



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**EVALUACIÓN DEL COMPORTAMIENTO DE  
COMPACTACIÓN DE CUATRO FÁRMACOS  
(DIPIRONA SÓDICA, DIPIRONA MAGNÉSICA,  
AMPICILINA ANHIDRA, AMPICILINA TRIHIDRATADA)**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

P R E S E N T A :

**G A R C E S R I V E R A Y O R D A N**



**MÉXICO, D. F.**

**2008**



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** Prof. Efrén Hernández Baltazar

**VOCAL** Prof. Francisco García Olivares

**SECRETARIO** Prof. Raúl Lugo Villegas

**1er SUPLENTE** Prof. Ma. Del Socorro Alpízar Ramos

**2° SUPLENTE** Prof. Ma. Eugenia Ivette Gómez Sanchez

**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.  
Tel: 56223733

**ASESOR DEL TEMA** \_\_\_\_\_  
Efrén Hernández Baltazar

**SUPERVISOR TÉCNICO** \_\_\_\_\_  
Ma. Del Socorro Alpízar Ramos

**SUSTENTANTE** \_\_\_\_\_  
Garces Rivera Yordan

## **Agradecimientos.**

A la Universidad Nacional Autónoma de México.

A la Facultad de Química

Al Dr. Efrén Hernández Baltazar por sus valiosas sugerencias para realizar este trabajo.

A la M. en F. Ma. Del Socorro Alpízar Ramos por todos los valiosos comentarios para realizar este trabajo.

A los miembros del jurado integrado por Efrén Hernández Baltazar, Francisco García Olivares, Raúl Lugo Villegas, Ma. Del Socorro Alpízar Ramos, Ma. Eugenia Ivette Gómez Sanchez, por los innumerables comentarios y recomendaciones brindadas para hacer posible este trabajo.

Al personal técnico del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica.

## **Dedicatorias**

*¡ Dad gracias a Yavè, por que es eterno su amor..... !*

A mis padres Eduardo Garcés M. y Josefina Rivera C. que siempre me han apoyado.

A mi hermana Dra. K. Garcés Rivera por el apoyo incondicional que me ha dado.

A todos mis amigos y compañeros del Laboratorio de Tecnología Farmaceutica.

“La ciencia es explorar y divertirse. La imaginación es más importante que el conocimiento”

*Albert Einstein*

# ÍNDICE

<b>I.</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>1</b>
1.1	Objetivo general	2
1.2	Objetivos particulares	2
<b>II.</b>	<b>HIPÓTESIS</b>	<b>3</b>
<b>III.</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>5</b>
<b>IV.</b>	<b>GENERALIDADES</b>	<b>8</b>
4.1	Tabletas	9
4.1.1	Método de elaboración de tabletas	10
4.1.2	Composición de las tabletas	11
4.2	Manufactura de tabletas	13
4.2.1	Propiedades deseables de los materiales	13
4.2.2	Comportamiento de deformación de los polvos	16
4.3	Compresión directa	16
4.3.1	Deformación	19
4.3.2	Equipo	23
4.3.3	Prensa hidráulica	26
4.3.4	Fuerza de fractura	29
4.4	Comportamiento de los comprimidos	30
4.4.1	Modelo de Walker	32
4.4.2	Ecuación de Heckel	34
4.4.3	Deformación plástica de los polvos	37
4.4.4	Ecuación de Kawakita	41
4.4.5	Ecuación de Shapiro	43
4.5	Fármacos trabajados	44
4.5.1	Dipirona Sódica y Magnésica	44
4.5.2	Ampicilina Anhidra	48
4.5.3	Ampicilina Trihidratada	51
<b>V.</b>	<b>DESARROLLO EXPERIMENTAL</b>	<b>55</b>
5.1	Metodología	56
5.1.1	Diagrama general de trabajo	56
5.2	Procedimiento	58
5.2.1	Características reológica o estudios de preformulación	58
5.2.1.1	Distribución del tamaño de partícula por el método de mallas.	58
5.2.1.2	Ángulo de reposo.	59
5.2.1.3	Densidad aparente ( $\delta_{apa}$ ) y densidad compactada ( $\delta_{comp}$ ).	60
5.2.1.4	Densidad aparente.	60
5.2.1.5	Densidad compactada.	61
5.2.1.6	Índice de compresibilidad.	61

5.2.1.7	Velocidad de flujo dinámica	62
5.3.	Fármacos Trabajados	63
5.4	Establecimiento de las condiciones adecuadas de trabajo	63
5.4.1	Fabricación de lotes de tabletas de Dipirona Sódica, Dipirona Magnésica, Ampicilina Anhidra y Ampicilina Trihidratada	63
5.5	Análisis físico de los comprimidos	65
5.7	Equipo	66
<b>VI.</b>	<b>RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS</b>	<b>69</b>
6.1	Resultados reológicos	69
6.1.1	Distribución de Tamaño de Partícula	69
6.1.2	Determinación del Ángulo de reposo	74
6.1.3	Densidad Compactada ( $\delta_{comp}$ ), Porosidad del polvo, Determinaciones de Densidad Aparente ( $\delta_{apa}$ ), Densidad Verdadera ( $\delta_v$ ), e Índice de compresibilidad (%C).	75
6.1.4	Porosidad total ( $E_T$ )	78
6.1.5	Velocidad de flujo	78
6.1.5.1	Velocidad de flujo dinámica	78
6.2	Resultados de las tabletas obtenidas en el proceso de compresión	79
6.2.1	Variación de la altura	82
6.3	Resultados aplicando los modelos matemáticos	86
6.3.1	Porosidad de las tabletas	86
6.3.2	Modelo de Shapiro	89
6.3.4	Modelo de Walker	91
6.3.5	Modelo de Heckel	95
6.3.6	Modelo de Kawakita	102
6.4	Compendio de ecuaciones	109
<b>VII.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>112</b>
<b>VIII.</b>	<b>REFERENCIAS</b>	<b>116</b>
8.1	Bibliografía	117
8.2	Revistas	118
<b>IX.</b>	<b>ANEXOS</b>	<b>124</b>
	Anexo 9.1	125
	Anexo 9.2	133
	Anexo 9.3	141
	Anexo 9.4	148
	Ecuaciones Trabajadas	154

# CAPÍTULO I

## *OBJETIVOS*

# CAPÍTULO I

---

## 1.1 Objetivo general

- Investigar el comportamiento de densificación de los materiales, la compresión y la compactación de cuatro fármacos (Dipirona Sódica, Dipirona Magnésica, Ampicilina Anhidra y Ampicilina Trihidratada) al ser sometidos a diferentes niveles de presión durante la fabricación de tabletas y empleando diferentes modelos matemáticos.

## 1.2 Objetivos particulares

- Determinar el perfil reológico de los siguientes principios activos: Dipirona Sódica, Dipirona Magnésica, Ampicilina Anhidra y Ampicilina Trihidratada.
- Evaluación de comprimidos (dureza, masa, espesor y tiempo de desintegración).
- Evaluar el efecto de la presión en la reducción de volumen en los diferentes fármacos.
- Determinar el cambio en el volumen de la tableta verificando la porosidad de los fármacos trabajados.
- Analizar el comportamiento de los comprimidos empleando modelos matemáticos (Walker, Heckel, Kawakita, Shapiro).
- Predecir las propiedades de compresión de las tabletas de cada uno de los fármacos trabajados.

# *CAPÍTULO II*

## *HIPÓTESIS*

## 2.1 Hipótesis

- ❖ La disminución de la porosidad de las tabletas, así como el aumento en la densidad, es directamente proporcional a la fuerza de compresión y dependiendo del comportamiento particular de cada fármaco se requerirán diferentes fuerzas de compresión.
- ❖ El incremento en la presión de compresión provocara que la dureza de las tabletas aumente, la porosidad y el volumen final disminuya, esto dependerá de la naturaleza de cada fármaco.
- ❖ Conforme variamos la molécula durante el proceso de compresión específicamente el tipo de ión ( $\text{Na}^+$  ó  $\text{Mg}^{2+}$ ) para Dipirona y el grado de hidratación (Anhidro ó Trihidratado) para Ampicilina, provocara un cambio en el comportamiento y propiedades de empaquetamiento de las moléculas sea distinto.

# *CAPÍTULO III*

## *INTRODUCCIÓN*

### 3.1 Introducción.

Las tabletas en la industria farmacéutica, es uno de los procesos más comunes de fabricación, por lo que el conocer las propiedades de los fármacos ayuda a facilitar el proceso de compresión.

La compresión directa, método de fabricación que consiste en compactar el material en polvo de manera directa y sin modificar su naturaleza física.<sup>08</sup>

Las tabletas elaboradas por este método ofrecen ciertas ventajas, producción costo-efectiva, mejor estabilidad del fármaco.

Las tabletas es el resultado de la densificación, unión ínter-partícula y la relajación, en el que cada componente tiene sus propias propiedades de compactación.<sup>30</sup>

Durante el proceso de tableteado intervienen dos conceptos que serán comprobados, la compresión se define como la disminución de volumen de un polvo bajo presión y la compactación es la posibilidad de que un polvo forme parte de un comprimido de cierta fuerza o dureza.

Además la compresión involucra, la disminución del volumen aparente del material a comprimir (principio activo, excipientes o granulados), dado que se encuentra el material bajo una presión (fuerza sobre área del punzón), esta ocasiona la deformación y un rearrreglo en las partículas (inter e intra partícula), originando tres tipos de deformación (deformación elástica, plástica y fractura)<sup>09</sup>, el comportamiento de deformación depende de otros factores, como el tamaño de partícula y la velocidad de compactación. Después de liberar la carga aplicada y alcanzando su porosidad final, las tabletas muestran una cierta cantidad de relajación.

La caracterización de los materiales es de especial importancia en el desarrollo y producción de tabletas, la caracterización de estos es de acuerdo a su deformación y comportamiento a la presión trabajada, con el método de compresión y además los datos son tratados con modelos matemáticos.<sup>40</sup>

Utilizaremos una prensa hidráulica, la cual es un instrumento idóneo para simular el proceso de compresión, es considerada como un modelo adecuado para predecir el comportamiento de nuestros fármacos a diferentes presiones y predecir el comportamiento que presentaran cuando se encuentren en una tableteadora (procesos a gran escala).<sup>20</sup>

Para estudiar los cuatro fármacos (Dipirona Sódica, Dipirona Magnésica, Ampicilina Anhidra y Ampicilina Trihidratada) se utilizaron modelos matemáticos de compresión que permiten predecir el comportamiento, estos modelos incluyen la densidad de la partícula o el volumen inicial en sus ecuaciones (Kawakita, Heckel, Shapiro) para hacer que las ecuaciones sean comparables y así poder predecir el comportamiento de los polvos trabajados. Ph Eur. Definió la densidad de la partícula como la densidad que incluye la fracción sólida y el volumen de los poros intra-partícula. La densidad de la partícula o el volumen inicial esta introducido en las ecuaciones como un parámetro que restablece las presiones. Este parámetro deriva de los modelos de compresibilidad que están correlacionados con los parámetros de la partícula.<sup>45</sup>

De acuerdo a algunos autores polvos con altas densidades son difíciles de comprimir mientras que sustancias con densidades relativas bajas reducen fácilmente su volumen al ser sometidos a una presión.<sup>45</sup>

Los datos obtenido serán presentados usando los modelos matemáticos (Heckel Kawakita, Shapiro, Walker)<sup>22</sup>, estos modelos usan parámetros en sus ecuaciones como la presión--la porosidad, la presión—altura de las tabletas, que permiten describir la elasticidad, la ductilidad y si los fármacos son quebradizos.<sup>47</sup>

En este trabajo, el lector encontrará un estudio que trata acerca de la evaluación de cuatro fármacos (Dipirona Sódica, Dipirona Magnésica, Ampicilina Anhidra y Ampicilina Trihidratada) trabajados a diferentes presiones, para verificar el comportamiento de estos. En el estudio también, mantenemos constante el peso de la tableta, así como variamos la presión de trabajo con la finalidad de evaluar su efecto.

# CAPÍTULO IV

## *GENERALIDADES*

### 4.1 Tabletas

Datos históricos atribuyen a W. Brockedon haber introducido la fabricación de tabletas en Inglaterra en 1843 como indica su patente del 8 de noviembre de 1843, para producir “Píldoras, Pastilla, Minas de lápices por presión de matrices”(British Patent 1977), en el cual se muestra como aplicando una presión se pueden formar comprimidos de diferentes materiales.

Los comprimidos o tabletas son preparaciones sólidas, de uno o más fármacos adicionados, se obtienen por compresión o moldeado. Generalmente de forma discoide, plana, ranurado y de tamaño variado que cuando sea necesario puede ser cubierto por una película que no modifica la forma original. <sup>(08,05)</sup>

Entre las **ventajas** se encuentran:

- La estabilidad y la conveniencia para envasar, distribuir y dispensar.
- Constituyen la forma farmacéutica de menos incompatibilidades.
- La estabilidad de las tabletas es superior a la de otras formas farmacéuticas,
- La simplicidad y la economía de la preparación.
- Como las tabletas son compactas, secas, se transportan y almacenan con facilidad.
- Es más fácil lograr la dosificación exacta administrando dosis individuales.

Las **desventajas** que presentan las tabletas son

- Los lactantes y pacientes en estado de coma no los pueden ingerir
- Para poder ejercer su efecto terapéutico los comprimidos deben desintegrarse en los fluidos orgánicos y liberar los fármacos para que entonces se produzca la transferencia al medio interno. Algunos principios activos pueden tener problemas de biodisponibilidad.

### 4.1.1 Método de elaboración de tabletas

De acuerdo con el método de elaboración, se dividen en dos clases generales; los obtenidos por compresión o por moldeo.

Los primeros por lo general se fabrican en gran escala <sup>01</sup>.

- *Los comprimidos*, se forman por compresión y no contienen cubiertas especiales.
- *Comprimidos en capa o estratificada*, se preparan comprimiendo una granulación adicional sobre otra previamente comprimida.
- *Comprimidos con cubierta compactada* (cubierta seca) son preparados con comprimidos previamente prensados en una maquina especial, aplicando otra capa de granulación alrededor de los comprimidos preformados.

Mientras que los moldeados o comprimidos por vía húmeda son producidos en pequeña escala.

- Los comprimidos obtenidos por vía húmeda son empleados cuando se tienen polvos con malas características de flujo. La granulación se realiza mediante la adición de una solución aglutinante al polvo seco, de tal manera que permita la obtención de gránulos adecuados con propiedades de flujo aceptables <sup>(19,39)</sup>.

De acuerdo a las características de liberación del fármaco, los comprimidos pueden clasificarse en tres tipos: de liberación inmediata, de liberación sostenida y de liberación retardada.

Comprimidos de liberación inmediata, el fármaco está destinado a liberarse rápidamente después de la administración; el comprimido se disuelve y se administra en forma de solución. <sup>1,3</sup>

Por otra parte, en los comprimidos de liberación sostenida el fármaco se libera lentamente a una velocidad casi constante.

Por último, en los comprimidos de liberación retardada, el fármaco se libera del comprimido algún tiempo después de la administración. Una vez transcurrido ese periodo de tiempo, la liberación es normalmente rápida. <sup>1,3</sup>

### 4.1.2 Composición de las tabletas<sup>3</sup>

Además del componente activo o fármaco, las tabletas contienen una cantidad de materiales inertes conocidos como aditivos o excipientes. Los excipientes son necesarios para preparar la dosis o aumentar la estabilidad, mejorar el aspecto físico y no deben generar respuesta terapéutica ni tener actividad con el principio activo. Estos materiales pueden clasificarse en dos grupos de acuerdo con su papel en la tableta terminada.

El primer grupo contiene aquellos materiales que contribuyen a impartir características de procesamiento y compresión satisfactorias a la formulación e incluyen: los diluyentes, los aglutinantes, los deslizantes y los lubricantes. El segundo grupo ayuda a brindar las características físicas deseadas a los comprimidos terminados. En este grupo están los desintegrantes, los colorantes; los agentes saborizantes y edulcorantes en el caso de los comprimidos masticables, para aquellos fármacos que son fabricados en comprimidos de liberación controlada es necesaria la adición de polímeros o ceras.

- a) **Diluyentes.** Sirven para ajustar el peso de las tabletas y para aumentar el volumen con el propósito de que el comprimido tenga un tamaño adecuado, preferentemente deben ser hidrófilos; los más utilizados son: almidón, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, glucosa, celulosa microcristalina (avicel), fosfato dibásico y tribásico de calcio, sulfato de calcio, caolín y cloruro de sodio. En la formulación de nuevos agentes terapéuticos debe considerarse la compatibilidad de los diluyentes con el fármaco.
- b) **Aglutinantes.** Agentes utilizados para impartir cualidades cohesivas a los materiales. Estas sustancias otorgan a las formulaciones de los comprimidos una cohesividad que asegura que estos permanezcan intactos después de la compresión, así como mejoran el flujo en las formulaciones. Los aglutinantes más utilizados son: PVP, gelatina en solución acuosa, almidones de maíz, goma acacia, pectina, polietilenglicoles 4000 o 6000.

- c) **Desintegrantes.** Estos excipientes sirven como auxiliares en la fragmentación de los comprimidos después de su administración. Lo ideal es que el comprimido se fragmente en partículas individuales del fármaco para obtener la mayor superficie posible durante la disolución. El proceso de desintegración de un comprimido se produce en dos pasos. En primer lugar, el líquido humedece el sólido y penetra en los poros del comprimido para después fragmentar el comprimido en trozos más pequeños. La fragmentación real del comprimido también puede ser escalonada, es decir, el comprimido se disgrega en agregados de partículas primarias que después se disgregan en sus partículas primarias de fármaco. La desintegración directa en partículas de polvo primarias establece las condiciones de la disolución más rápida posible del fármaco. Como ejemplos de desintegrantes se tienen: almidones de maíz y de papa, almidón glicolato de sodio, celulosas microcristalinas y carboximetilcelulosa sódica.
- d) **Lubricantes.** Los lubricantes cumplen varias funciones en el proceso de elaboración de los comprimidos. Previenen la adhesión del material de los comprimidos a la superficie de las matrices y los punzones, reducen la fricción entre las partículas, facilitan la eyección de los comprimidos de la cavidad matriz y pueden mejorar la velocidad de flujo de la granulación del comprimido; los lubricantes comúnmente utilizados son: estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, acetato y benzoato de sodio.
- e) **Deslizantes.** Es una sustancia que mejora las características de flujo de una mezcla de polvos. Estos materiales siempre se agregan en el estado seco junto antes de la compresión(durante el paso de lubricación) el dióxido de silicio coloidal (cab-o-sil), talco, almidón de maíz, y estearatos de magnesio, de calcio o de zinc.
- f) **Colorantes.** Se utilizan con la finalidad de eliminar colores desagradables, y para mejorar la apariencia de las tabletas, no deben de ser tóxicos ni tener actividad farmacéutica, pueden no añadirse<sup>05</sup> a preparados inyectables u oftálmicos, no deben de emplearse para enmascarar la baja calidad del producto.

<sup>05</sup>La FEUM menciona que algunas veces el uso de los colorantes se limita a cosméticos o medicamentos que se aplican sólo a las partes externas del cuerpo, y no a los ojos, labios o cualquier superficie corporal recubierta con membrana mucosa

- g) **Saborizantes y edulcorantes.** Son materiales que se pueden incorporar en la solución para proporcionar un sabor dulce o enmascarar algún sabor desagradable. Los más utilizados son la sacarina y el aspartame, y en algunos casos la sacarosa.
- h) **Humidificantes.** Se utilizan para evitar un secado excesivo del granulado. Ejemplo Almidón.

### 4.2 Manufactura de tabletas

De acuerdo con el método de fabricación, se dividen en dos; los obtenidos por compresión o por moldeo.

#### 4.2.1 Propiedades deseables de los materiales

Debido que el proceso de compresión directa no se requiere del paso de granulación, los materiales utilizados deben de poseer ciertas características que favorezcan su uso.

- a) **Tamaño de partícula.** Permite conocer que tanto se distribuye el polvo, para garantizar la uniformidad del producto. Uno de los métodos empleados para determinar dicha propiedad es a partir del método de tamizado de mallas, consiste en la separación física de las partículas por efecto mecánico.

El interés del farmacéutico por conocer el material con el que trabaja a llevado a que se estudie más profundamente las características del material por lo que la naturaleza de los cristales es importante y cuando son polvos comúnmente se clasifican en sólidos tanto cristalinos como amorfos (Fig.1). Los sólidos amorfos no tienen periodicidad mientras los cristalinos sí. Un arreglo periódico puede estar en sustancias como cristales iónicos o cristales moleculares. En sistemas farmacéuticos estas sustancias se encuentran usualmente en compuestos iónicos (NaCl), orgánicos (ácido p-aminosalicílico). Los hidratos son un importante subgrupo en los sólidos cristalinos.(ej. lactosa hidratada).

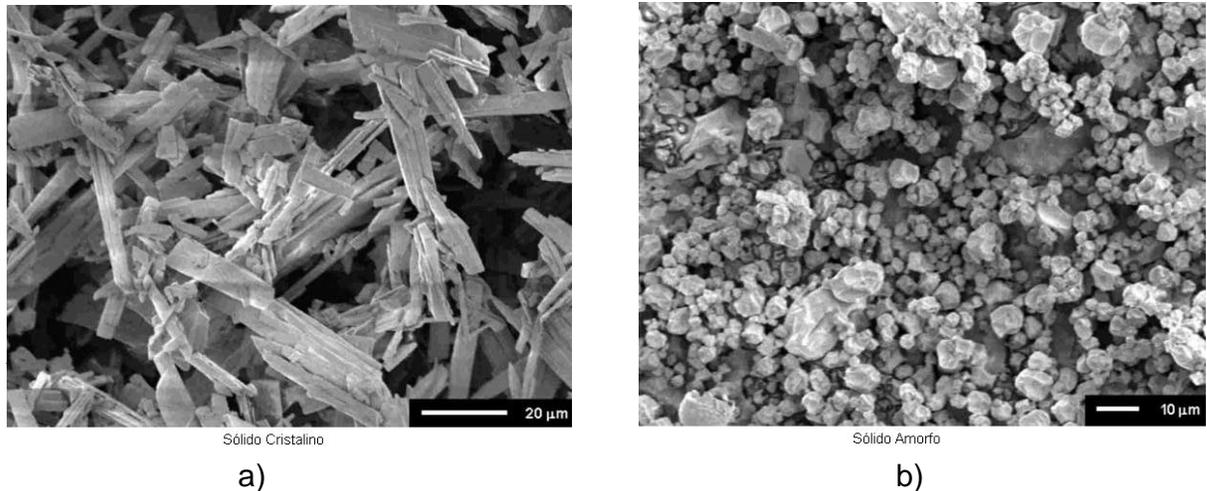


Fig.1 Representación de fármacos con naturaleza (Cristalina y Amorfa)<sup>14</sup>

- b) Estructura Molecular.** Permite identificar los mecanismos de desintegración de tabletas. Schwartz y Zelinskie concluyeron que las características estructurales de las moléculas son responsables de las velocidades de desintegración, así como los tipos de enlaces que forman las moléculas con el medio de solución contribuirá con la velocidad de desintegración.<sup>07</sup>
- c) Porosidad y Densidad.** La porosidad esta definida como el radio de un volumen de aire en el volumen total simple. Es decir el peso de sólidos lo definimos como la densidad por unidad de volumen derivado de la definición de densidad aparente.
- d) Angulo de reposo.** Este indica las distribuciones de los esfuerzos internos y corresponde al ángulo en el que una fuerza aplicada diverge a medida que pasa por el lecho. Este ángulo junto con el de deslizamiento son importantes para diseñar silos de almacenamiento y descarga.
- e) Fluidez.** Es una propiedad que permite que el material se deslice libremente de la tolva a la matriz garantizando una dosificación uniforme.
- f) Velocidad de flujo.** Es la capacidad de fluidez del granulado (excipientes o materia prima), la cual se ve influenciada por la fricción entre las partículas.

