de América. Formulario Nacional. USP 29. NF 24. Edición anual en español, The United States Pharmacopeial Convention, USA. 2006. Págs. 2905, 2962-2964, 3292, 3293.
8. Goodman and Gilman, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Novena Edición, Mc Graw-Hill Interamericana, Volumen I, México. 1996. Págs. 5-7.
9. Helman José, Farmacotecnia teórica y práctica, Primera Edición, Compañía Editorial Continental, Tomo IV y VIII, México. 1981. Págs.1183, 2527.

10. Lachman Lean, Lieberman H. A., The theory and practice of industrial pharmacy, Tercera Edición. Editorial Lea & Febiger, USA. 1986. Págs. 66-75.
11. Meggle, Excipients & Technology, Competence in pharmaceutical excipients. Disponible en: <http://www.meggle-pharma.de/es/>. Consultada en Agosto de 2007.
12. Remington, Gennaro A. Farmacología. 20ª Edición, Editorial Médica Panamericana. Tomo 1, Capítulo 45. Argentina, 2003. Págs. 996-1005, 1008-1011, 1013, 2234.
13. Rowe Raymond, Sheskey P., Weller P., Handbook of Pharmaceutical Excipients. Cuarta Edición. Editorial Pharmaceutical Press. American Pharmaceutical Association, Londres. 2003. Págs. 108-114, 323-331, 603-607.
14. Secretaría de Salud, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Octava Edición, Volumen I y II, México. 2004. Págs. 384, 542, 543, 1357-1359.
15. Sonnergaard, J. M., Impact of particle density and initial volume on mathematical compression models, European Journal of Pharmaceutical Sciences, Volumen 11. 2000. Págs. 307-315.
16. Sonnergaard, J. M., Investigation of a new mathematical model of compression of pharmaceutical powders. European Journal of Pharmaceutical Sciences, Volumen 14. 2001. Págs. 149-157.
17. Torres Xolalpa Norma, Estudio sobre el mecanismo de compresión de excipientes celulósicos y de lactosa para compresión directa, tesis de licenciatura, Facultad de Química, UNAM, México. 2006.
18. Vila Jato José Luis, Tecnología Farmacéutica. Formas Farmacéuticas, Editorial Síntesis, Volumen II, España. 2001. Págs. 122, 124-133.

Capítulo VIII

Anexos

Anexo 9.1

Porosidad total.

$$E_t = \frac{\delta_v - \delta_{apa}}{\delta_v} \times 100$$

Porosidad intraparticular.

$$E_{intra} = (\bar{\delta}_v - \bar{\delta}_{comp} / \bar{\delta}_v) \times 100$$

Porosidad interparticular.

$$E_{inter} = (E_t - E_{intra}) \times 100$$

Factor de corrección de la presión.

$$F_p = \frac{area_{emb}}{area_{p\ inf}}$$

Criterio de interpretación del ángulo de reposo y la fluidez.

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

Criterio de interpretación del índice de compresibilidad.

% C	Tipo de flujo
5-15	Excelente
12-16	Bueno
18-21	Regular
23-35	Pobre
33-38	Muy pobre
> 40	Pésimo

Criterio de interpretación del índice de Hausner.

Índice de Hausner	Fluidez
1,00 – 1,11	Excelente
1,12 – 1,18	Buena
1,19 – 1,25	Adecuada
1,26 – 1,34	Aceptable
1,35 – 1,45	Pobre
1,46 – 1,59	Muy pobre
> 1,60	Extremadamente pobre

Anexo 9.2

9.2.1 Pruebas reológicas de Cellactose.

- **Distribución de tamaño de partícula por el método de mallas.**

Malla	Diámetro de la malla (µm)	Masa retenida (g)	% Retenido Promedio
Base	<75	20.2	19.8946
200	75	23.5	23.1451
100	150	15.1	14.8721
80	180	34.4	33.8804
60	250	8.23	8.1094
35	500	0.1	0.0985
20	850	0	0

- **Densidad aparente y densidad compactada.**

La densidad verdadera (δ_v) se obtiene a partir de tabletas fabricadas a la presión máxima aplicada de 140 Kg/cm², a la cual se asume que se ha desplazado todo el aire de la tableta y se tiene únicamente el volumen ocupado por el material

correspondiente, dicha densidad se calcula para cada uno de los materiales analizados.

No. de asentamientos	Volumen 1 (ml)	Volumen 2 (ml)	Volumen 3 (ml)	Volumen Promedio (ml)
0	92	95	94	93.7
5	85	86	86	85.7
10	82	83	83	82.7
20	80	82	81	81
30	79	81	80	80
50	78	80	79	79
100	77	79	78	78
200	76	78	77	77
500	76	77	76	76.3
750	76	76	76	76
1000	76	76	76	76

Peso del polvo = 38.58 g.