Durante la fabricación y el tableteado de los polvos farmacéuticos es necesario entender, las propiedades fundamentales de los polvos (Tabla 1). Estas propiedades incluyen pruebas físicas y fisicoquímicas que se realizan para determinar el comportamiento de las formulaciones, durante el proceso de tableteado.

En base a estas propiedades de los principios activos y excipientes se podrá determinar quien ejerce efectos sinérgicos que provocan cambios en los comportamientos de los fármacos.

Durante el ciclo de tableteado, los polvos tendrán que iniciar un reacomodo de las partículas, es decir existirá una deformación plástica que conlleva a una deformación temporal de su estructura y acercamiento de las partículas, con formación de nuevas uniones o nuevos enlaces débiles, para la consolidación de las partículas, cuando se lleve el proceso de compresión habrá una liberación de cierta cantidad de energía, la cual se traduce en la recuperación elástica de las partículas así como la relajación de las mismas.<sup>27</sup> Estos eventos pueden suceder secuencialmente o paralelo.

La cantidad de estrés desarrollado en el punto de la deformación local depende de la magnitud de la fuerza, el valor de la aplicación, duración de la inducción localmente y la física del material, esto es crucial para entender, las propiedades mecánicas que provén la información acerca de la compresibilidad y la compactibilidad del material.

Tabla.1 Caracterización de las propiedades mecánicas de los polvos

Propiedades	Parámetros mecánicos o constantes	Técnicas o métodos	Información adicional
Plasticidad o ductilidad	Fuerza de trabajo Presión de trabajo  Deformación plástica después del trabajo realizado	Identificación de la dureza Ecuación de Heckel Ciclos de compresión  Curva de la fuerza de desplazamiento	Plasticidad local de los materiales Deformación plástica/elástica Posibilidades de pre-compresión Escala de Simulación final de los compactos
Quebradizo	Índice de fractura quebradiza Estrés critico Factor de intensidad	Índices de la dureza de las tabletas. Doble torsión  Identificación Vicker's	Tendencia de laminación Dureza de la fractura
Elasticidad	Módulos de Young % de recuperación de la elasticidad	Pruebas de identificación, pruebas de compresión Curva de la fuerza de desplazamiento	Trabajo de la deformación elástica

	Índice de fuerza	Trabajo realizado a bajas presiones, en una compresión secundaria.	
Viscoelasticidad	Tensión de relajación Pendiente viscoelástica Radio de la fuerza sensitiva	Análisis de Heckel Simulación de la compactación	Flujo plástico, tendencia al laminado. Efecto del escalamiento a altas velocidades de tableteo
Compactibilidad	Fuerza de tableteo Dureza de la deformación Índice de unión	Fuerza de compresión vs perfil de la dureza Identificación de la dureza	Tendencia a la laminación Presión máxima de compactación
Compresibilidad	Compresibilidad	Ecuación de Leuenberger Ecuación de Heckel	

**Tabla 1. Caracterización mecánica de los polvos<sup>20</sup>**

#### 4.2.2 Comportamiento de deformación de los polvos

La propiedad de los polvos que afectan el tableteo es la *deformación* que es ocasionado por la presión de compresión originando cierto estrés. Las características de la deformación pueden ser elásticas, plásticas y comportamiento quebradizo o una combinación de estos mecanismos de deformación. Varios parámetros que caracterizan la deformación de los polvos incluyen los módulos de Young, Poisson, la fuerza de trabajo y la dureza. La deformación elástica es un tiempo independiente, deformación irreversible de una partícula y puede crear un estrés adicional dentro de la dureza del compacto, la fase de-compresión del ciclo de compactacion<sup>40</sup>.

#### 4.3 Compresión directa

Consiste en la obtención de tabletas por compresión directa del material en polvo sin haber sido modificado en su naturaleza física <sup>(16)</sup>. Actualmente la compresión directa se define como el proceso por el cual las tabletas se comprimen directamente de una mezcla de polvos (principio activo y excipientes), la cual debe fluir uniformemente dentro de la matriz y formar con ello un compactado firme.<sup>(1,2,5,45)</sup>

Es el método más sencillo en la elaboración de tabletas, y resulta ideal cuando se tienen mezclas de polvos con buenas características de flujo. En este proceso, a diferencia de los anteriores, las propiedades de los polvos no son modificadas para su compresión

Las **ventajas** que presenta la **compresión directa** se encuentran:

- Elimina etapas de fabricación reduciendo costos, tiempo, equipo y personal.
- Se suprime el calor y la humedad aumentando la estabilidad del fármaco.
- Desintegración y disolución adecuadas.
- Tamaño de partícula uniforme.

Las **desventajas** que presenta la **compresión directa** son:

- Materiales costosos y disponibilidad comercial reducida.
- Fármacos de dosis pequeñas presentan problemas con la uniformidad de contenido.
- Fármacos de dosis alta difícil obtener tamaño regular.
- Las características reológicas del fármaco son críticas.
- Por diferencia de densidad, puede ocurrir segregación.
- No es posible modificar la liberación del principio activo para así obtener tabletas de liberación modificada.

Algunas características de compresión que deben tener los fármacos al ser fabricado por este método son, la altura alcanzada durante el proceso de compresión debe de ser el adecuado, densidades de la tableta adecuadas (dureza), así como buena friabilidad.

Durante la compresión, la fuerza de compactación es muy alta y produce fusión interparticular en diferentes polvos.<sup>11</sup>

Debemos de tener en cuenta que durante el proceso de manufactura se llevan a cabo los procesos de compresión y consolidación. Aunque podríamos considerarlos muy similares tenemos que diferenciarlos para comprender el proceso, la *compresión* se refiere a la reducción en el volumen del seno del material (polvo) como resultado del desplazamiento de la fase gaseosa. La *consolidación* se refiere a un incremento en la fuerza mecánica del material el cual resulta de interacciones partícula-partícula.

Así, la compactación involucra la compresión y consolidación de un sistema de dos fases (sólido-gas) debido a la aplicación de una fuerza. Los polvos voluminosos cambian su estado de empaquetamiento durante la compactación, y las partículas individuales se fracturan o se deforman. Durante este proceso, la superficie de los polvos y el compacto cambia totalmente.

La compresión directa es usada principalmente para dos tipos de fármacos, aquellos fármacos relativamente solubles que se pueden procesar como partículas gruesas (para garantizar un buen deslizamiento) y fármacos relativamente potentes que se encuentran sólo en algunos miligramos en cada comprimido y que se pueden mezclar con partículas de excipiente relativamente gruesas (las propiedades de deslizamiento y compactación se controlan principalmente a través de excipientes), comprobando que no existan incompatibilidades entre fármaco-excipiente.

Durante la manufactura de las tabletas, los polvos o granulados están sujetos a significativos periodos de estrés, y en algunos casos a masivas cargas mecánicas aplicadas. Su comportamiento puede ser bajo estas circunstancias el mayor factor para el éxito o fracaso en la operación de manufactura, por lo tanto el comportamiento de los polvos es variado en la fig.2 podemos observar los rangos de procesamiento en los cuales se encuentran los materiales farmacéuticos, estos datos fueron reportados por Hancock.<sup>10</sup>

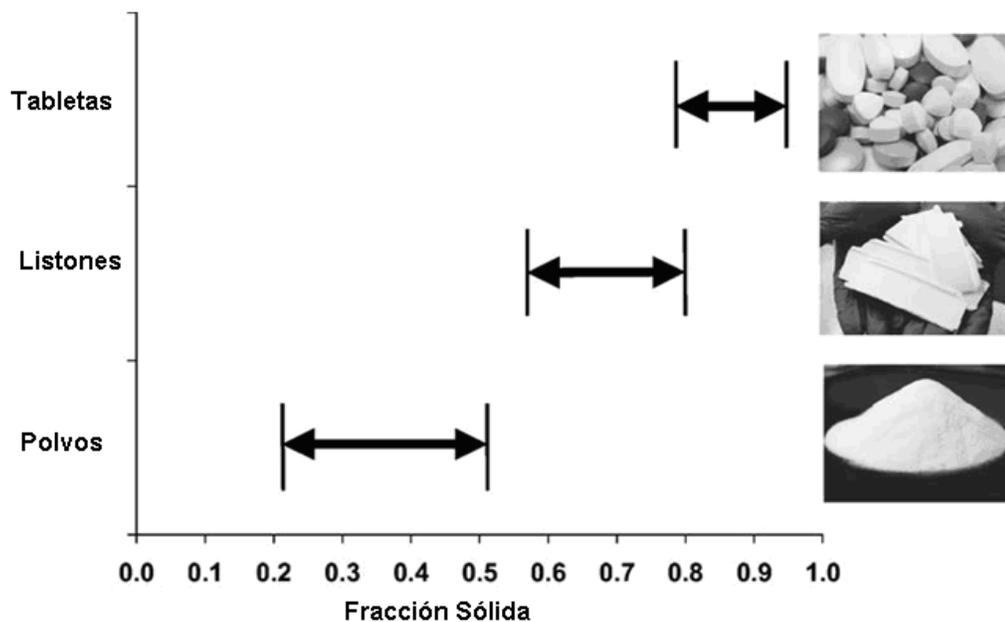


Fig.2 Rangos normales para materiales farmacéuticos<sup>10</sup>

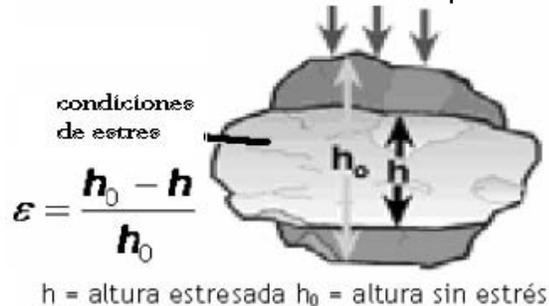
**4.3.1 Deformación** <sup>07,09 02,8</sup>

Todos los materiales sólidos cambian en forma/volumen cuando son sometidos a fuerzas mecánicas, siendo expresado como la fuerza por unidad de área sobre la cual actúa, como es la presión. Estas últimas fuerzas son algunas veces consideradas como puntos en el sistema y son referidas como el estrés en esa región particular del material. Existen tres tipos de estrés<sup>(07,08,29)</sup>, como se muestra en la figura (3):



**Fig.3 Tipos de estrés**<sup>29</sup>

La deformación es el cambio relativo en la geometría. La figura 4 muestra como se ve afectada una partícula de material cuando esta es sometida a presión en la matriz de la tableteadora, además permite ver el efecto del estrés a la porosidad del material. <sup>(07,08,29)</sup>:



**Fig.4 Deformación por compresión**<sup>29</sup>

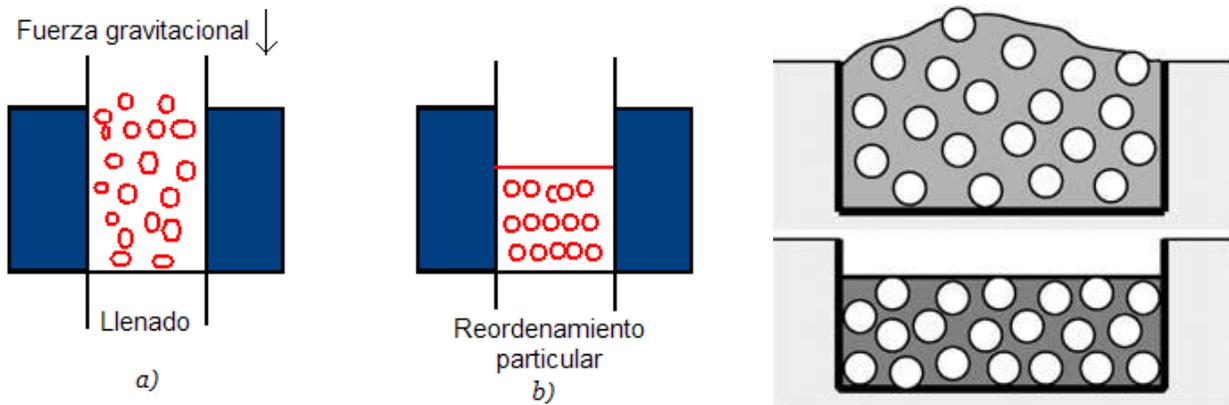
Hay muchos modelos ideales de comportamiento que facilitan el entendimiento de lo que puede ocurrir durante el proceso de tableteado cuando están bajo presión.

Para describir el comportamiento de compresión existen diferentes etapas en el proceso de compresión:

Cuando la fuerza es aplicada por primera vez al material en una matriz provoca

- Re-ordenamiento de las partículas, tendiendo a una mayor densidad del polvo. Esto esta usualmente limitado por las bajas regiones de presión.

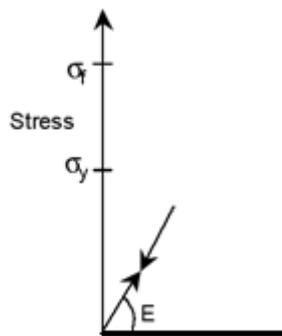
- Cuando los polvos se comprimen (se reduce su volumen), las partículas de polvo adoptan un orden de empaque más eficiente <sup>(07,09,29)</sup>..( Fig.5)



**Fig.5 Fase de re-ordenamiento**

Cuando la fuerza es aplicada a una masa de polvo hay normalmente una reducción de volumen dando como resultado uno o más de los siguientes efectos.

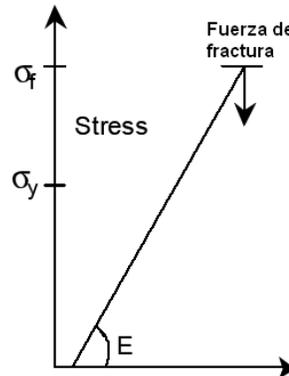
- A cierta densidad relativa, las partículas tiene un arreglo fijo. Debido a la resistencia del material contra la deformación (tensión), la tensión dentro de las partículas crece. Al ejercer una presión el material es sometido a un estado de estrés y por lo tanto el material inicia el fenómeno de deformación antes de que la deformación alcance un valor crítico específico, las partículas se deforman elásticamente, y la deformación es reversible, y las partículas de polvo recobran sus formas originales.<sup>09</sup> ( $\sigma_f$  Fig.6 )



**Fig.6 Deformación elástica.<sup>09</sup>**

Otro estado importante para el comportamiento de los polvos es cuando las partículas son fragmentadas dentro de pequeñas unidades con cierto valor de presión además con

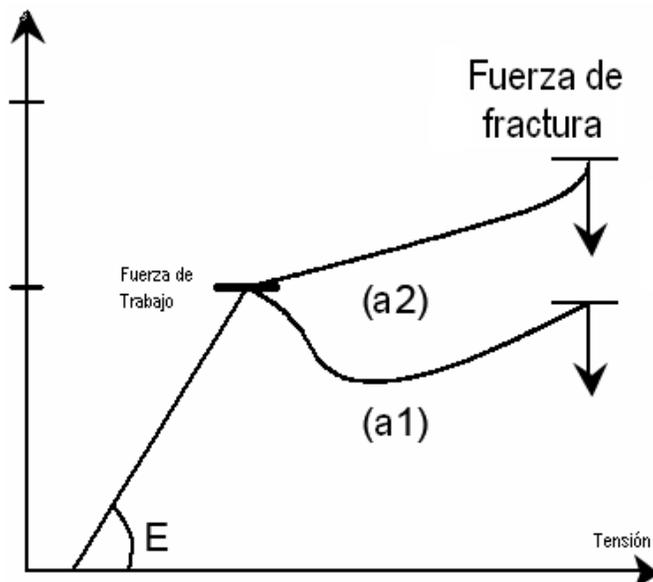
mayores niveles de estrés. Este estrés es de fuerza de fractura. Este tipo de materiales son conocidos como materiales quebradizos (Fig.7)



**Fig.7 Comportamiento quebradizo<sup>09</sup>**

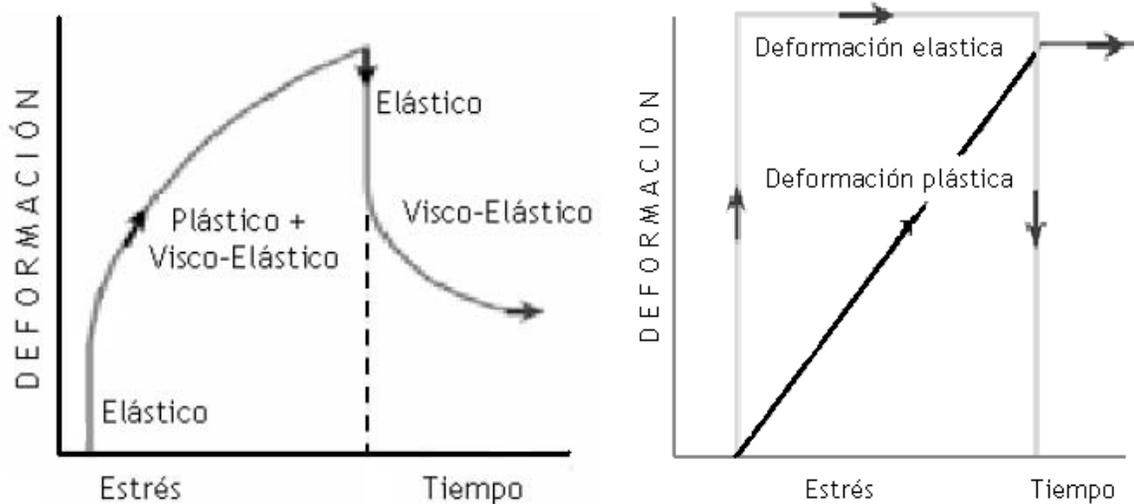
La tercera fase de compactación es plástica o de deformación irreversible del lecho del polvo, es un proceso tiempo-dependiente. Esta es la fase del proceso de compactación, que es la más crítica para la formación del comprimido. Si se aplica demasiada fuerza a la columna del polvo, se producen fracturas por fragilidad. Si la fuerza se aplica con rapidez durante la relajación de la fuerza pueden aparecer des-uniones y fracturas.

El mecanismo predominante cuando la fuerza de corte esquilar entre las partículas es menor a la del tensor o a la resistencia a la ruptura es denominado flujo viscoso. Estos materiales son conocidos como materiales dúctiles o plásticos. La fractura del material ocurre finalmente a deformaciones más altas. Existen dos tipos de comportamientos el *flujo plástico normal (a1), y stress o tensión de endurecimiento(a2)<sup>09</sup>*. (Fig.8)



**Fig.8 Comportamientos (a1. Flujo plástico normal; a2 tensión de endurecimiento)<sup>09</sup>**

Cuando el tamaño de partícula disminuye hay el stress necesario para que la partícula se fracture, mientras que la tensión que causa la deformación plástica de un material es independiente del tamaño de partícula. (Fig.9 y Fig.10) las figuras muestran los comportamientos elásticos y plásticos simultáneamente.



**Fig.9y10. Deformación elástica y deformación plástica.<sup>29</sup>**

Todos los efectos de deformación pueden ser acompañados por el rompimiento y formación de nuevos enlaces entre las partículas, lo cual da la consolidación uniendo las nuevas superficies. Además es importante apreciar que teniendo compactado el material, la carga debe ser removida y la tableta tiene que ser eyectada de la matriz. Esto puede introducir nuevo estrés en ella. La fuerza mecánica de la tableta será un reflejo del número de enlaces restantes después de que deje la prensa.

En la Figura 11, podemos resumir el proceso de compactación:

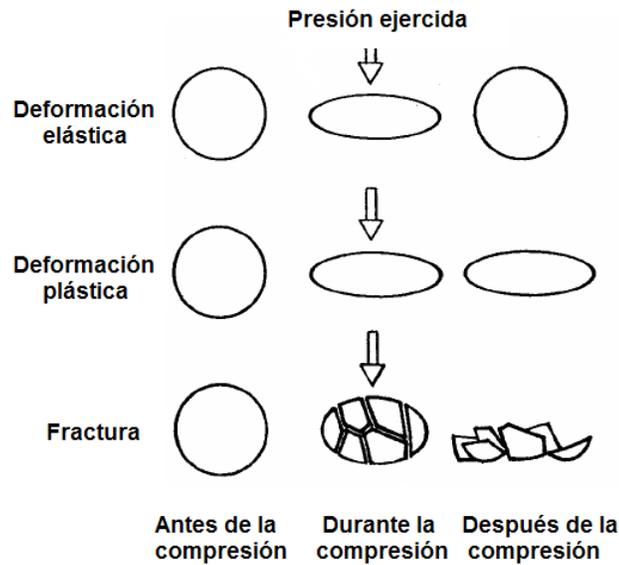


Figura 11. Ilustración esquemática de los procesos que se llevan a cabo durante la compresión<sup>02</sup>

#### 4.3.2 Equipo

La unidad básica mecánica para la compresión de los comprimidos involucra la operación de dos punzones de acero dentro de una cavidad (matriz) de acero. El punzón inferior encaja en un molde matriz en el fondo, y el punzón superior, con una cabeza de la misma forma y dimensiones, entra en la cavidad de la matriz en el tope después que ésta se llenó con el material a comprimir (Figura 12). El comprimido se forma por la presión que los punzones ejercen sobre el granulado dentro de la cavidad matriz o celda. El comprimido adquiere el tamaño y la forma de los punzones y de la matriz utilizada<sup>(04,29)</sup>.

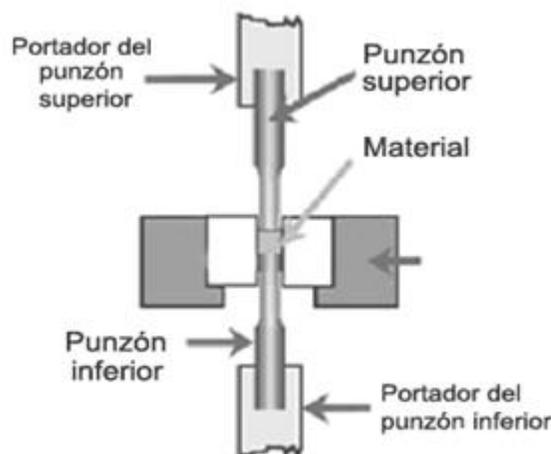
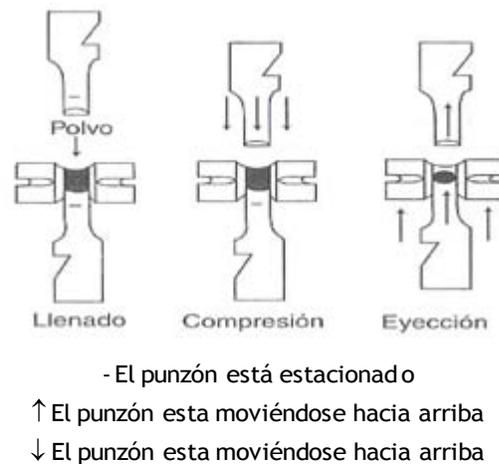


Figura 12. Sistema de punzón simple.<sup>29</sup>

Conocer la capacidad del granulado para fluir libremente en la matriz es importante, para asegurar el llenado uniforme y el movimiento continuo del granulado desde la fuente de alimentación a la tolva. Si el granulado no posee propiedades cohesivas, después de la compresión éste puede deshacerse al manipularlo. El material debe tener cierta lubricación que minimice la fricción y permita la remoción de los comprimidos compactados.

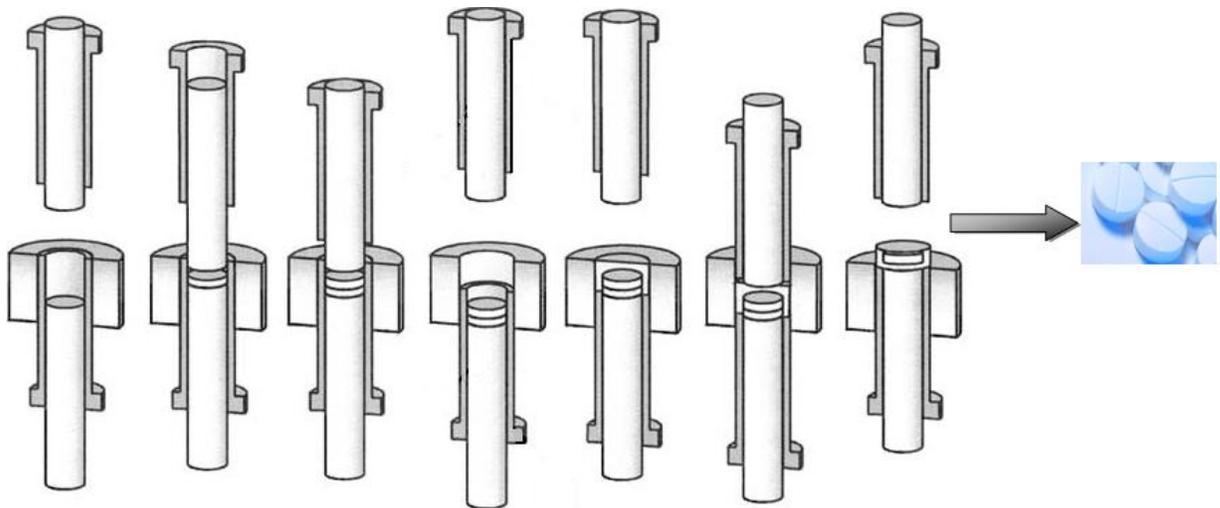
La compresión se realiza, mediante la alimentación de la matriz, que se llena. En una máquina de punzón simple, la zapata de alimentación que contiene el material se coloca sobre la cavidad de la matriz. El punzón superior baja para comprimir dentro de la cavidad matriz, luego se retrae y el punzón inferior sube para eyectar el comprimido. Cuando la zapata de alimentación vuelve para llenar la cavidad matriz, empuja al comprimido compactado y la saca de la plataforma de la matriz (Figura 13). El peso del comprimido está determinado por el volumen de la cavidad de la matriz. Cuando los comprimidos son eyectados de la máquina después de la compresión, en general poseen polvo no comprimido, para eliminar estos restos, los comprimidos se ponen sobre un tamiz, que puede ser vibratorio, y se limpian con un tubo conectado al vacío ó bien se usan desempolvadores.



**Fig 13. Pasos de una tableteadora de punzón simple (excéntrica).** <sup>29</sup>

Las prensas de palanca sólo son adecuadas para la producción en pequeño. Los punzones superior e inferior están unidos cada uno a una palanca por medio de la cual pueden moverse. La presión depende de la fuerza del que comprime.

Podemos observar en la (Fig 14 y 15) el ciclo de tableteado donde se lleva acabo el desplazamiento/tiempo para obtener el producto final, además se observa la curva de tableteado, y las etapas de fabricación de una tableteadora en un equipo de compresión. Además la fuerza/tiempo de tableteado y el desplazamiento/tiempo de la curva de la maquina excéntrica de algunos modelos físicos y matemáticos son usados como parámetros que permiten caracterizar las diferentes partículas, mientras que los procesos de tableteo están usados para asignar ciertos mecanismos previos en la tableas, tales como la elasticidad, plasticidad, comportamiento quebradizo de los materiales.<sup>22</sup>



**Fig.14 Etapas de fabricación de una tableta en un equipo de compresión.**<sup>37</sup>

La Fig. 15 se muestra la curva que incluye el proceso de compresión y decompresion, que se lleva acabo en la densificación de una tableta, para medir el proceso se utiliza el área bajo la curva (fuerza/tiempo) usando un 1/3 de la regla de Simpson y dividido entre el máximo desplazamiento ( $s_{max}$ ), además *AI* representa la curva de compresión y es el incremento en la fuerza para la densificación de la tableta, *AII* representa la curva de decompresión, esta figura muestra una pendiente negativa, la cual es una medida de la velocidad elástica de expansión<sup>22</sup>.

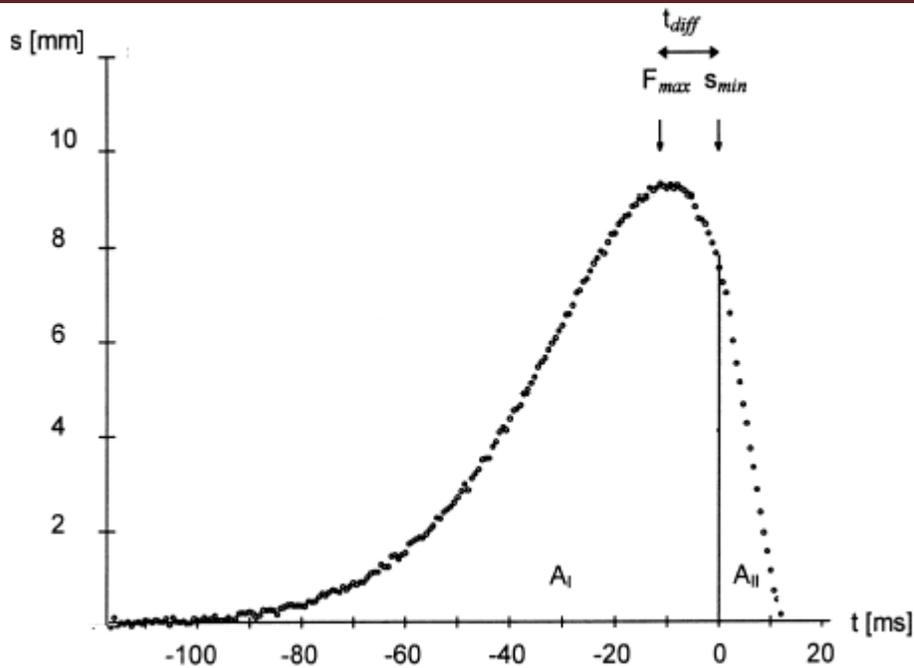


Fig. 15 Ciclo de tableteo en forma grafica<sup>22</sup>

#### 4.3.3 Prensa hidráulica

En un principio la prensa hidráulica era la clásica maquina tableteadora y el simulador de la compresión, el cual puede estar considerado como uno de las herramientas mas importantes en el desarrollo de la formulaciones en los formas farmacéuticas sólidas.<sup>22</sup>

La prensa hidráulica es uno de las herramientas que necesita una pequeña matriz para la fabricación de tabletas, (instrumento que permite fabricación de pequeñas cantidades de producto) a bajos costos para estudiar el comportamiento de los polvos.<sup>01</sup>

En este tipo de prensas (Figura16) el movimiento de los punzones puede controlarse y modificarse bastante, por lo que los comprimidos se pueden preparar en condiciones controladas con respecto al patrón y a la velocidad de carga. Las posibles aplicaciones son la investigación de la sensibilidad de un fármaco ante tales variaciones o simular un patrón de carga de las prensas de producción (Figura 17) para predecir problemas de escalamiento. Esta última aplicación hace que a este tipo de prensa se le conozca como simuladora.



Fig.16 Matriz y punzones de prensa hidráulica. <sup>37,13</sup>

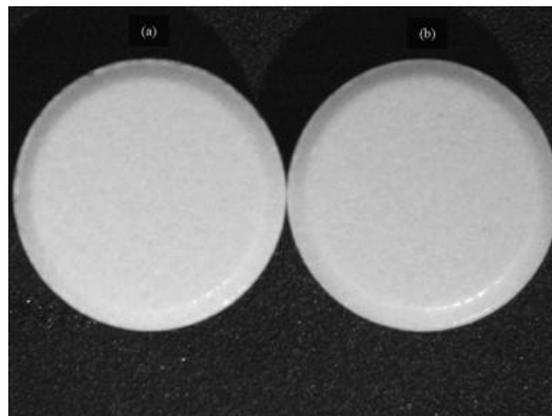


Fig.17 Ejemplo de tabletas.

En un evento de tableteado simple, la fuerza mecánica es aplicada por el punzón superior, FU, el cual va a través del ciclo y produce las fuerzas de reacción mostradas en la Fig.18

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

y además debe haber un balance axial de fuerzas, entonces:  $FU = FL + FD$

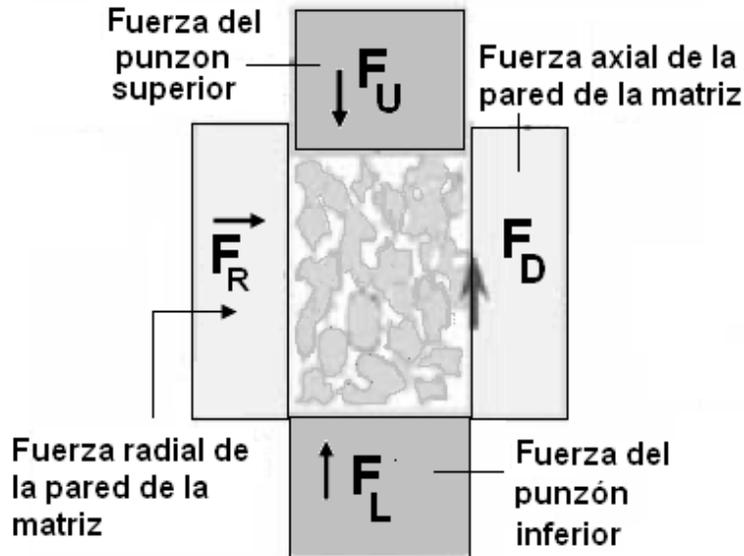


Fig.18 Fuerzas mecánicas<sup>29</sup>

Con las fuerzas en el punzón superior, en el punzón inferior y en la pared de la matriz, como se ve en la (Figura 19), puede construirse un gráfico de la relación entre estas fuerzas. El límite elástico se alcanza en el punto A. En el punto B, la fuerza aplicada se libera y la fuerza transmitida sobre la pared de la matriz cae con rapidez. El punzón superior cesa de hacer contacto con el polvo/compacto en el punto C, donde la fuerza transmitida cae rápidamente a una fuerza residual, punto D. La fuerza necesaria para eyectar el comprimido de la matriz debe ser mayor que la fuerza residual que lo retiene o lo mantiene adherido a los lados de la matriz. Por esta razón, las fuerzas residuales tienden a ser proporcionales a las de eyección.<sup>01</sup>

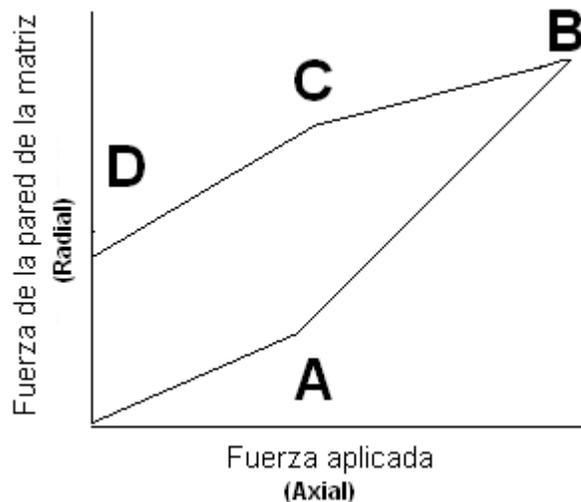


Fig.19 Comportamiento de una tableta en la Prensa Hidráulica

#### 4.3.4 Fuerza de fractura<sup>36</sup>

La fuerza tensil o de fractura (Ec.1) de las tabletas ( $\sigma_t$ ) puede estar calculada de la fuerza necesaria para fracturar a la tableta ( $F_t$ ) a través del área seccional plana de la fractura ( $A_t$ )

$$\sigma_t = \frac{F_t}{A_t} \quad \text{Ec.1}$$

De acuerdo al concepto de sumatoria de unión, la fuerza necesaria para romper una tableta es dependiente del numero de uniones inter-partícula en el plano de la fractura. ( $n_{bt}$ ) y la fuerza promedio necesaria para romper tales puntos de unión ( $F_b$ )

$$F_t = n_{bt} * F_b \quad \text{Ec.2}$$

Consecuentemente la fuerza de tensión o fuerza de fractura de la tableta puede estar expresada como:

$$\sigma_t = \frac{n_{bt} * F_b}{A_t} \quad \text{Ec.3}$$

Los términos fuerza de unión y el área de superficie de unión están frecuentemente en conexión con el concepto de sumatoria de unión. La fuerza de unión y la fuerza tensil promedio de unión de un punto de unión puede estar expresado como fuerza promedio ( $F_b$ ) necesaria para romper un punto de unión en un área promedio ( $A_b$ ). Donde  $\sigma_b$  puede estar considerado como el reflejo del tipo de unión donde a bajos valores indican uniones por fuerzas débiles y valores altos de unión indican la presencia de uniones fuertes (puentes sólidos).

$$\sigma_b = \frac{F_b}{A_b} \quad \text{Ec.4}$$

Para usar el concepto de fuerza de unión podemos combinar la ecuación 3 y 4 de la fuerza tensil de la tableta para poderlo expresar de la siguiente manera:

$$\sigma_t = \frac{n_{bt} * \sigma_b * A_b}{A_t} \quad \text{Ec.5}$$

El are de superficie de unión esta frecuentemente definida como el area de superficie efectiva tomando en cuenta la atracción inter-partícula. Si los puentes de unión de los sólidos estuvieran presentes el área de superficie de unión puede estar definido como el área en el cual todas las partículas estuvieran fusionadas.

Para materiales unidos con fuerzas distintas, el área de superficie de unión de las partículas es mas difícil de definir. El modelo de sumatoria de unión para el área de superficie de unión ( $A_{bt}$ ) puede calcularse con el numero ( $n_{bt}$ ) y el área promedio ( $a_b$ ) de los diferentes puntos de unión en el plano de fractura.

$$A_{bt} = n_{bt} * A_b \quad \text{Ec.6}$$

Combinado las ecuaciones 5 y 6 la fuerza tensil de las tabletas puede ser descrita como:

$$\sigma_t = \sigma_b \frac{A_{bt}}{A_t} \quad \text{Ec. 7}$$

Donde la fuerza tensil promedio de los puntos de unión ( $\sigma_b$ ) refleja la fuerza de unión y consecuentemente los tipos de unión de las tabletas y  $\frac{A_{bt}}{A_t}$  reflejan las uniones en la superficie área relativa a la tableta.

#### 4.4 Comportamiento de los comprimidos

El proceso de tableteado involucra dos fenómenos ya estudiados: (a) una reducción del volumen de la masa de la tableta para eliminar el aire, esto es uno de los primeros pasos del proceso de compresión y (b) un incremento en la fuerza mecánica de la masa por interacciones partícula-partícula terminando en la consolidación. Este proceso es el resultado de la utilización de la energía libre en la superficie de las partículas para la formación enlaces, este proceso se denomina “soldando en frio” o “cold welding” interviene en este proceso las fuerzas de Van der Waals.

La determinación del comportamiento de la densificación de un polvo es usualmente basada en la medida de la densidad relativa de los granulados trabajados. La tabla 2 muestra una visión general de las relaciones más usadas para describir los efectos de la presión en los diferentes grados de presión.

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. Además de estos dos parámetros, en algunas formulaciones se incluyen otras constantes que, a menudo, se definen en términos físicos. Entre ellas, Heckel, la expresión más utilizada es la función de presión aplicada a la porosidad del comprimido.

Nombre	Ecuación	Parámetros
Ecuación Heckel	$\ln\left(\frac{1}{1-D_{rel}}\right) = KP + A$	K y A son constantes
Ecuación Kawakita	$\frac{V_t - V_p}{V_p} = \frac{abP}{1 + bP}$	Vi y Vp son el volumen inicial y el volumen bajo presión respectivamente. a y b son constantes.
Ecuación de Shapiro	$\ln \frac{1}{E} = \ln \frac{1}{E_0} + KP$	E porosidad inicial
Ecuación de Walker y Bal'shin	$V_r = C_3 - K_3 \log P$	V <sub>r</sub> es la densidad relativa del granulado. C <sub>3</sub> y K <sub>3</sub> son constantes.

**Tabla.2 Relación densificación-presión de compactación usada para caracterizar los mecanismos de densificación de polvos.**<sup>09</sup>

Además las propiedades de compactación de los polvos farmacéuticos están separados claramente, en dos distintos términos, uno es la **compresibilidad** la cual es la habilidad de los polvos a deformarse a bajas presiones y la **compactibilidad** es considerada como la habilidad de los polvos para formar compactos coherentes.

La fuerza mecánica de un simple compacto es fácilmente determinada como la fuerza necesaria para romper diametralmente a la tableta. Esta fuerza de rompimiento de los compactos depende de las dimensiones de la tableta y esta normalizada por una fuerza específica. Esta fuerza específica esta en unidades de (Pa) es definida para la fase cilíndrica como<sup>48</sup>:

$$scs = \frac{F}{Dh} \quad \text{Ec.8}^{48}$$

Donde F es la fuerza para romper a las tabletas, D y h son el diámetro y la altura de la tableta obtenida de la matriz.

La fuerza tensil de las tabletas es definida como:

$$TS = \frac{2F}{\pi Dh} \quad \text{Ec.9}^{48}$$

El significado de la presión de trabajo (es la presión ejercida a una columna de polvo que presentan una cierta deformación), estará calculada del gradiente del recíproco de la densidad como una función de la presión de compresión. La presión de trabajo estará calculada directamente de los datos de compactación y corresponderá a la deformación elástica de la presión.<sup>17</sup>

La energía plástica de compactación es la energía neta utilizada en la formación de los compactos.

La expansión axial (altura) es calculada del espesor de las tabletas elaboradas. La fuerza tensil de las tabletas, es una fuerza radial que estará calculada de la fuerza de rompimiento, con una compresión diametral usando la ecuación de la fuerza tensil o de fractura.<sup>48</sup>

#### 4.4.1 Modelo de Walker

El primer reporte hecho de compresión fue realizado por Walker quien relaciona la densidad relativa del volumen (V) por el logaritmo de la presión, utilizando la siguiente relación: <sup>(16,46)</sup>

$$V = a_1 - K_1 \ln P \quad \text{Ec.10}$$

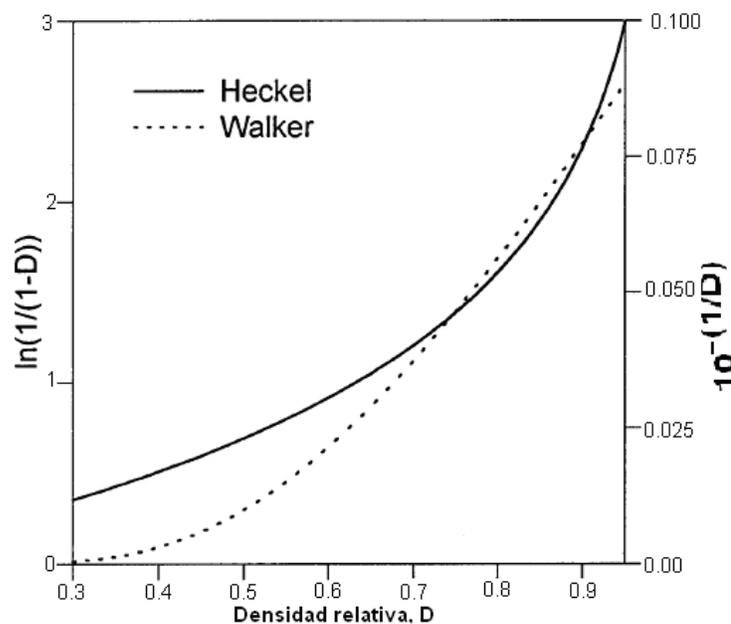
El modelo Walker esta basada en pruebas experimentales y ellas muestran que esta correlación es actualmente aplicada para un gran numero de materiales<sup>52</sup>.

La ecuación de Walker esta basada en asumir que la razón de cambio de la presión con respecto al volumen es proporcional a la presión dada, dando como resultado la siguiente ecuación,  $dP/dV = -l * P$  realizando una integración y sustituyendo el  $\ln$  con el  $\log$  obtenemos;  $\log(P) = -L * V'/V_0 + Cl$ , donde  $V_0$  es el volumen a una porosidad cero. El volumen relativo es  $V'/V_0 = V = 1/D$ . El coeficiente L hace referencia como se modula la presión<sup>47</sup>

Expresando la ecuación en los términos del volumen relativo como una variable dependiente nos da la ecuación propuesta por Walker en 1923;  $V = -C2 * \log(P) + C3$ . Esta ecuación nos indica una fuerza lineal del volumen relativo o el inverso de la densidad relativa versus el logaritmo de la presión. Para razones practicas el volumen relativo es multiplicado por 100 dando el coeficiente de compresibilidad  $W$ ;  $100 * V = -W * \log(P) + C$ ;  $W$  expresa el cambio en volumen en por ciento del volumen del material cuando la presión esta incrementada por un factor de 10.  $W$  es considerada una medida de la compresibilidad irreversible de los compactos o del sistema de partículas mientras que el inverso de la pendiente de la ecuación de Heckel es utilizado para describir las propiedades plásticas de las partículas individuales.<sup>47</sup>

Las ecuaciones Heckel y de Walker permiten observar cómo se transforma la densidad relativa de diferentes materiales esto se puede observar en la (figura 21).