Densidad Aparente	0.4117 g/cm ³
Densidad Compactada	0.5076 g/cm ³
Densidad verdadera	1.4487 g/cm ³
% Compresibilidad	18.8928 %

Muestra (g)	Volumen inicial (mL)	Volumen final (ml)	$\bar{\delta}_{\text{apa}}$ (g/cm ³)	$\bar{\delta}_{\text{comp}}$ (g/cm ³)	% C
38.58	93.7	76	0.4117	0.5076	18.8928

Densidad verdadera.

Presión (Kg/cm ²)	Espesor (mm)	Masa (g)	Volumen (mL)	$\bar{\delta}_v$ (g/cm ³)
140	3.14	0.6038	0.4168	1.4487

- **Velocidad de Flujo.**

Para la determinación de la velocidad de flujo intrínseca se ocupó un diámetro de anillo de 12 mm.

Intrínseca

Determinación	Masa (g)	Tiempo (seg)	Velocidad (g/seg)
1	36.689	7.4	4.958
2	37.048	7.4	5.0065
3	36.244	7.4	4.8978
Promedio			4.9541

Dinámica

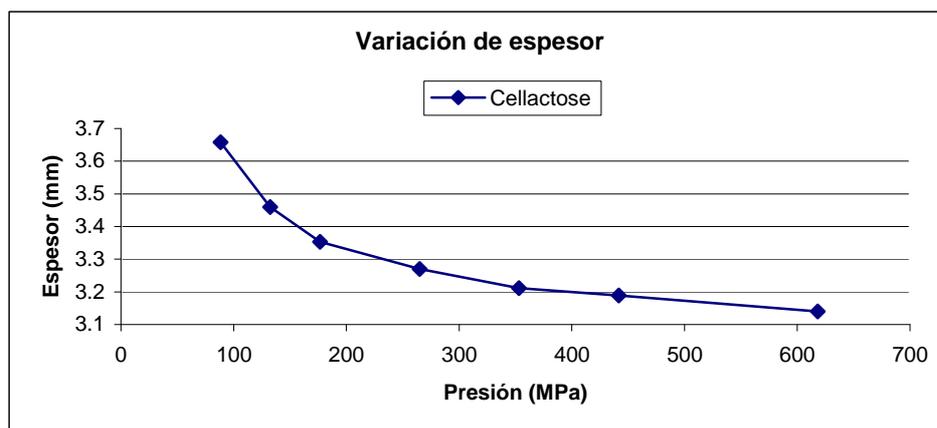
Determinación	Masa (g)	Tiempo (seg)	Velocidad (g/seg)
1	54.187	11.0	4.9261
2	53.062	12.4	4.2792
3	47.982	12.4	3.8695
Promedio			4.3583

- **Ángulo de Reposo.**

Determinación	Ángulo 1	Ángulo 2	Ángulo 3
1	47°	49°	49°
2	47°	49°	47°
3	52°	52°	52°
Promedio: 49.3333			

9.2.2 Resultados de las tabletas obtenidas en el proceso de compresión.

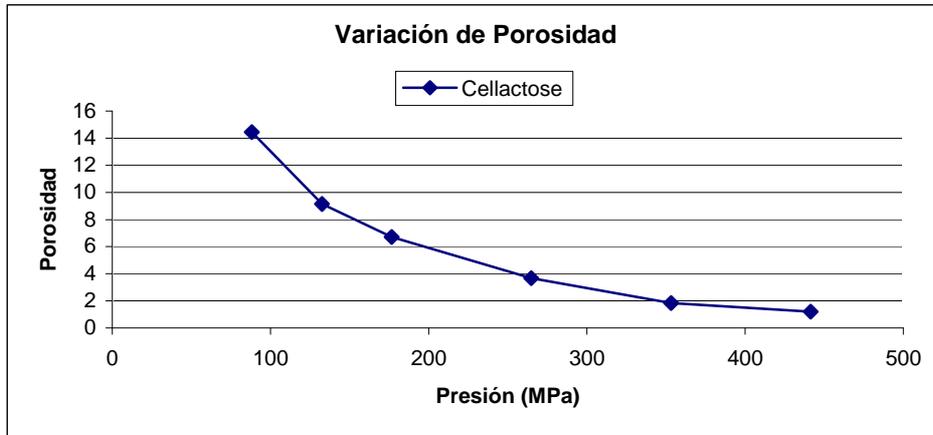
Presión (Kg/cm ²)	Masa (g)	Espesor (mm)	Dureza (Kp)	Tiempo de desintegración
20	0.602	3.66	15.59	40''
30	0.604	3.46	19.16	5'37''
40	0.601	3.35	28.71	13'34''6'''
60	0.606	3.27	33.29	20'59''8'''
80	0.606	3.21	43.72	29'55''9'''
100	0.606	3.19	45.65	34'48''1'''
140	0.604	3.14	>46	>30 min



▪ Porosidad de las tabletas.