En el grafico se observa que Heckel es prácticamente lineal a bajas densidades, corresponde con la ausencia de linealidad a bajas presiones, mientras que la ecuaciones Walter es mas curva en estas regiones. A densidades altas la ecuación de Walter es aproximadamente lineal, mientras que la ecuación de Heckel tiende al infinito. Esto significa que la ecuación de Heckel muestra un incremento de la curvatura a una porosidad cero.<sup>47</sup>



**Fig.21 Ecuación de Heckel y Walter Densidad relativa en regiones de densidad de 0.3-0.95.**<sup>47</sup>

El rango de la presión donde la ecuación de Heckel, es lineal frecuentemente excede la relevancia de la manufactura de las tabletas. Esto es debido a que a valores de presión más altos, las tabletas presentan ciertos factores críticos que impiden la funcionalidad, es decir se ven afectados por el fenómeno de plasticidad, fractura y laminación, además las tabletas que se generan a estas presiones, presentan una porosidad muy baja que no es la adecuada para la liberación del fármaco, en un medio acuoso, cuando la dureza es muy alta provoca un incremento en los enlaces inter-partícula e intra-partícula lo que impide la correcta desintegración. Cuando un fármaco es sometido a altas presiones provoca el empaquetamiento de las moléculas lo que genera uniones y liberación de aire inter e intra partícula, dependiendo de las propiedades reológicas de los fármacos, cada fármaco es sensible a determinados niveles de presión sobrepasar estos niveles lleva a interrumpir en forma abrupta la producción.

### 4.4.2 Ecuación de Heckel

La consolidación de los polvos para formar un compacto denso requiere un incremento en la deformación y un incremento en el contacto inter-particular e intra-particular. El material que es sometido a diferentes fuerzas de estrés, simultáneamente sometido a una serie de rearrreglos elásticos, deformación plástica y rompimiento de uniones inter partícula. Estos procesos previamente dependen de las características físicas y estructurales del material en consolidación.<sup>27</sup>

La relación entre la presión-porosidad es generalmente influenciada por el método entre las medidas de la columna de un polvo o compacto. Cuando un polvo o granulado está sujeto a compresión parte de la reducción del volumen en la columna puede ser reversible (densificación elástica) esta propiedad provoca algunos cambios en las dimensiones del compacto. <sup>(01,02,09)</sup>

Numerosos modelos matemáticos describen los cambios de densidad relativa en la columna de un polvo en función de la presión aplicada.<sup>16</sup>

Heckel es una ecuación utilizada para el fenómeno de densificación, muestra una cinética de primer orden, asume que la compresión de los polvos se comportaran con una cinética de primer orden, la ecuación es <sup>(01,02,09)</sup>

$$\ln\left(\frac{1}{1-D_{rel}}\right) = KP + A \quad \text{Ec.11}$$

Donde K y A son constates obtenidas una pendiente y intercepción de la ordenada  $\ln(1/(1-D_{rel}))$  contra la presión respectivamente,  $D_{rel}$  es la densidad relativa de la columna de polvo a una presión (MPa), A es una intercepción que es extrapolada de la parte lineal de Porosidad y de la función de presión, además esta relacionada con la capa y el reordenamiento después de la deformación y la deformación de las partículas discretas.

Una diferencia pequeña en la densidad relativa  $D_{rel}$  de los valores causan una diferencia significativa en la expresión  $\ln\left(\frac{1}{1-D_{rel}}\right)$  excepto a valores alto de densidad relativa.

Además la diferencia proporcional en la densidad relativa llega ha ser muy alta cuando  $D_{rel}$  es alta. <sup>(18,19, 20,26, 39,56)</sup>

El valor de la *densidad relativa* es siempre influenciado por diferentes errores, por ejemplo la determinación de la densidad verdadera, el peso de las tabletas y el volumen de las tabletas. <sup>(26,49)</sup>

Heckel atribuyo la sección lineal como la deformación plástica. Está ecuación permite estudiar el comportamiento de densificación de los materiales plásticos. <sup>09,41,27</sup>

Heckel concluye que a bajas presiones la región curva esta asociada con el movimiento de partículas individuales en la ausencia de uniones íter partícula y que la transición de la curvatura lineal corresponde con la mínima presión necesaria para la formación de compactos. Esto puede ser verdad en la compresión de compuestos con hierro, cobre o algunos otros principios activos de interés en la industria farmacéutica. Una parte importante del teorema de Heckel es la observación de la correlación entre la inversa de la pendiente de la ecuación que es considerada como la presión umbral de deformación ( $\sigma_y$ ) para los materiales que se trabajan. <sup>40,45,46</sup>

La deformación plástica es un parámetro dependiente del tiempo durante la compactación de tabletas, se le considera como el tiempo en el cual el material particulado es sometido a una presión dentro de la matriz.<sup>30</sup>

Postulando una modificación en la ecuación de Heckel esta podría permitir la descripción de la transición entre los estados de los polvos y los estados de las tabletas. Si consideramos la susceptibilidad de la presión  $\chi_p$  podría definirse como el decremento de la porosidad  $\varepsilon$  bajo presiones que únicamente estarán definidos bajo una porosidad crítica ( $\varepsilon_c$ ) o la correspondiente densidad relativa  $\rho_c$  bajo una estructura rígida existen estas características. Observemos la siguiente ecuación<sup>25,26</sup>:

$$\chi_p = \alpha \frac{C}{\rho - \rho_c} \quad \text{Ec.12}^{25,26}$$

Donde  $\chi_p$  es la susceptibilidad a la presión,  $\rho$  es la densidad relativa,  $\rho_c$  es la densidad crítica y  $C$  es una constante.

Las Figuras 22,23,24, muestran los perfiles típicos de Heckel, donde es frecuente ver una curvatura inicial (fase I) que reflejaría la fragmentación y reacomodo de la partícula. Después, la relación es lineal durante un intervalo sustancial de presiones aplicadas (fase II), a lo que se debe la expresión. A partir del gradiente de esta parte lineal se puede calcular la presión de rendimiento, que es una forma de medir la plasticidad de la partícula. Por último, durante la compresión se representa la expansión de la altura del comprimido (relajación) en donde hay un aumento en mínimo de la porosidad del mismo (fase III). 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<sup>01,02</sup>.

Hersey y Ress clasificaron los diferentes perfiles de Heckel según dos tipos. Un tipo de relación es obtenida para polvos que exhiben diferentes densidades del polvo, dependiendo de diferentes factores tales como el tamaño de partícula. La densificación ocurre a bajas presiones debido que las partículas se deslizan o reordenan y subsecuentemente puede ocurrir una deformación plástica. Los dos estados están representados por una porción en la curvatura inicial provocada por las fuerzas paralelas.

Para el tipo 2 materiales que en algunos casos la consolidación ocurre principalmente por fragmentación, llegando a presiones altas la estructura inicial es progresivamente destruida, casualmente la relación lineal es obtenida a pesar de las fracciones del tamaño de partícula<sup>58</sup>.

Heckel argumenta (1961) que la parte lineal de la curva describe la deformación plástica de los materiales considerando la deformación elástica.<sup>46,47</sup>

Para las partículas porosas, es decir, gránulos y microesferas, el procedimiento de Heckel no es adecuado para determinar la deformación o resistencia del gránulo. El problema de aplicar el método de Heckel a la compresión de partículas porosas está relacionado con la necesidad de evaluar la porosidad de un sistema de poros que entra en reacción. El espacio poroso de interés en relación con la ecuación de Heckel es inter-granular, no intra-granular.<sup>02,52</sup>

### **4.4.3 Deformación plástica de los polvos<sup>14</sup>**

Las propiedades de los materiales que predominantemente afectan el proceso de tableado de los polvos es el comportamiento de deformación bajo cierta presión ejercida. Las características de deformación pueden ser elástica, plástica y fractura quebradiza y una combinación de esos mecanismos de deformación. Varios parámetros que caracterizan la deformación de los polvos incluye los módulos de Young, Radio de Poisson's, el estrés de trabajo.<sup>16,27</sup>

La deformación elástica es independiente al tiempo, considerada una deformación reversible de una partícula, y puede crear una tensión residual durante la fase de decompactación del ciclo de compactación. La aplicación de la fuerza o tensión causa un cambio en las dimensiones y en la magnitud dimensional de la columna de polvo sometido una cierta presión.<sup>09,27</sup>

La deformación plástica es una deformación permanente de una partícula que es controlada por la presión (estrés) aplicada, la cantidad de deformación depende del tiempo de compresión, el tiempo de contacto y la razón de la fuerza aplicada a la compresión y el tiempo durante el cual el material es sometido a una fuerza máxima.

La deformación plástica facilita la formación del contacto, permitiendo interacción partícula-partícula durante la compactación.<sup>30,40,45,46</sup>

Se sabe que durante el tableteo la densidad y la altura de la columna del polvo es modificada, es decir la densidad aumenta mientras que la porosidad de los materiales con los que se está trabajando disminuye, a lo largo de la fuerza de compactación aplicada. Esta reducción del volumen durante la compresión puede estar medida por la ecuación de Heckel y dada por la ecuación ya conocida.

El estrés y la fuerza de relajamiento dependen de la deformación. Los materiales farmacéuticos frecuentemente presentan una medida de la viscoelasticidad y los mecanismos de compactación estos son influenciados por la razón de la deformación.

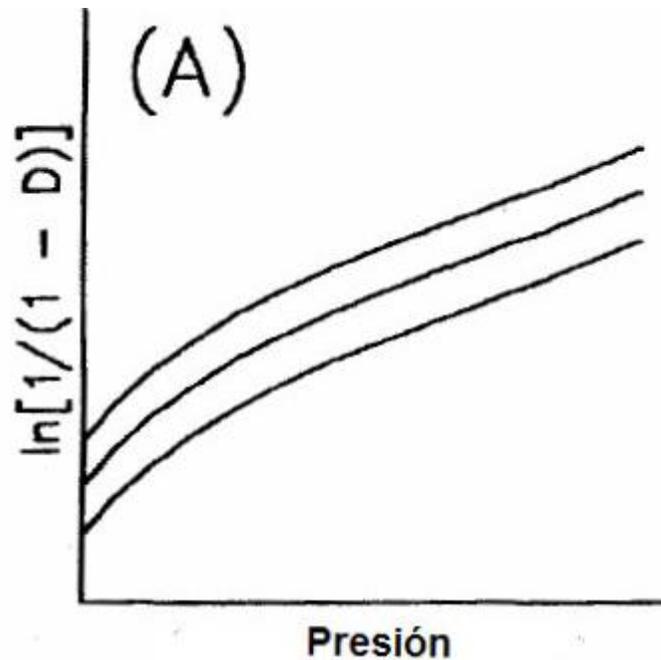
En 1961 Heckel argumenta que la parte lineal de la curva de su ecuación describe la deformación plástica de los materiales y considera a la deformación elástica de los materiales insignificante<sup>18</sup>.

Heckel concluye también que a presiones bajas la región curva de la ecuación se asocia con el movimiento individual de la partícula, en la ausencia de uniones inter partícula y que la transformación de la curva a lineal, corresponde con la presión mínima necesaria de un compacto formado.<sup>02,16,18,35,40,45,46</sup>

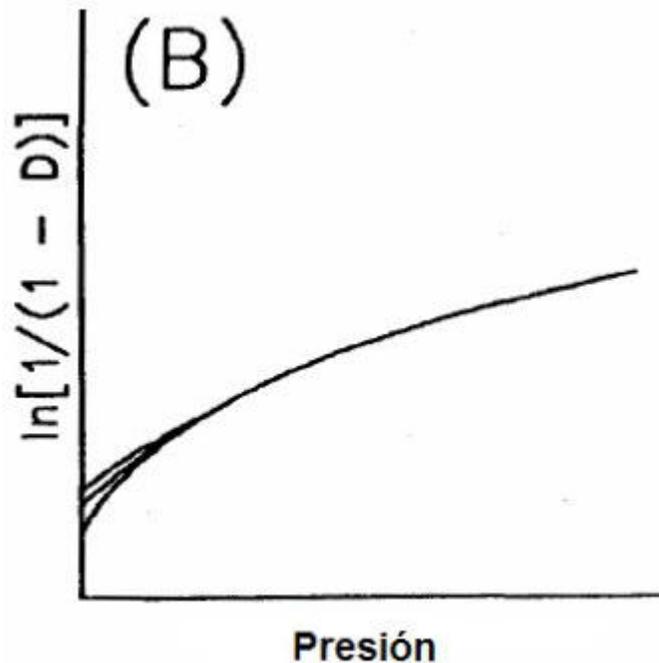
Una parte importante del teorema de Heckel es la observación de la correlación entre el inverso de la fuerza de trabajo (presión umbral de deformación) y la pendiente de la ecuación de Heckel para muchos materiales.<sup>18</sup>

Se han descrito tres tipos de gráficos de Heckel.

- **Gráfico tipo A.** En la etapa inicial de compresión se observa una ligera curvatura en la gráfica formada, debido a un rearrreglo de las partículas; después de dicha curvatura, la gráfica presenta líneas rectas paralelas (cuando son evaluados fármacos o materiales con dicho comportamiento). Los materiales que brindan este tipo de gráficas, presentan deformación plástica.<sup>02</sup>

Fig. 22 Gráfico de Heckel.<sup>02</sup>

- **Gráfico tipo B.** En la etapa inicial de compresión se presenta una curvatura un poco más pronunciada que en los gráficos de tipo A, y después se observan líneas que se traslapan al llegar a ciertas presiones altas. Los materiales que brindan estas curvas presentan fragmentación cuando el polvo se densifica.

Fig 23 Gráfico de Heckel.<sup>2</sup>

- **Gráfico tipo C.** En la etapa inicial de compresión, se presentan pendientes pronunciadas, para después tener una región de líneas que se traslapan. Los materiales con este tipo de comportamiento no presentan un reacomodo inicial de las partículas y presentan deformación plástica.

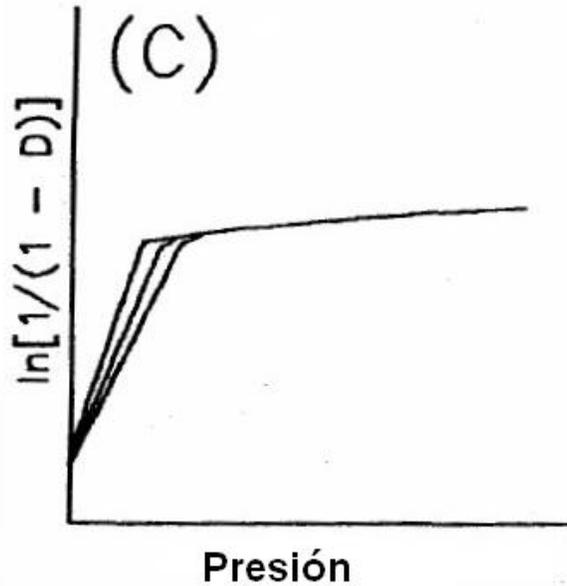


Fig 24 Gráfico de Heckel.<sup>2</sup>

Podemos ver en la (Fig.25) las fases de un material con comportamiento típico Heckel, la Fase I es la etapa primaria de rearrreglos de las partículas, Fase II etapa de deformación plástica, la Fase III muestra el endurecimiento del material.

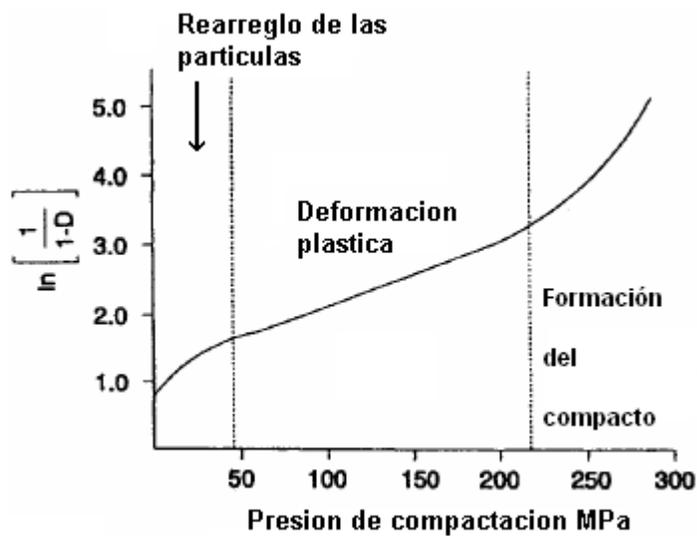


Fig.25 Esquema de la ecuación de Heckel<sup>02</sup>

#### 4.4.4 Ecuación de Kawakita

Un método prometedor que evalúa la mecánica de compresión de los polvos consiste en calcular la fuerza de cizallamiento durante la compresión a partir de la ecuación de Kawakita. Esta ecuación considera 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 está siendo sometido a una presión y el volumen será constante<sup>02,05,35</sup>.

La Ecuación tiene la siguiente forma lineal (Kawakita, 1956)<sup>54</sup>:

$$\frac{P}{C} = \frac{1}{ab} + \frac{P}{a} \quad \text{Ec.13}^{44,45}$$

Donde  $P$  es la presión aplicada,  $C$  es el grado de reducción de volumen o compresibilidad 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  $P$  ( $h_p$ ):

$$C = \frac{h_0 - h_p}{h_0} \quad \text{Ec.14}^{44,45}$$

La ecuación se ha aplicado principalmente a todo tipo de polvos de partículas sólidas pero se ha sugerido que el parámetro de compresión  $1/b$  corresponde a la fuerza de los gránulos referida a la fuerza de compresión<sup>46</sup>. Por lo tanto, el procedimiento representa una forma posible de identificar las propiedades mecánicas de los gránulos a partir de un experimento de compresión. La ecuación de Kawakita relaciona el estudio de la compresión de los polvos usando el grado de reducción ( $C$ ).

En la Figura 26 se muestran dos gráficos característicos obtenidos mediante la ecuación de Heckel y la ecuación de Kawakita.

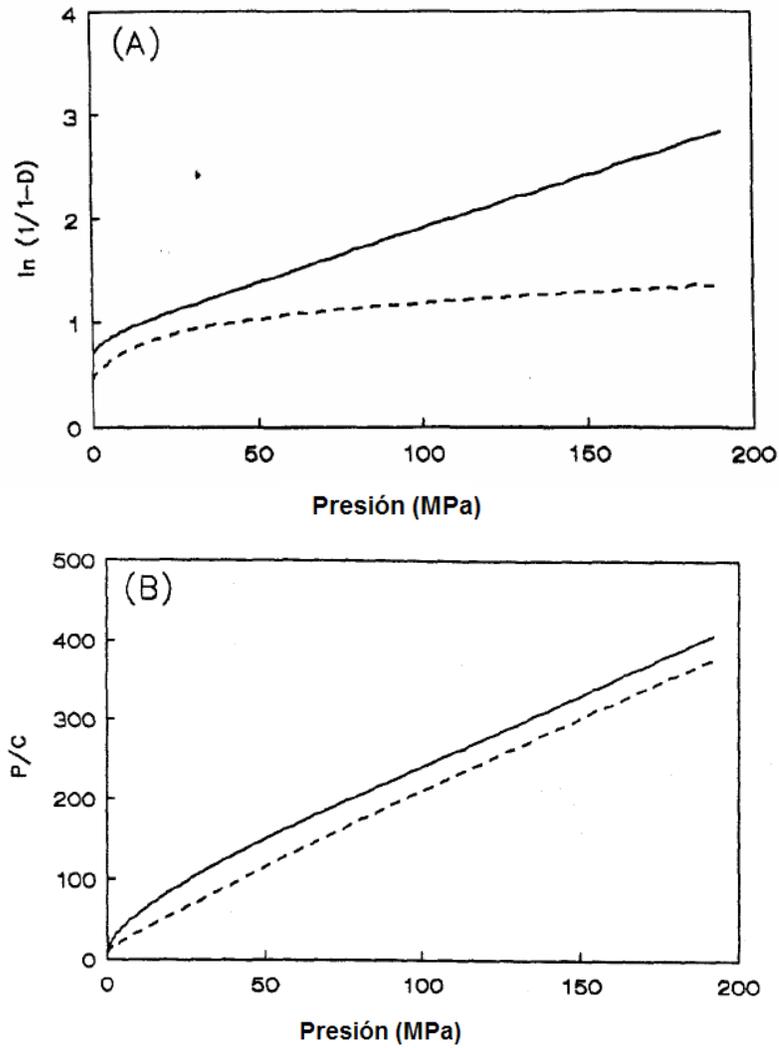


Figura 26. Representación gráfica de modelo de Heckel (A) y Kawakita (B) para almidón pregelatinizado (----) y fosfato dicálcico (- - -).<sup>02</sup>

#### 4.4.5 Ecuación de Shapiro<sup>16</sup>

Shapiro propuso un modelo para la reducción de la porosidad de una masa de polvo durante la compactación en la forma de primer orden, en donde los datos relacionan la presión (P) y la porosidad (ε) de la siguiente forma:

$$-\frac{d\varepsilon}{dP} = K\varepsilon \quad \text{Ec.15}^{16}$$

Integrando la ecuación diferencial anterior en donde la porosidad inicial es (ε<sub>0</sub>) dando una porosidad final (ε) se obtiene la siguiente ecuación

$$\ln \frac{1}{\varepsilon} = \ln \frac{1}{\varepsilon_0} + KP \quad \text{Ec.16}^{16}$$

La ecuación de Heckel propone que los datos experimentales en la compresión de los polvos, basados en la ecuación de Shapiro muestran la existencia de una sección lineal de la curva de la ecuación en la que la pendiente de la ecuación (K) esta directamente relacionada con la dureza de los polvos.

Los términos de la porosidad (ε) podrían estar sustituidos por la densidad relativa (D) y resulta la ecuación de Heckel:

$$\ln \left( \frac{1}{1 - D_{rel}} \right) = A + KP \quad \text{Ec.17}$$

Este modelo trabaja razonablemente para los polvos, así como también se pueden aplicar los modelos de Kawakita, la cual sugieren una correlación en la compactación de los polvos:

$$\frac{P}{e'} = \frac{1}{ab} + \frac{P}{a} \quad \text{Ec.18}$$

El termino (p/e´) relaciona el radio de la presión aplicada y la tensión que es generada por la presión aplicada en el rearrreglo de las partículas.

El termino (1/b) es nombrado como el estrés de fractura de las partículas. Este termino muestra que esta ecuación trabaja bien para la fluidez de los polvos farmacéuticos.<sup>46</sup>

Mas recientemente Adams demostró que el modelo de Heckel no trabaja satisfactoriamente para aglomerados y propuso un modelo teórico para confirmar la compresión no-axial de los aglomerados. En este modelo se asume que la energía elástica almacenada en el sistema es insignificante y la energía dentro del sistema es más comúnmente consumido por las fracturas. Basado en asumir que las columnas paralelas permiten la transmisión de fuerzas Adams obtiene la ecuación (19) donde se muestra la relación entre la presione del polvo y la tensión natural.

$$\ln P = \ln\left(\frac{\tau'_0}{\alpha}\right) + \alpha' \varepsilon' + \ln(1 - \exp(-\alpha' \varepsilon')) \quad \text{Ec.19}^{16}$$

En la ecuación (P) es la presión, ( $\tau'_0$ ) es la forma aparente de los aglomerados y (Y) es la fuerza natural y está dada por

$$Y = \ln \frac{h_0}{h} \quad \text{Ec.20}$$

Donde  $h_0$  y  $h$  son la altura inicial y la altura final de la tableta.