Presión (MPa)	Masa tableta (g)	Espesor (cm)	D _{apa} tableta	Porosidad
88.3	0.602	0.36	1.239	0.144
132.45	0.604	0.35	1.316	0.091
176.6	0.601	0.33	1.351	0.067
264.9	0.606	0.33	1.395	0.037
353.21	0.606	0.32	1.422	0.018

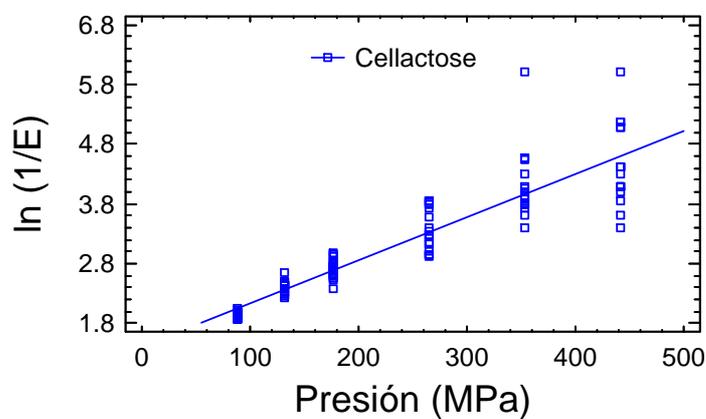
441.51	0.606	0.32	1.431	0.012
--------	-------	------	-------	-------



▪ **Modelo de Shapiro.**

Presión (MPa)	Porosidad $E=1-(\delta_{apa}/\delta_v)$	1/E	ln 1/E
88.3	0.144	6.923	1.935
132.45	0.091	10.937	2.392
176.6	0.067	14.870	2.700
264.9	0.037	27.223	3.304
353.21	0.018	54.328	4.000
441.51	0.012	83.747	4.428

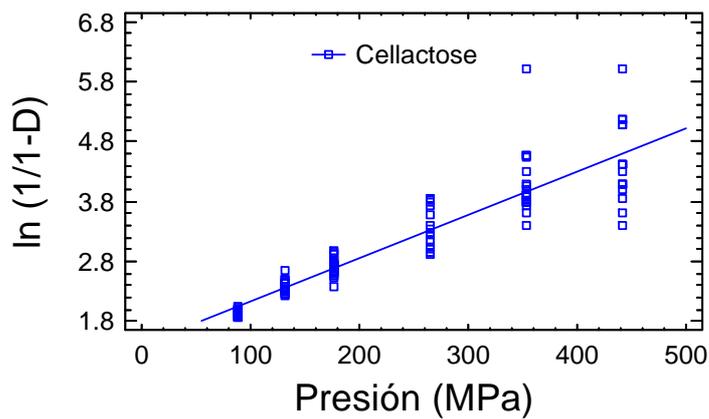
Modelo Shapiro



- **Modelo de Heckel.**

Presión (MPa)	1-D	1/1-D	ln (1/1-D)
88.3	0.144	6.923	1.935
132.45	0.091	10.937	2.392
176.6	0.067	14.870	2.700
264.9	0.037	27.223	3.304
353.21	0.018	54.328	4.000
441.51	0.012	83.747	4.428

Modelo Heckel

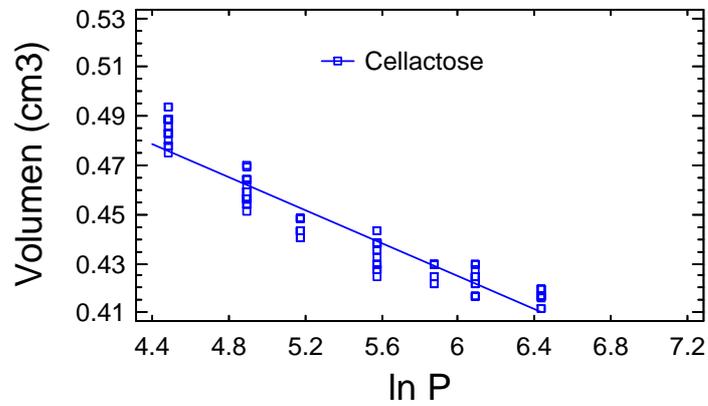


- **Modelo de Walker.**

Presión (MPa)	ln P	Espesor (cm)	Volumen (cm ³)
88.3	4.48	0.36	0.485
132.45	4.89	0.35	0.459
176.6	5.17	0.33	0.445
264.9	5.58	0.33	0.434
353.21	5.87	0.32	0.426
441.51	6.09	0.32	0.423

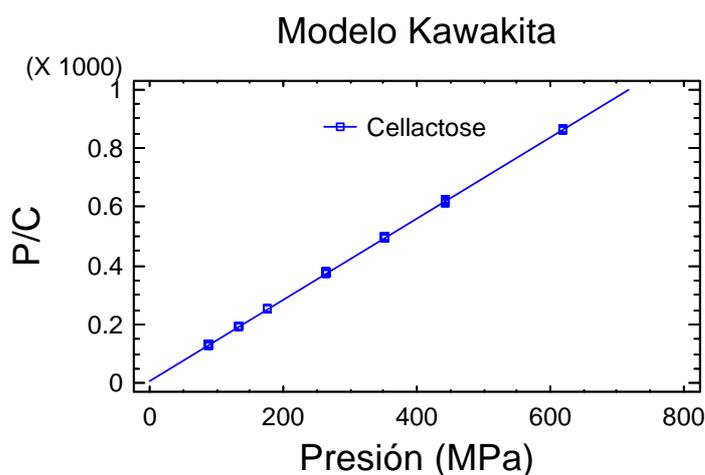
618.11	6.43	0.31	0.417
--------	------	------	-------