La literatura sugiere que existen diferentes modelos habilitados para la compresión y compactación de los polvos. Aunque con los excipientes el modelo de Adams, son largamente empíricos.<sup>16</sup>

## 4.5 Farmacos trabajados

### 4.5.1 Dipirona Sódica y Magnésica.

- **Nombres comunes.** Dipirona, Analgin y Novalgin *Conmel®*, *Neo-Melubrina®*, *Magnopyrol®*, *Prodolina F®*, *Analgin®*,
- **Nombre químico y número de CAS.** Metamizol Sódico ( 68-89-3)
- **Fórmula empírica y peso molecular.**  
**Dipirona Sódica (C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>4</sub>S)** PM ~ 333.34 g/mol  
**Dipirona Magnésica(C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>MgO<sub>4</sub>S)** PM. 334.65 g/mol
- **Sinónimos.** Sodio [(2,3-dihydroxy-1,5dimetil-3-oxo-2-fenil-1H-pirazol-4-il) metilamino], metanosulfato, metamizol sódico, dipirona, analgin, alginodia, algocalmín, algopirona, sulfonato sódico de aminopirina, antipirina, di-podil, dimetona, conmel, bonpirina, barona, diprofarn, farmosilina.

- **Nombre IUPAC.** Sodio [(2,3-dihydroxy-1,5dimetil-3-oxo-2-fenil-1H-pirazol-4-il)-metilamino], Ácido [(2,3-Dihidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1H-pirazol-4-il) metilamino] metanosulfónico sal sodica monohidrato;
- **Formula química:**

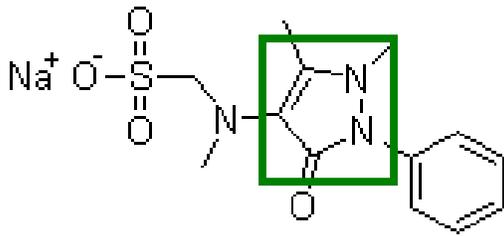


Fig. 27 Dipirona Sódica

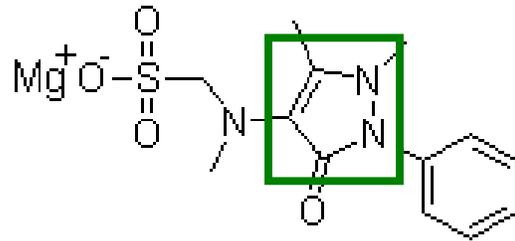


Fig.28 Dipirona Magnésica

- Considerado un derivado de los pirazoles es decir;

Los pirazoles son producidos sintéticamente a través de la reacción de  $\alpha$ ,  $\beta$  - aldehídos insaturados con hidrazina y posterior deshidrogenación

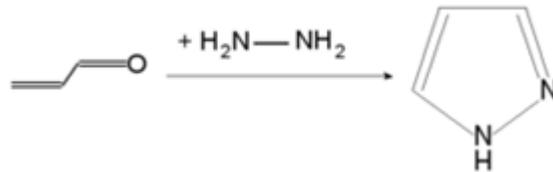


Fig.29 Síntesis de pirazoles

En medicina, pirazoles se utilizan para su analgésicos, antiinflamatorios, antipiréticos, antiarrítmico, tranquilizantes, relajantes musculares, psicoanalépticos, anticonvulsivantes, inhibición de la monoaminooxidasa, antidiabéticos y actividades antibacteriana. Los pirazoles reaccionan con borhidruro de potasio para formar una clase de ligandos conocido como escorpionatos.

Compuestos estructuralmente relacionados son pirazolina y pirazolidona.

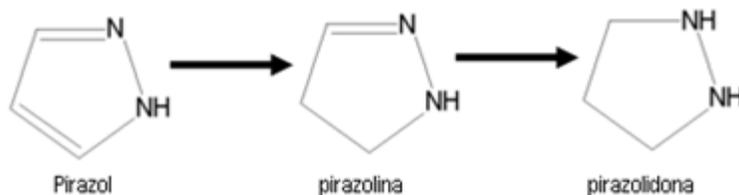


Fig.30 Obtención de la pirazolidona

- **Categoría funcional.** Antiinflamatorio no esteroideo (AINE) utilizada en el pasado como potente analgésico y reductor de la fiebre.
- **Historia.** Metamizol fue sintetizada por la empresa alemana Hoechst AG en 1920, y su producción a gran escala comenzó en 1922. Se mantuvo la libre disposición de todo el mundo hasta la década de 1970.
- **Aplicaciones terapéuticas.** Analgésico-antipirético. Para el tratamiento sintomático de los procesos que cursen con dolor y/o fiebre. El metamizol está indicado en el dolor agudo o crónico y en algunos casos de dolor visceral. Dolor del pre y postoperatorio, dolor en traumatología y quemaduras, dolor del glaucoma, neuritis; neuralgia del trigémino; herpes zóster. Cefalea, otalgias y odontalgias. Como coadyuvante en el tratamiento del dolor en los casos de gota y dismenorrea.
- **Descripción.** Apariencia sólida
- **Estabilidad.** Estable. Incompatible con fuertes agentes oxidantes.
- **Toxicología.** Puede causar sensibilización por inhalación y irritación al contacto de la piel.
- **Datos de toxicidad.**
  - ORL-RAT LD50 3000 mg kg<sup>-1</sup> (ORL: oral)
  - IPR-RAT LD50 2470 mg kg<sup>-1</sup> (IPR: intraperitoneal)
  - SCU-RAT LD50 2117 mg kg<sup>-1</sup> (SCU: Subcutáneo)
  - IVN-RAT LD50 2182 mg kg<sup>-1</sup> (INV :Intravenoso)
  - ORL-RBT LD50 2150 mg kg<sup>-1</sup> (ORL: Oral)
- **Dosis.** La dosis en lactantes y niños se determina según el peso corporal a razón de 10 a 17 mg/kg/toma.

	Infantes	Niños					Adultos y adolescentes a partir de los 15 años	
Presentación	5 a 8 kg 3 a 11 meses	9 a 15 kg 1 a 3 años	16 a 23 kg 4 a 6 años	24 a 30 kg 7 a 9 años	31 a 45 kg 10 a 12 años	46 a 53 kg 13 a 14 años	Dosis individual	Dosis diaria máxima
Jarabe	1.25-2.5 ml ¼ a ½ medida	2.5 a 5 ml ½ a 1 medida	3.75 a 7.5 ml ¾ a 1½ medidas	5 a 10 ml 1 a 2 medidas	7.5 a 15 ml 1½ a 3 medidas	9 a 17.5 ml 1¾ a 3½ medidas	10 a 20 ml 2 a 4 medidas	20 ml hasta 4 veces al día

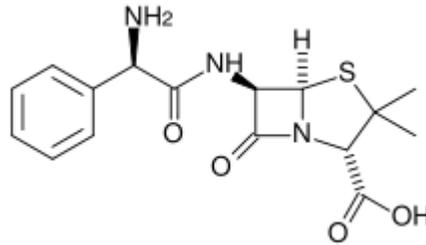
- **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula y a las pirazolonas como fenilbutazona, oxifenbutazona, isopropilaminofenazona, propifenazona. Están contraindicados antecedentes de ulceración gastrointestinal, hemorragia o perforación, disfunción renal, hipertensión o condiciones cardiacas agravadas, disfunción del hígado, infección preexistente; porfiria y en pacientes con deficiencia de fosfato-6-glucosa deshidrogenasa. Asma por analgésicos o intolerancia analgésica de tipo angioedema-urticaria, por ejemplo, paciente con antecedentes de broncospasmo u otras reacciones anafilácticas (urticaria, rinitis, angioedema) debidas a salicilatos, paracetamol u otros analgésicos no narcóticos como Diclofenaco, Ibuprofeno, Indometacina o Naproxeno. Enfermedades metabólicas como porfiria hepática intermitente aguda (riesgo de ataques de porfiria) y deficiencia congénita de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (riesgo de hemólisis).
- **Información adicional.** Los fármacos no esteroideos antiinflamatorios, generalmente abreviado como AINEs, conocidas como los fármacos antipiréticos, analgésicas y antiinflamatorias, tiene efectos que reducen la inflamación la fiebre. El termino “no esteroideo” se utiliza para distinguir estos farmacos de los esteroides, los cuales (entre una amplia gama de efectos) tienen una semejanza por el ecocenoide de acción antiinflamatoria. Como analgésicos AINEs no son estupefacientes. Los AINEs son llamados también como no esteroideo agente antiinflamatorio / analgésicos (NSAIA) no esteroideos o medicamentos antiinflamatorios (NSAIMs). Los miembros mas destacados de este grupo son Aspirina, Ibuprofeno, Naproxeno. La mayoría de los AINEs actúan como inhibidores no selectivos de la enzima ciclooxigenasa, inhibiendo la ciclooxigenasa - 1 (COX - 1) y la ciclooxigenasa - 2 (COX - 2) isoenzimas. La ciclooxigenasa cataliza la formación de prostaglandinas y tromboxano a partir de ácido araquidónico (derivados de la propia fosfolípidos celulares bicapa por fosfolipasa A 2). Prostaglandinas actúan (entre otras cosas) como mensajero moléculas en el proceso de inflamación.

- **Farmacocinética.** La mayoría de los AINE son ácidos débiles, con un pKa de 3-5. Son bien absorbido desde el estómago y la mucosa intestinal. Son altamente afines a proteínas, en el plasma (normalmente > 95%), por lo general a la albúmina, a fin de que su volumen de distribución se aproxima normalmente al volumen plasmático. La mayoría de los AINE son metabolizados en el hígado por oxidación y conjugación a metabolitos inactivos que normalmente son excretados en la orina, aunque algunos medicamentos son parcialmente excreta en la bilis.  
El metabolismo puede ser anormal en determinadas enfermedades, y la acumulación puede producirse incluso con dosis normal.
- **Quiralidad.** La mayoría de los AINE son moléculas quirales (Diclofenaco es una notable excepción). Normalmente, sólo un único enantiómero es farmacológicamente activo. Para algunos farmacos, una isomerasa *existe en vivo* de la enzima que convierte el enantiómero inactivo en la forma activa, aunque su actividad varía mucho en las personas. Este fenómeno es probable que sea responsable de la pobre correlación entre la eficacia de AINE y la concentración plasmática observada en estudios más antiguos, cuando un análisis específico de la enantiómero activo, no se realizó.

### 4.5.2 Ampicilina Anhidra

- **Nombres comunes.** Diferin, Mucolin A
- **Nombre químico y número de CAS.** [69-53-4]
- **Sinonimos.** D-(-)-alfa-aminopenicilina, adobacacilina, amblosina S, ampibol, ampicilina, ampicilina A, amplital, ampipenil, austrapin, binotal, bonapicilina.
- **Fórmula empírica y peso molecular.** (C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S)      PM ~ 339.4g/mol
- **Nombre IUPAC:** Acido(2S,5R,6R)-6-[(R)-2-amino-2-fenilacetamida]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0] heptano-2-carboxílico

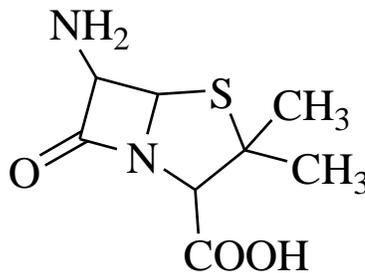
• **Formula Química:**



**Fig. 31 Ampicilna Anhidra**

Proviene de la familia de las aminopenicilina:

Beecham aíslo y identifico los núcleos como ácido 6- amino penicilinas



**Fig.32 Aminopenicilinas**

Este tipo de moléculas permite la sustitución en el grupo amino líder para posteriormente llamarse penicilinas semi-sintéticas y la producción de diferentes derivados por ejemplo, ésteres en el grupo carboxilo.

En 1960 las Ampicilinas surgieron;

- **Categoría funcional.** Antibiótico bactericida. Es eficaz en faringoamigdalitis, sinusitis, otitis, bronquitis, gastroenteritis, fiebre tifoidea, cistitis, pielonefritis, infecciones en la piel y otras infecciones causadas por bacterias sensibles a la ampicilina.
- **Características generales.** Polvo cristalino blanco, prácticamente inodoro. Poco soluble en agua y en metanol, insoluble en benceno, tetracloruro de carbono y cloroformo.
- **Definida-** La Ampicilina es anhidra o contiene tres moléculas de agua de hidratación. Contiene no menos de 90,0 por ciento y no más de 105,0 por ciento de  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ , calculado sobre la sustancia seca.

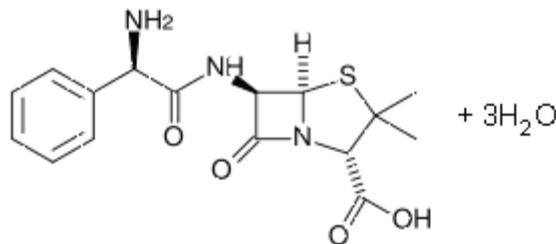
- **Envase y almacenamiento** - Conservar en envases de cierre perfecto.
- **Sustancias de referencia** - Ampicilina SR-FNA; Ampicilina trihidrato SR-FNA. Endotoxina SR-FNA.
- **pH (180)** - Entre 3,5 y 6,0; determinado en una solución que contenga 10 mg por ml.
- **Farmacocinetica y farmacodinamia:** Antibiótico bactericida de amplio espectro. Inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana ejerciendo una acción bactericida sobre los microorganismos sensibles. Su acción antibacteriana incluye a microorganismos grampositivos como *Streptococcus* hemolíticos alfa y beta, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus* no productores de penicilinas, *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium spp* y la mayoría de las cepas de enterococos, así como de bacterias gram-negativas, entre ellas, *Escherichia coli*, *Salmonella spp*, *Shigella spp*, *Enterobacter spp*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis* y *Proteus mirabilis*. La ampicilina anhidra es estable en presencia del ácido clorhídrico; por vía oral, 55% de la dosis administrada es absorbida en el tracto gastrointestinal. La concentración sérica máxima se obtiene entre 1 hora (con el estómago vacío) y 2 horas (presencia de alimento) después de su administración oral; las concentraciones séricas obtenidas con la ampicilina anhidra, son mayores a las de Ampicilina Trihidratada, *la cual es menos soluble en agua*; con 250 mg de ampicilina anhidra, la concentración sérica pico promedio es de 1.8-2.9 µg/ml, mientras que con 500 mg, la concentración alcanza 3-6 µg/ml. Se encuentran concentraciones detectables en sangre a las 6 horas de su administración oral.
- **Reacciones secundarias y adversas.** La administración oral de la ampicilina se asocia en algunos casos a diarrea, náusea y vómito sin importancia clínica. Al igual que otros betalactámicos, pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad o alérgicas, incluyendo rash cutáneo, urticaria, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, anafilaxia, angioedema, bronco espasmo, laringospasmo e hipotensión. Si ocurre una reacción de hipersensibilidad severa durante la terapia con

ampicilina, debe discontinuarse inmediatamente el medicamento e instalar la terapia adecuada.

- **Historia.** La ampicilina es la primera penicilina semi-sintética; proviene de las aminopenicilinas sintetizadas en 1958. Se desarrolló en los laboratorios Beecham (actual GlaxoSmithKline) como respuesta a la necesidad de encontrar derivados de la penicilina de mayor espectro, dada la aparición de cepas resistentes. El año 1959 se descubrió que el epímero D(-) de la aminopenicilina con un grupo fenil era el más activo de los derivados sintetizados. Se le llamo ampicilina. El año 1963 se sintetiza en laboratorios Beecham, (aunque reclamada su patente por Bristol-Myers Squibb) una molécula más estable de ampicilina: el trihidrato de ampicilina.
- **Quiralidad.** La ampicilina es el epímero D(-) de la aminopenicilina, betalactámico con un grupo fenil. Es un antibiótico de la familia de las penicilinas de amplio espectro.

#### 4.5.3 Ampicilina Trihidratada

- **Nombres comunes.** ácido[2S-[2 $\alpha$ .,5 $\alpha$ .,6. $\beta$ .(S\*)]]-6-[(Aminofenilacetil)amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico, Acido 6-[D(-)- $\alpha$ -aminofenil acetamido] penicilanico, D(-)- $\alpha$ -aminobenzil penicilina
- **Nombre químico y número de CAS.** [7177-48-2]
- **Sinonimos.** Acido penicilanico, Albipen, Amipenix, Ampipenin, Ampitab.
- **Fórmula empírica y peso molecular.** (C<sub>16</sub> H<sub>19</sub> N<sub>3</sub> O<sub>4</sub> S,3H<sub>2</sub>O) PM~ **403.5g/mol**
- **Nombre IUPAC:** Acido[2S-[2 $\alpha$ .,5 $\alpha$ .,6. $\beta$ .(S\*)]]-6-[(Aminofenilacetil)amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico
- **Formula Química:**



Los hidratos de ampicilina son complejos moleculares que tienen incorporados moléculas de agua dentro del cristal y se caracterizan como pseudopolimorfos, la ampicilina existe en su forma anhidra y trihidratada puede transformarse en anhidra en presencia de calor, secado y velocidad de disolución.<sup>32</sup>

- **Historia.** La ampicilina trihidratada obtenida hasta (1963) es una de las especies más estables de la síntesis obtenida. Sintetizada por Bristol Myers Co.
- **Categoría funcional.** Infecciones bacterianas de las más variables localizaciones, intensidad y curso por agentes sensibles a ampicilina, tanto infecciones agudas como también crónicas o crónicamente recidivantes de diferente grado de gravedad, por ejemplo.

— Septicemia, endocarditis y meningitis, principalmente en *Haemophilus influenzae*, *enterococos* y listerias sensibles a ampicilina, en caso necesario en combinación con otro antibiótico adecuado.

— Infecciones de las vías respiratorias.

— *Bordetella pertussis* (tratamiento temprano y profilaxis) en la edad infantil.

— Infecciones de las vías urinarias (pielonefritis).

— Infecciones en ginecología y obstetricia.

Las infecciones graves, como por ejemplo la septicemia, endocarditis, meningitis, infecciones en ginecología y obstetricia y saneamiento de portadores constantes de *Salmonella* requieren inicialmente una aplicación parenteral. Después es posible el subsiguiente tratamiento oral con la forma de aplicación adecuada en cada caso.

- **Espectro.** *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetáni*, *Shigella spp.*
- **Mecanismo de acción.** Como todos los antibióticos betalactámicos, actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular de las bacterias en multiplicación. La ampicilina inhibe la última etapa de la unión cruzada en la producción de peptidoglucano, al no cerrarse la pared celular, la bacteria muere por presión osmótica.
- **Mecanismo de Resistencia.** Al igual que las penicilinas, la ampicilina puede ser inactivada por acción de las betalactamasas. Se observan variaciones geográficas en la incidencia de resistencias, pero la mayoría de estafilococos y algunas cepas

de *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *N. gonorrhoeae*, *Salmonella*, *Shigella spp*, resultan resistentes.

- **Envase y almacenamiento** - Conservar en envases de cierre perfecto.
- **Farmacocinetica y Farmacodinamia:** Debido a su estabilidad ácida, la Ampicilina Trihidratada se puede administrar tanto por vía oral como parenteral. Después de su administración oral se absorbe en 30-60%, los niveles sanguíneos máximos se alcanzan con la administración oral después de 90-120 minutos y corresponden aproximadamente a 5 µg/ml después de la administración de 1 g de Ampicilina Trihidratada. La vida media en el plasma es de 1-2 horas. Tras la administración por inyección intramuscular, los niveles máximos en plasma se alcanzan después de 30-60 minutos, correspondientes a 10-12 µg/ml después de la aplicación IM de 500 mg de Ampicilina Trihidratada. La ampicilina penetra en los tejidos, atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche materna. El volumen de distribución es de 0.2-0.4 L/kg, la ampicilina se fija a proteínas plasmáticas a razón de 10-30%; en el líquido cefalorraquídeo en meninges intactas, solamente se alcanza el 5% de los niveles plasmáticos; sin embargo, en meninges inflamadas la concentración en el líquido cefalorraquídeo puede aumentar a 50% de los niveles plasmáticos. La excreción se efectúa principalmente por vía renal en forma no modificada, pero también a través de la bilis y de las heces. Aproximadamente 10-20% de la cantidad absorbida se metaboliza en ácido penicilínico. En la bilis se alcanza de 1.5 a 12 veces la concentración sérica, en caso de que no exista colestasis. Excreción. La ampicilina principalmente es excretada en la orina por secreción tubular renal y filtración glomerular en su forma no modificada, pero también a partir de la bilis y heces. La vida media de eliminación en pacientes con función renal normal es de 1 a 1½ horas; en pacientes con daño renal la vida media de eliminación es de 10 a 24 horas.
- **Reacciones secundarias y adversas.** Se pueden presentar algunas reacciones: náuseas, vómito, diarrea, estomatitis, colitis pseudomembranosa, anemia, trombocitopenia, eosinofilia, leucopenia, urticaria, erupciones cutáneas, dermatitis exfoliativa. Las reacciones desaparecen al suspender el tratamiento. Las erupciones cutáneas y reacciones de la piel pueden ser controladas con

antihistamínicos y corticosteroides. La ampicilina debe ser discontinuada inmediatamente al aparecer las primeras reacciones de hipersensibilidad, ya que estas pueden ir de leves como las urticarias a graves como shock anafiláctico. La administración de Ampicilina Trihidratada en el lapso de dos horas consecutivas a la administración de absorbentes como kaolín, disminuye la absorción y con ello la biodisponibilidad de la Ampicilina.