Modelo Walker



- **Modelo de Kawakita.**

Presión (MPa)	$C = \frac{V_0 - V_n}{V_0}$	P/C
88.3	0.669	131.998
132.45	0.687	192.795
176.6	0.697	253.372
264.9	0.704	376.278
353.21	0.709	498.180
441.51	0.711	620.970
618.11	0.716	863.282



Anexo 9.3

9.3.1 Pruebas reológicas de MicroceLac.

- **Distribución de tamaño de partícula por el método de mallas.**

Malla	Diámetro de la malla (μm)	Masa retenida (g)	% Retenido Promedio
Base	<75	20.9333	20.7181
200	75	23.8667	23.6594
100	150	14.6667	14.5354
80	180	36.3	35.8506
60	250	5.3	5.2365
35	500	0	0
20	850	0	0

- **Densidad aparente y densidad compactada.**

La densidad verdadera (δ_v) se obtiene a partir de tabletas fabricadas a la presión máxima aplicada de 140 Kg/cm^2 , a la cual se asume que se ha desplazado todo el aire de la tableta y se tiene únicamente el volumen ocupado por el material

correspondiente, dicha densidad se calcula para cada uno de los materiales analizados.

No. golpes	Volumen 1 (ml)	Volumen 2 (ml)	Volumen 3 (ml)	Volumen Promedio (ml)
0	92	93	93	92.7
5	86	88	87	87
10	83	84	83	83.3
20	81	82	81	81.3
30	81	81	81	81
50	80	80	80	80
100	79	80	79	79.3
200	79	79	79	79
500	78	78	78	78
750	78	78	78	78
1000	78	78	78	78

Peso del polvo = 47.89 g

Densidad Aparente	0.5166 g/cm ³
Densidad Compactada	0.614 g/cm ³
Densidad verdadera	1.4751 g/cm ³
% Compresibilidad	15.8632 %

$\%C = (\text{densidad compactada} - \text{densidad aparente}) / \text{densidad compactada} \times 100$

Muestra (g)	Volumen inicial (mL)	Volumen final (ml)	$\bar{\rho}_{\text{apa}}$ (g/cm ³)	$\bar{\rho}_{\text{comp}}$ (g/cm ³)	% C
47.89	92.7	78	0.5166	0.614	15.8632

Densidad Verdadera.

Presión (Kg/cm ²)	Espesor (mm)	Masa (g)	Volumen (mL)	δ_v (g/cm ³)
140	3.088	0.6046	0.4099	1.4751

▪ **Velocidad de Flujo.**

Intrínseca

Determinación	Masa (g)	Tiempo (seg)	Velocidad (g/seg)
1	28.877	5.0	5.7754
2	29.040	5.0	5.808
3	29.263	5.0	5.8526
Promedio			5.812

Dinámica

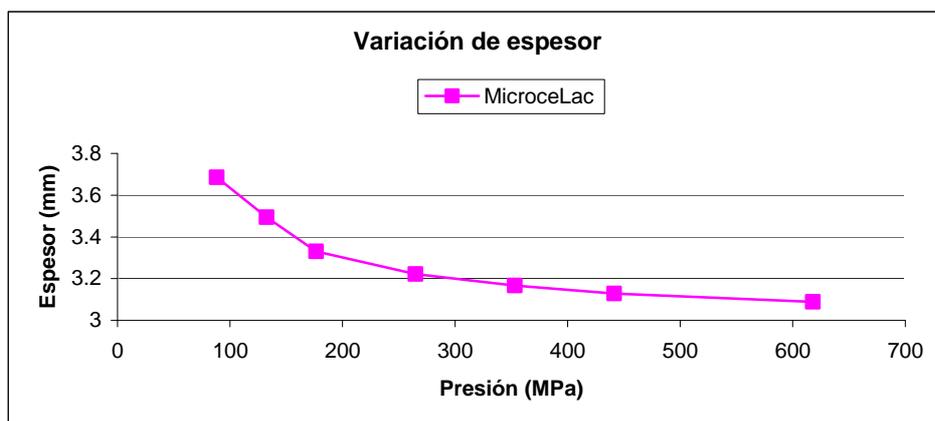
Determinación	Masa (g)	Tiempo (seg)	Velocidad (g/seg)
1	53.68	13.6	4.1292
2	50.845	11.0	4.6223
3	48.014	10.0	4.8014
Promedio			4.5176