# CAPÍTULO V

## *DESARROLLO EXPERIMENTAL*

## 5.1 Metodología

### 5.1.1 Diagrama general de trabajo.

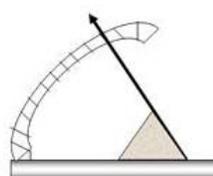
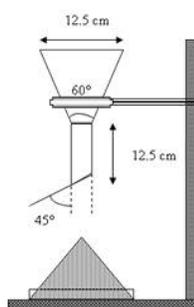
- Verificar el orden y la limpieza del cubículo.
- Verificar el orden y la limpieza del equipo a emplear
- Identificar y verificar la autenticidad de los productos a trabajar.
- Caracterización reológica de los excipientes distribución del tamaño de partícula, ángulo de reposo, densidad aparente, densidad compactada, índice de compresibilidad, velocidad de flujo.
- Realizar cinética de consolidación de los fármacos trabajados



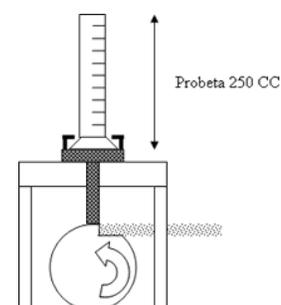
Tamaño de partícula



Flujómetro



Angulo de reposo

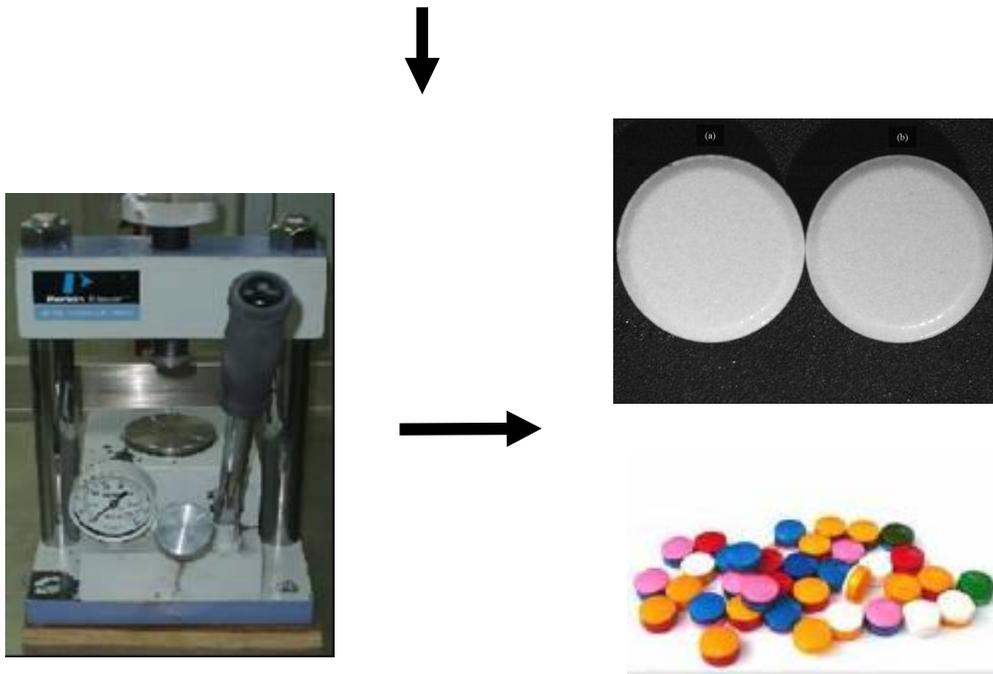


$$\%C = \frac{(\delta_{comp} - \delta_{apa})}{\delta_{comp}}$$

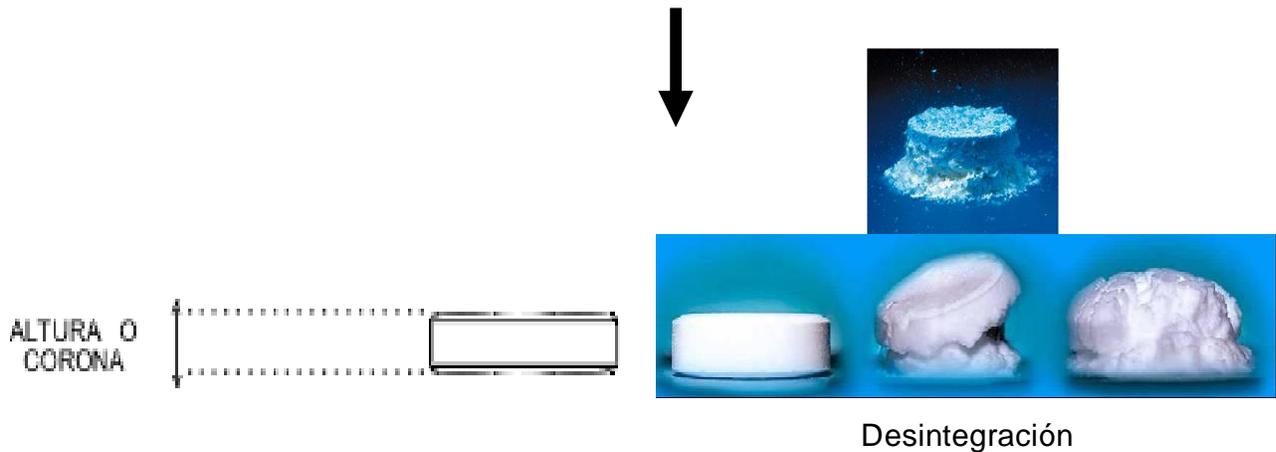
Índice de compresibilidad

- Se establecerán las condiciones de trabajo. (masa de la tableta, nivel de fuerza de compresión, tiempo de compresión), dependerá de las características de los fármacos.

- Fabricación de los lotes de tabletas (Dipirona Sódica, Dipirona Magnésica, Ampicilina Anhidra, Ampicilina Trihidratada) con una tableteadora monopunzonica (Perkin Elmer) con manómetro integrado.



- Posteriormente se realizara un análisis de los comprimidos: descripción, masa, altura, resistencia a la ruptura, tiempo de desintegración.



- Finalmente los resultados serán analizados con modelos matemáticos

Kawakita	Heckel	Shapiro	Walker
$\frac{P}{C} = \frac{P}{a} + \frac{1}{ab}$	$\ln\left(\frac{1}{1-D_{rel}}\right) = A + KP$	$\ln \frac{1}{E} = \ln \frac{1}{E_o} + KP$	$v = a_1 - K_1 \ln P_1$

## **5.2 Procedimiento**

### **5.2.1 Características reológicas o estudios de preformulación.**

#### **5.2.1.1 Distribución del tamaño de partícula por el método de Tamices.**

##### **Material:**

- Juego de tamices de acero inoxidable del No 20, 40, 60, 80, 100 y 200
- RO-TAP
- Balanza analítica
- Cronómetro
- Brocha de cerdas de nylon

Se utiliza un equipo RO-TAP con mallas del número 20, 40, 60, 80, 100 y 200, base y tapa, colocadas en forma descendente de abertura.

##### **Procedimiento.**

- Verificar el orden y la limpieza del cubiculo.
- Verificar el orden y la limpieza del equipo a emplear.
- Rectificar que los tamices estén secos.
- Pesar cada una de las mallas incluyendo la base, anotando el peso de cada una.
- Colocar 50 g de la muestra en la malla 20, se tapa y se acomoda el juego de tamices en el equipo RO-TAP.
- Tapar y sujetar la torre de mallas con el seguro del RO-TAP.
- El equipo se acciona durante 5 minutos.
- Se pesa cada malla individualmente y se determina la cantidad de muestra depositada en cada malla.
- Se reporta la cantidad de muestra como por ciento (%) de peso retenida en cada una.
- Cada uno de los fármacos trabajados se analiza por triplicado

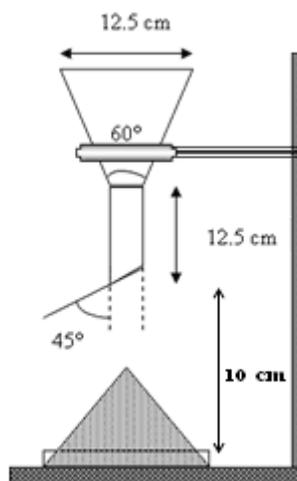
### 5.2.1.2 Ángulo de reposo.

#### Material:

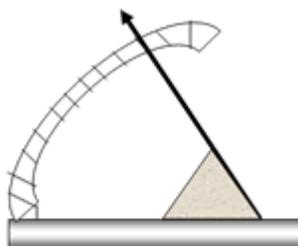
- Cilindro metálico
- Tapón de hule
- Balanza analítica
- Cronómetro
- 9 vasos de precipitados de vidrio de 50 mL

#### Procedimiento.

- Verificar el orden y la limpieza del cubículo y equipo a emplear.
- Sujetar el anillo al soporte.
- Con ayuda del anillo sostener el embudo de forma tal que la distancia entre la superficie de la mesa y la punta del embudo sea de 10cm.
- Colocar en la superficie de la mesa, justo debajo de la salida del embudo una hoja de papel milimétrico.
- Pesar alrededor de 10 gr de muestra.
- Tapar la salida del embudo con papel aluminio colocar una de las muestras en la salida del embudo.
- Remover el papel aluminio de la salida del embudo, dejar que el material fluya libremente.



**Fig.34** Montaje sencillo para hallar ángulo de reposo estático.



**Fig. 35** Esquema general del funcionamiento del equipo ángulo de reposo estático.

### 5.2.1.3 Densidad aparente ( $\delta_{apa}$ ) y densidad compactada ( $\delta_{comp}$ ).

#### Material:

- 2 probetas de vidrio de 100 mL
- Balanza analítica
- Soporte universal con anillo
- Cronómetro
- Equipo para determinar la densidad aparente y compactada

#### Procedimiento.

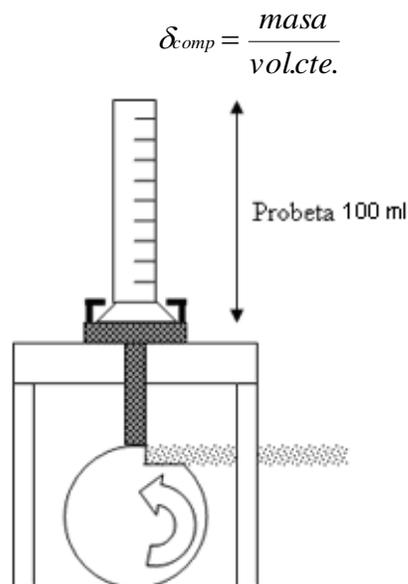
### 5.2.1.4 Densidad aparente.

- Verificar el orden y la limpieza del cubículo y equipo a emplear.
- Se coloca el fármaco en la probeta de vidrio, a fin de ocupar un volumen entre 90 y 100 mL de la probeta.
- Se mide el volumen que ocupa el material.
- Se pesa la cantidad de material que se colocó en la probeta, y con el dato de masa y volumen se calcula la densidad aparente que ocupa el material, mediante la fórmula:

$$\delta_{pa} = \frac{\text{masa}}{\text{vol.inicial}}$$

### 5.2.1.5 Densidad compactada.

- Verificar el orden y la limpieza del cubículo y equipo a emplear.
- Se utiliza la misma muestra utilizada para determinar la densidad aparente.
- La probeta se somete a vibración por golpeteo, empleando el equipo de densidad compactada (Fig.36)
- Colocar las dos probetas en el equipo verificando que se encuentre fijas de acuerdo con los lineamientos de seguridad del equipo.
- Se inician las vibraciones con el menor numero de golpes (5,10,15,20,50,75...)
- Se mide el volumen que ocupa el polvo conforme es sometido a los asentamientos.
- Se ira aumentando el numero de golpes hasta que el valor del volumen final permanezca constante. Con los datos de volumen final y masa del material, se calcula la densidad compactada mediante la fórmula:



**Fig. 36** Volunómetro utilizado para determinar el índice de compresibilidad de los polvos.

### 5.2.1.6 Índice de compresibilidad.

Se determina con la siguiente relación:

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

### 5.2.1.7 Velocidad de flujo dinámica

#### Material:

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

#### Procedimiento.

- Verificar el orden y la limpieza del cubículo y equipo a emplear.
- Verificar que la pequeña tolva del flujómetro no se encuentre obstruida. En caso contrario se deberá hacer limpieza del equipo.
- Posteriormente se coloca material suficiente para llenar la pequeña tolva del flujómetro. Identificar los 9 vasos de precipitado, pesarlos y registrar su peso.
- Colocar el vaso de precipitado en la salida del flujómetro
- Se acciona simultáneamente el equipo y el cronómetro a fin de que el material fluya y se determine el tiempo que transcurrió en pasar el material a través de la tolva por efecto de las vibraciones.
- Se pesa la cantidad de material que fluyó.
- Cada muestra se realiza por triplicado. Con estos datos, se calcula la velocidad de flujo mediante la relación:

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

$V_f$  = Velocidad de flujo

$m$  = Peso de la muestra - peso del vaso vacío (g)

$t$  = tiempo (s)



### 5.3 Fármacos trabajados

Dipirona sódica	Dipirona Magnésica	Ampicilina Anhidra	Estearato de magnesio
Clave:0189	Lote: 188	Clave: 504	Clave 279
		No. análisis 90295	No. análisis 190697

### 5.4 Establecimiento de las condiciones adecuadas de trabajo.

#### Materiales:

- Balanza analítica
- Prensa hidráulica PERKIN ELMER
- Durómetro
- Vernier

**Procedimiento.** Se fabrican tabletas por compresión directa 700mg, y empleando diferentes fuerzas de compresión, a fin de evaluar si las tabletas resultantes tienen una resistencia a la ruptura que pueda ser registrada por el durómetro, así como un espesor adecuado.

#### 5.4.1 Fabricación de lotes de tabletas de Dipirona Sódica, Dipirona Magnésica, Ampicilina Anhidra y Ampicilina Trihidratada.

#### Materiales:

- Prensa hidráulica PERKIN ELMER

**Procedimiento.** Se elabora una solución lubricante de estearato de magnesio y talco para reducir la fricción con la matriz con la finalidad de facilitar la salida de la tableta del cilindro.

Se fabrican 25 tabletas para cada presión evaluada. Todas las tabletas se fabrican una por una. Los pasos que se siguen a lo largo de este proceso son:

- a. Se pesa la cantidad requerida de cada fármaco a ser compactado (alrededor de 700 mg).
- b. Se introduce en la cavidad del cilindro dentro de la matriz.
- c. Se coloca la tapa en la matriz (el punzón superior) introduciéndolo en la parte superior.
- d. Se coloca la matriz en la prensa entre el elevador inferior y el tornillo superior.
- e. Se bombea la prensa hasta que la presión va aumentando a la deseada observando el manómetro ( 20, 30, 35, 40, 60,80 y 100 Kg/cm<sup>2</sup> en algunos materiales se podrá extender las presiones dependiendo del comportamiento que presenten 120,130,140,150,160, 180 Kg/cm<sup>2</sup>).

Se hace una corrección de la presión considerando el área del punzón; es decir, se tiene un área de 1.32 cm<sup>2</sup> de área del punzón inferior, y un área de 51.530 cm<sup>2</sup> 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. El factor obtenido para nuestros cálculos fue de 39.078.

- f. Se saca la matriz de la prensa.
- g. Se expulsa la tableta.

### 5.5 Análisis físico de los comprimidos.

#### Materiales:

- Balanza analítica
- Durómetro
- Vernier
- Desintegrador EQUIPAR
- Cronómetro

**Procedimiento.** A cada tableta fabricada, se le mide el espesor, resistencia a la ruptura y peso. Además, se mide el tiempo de desintegración de la tableta, bajo condiciones de temperatura de  $37 \pm 0.5$  °C. Las tabletas que presentan el fenómeno de laminación no proceder a realizar pruebas de resistencia a la ruptura y desintegración.

### 5.6 Análisis de resultados con los modelos matemáticos.

Se realiza el análisis de resultados con los modelos de Heckel, Kawakita, Shapiro y Walker, usando sus respectivas ecuaciones (Anexo 9.0):

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

**Tabla.3 Modelos matemáticos**

5.7 Equipos

<p>Balanza Mettler Toledo</p>	<p>Diagrama</p>
<p>Serie 1122280616 Modelo PB 303-5 Inventario 2121740</p>	
<p>Desintegrador EQUIPAR</p>	<p>Diagrama</p>
<p>Modelo E.S.M.-S.A. S/N 178 Inventario 821699</p>	
<p>Determinador de densidad compactada</p>	<p>Diagrama</p>
<p>Modelo Erweka SUM22 Inventario 1915195</p>	
<p>Durómetro Schleuniger</p>	<p>Diagrama</p>

<p>Modelo 6D S/N 3169 Tablet tester Inventario 1693087</p>	
<p>Flujómetro</p>	<p>Diagrama</p>
<p>Serie 43657 Modelo 6DT Marca Erweka Inventario 580362</p>	
<p>Prensa hidráulica PERKIN ELMER</p>	<p>Diagrama</p>
<p>Inventario 2197028</p>	
<p>Vernier</p>	<p>Diagrama</p>
<p>Modelo general Inventario 2161630</p>	

Friabilizador	Diagrama
	
Juego de tamices RO-TAP	Diagrama
Marca Tyler Inventario 138143	

# CAPÍTULO VI

## *RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS*

6.0 RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

6.1 RESULTADOS REOLÓGICOS

6.1.1 Distribución de Tamaño de Partícula

Malla	20	40	60	80	100	200	BASE	
<b>Corte de malla</b>	850	635	335.0	215.0	165.0	112.0	75.0	
<b>Dipirona Sódica</b>	<b>% Retenido</b>	1.65	17.95	71.71	3.03	1.85	1.78	0.92
	<b>d<sub>i</sub> * w<sub>i</sub> (μm *g)</b>	708.1	5757.6	12138.1	329.6	154.0	101.0	35.0
	<b>Masa retenida (w<sub>i</sub>) (g)</b>	0.833	9.067	36.233	1.533	0.933	0.9	0.467
<b>Dipirona Magnésica</b>	<b>% Retenido</b>	0.399	4.90	5.969	45.818	20.425	20.683	1.657
	<b>d<sub>i</sub> * w<sub>i</sub> (μm *g)</b>	198.05	1565.91	1005	4951.45	1693.89	1164.8	62.475
	<b>Masa retenida (w<sub>i</sub>) (g)</b>	0.233	2.466	3.000	23.03	10.266	10.400	0.83
<b>Ampicilina Anhidra</b>	<b>% Retenido</b>	74.112	22.987	0.198	0.793	0.396	0.198	0.198
	<b>d<sub>i</sub> * w<sub>i</sub> (μm *g)</b>	30118.05	7175.5	312.555	164.91	104.445	85.904	27.525
	<b>Masa retenida (w<sub>i</sub>) (g)</b>	35.433	11.3	0.933	0.767	0.633	0.767	0.367
<b>Ampicilina Trihidratada</b>	No se realizo determinación del tamaño de partícula							

Tabla 4. Descripción de los porcentajes de excipientes retenidos en los diferentes tamices.

Distribución de tamaño de partícula.

<b>Fármaco</b>	<b>Tamaño de partícula (<math>\mu\text{m}</math>)</b>
<b>Dipirona Sódica</b>	384.72
<b>Dipirona Magnésica</b>	211.87
<b>Ampicilina Anhidra</b>	756.75

**Tabla 5. Tamaño promedio de partícula calculado por el método aritmético.**

El tamaño de la partícula es uno de los métodos más antiguos para clasificar los polvos y los granulados según la distribución del tamaño de partícula. Este método utiliza un lienzo tejido, como tamiz que consiste en clasificar las partículas según su tamaño intermedio (según su ancho y amplitud) el tamizado mecánico se recomienda si la mayoría de las partículas superan los 75  $\mu\text{m}$  aproximadamente<sup>13</sup>.

Hay que tener en cuenta que el método está destinado a estimar la distribución del tamaño de partícula total de material sin mezclar. No está diseñado para determinar la proporción de partículas que pasan o que se retienen por uno o dos tamices.

El método utilizado para determinar el tamaño de partícula es atractivo ya que los polvos como los gránulos se clasifican solamente en función de su tamaño de partícula y en la mayoría de los casos el análisis se puede efectuar con el material seco.

De acuerdo a los resultados obtenidos se observa que se trata de partículas gruesas en el caso de Dipirona Sódica ya que el tamaño promedio de partícula fue de 384.72  $\mu\text{m}$  se observa que su peso ejerce la fuerza suficiente para contrarrestar las fuerzas de adhesión y cohesión superficial que hace que las partículas se aglutinen unas con otras y al tamiz. Por este motivo las partículas que se espera que pasen por el tamiz lo hacen. En caso que las partículas presentaran el caso contrario en las que debido a las fuerzas de adhesión de las partículas se aglutinaran este tipo de partículas no pasarían por el tamiz. Con respecto a la distribución del material en los tamices podemos observar que la mayoría del material queda retenido en la malla 60 es decir 71.71% de material.

El tamaño promedio de la partícula para Dipirona Magnésica fue de 211.87 $\mu$ m. Se trata de un material que se encuentra en la clasificación de polvos moderadamente finos. De igual forma podemos ver que su peso ejerce la fuerza suficiente para contrarrestar las fuerzas de adhesión y cohesión superficial que hace que las partículas se aglutinen unas con otras y al tamiz. Por este motivo las partículas que se espera que pasen por el tamiz lo hacen.

Con respecto a la distribución del material en los tamices en este caso se puede observar que la mayoría del material se encuentra retenido en la malla 80 con 45.82%

Como se observa en la Gráfica 1, (Dipirona Sodica y Dipirona Magnésica) se encuentran retenidos en mayor porcentaje por debajo de una abertura de malla de 200  $\mu$ m, lo que indica que se trata de polvos con propiedades reológicas diferentes.

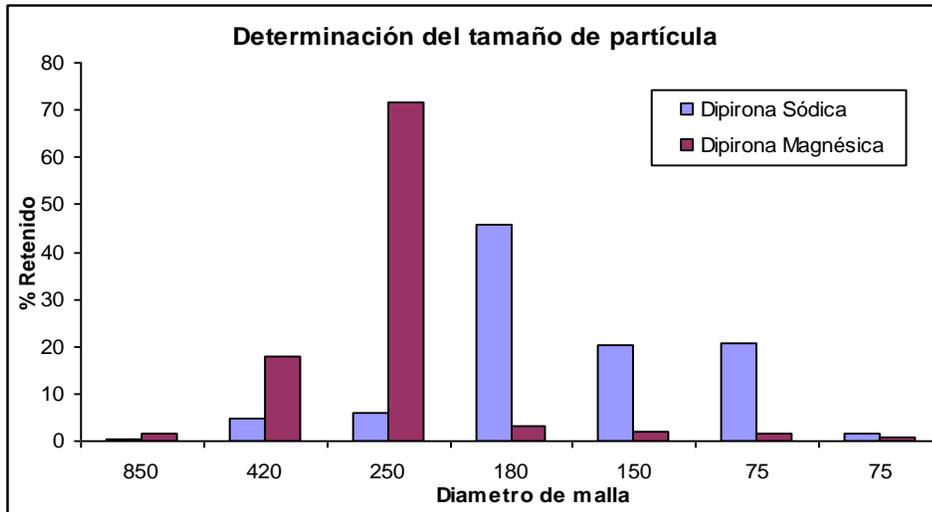
El tamaño promedio de partícula para Ampicilina Anhidra fue de 756.75  $\mu$ m. Se trata de un material que se encuentra en la clasificación de polvos gruesos. De igual forma podemos ver que su peso ejerce la fuerza suficiente para contrarrestar las fuerzas de adhesión y cohesión superficial que hace que las partículas se aglutinen unas con otras y al tamiz. Por este motivo las partículas que se espera que pasen por el tamiz lo hacen.

Con respecto a la distribución del material en los tamices en este caso se puede observar que la mayoría del material se encuentra retenido en la malla 20 con 74.1%.

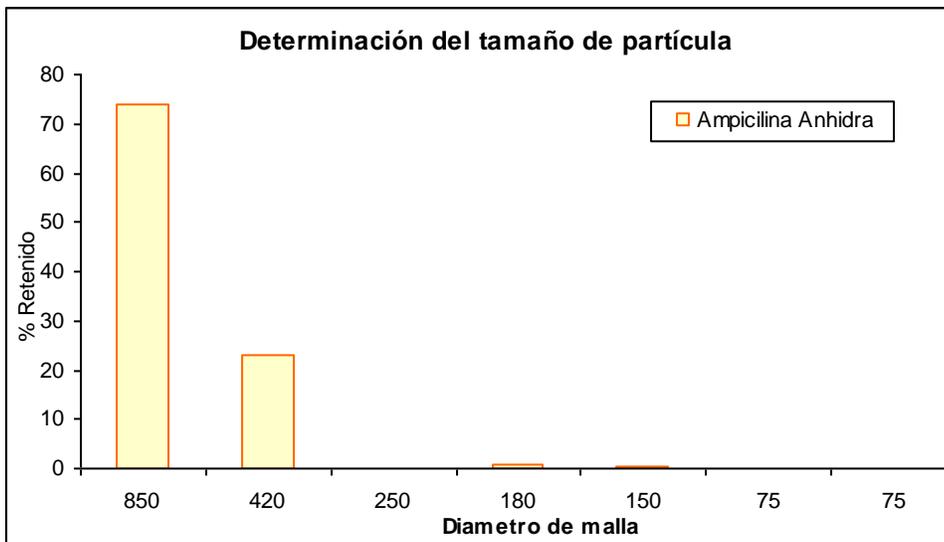
Podemos observar que Ampicilina Anhidra queda retenida en la malla 20 aprox. el 75 % del material, esto es debido a la forma granulosa que presenta el material lo que contribuye al realizar la prueba.

Además se observa que el tamaño de partícula y los factores morfológicos afectan la compresibilidad de los diferentes materiales.

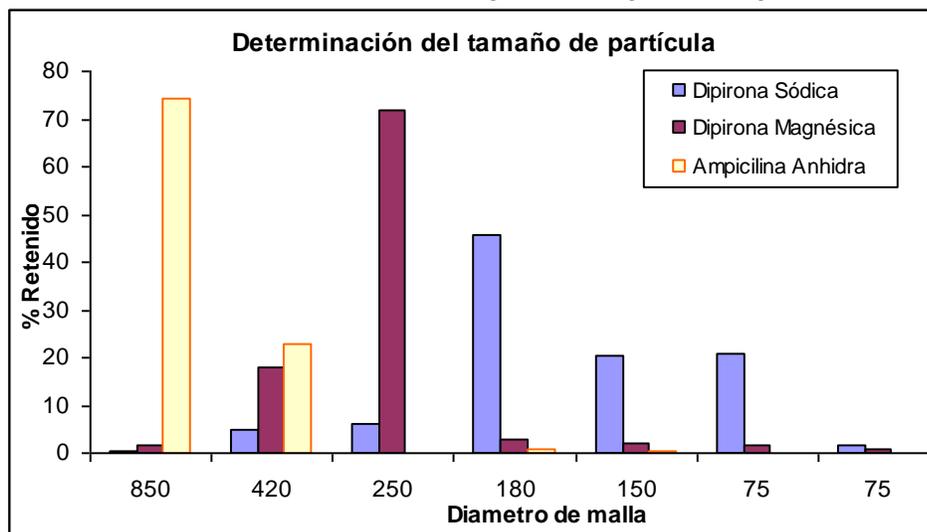
Observamos que el aumento en el tamaño de partícula presenta el siguiente comportamiento en forma decreciente Ampicilina Anhidra > Dipirona Sódica > Dipirona Magnésica, este aumento del diámetro promedio de las partículas de polvo esta directamente relacionado con una disminución de la superficie específica, no obstante esta disminución también se ve afectada por la morfología y microporosidad de las partículas.



Gráfica 1. Distribución del tamaño de partícula para Dipirona Sódica \*Dipirona Magnésica



Gráfica 2. Distribución del tamaño de partícula para \*Ampicilina Anhidra



Gráfica 3. Distribución del tamaño de partícula para \*Dipirona Sódica \*Dipirona Magnésica \*Ampicilina Anhidra

Tabla 6. Propiedades físicas de los fármacos trabajados

Propiedad física	Fármaco			
	Dipirona Sódica	Dipirona Magnésica	Ampicilina Anhidra	Ampicilina Trihidratada
Tamaño de partícula ( $\mu\text{m}$ )	384.72	211.87	756.75	*
Angulo de reposo	>40	>40	>40	*
Compresibilidad (%)	34.25	28.81	11.65	*
$\delta_{\text{apa}}$ ( $\text{g/cm}^3$ )	0.334	0.33	0.69	*
$\delta_{\text{comp}}$ ( $\text{g/cm}^3$ )	0.508	0.47	0.78	*
$\delta_v$ ( $\text{g/mL}$ )	1.402 <sup>a</sup>	1.3187 <sup>b</sup>	1.345 <sup>c</sup>	1.294 <sup>d</sup>
Porosidad Intrapartícula (%)	63.74	64.40	41.77	*
Porosidad Interpartícula (%)	12.42	10.26	6.90	*
Porosidad Total (%)	76.17	74.66	48.67	*
Velocidad de flujo ( $\text{g/s}$ )	1.123	1.167	5.281	*

\*No se realizó la determinación de las pruebas.

<sup>a</sup> Determinado a una presión de 689.0 MPa

<sup>b</sup> Determinado a una presión de 536.0 MPa

<sup>c</sup> Determinado a una presión de 536.0 MPa

<sup>d</sup> determinado a una presión de 613.0 MPa

### 6.1.2 Determinación del Ángulo de reposo

Las propiedades de flujo de los polvos son importantes para tener una adecuada compresión.

De acuerdo con el criterio de interpretación el ángulo de reposo se encuentra relacionado con la fluidez, los resultados experimentales indican que tanto Dipirona Sódica, Dipirona Magnésica, Ampicilina Anhidra tienen un flujo pobre. Se llega a esta conclusión ya que al realizar la prueba los materiales no fluyen, a un cuando se realizaron por triplicado para verificar posibles errores.

Es posible que estos materiales tengan ángulos superiores a 40 (>40) ya que el flujo que presentan es elevado. También nos indica la existencia de interacción entre las partículas. Alguno de los factores contribuyen a tener un ángulo de reposo pobre son:

- \* **Forma de las partículas.** Las partículas esféricas tienen muy buen flujo, contrario a lo que sucede con las partículas que son muy irregulares. Por esta razón, es de esperarse que los granulados formados por partículas lisas o esféricas presenten ángulos de reposo muy bajos y aquellos materiales que presentan partículas no lisas presentan ángulos de reposo muy altos.<sup>4</sup>
- \* **Las fuerzas de cohesión y de rozamiento.** Estas fuerzas están relacionadas especialmente con las partículas finas y con la forma del cono, estos dos factores generan cohesión y rozamiento. Para disminuir esta cohesión y rozamiento, se utilizan en algunos casos lubricantes pero siempre es necesario comprobar la fluidez de los materiales con los que se trabaja.

Algunos autores sostienen que la fluidez de los materiales esta relacionada con el área superficial, tamaño, forma, uniformidad, porosidad y deformabilidad del granulado<sup>6</sup>.

### **6.1.3 Densidad Compactada ( $\delta_{comp}$ ), Porosidad del polvo, Determinación de Densidad Aparente ( $\delta_{apa}$ ), Densidad Verdadera ( $\delta_v$ ), e Índice de compresibilidad (%C).**

De acuerdo con el criterio de interpretación del índice de compresibilidad y observando la Tabla 6:

- Dipirona sódica presenta un flujo muy pobre.
- Dipirona magnésica presenta un flujo pobre
- Ampicilina anhidra presenta un flujo excelente

De acuerdo a estudios realizados<sup>27</sup> los pesos moleculares influyen en los procesos de compresibilidad, estos nos indican que a bajos pesos moleculares los materiales son mas compresibles que a altos pesos moleculares, Dipirona Sódica con un peso molecular de 333.34 g/mol tiene una mayor compresibilidad 34.25% mientras que Dipirona Magnésica con un PM de 334.65 g/mol tiene una compresibilidad de 28.81%.

Esto nos indica que Dipirona Sódica presentara mayor capacidad de compresibilidad con respecto a Dipirona Magnésica, cabe destacar que los dos materiales presentan dificultades al realizar la compresión y será necesario la adición de materiales (como lubricantes) para que el material sea mas manejable y no genere problemas en el procesó de compresión en caso que el fármaco sea fabricado a gran escala.

Los resultados de las Dipironas son congruentes con los resultados obtenidos en la prueba de ángulo de reposo en el que el flujo que presentan los dos materiales es pobre.

Con respecto Ampicilina Anhidra este material presenta un buen flujo lo que no refleja en la prueba de ángulo de reposo. Esto fue ocasionado por la humedad del material o condiciones que no pueden estar sujetas a nuestro control.

El porcentaje de compresibilidad indica la facilidad con la que las partículas de un polvo o granulado se reacomodan cuando se les hace fluir o cuando son sometidas a una determinada vibración. De tal forma que, si un material se reacomoda fácilmente, podrá fluir libremente, además mide la importancia relativa de las interacciones entre las partículas.

Con respecto a las diferentes tipos de densidades, sabemos que la densidad de un polvo se determina como la relación que existe entre su masa y el volumen ocupado. Como los polvos están formados por partículas de diferentes tamaños cada una de las cuales dependiendo de la afinidad que posea tendrá diferentes grados de empaquetamiento.

La  $\delta_{apa}$  de un polvo no es un número definido como lo es la  $\delta_v$ , pero si es una medida indirecta que depende de muchos factores como el tamaño, forma y distribución de la partícula. Este tipo de densidad se utiliza para determinar la capacidad del producto a fluir en la tolva.<sup>13</sup>

La ( $\delta_{apa}$ ) depende según algunos autores fuertemente de las características de empaquetamiento. El valor de densidad aparente del polvo depende de la densidad verdadera, elasticidad, método de medida, tamaño, distribución y forma de la partícula.<sup>13</sup>

La densidad aparente final es aquella obtenida por el resultado de asentamientos dejando un volumen constante al final de la prueba.

Comparando las densidad verdadera de Dipirona Sódica y Magnésica (Tabla 6) encontramos que Dipirona Sódica tiene un valor relativamente mayor lo que nos indica que tiene una mayor capacidad de compresibilidad y esto se comprueba ya que la presión a la que se trabajo para obtener dicha densidad fue a la presión de 689.0MPa mientras que Dipirona Magnésica presenta una presión de trabajo de 536.0Mpa.

Con respecto a la densidad aparente (Tabla 6) de Dipirona Sódica y Magnésica estos fármacos presentaron valores similares, algunos autores indican que a mayor densidad aparente mayores serán los problemas de compresión. La densidad aparente, está relacionada con el número de partículas y por tanto durante su determinación se reduce el número de partículas que caben por unidad de volumen, que es intrínsecamente la densidad.<sup>06</sup>

Comparando la densidad verdadera (Tabla 6) de Ampicilina Anhidra y Ampicilina Trihidratada se observa que Ampicilina Anhidra presenta un valor de densidad mayor, a una menor presión de trabajo 536.0MPa, mientras que Ampicilina Trihidratada presenta una densidad verdadera ( $\delta_v$ ) menor a una presión de trabajo mayor 613.0MPa, esto nos indica que Ampicilina Anhidra tiene mejores propiedades de compresión ya que obtenemos un valor de densidad verdadera mayor.

Cuando hablamos de la *densidad compactada* (Tabla 6) de los fármacos no estamos considerando los espacios ínter partícula (cuanto aire que es ocupado por los espacios a sido desplazado). De esta forma podemos observar que Ampicilina Anhidra es el fármaco más denso ya que tiene mayor cantidad de masa por una misma unidad de volumen. Es importante recordar que dicha cantidad de masa comprende también el aire intra-partícula.

En síntesis, los valores de densidad aparente, densidad compactada y comprecibilidad, reflejan cómo los polvos reducen su volumen durante la compresión sin llegar a una deformación.

Las pruebas de densidades nos proporcionan una idea del comportamiento de los fármacos que estamos trabajando, estas pruebas no son concluyentes, necesitamos ayudarnos de otras pruebas para realizar un buen análisis de los fármacos trabajados.

### **6.1.4 Porosidad total ( $E_T$ )**

La porosidad del polvo depende de la forma y distribución de tamaño de las partículas, de la forma de empaquetamiento de las partículas, es una medida del volumen de aire que es desplazado cuando los excipientes son sometidos a diversos asentamientos o vibraciones; la porosidad para una misma sustancia depende del grado de molienda, tamizaje o compactación del granulado es decir, indican el volumen de aire interpartícula que es desplazado. Los resultados de porosidad total indican el volumen total (interpartícula e intrapartícula) que ocupa el aire, y que puede ser desplazado una vez que se lleva a cabo el proceso de compresión.

De acuerdo con los resultados obtenidos (Tabla 6), se observa que para Dipirona Sódica, la porosidad total indica que el 76.17% del volumen que ocupa dicho material corresponde únicamente a la fase gaseosa (inter e intrapartícula). Esto indica que cuando se lleva a cabo el proceso de compresión, las partículas que conforman el polvo se reacomodan de tal forma que ocupan la menor cantidad de espacio (desplazando a su vez el aire).

Para Dipirona Magnésica (Tabla 6) presenta un valor de porosidad total de 74.66% que indica que el volumen que ocupó dicho material corresponde únicamente a la fase gaseosa (inter e intra partícula). Esto indica que cuando se lleva a cabo el proceso de compresión, las partículas que conforman el polvo se reacomodan de tal forma que ocupan la menor cantidad de espacio (desplazando a su vez el aire).

Los resultados anteriores indican que Dipirona Sódica es el fármaco más compresible con respecto a Dipirona Magnésica.

Para Ampicilina Anhidra (Tabla 6) presenta un valor de porosidad inter partícula de 6.90% del volumen total. La porosidad total indica que el 48.67% del volumen que ocupa dicho material corresponde únicamente a la fase gaseosa.

### **6.1.5 Velocidad de flujo**

#### **6.1.5.1 Velocidad de flujo dinámica**

Los resultados obtenidos (Tabla 6), en esta prueba permiten evaluar la capacidad del polvo, si está influenciado por la fricción entre las partículas y la prensa hidráulica o una tolva de una tableteadora.

El flujómetro permite simular la vibración que se produce en una tableteadora a gran escala.

Velocidad de flujo de los fármacos utilizados, en orden decreciente de acuerdo a la Tabla 6.

Ampicilina Anhidra > Dipirona Magnésica > Dipirona Sódica

De cuerdo a los resultados obtenidos se observa que Ampicilina Anhidra presenta la mayor velocidad de flujo, esto concuerda con los resultados obtenidos en la prueba de determinación del tamaño de partícula ya que Ampicilina Anhidra tiene el mayor tamaño de partícula, por lo que presenta la menor resistencia y tiene una mayor velocidad de flujo, mientras que Dipirona Magnésica presenta el menor tamaño de partícula y por lo tanto presentara la mayor fricción con las paredes de la tolva por donde se hace fluir y por lo tanto presenta mayor resistencia. Además esto concuerda con el tipo flujo previamente descrito por los materiales.

## 6.2 Resultados de las tabletas obtenidas en el proceso de compresión

Los resultados obtenidos al evaluar la resistencia a la ruptura de las tabletas se resumen en la Tabla 7 y la Gráfica 4.

Presión	Dureza (Kp)	Dureza (Kp)	Dureza (Kp)	Dureza (Kp)
MPa	DS	DM	AA	AT
77.0	11.53	3.54	Tabletas laminadas	Tabletas laminadas
115.0	---	3.80		
153.0	15.46	4.06		
230.0	19.32	12.03		
306.0	23.03	12.89		
383.0	20.13	14.38		
536.0	20.22	---		
<i>DS= Dipirona Sódica</i>		<i>AA=Ampicilina Anhidra</i>		
<i>DM=Dipirona Magnésica</i>		<i>AT= Ampicilina trihidratada</i>		

**Tabla 7. Perfil de dureza para tabletas fabricadas (Dipirona Sódica, Dipirona Magnésica, Ampicilina Anhidra, Ampicilina Trihidratada)**

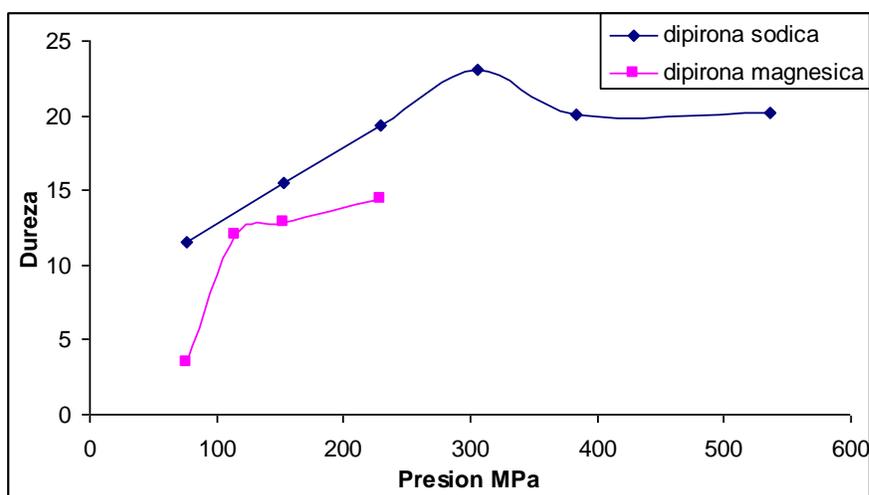
La dureza es la fuerza o tensión que se aplica diametralmente a la tableta hasta fracturarla. Es importante realizar esta prueba ya que una tableta requiere una cierta cantidad de dureza (fuerza de rompimiento diametral) para soportar el choque mecánico por la manipulación durante su fabricación, empaque, distribución y uso. La dureza es importante ya que contribuye al proceso de liberación del principio activo de la tableta, por esta razón, se debe regular la presión y velocidad de compresión durante el proceso.

Así también la dureza es la fuerza necesaria para romper una tableta esta es dependiente del numero de uniones inter-partícula en el plano de la fractura y la fuerza media necesaria para romper tales puntos de unión, refleja la fuerza de las uniones y consecuentemente los tipos de unión de la tableta.

Por otro lado, se sabe que a mayor área superficial de las partículas de polvo, se tiene una mayor resistencia mecánica (mayor resistencia a la ruptura). De acuerdo con esto, es de esperarse que el compuesto Dipirona Magnésica, al estar formado por partículas de menor área superficial, presente una menor resistencia a la ruptura con respecto a Dipirona Sódica.

De esta forma, aunque no fue posible evaluar el perfil de resistencia a la ruptura de los comprimidos de Ampicilina Trihidratada y Anhidra ya que presentaron laminación se observo claramente que a presiones superiores a los 77 MPa estos materiales presentan problemas de dureza ya que se obtiene laminación de estos materiales es por eso necesario llevar acabo una formulación con excipientes que mejoren las propiedades de compresión de las tabletas.

Comparando el comportamiento de las Dipironas y Ampicilinas podemos ver que el comportamiento que presentan las Ampicilinas (Anhidra y Trihidratada), es distinto ya que estos dos materiales presentan laminación, además son materiales quebradizos ya que al ser sometidos a bajas presiones presentan laminación.



**Gráfica 4. Variación de dureza entre Dipirona (Sódica y Magnésica)**

La fabricación de tabletas con Ampicilinas resultaría un tanto complicado en lotes a gran escala ya que presentan laminación (*material quebradizo*), lo que ocasiona dificultad al

comprimir, bajo estas condiciones se necesitan que los materiales estén formulados con aglutinantes lo que permita la adecuada fabricación de las tabletas.

De acuerdo a lo anterior un material puede tener un tamaño de partícula determinado que le permita tener interacciones tales que le brinden al comprimido fabricado una resistencia a la ruptura alta o baja, también se debe considerar el cambio físico que sufre el material por efecto de la fuerza de compresión ejercida hacia el.

En la tabla 7 se observa claramente como la resistencia a la ruptura es mayor en Dipirona Sódica que en Dipirona Magnésica, esto es consistente con lo mencionado anteriormente, se establece que es debido a que Dipirona Sódica presenta mayor compresibilidad por lo que tiene mayor contacto entre las diferentes partículas y se pueden llevar a cabo diferentes interacciones (puentes de hidrogeno, Van der Waals, fuerzas electrostáticas).

De acuerdo con los datos anteriores se observa que Dipirona Sódica presento el menor peso molecular lo que la relaciona con la propiedad de mayor compresibilidad, esto se llega a confirmar en los valores de la dureza, mientras que Dipirona Magnésica presento el mayor peso molecular y refleja características de empaquetamiento bajas a diferencia de Dipirona Sódica.

Recordemos que el tamaño de partícula de Dipirona Sódica fue el mayor lo que indica que este fármaco contiene una mayor área superficial por lo que se aglomera y genera partículas de mayor tamaño.

Además los resultados encontrados de la dureza concuerdan con las características presentadas en las densidades; es decir Dipirona Sódica presenta un valor mayor de densidad verdadera lo que nos indico una mayor capacidad de compresibilidad, comparándola con la densidad verdadera de Dipirona Magnésica.

Además la dureza nos indica la capacidad de empaquetamiento es decir la eliminación de aire inter e intra partícula para que las partículas se encuentren más próximas.

6.2.1 Variación de la altura

Presión (MPa)	Altura (mm)	Presión (MPa)	Altura (mm)	Presión (MPa)	Altura (mm)	Presión (MPa)	Altura (mm)
	<b>DS</b>		<b>DM</b>		<b>AA</b>		<b>AT</b>
77.0	4.248	77.0	4.359	77.0	4.53	77.0	4.64
153.0	4.068	115.0	4.272	153.0	4.28	153.0	4.27
230.0	3.998	153.0	4.140	230.0	4.16	230.0	4.21
306.0	3.882	230.0	4.088	306.0	4.07	306.0	4.20
383.0	3.822	306.0	4.063	383.0	3.96	383.0	4.16
536.0	3.759	383.0	4.042	460.0	3.94	613.0	4.09
689.0	3.742	536.0	4.004	536.0	3.94		
<i>DS= Dipirona Sódica</i>		<i>DM=Dipirona Magnésica</i>		<i>AA=Ampicilina Anhidra</i>		<i>AT= Ampicilina trihidratada</i>	

**Tabla 8. Perfil de altura para tabletas fabricadas (Dipirona Sódica, Dipirona Magnésica, Ampicilina Anhidra, Ampicilina Trihidratada)**

De acuerdo a los resultados obtenidos observamos que existe una disminución en la altura de las tabletas conforme se incrementa la presión. Esto es debido a que hay una disminución en los espacios entre las partículas (inter-particular), es decir el aire y los espacios que existen entre ellos es liberado, así como las distancias entre ellos se acorta incrementando la probabilidad de interacciones partícula-partícula, formándose enlaces débiles (Van der Waals, puentes de hidrogeno y atracciones electroestáticas) originando una disminución en el volumen de las tabletas.