▪ **Ángulo de Reposo.**

Determinación	Ángulo 1	Ángulo 2	Ángulo 3
1	50°	51°	50°
2	55°	55°	55°
3	55°	50°	55°
Promedio: 52.8888			

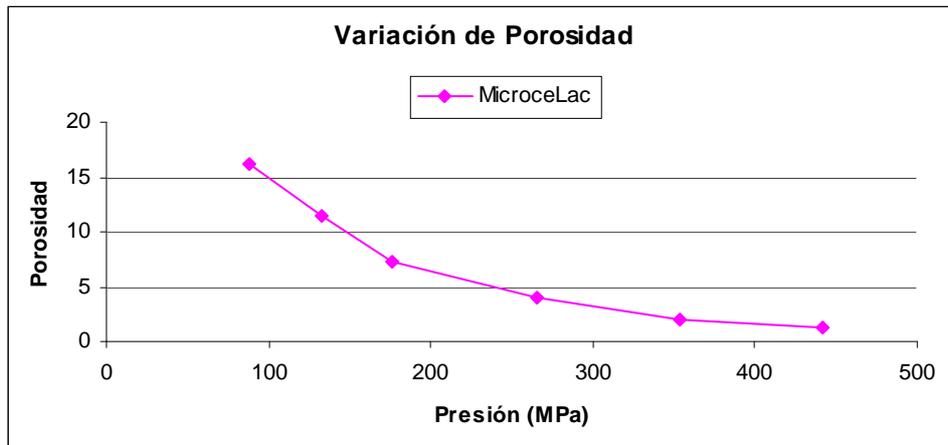
9.3.2 Resultados de las tabletas obtenidas en el proceso de compresión.

Presión (Kg/cm ²)	Masa (g)	Espesor (mm)	Dureza (Kp)	Tiempo de desintegración
20	0.604	3.68	18.15	1'3''
30	0.606	3.49	26.31	10'10''1'''
40	0.605	3.33	34.06	18'13''8'''
60	0.605	3.22	43.95	32'56''5'''
80	0.607	3.17	>46	>30 min
100	0.604	3.13	>46	>30 min
140	0.605	3.09	>46	>30 min



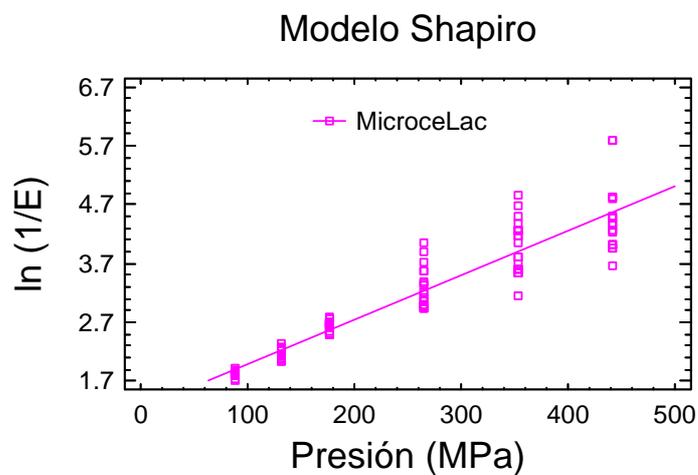
▪ Porosidad de las tabletas.

Presión (MPa)	Masa tableta (g)	Espesor (cm)	D _{apa} tableta	Porosidad
88.3	0.604	0.37	1.235	0.162
132.45	0.606	0.35	1.307	0.114
176.6	0.605	0.33	1.369	0.072
264.9	0.605	0.32	1.416	0.040
353.21	0.607	0.32	1.445	0.020
441.51	0.604	0.31	1.456	0.013



▪ **Modelo de Shapiro.**

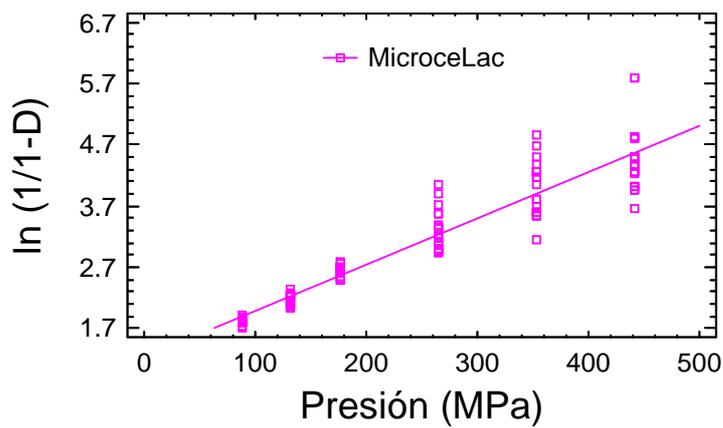
Presión (MPa)	Porosidad $E=1-(\bar{\delta}_{apa}/\bar{\delta}_v)$	1/E	ln 1/E
88.3	0.162	6.151	1.817
132.45	0.114	8.771	2.171
176.6	0.072	13.863	2.629
264.9	0.040	24.850	3.213
353.21	0.020	48.535	3.882
441.51	0.013	76.253	4.334