Además se llegara a una presión determinada en el cual, no habrá cambio en la resistencia a la ruptura de las tabletas, es decir a una presión determinada por mas que se incremente la presión, el volumen de la tableta permanecerá prácticamente constante y esto es debido a que existe un limite de deformación, es decir las partículas habrán llegado a su máxima capacidad de deformación y elongación (como ya se ha mencionado en el capitulo IV las partículas de los fármacos estarán en el limite) de tal forma que los fármacos no podrán seguirse comprimiendo.

Las alturas obtenidas de los fármacos (Dipirona Sódica y Magnésica), dependen además de la presión aplicada y de las propiedades reológicas de los fármacos de factores que influyen en el (grosor o altura) de las tabletas (Fig.38), así como de las propiedades físicas de las materias primas, incluyendo la forma de la partícula, las longitudes de los punzones con los que se esta trabajando.

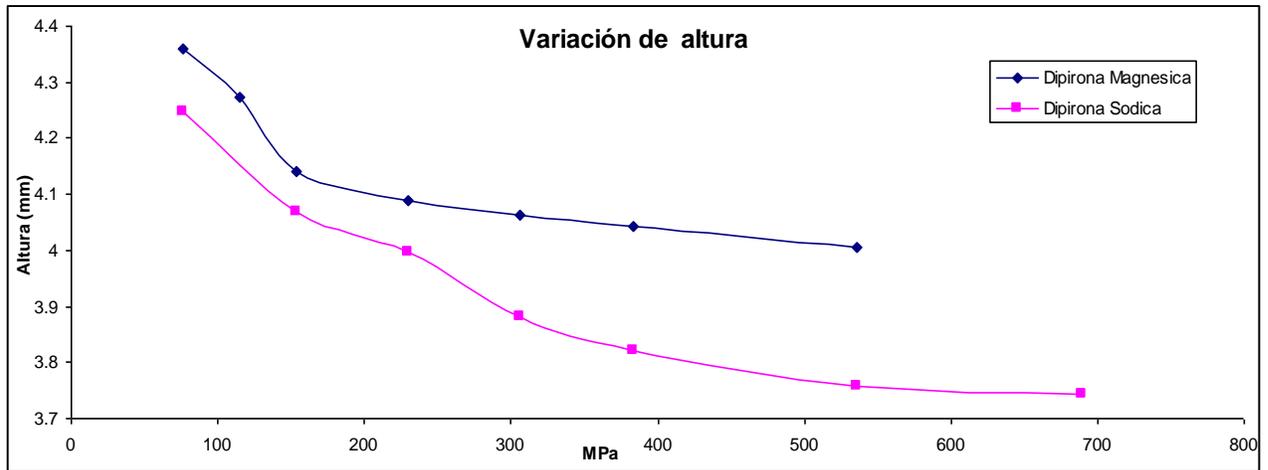


Fig.38. Representación de la altura de una tableta<sup>12</sup>

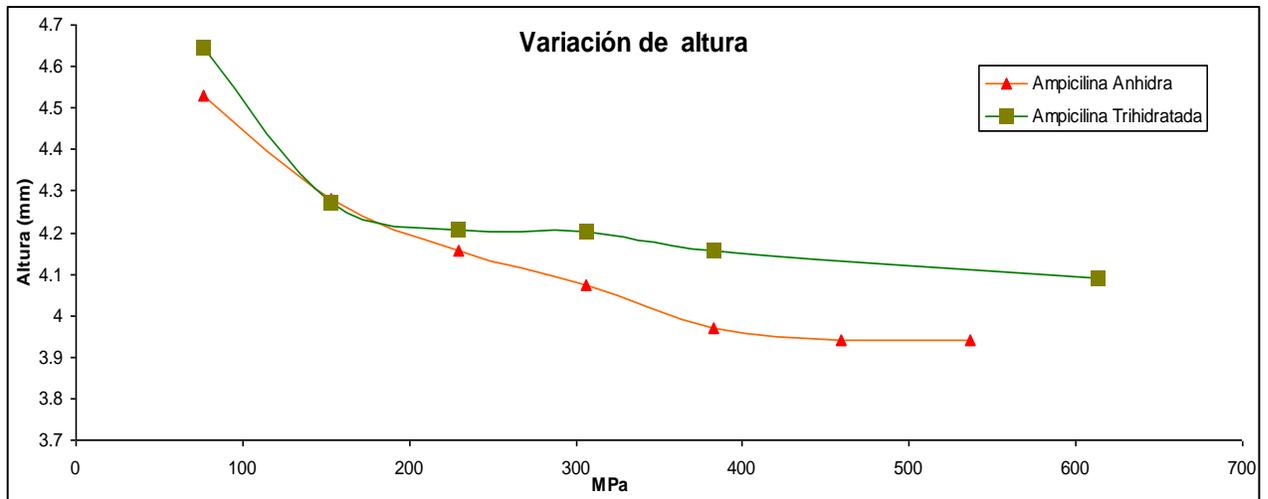
En el grafico 5 se observa que a valores inferiores de 150 MPa la variación de la altura de las dos Dipironas no es marcada, (Dipirona Sódica con un valor al inicio de 4.248 y Dipirona Magnésica presenta un valor al inicio de 4.359) mientras que si se aumenta la presión de trabajo de (200 a 700 MPa) las diferencias entre la pendientes de los dos fármacos son mayores, además se observa que Dipirona Sódica alcanza niveles de presión de 689.0 MPa que no son alcanzados por Dipirona Magnésica. La pendiente de Dipirona Sódica es más marcada, que la pendiente presentada por Dipirona Magnésica. Dipirona Magnésica alcanza 0.3mm más de altura con respecto a Dipirona Sódica, (Dipirona Sódica tiene un valor final de 3.742 y Dipirona Magnésica presenta un valor final de 4.004 indicando un comportamiento distinto de ambos fármacos). Esto se debe a que conforme se aplica presión al material, se desplaza el aire inter e intra- partícula; después de cierta presión, el polvo o granulado ya no tiene más aire que pueda ser desplazado y las partículas ya se han acomodado, por lo que las tabletas presentan un espesor constante.

El gráfico 6 muestra las características de las Ampicilinas, se observa como estos dos fármacos se comportan en forma mas homogénea, podemos ver que a valores inferiores de 200 MPa la variación de la altura no es marcada, (Ampicilina Anhidra tiene un valor al inicio de 4.5288 y Ampicilina Trihidratada presenta un valor al inicio de 4.644) mientras que si se aumenta la presión de trabajo de (230.0 a 613.0 MPa) las diferencias entre la pendientes de los dos fármacos son distintas ya que A. Trihidratada presenta una menor pendiente con respecto A. Anhidra, estos dos fármacos presentan un punto de intersección a 153.0 MPa. Ampicilina Trihidratada alcanza niveles de presión de 612.73 MPa que no son alcanzados por Ampicilina Anhidra.

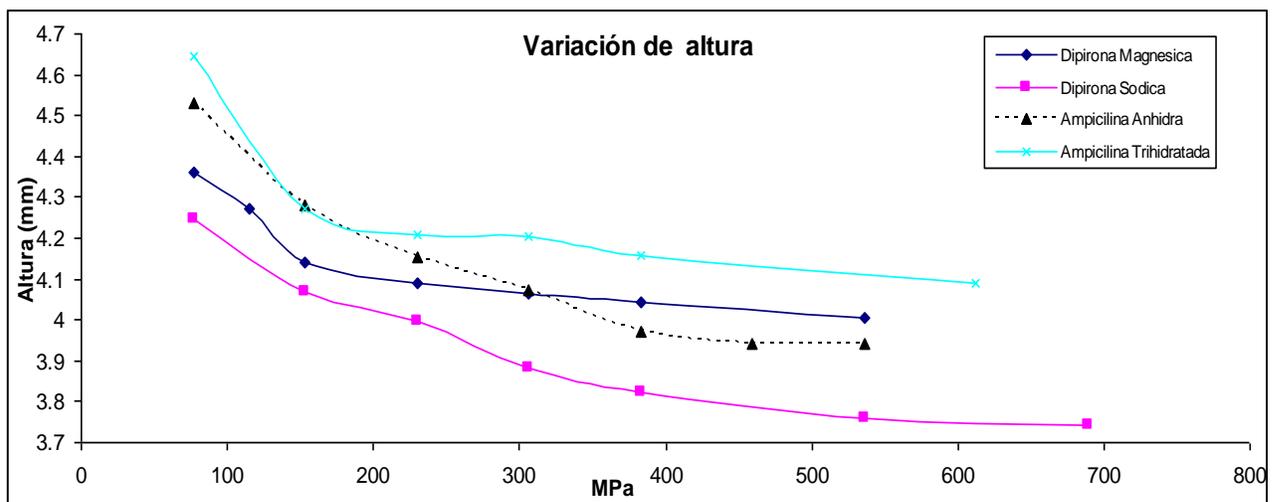
El grafico 7 que hace la comparación de los cuatro fármacos aquí se observa como Dipirona Sódica es aquel compuesto que alcanza los niveles mas bajos de altura, (mayor compresibilidad) mientras que Ampicilina Trihidratada es el compuesto que alcanza los niveles más altos, esto nos indica que Ampicilina Trihidratada presenta características de compresibilidad no muy buenas.



Gráfica 5. Perfiles de espesor de tabletas de Dipirona Sódica y Dipirona Magnésica



Gráfica 6. Perfiles de espesor de tabletas de Ampicilina Anhidra y Ampicilina Trihidratada



Gráfica 7. Perfiles de espesor de las tabletas en función de la presión.

Presión (MPa)	Tiempo de desintegración (s)	Tiempo de desintegración (s)
	Dipirona Sódica	Dipirona Magnésica
77.0	3.08	2.76
115.0	---	2.30
153.0	3.20	5,05
230.0	3.43	5.15
306.0	3.45	5.35
383.0	5.55	---

**Tabla 9 . Tiempo de desintegración para tabletas fabricadas Dipirona Sódica Dipirona Magnésica.**

El tiempo de desintegración esta relacionado con la porosidad y la dureza de la tableta. Comparando los tiempos de desintegración obtenidos (Tabla 9) se observa que Dipirona Magnésica es el fármaco que registra el mayor tiempo de desintegración con respecto a Dipirona Sódica (realizando la comparación de 153 a 306 MPa). A la presión de 383 MPa se observa que Dipirona Sódica aumenta su tiempo de desintegración bruscamente superando los tiempos de desintegración de Dipirona Magnésica, esto nos indica que presiones excesivas en el fármaco elevan la dureza ocasionando tiempos de desintegración elevados.

No podemos comparar los tiempos de desintegración de las Ampicilinas Anhidras y Trihidratada ya que debido a que presentaron laminación estos compuestos, esta prueba no se pudo llevar acabo.

Los tiempos de desintegración están relacionados con la dureza de la tableta, es decir entre mayor sea la presión el tiempo de desintegración aumenta. Al disminuir la cantidad de poros del material, disminuyen los espacios vacios por los cuales puede penetrar el agua, disminuyendo la velocidad de disgregación de los comprimidos.

En los casos en los que el tiempo de desintegración haya sido menor, se debe a que el compuesto es un material más poroso, el material presenta la menor reducción de volumen, por lo que el material después del proceso de compresión queda con un mayor numero de espacios inter e intrapartícula a través de los cuales el agua puede penetrar para producir un aumento en la proporción de la tableta (rompiendo fuerzas débiles que se formaron entre partículas de la tabletas es decir fuerzas de Van der Waals y fuerzas electrostáticas débiles), todo esto provoca que la tableta se separe en diversos fragmentos justo después de que la tableta sea colocada en el agua, existirá una velocidad de disgregación mayor.

### 6.3 Resultados aplicando los modelos matemáticos

#### 6.3.1 Porosidad de las tabletas

Sabemos que cuando hablamos de la porosidad nos referimos a la cantidad de espacios intersticiales que existen entre partícula y partícula. La porosidad nos muestra una relación entre el volumen de poros que pueden existir en un comprimido, es decir nos indican la capacidad de compresión de un fármaco.

La porosidad es el volumen de huecos de un sólido y define la posibilidad de este de almacenar o el grado para llevar a cabo la desintegración.

Es un parámetro importante para entender la estructuración molecular pues nos muestra la cohesión o lejanía entre los átomos dentro de las moléculas (bajo ciertas circunstancias). Cuando un polvo es sometido a una presión, las partículas que lo componen se reacomodan a fin de ocupar los espacios o poros interparticulares libres. Después, el material puede sufrir ya sea una deformación (plástica, elástica o una fractura). Debido a ello, el aire intrapartícula es desplazado por efecto de la presión aplicada, disminuyendo la porosidad del material.

De acuerdo a los estudios realizados de porosidad en otros materiales (Fig.37), la tendencia presentada por el material estudiado en este caso (Aspirina), corresponde con la tendencia que fue obtenida con los fármacos trabajados (Dipirona Sódica, Dipirona Magnésica, Ampicilina Anhidra, Ampicilina Trihidratada).

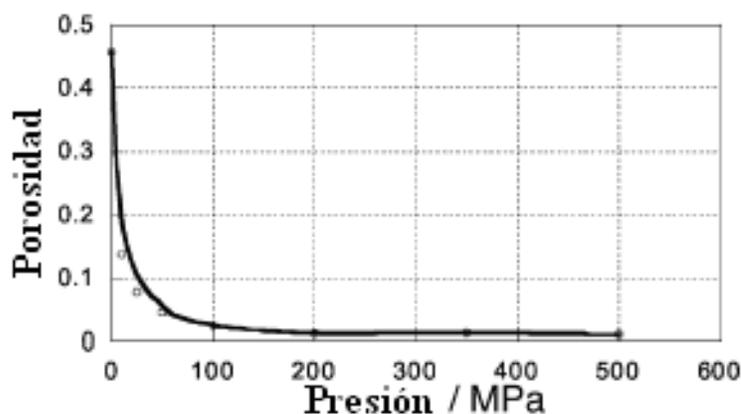
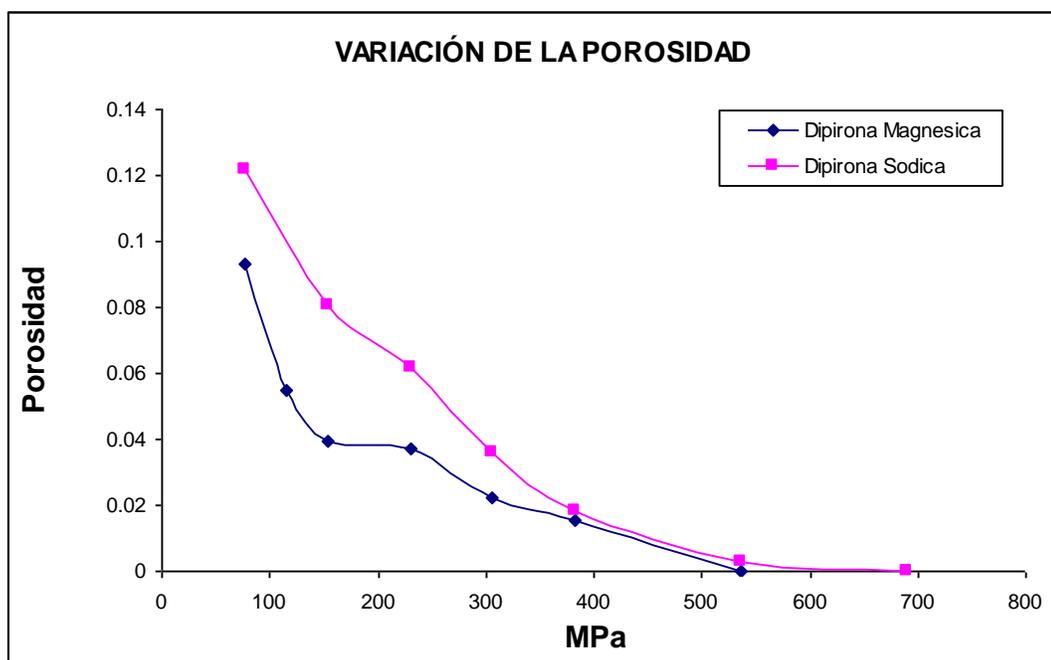
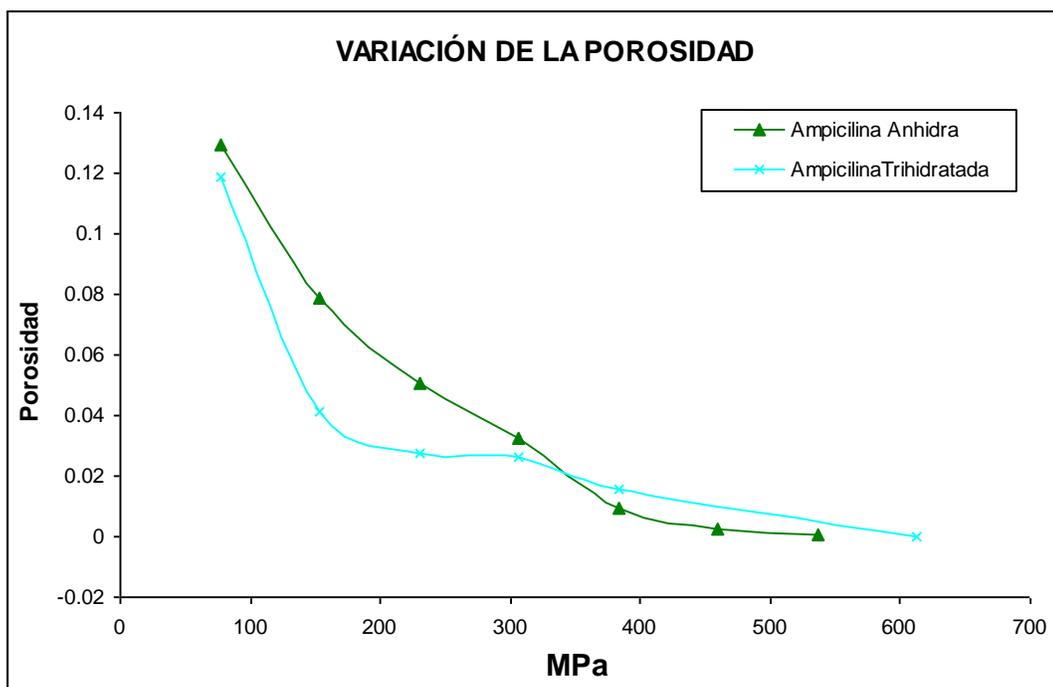


Figura 37. Relación de la porosidad de la aspirina<sup>44</sup>

En el gráfico 8 y tabla 10 observamos que Dipirona Magnésica llega a valores de porosidad más bajos que Dipirona Sódica a una presión de comparación de 383.0 MPa esto nos indica que casi todos los espacios inter y intra partícula son saturados al aumentar la presión.

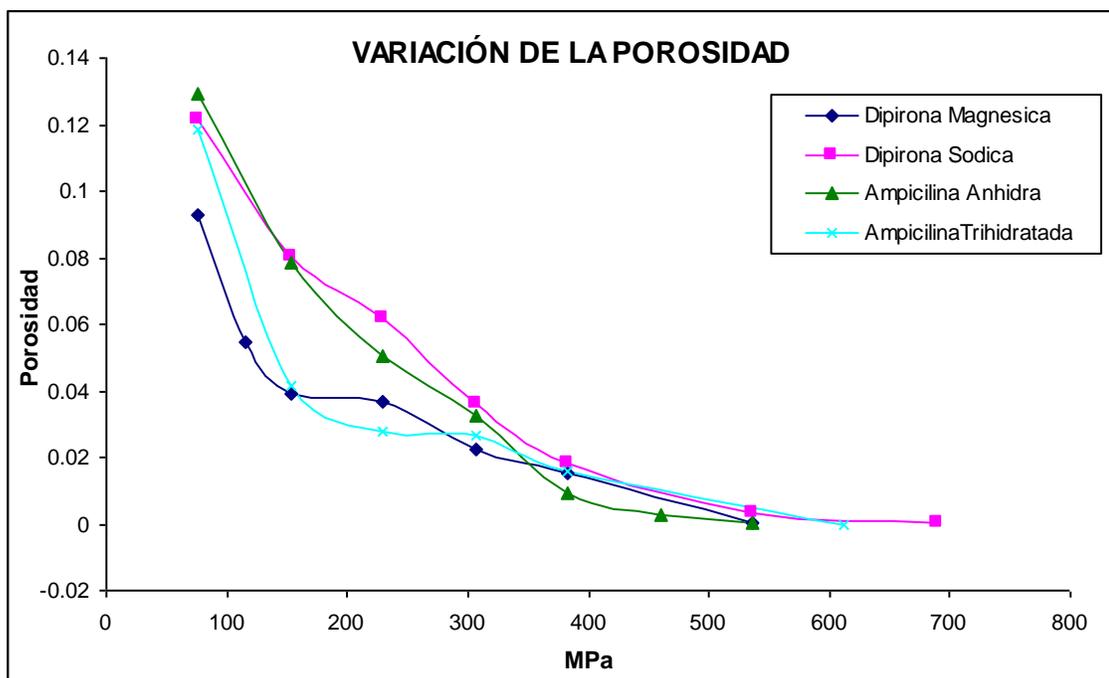


**Gráfica 8. Perfil de la porosidad de las tabletas de Dipirona Sódica y Dipirona Magnésica**  
 En la grafica 9 se observa como las Ampicilinas se comportan de manera más uniforme a lo largo del proceso de compresión es decir, durante el proceso de compresión la presión necesaria para liberar el aire entre las moléculas de cada fármaco se realiza de forma semejante. Ampicilina Anhidra es el fármaco que alcanza niveles de porosidad más bajos a una presión de compresión de 383.0MPa con respecto a Ampicilina Trihidratada.



**Gráfica 9. Perfil de la porosidad de las tabletas de Ampicilina Anhidra y Ampicilina Trihidratada**

En la grafica 10 vemos como la porosidad de los diferentes fármacos presenta una relación inversamente proporcional a la presión aplicada. Ya que al llegar a valores de presión altos la porosidad de los materiales disminuye. Esto indica que para los cuatro materiales se ha eliminado el aire inter e intrapartícula. Los cuatro fármacos presentan la misma tendencia. De acuerdo a lo anterior los dos fármacos que presentan una menor porosidad son Dipirona Sódica y Ampicilina Anhidra.



**Gráfica 10. Perfil de la porosidad de las tabletas (Dipirona Sódica, Dipirona Magnésica, Ampicilina Anhidra y Ampicilina Trihidratada)**

Los resultados de la porosidad de las tabletas fabricadas con los materiales en estudio se resumen en la Tabla 10.

Presión (MPa)	Porosidad tableta (E)		