- **Modelo de Heckel.**

Presión (MPa)	1-D	1/1-D	ln (1/1-D)
88.3	0.162	6.151	1.817
132.45	0.114	8.771	2.171
176.6	0.072	13.863	2.629
264.9	0.040	24.850	3.213
353.21	0.020	48.535	3.882
441.51	0.013	76.253	4.334

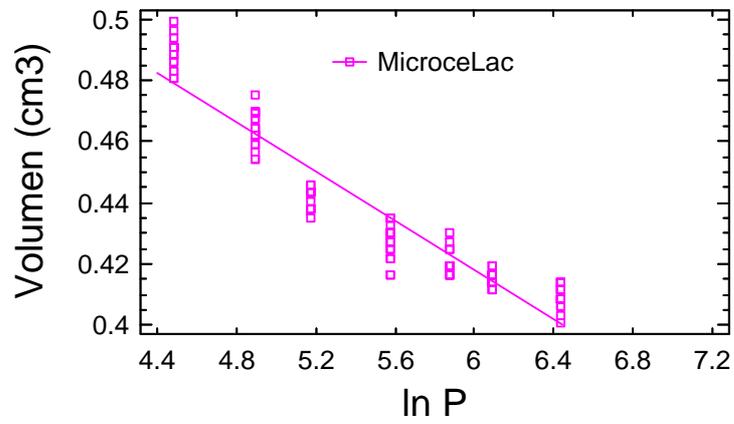
Modelo Heckel



- **Modelo de Walker.**

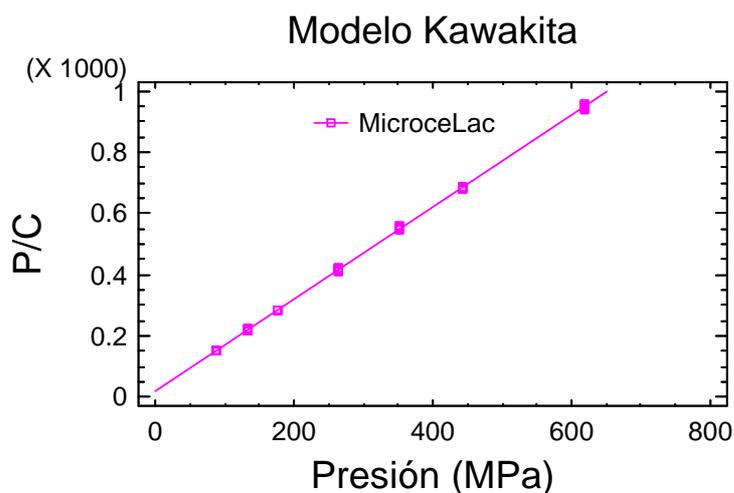
Presión (MPa)	ln P	Espesor (cm)	Volumen (cm ³)
88.3	4.48	0.37	0.489
132.45	4.89	0.35	0.464
176.6	5.17	0.33	0.442
264.9	5.58	0.32	0.428
353.21	5.87	0.32	0.420
441.51	6.09	0.31	0.415
618.11	6.43	0.31	0.410

Modelo Walker



- **Modelo de Kawakita.**

Presión (MPa)	$C = \frac{V_0 - V_n}{V_0}$	P/C
88.3	0.582	151.718
132.45	0.604	219.288
176.6	0.623	283.467
264.9	0.635	417.165
353.21	0.641	551.030
441.51	0.646	683.452
618.11	0.652	948.021



Anexo 9.4

9.4.1 Pruebas reológicas de StarLac.

- **Distribución de tamaño de partícula por el método de mallas.**

Malla	Diámetro de la malla (μm)	Masa retenida (g)	% Retenido Promedio
Base	<75	2.5667	2.4829
200	75	4.6333	4.4914
100	150	14.3333	13.6217
80	180	58.7	53.1526
60	250	18.5333	17.0490
35	500	5.9	5.3452
20	850	4.2666	3.8640

- **Densidad aparente y densidad compactada.**

La densidad verdadera (δ_v) se obtiene a partir de tabletas fabricadas a la presión máxima aplicada de 140 Kg/cm^2 , a la cual se asume que se ha desplazado todo el aire de la tableta y se tiene únicamente el volumen ocupado por el material

correspondiente, dicha densidad se calcula para cada uno de los materiales analizados.

No. golpes	Volumen 1 (ml)	Volumen 2 (ml)	Volumen 3 (ml)	Volumen Promedio (ml)
0	97	98	98	97.7
5	91	91	91	91
10	88	88	88	88
20	87	87	86	86.7
30	87	87	86	86.7
50	86	86	85	85.7
100	85	85	85	85
200	85	85	84	84.7
500	85	84	84	84.3
750	84	84	84	84
1000	84	84	84	84

Peso del polvo = 57.74 g

Densidad Aparente	0.5910 g/cm ³
Densidad Compactada	0.6874 g/cm ³
Densidad verdadera	1.4662 g/cm ³
% Compresibilidad	14.0238 %

Muestra (g)	Volumen inicial (mL)	Volumen final (ml)	$\bar{\delta}_{\text{apa}}$ (g/cm ³)	$\bar{\delta}_{\text{comp}}$ (g/cm ³)	% C
57.74	97.7	84	0.591	0.6874	14.0238

Densidad Verdadera

Presión (Kg/cm ²)	Espesor (mm)	Masa (g)	Volumen (mL)	$\bar{\delta}_v$ (g/cm ³)
140	3.113	0.60585	0.4132	1.46625

- **Velocidad de Flujo.**

Intrínseca

Determinación	Masa (g)	Tiempo (seg)	Velocidad (g/seg)
1	46.318	7.2	6.4331
2	50.093	7.2	6.9574
3	50.111	7.0	7.1587
Promedio			6.8497

Dinámica

Determinación	Masa (g)	Tiempo (seg)	Velocidad (g/seg)
1	54.611	5.8	9.4157
2	57.819	6.2	9.3256
3	56.246	6.0	9.3743
Promedio			9.3719

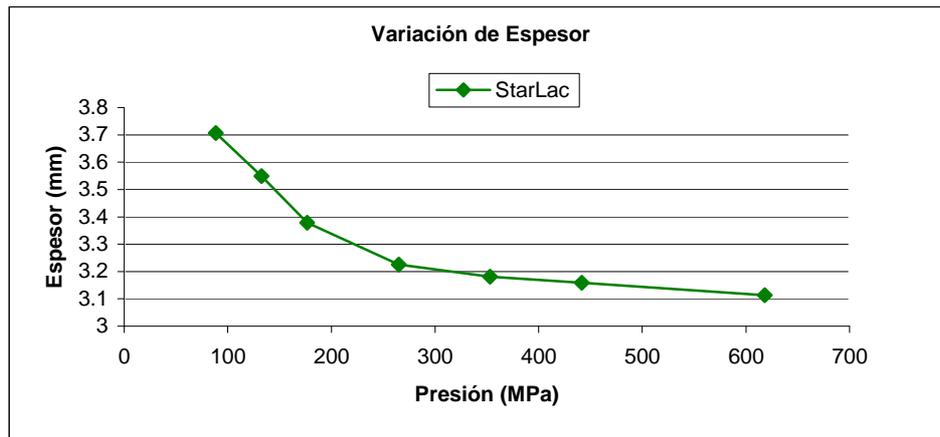
- **Ángulo de Reposo.**

Determinación	Ángulo 1	Ángulo 2	Ángulo 3
1	50°	50°	50°
2	48°	51°	49°
3	48°	48°	48°
Promedio: 49.1111			

9.4.2 Resultados de las tabletas obtenidas en el proceso de compresión.

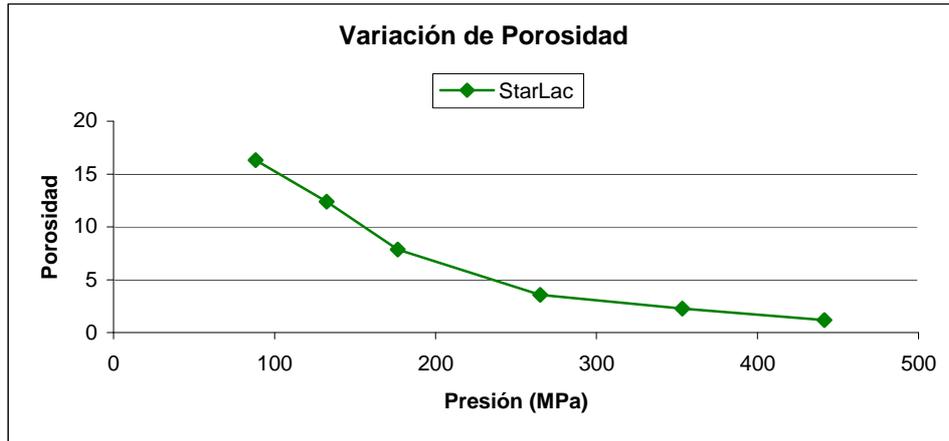
Presión (Kg/cm ²)	Masa (g)	Espesor (mm)	Dureza (Kp)	Tiempo de desintegración
20	0.604	3.71	7.17	49''1'''

30	0.605	3.55	10.44	1'4''
40	0.606	3.38	16.79	1'5''3'''
60	0.605	3.22	23.19	1'37''6'''
80	0.605	3.18	27.92	1'38''9'''
100	0.607	3.16	28.63	2'16''
140	0.606	3.11	34.66	2'27''2'''



▪ **Porosidad de las tabletas.**

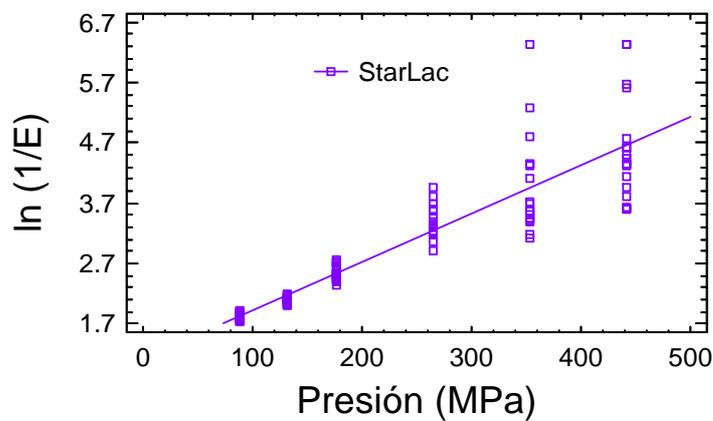
Presión (MPa)	Masa tableta (g)	Espesor (cm)	D _{apa} tableta	Porosidad
88.3	0.604	0.37	1.227	0.163
132.45	0.605	0.35	1.285	0.123
176.6	0.606	0.34	1.351	0.078
264.9	0.605	0.32	1.414	0.035
353.21	0.605	0.32	1.433	0.023
441.51	0.607	0.31	1.449	0.012



▪ **Modelo de Shapiro.**

Presión (MPa)	Porosidad $E=1-(\delta_{apa}/\delta_v)$	1/E	ln 1/E
88.3	0.163	6.129	1.813
132.45	0.123	8.073	2.088
176.6	0.078	12.735	2.544
264.9	0.035	28.149	3.337
353.21	0.023	44.113	3.787
441.51	0.012	84.191	4.433

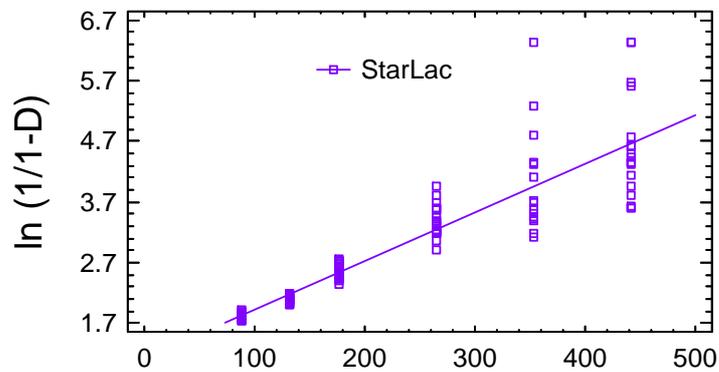
Modelo de Shapiro



- **Modelo de Heckel.**

Presión (MPa)	1-D	1/1-D	ln (1/1-D)
88.3	0.163	6.129	1.813
132.45	0.123	8.073	2.088
176.6	0.078	12.735	2.544
264.9	0.035	28.149	3.337
353.21	0.023	44.113	3.787
441.51	0.012	84.191	4.433

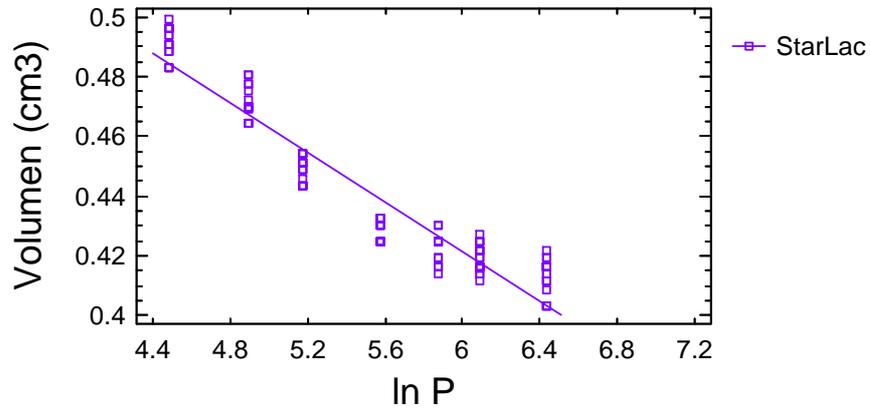
Modelo de Heckel



- **Modelo de Walker.**

Presión (MPa)	ln P	Espesor (cm)	Volumen (cm ³)
88.3	4.48	3.71	0.492
132.45	4.89	3.55	0.471
176.6	5.17	3.38	0.448
264.9	5.58	3.22	0.428
353.21	5.87	3.18	0.422
441.51	6.09	3.16	0.419
618.11	6.43	3.11	0.413

Modelo Walker



- **Modelo de Kawakita.**

Presión (MPa)	$C = \frac{V_0 - V_n}{V_0}$	P/C
88.3	0.520	169.808
132.45	0.540	245.278
176.6	0.562	314.235
264.9	0.582	455.155
353.21	0.589	599.677
441.51	0.591	747.056
618.11	0.597	1035.36

Modelo Kawakita

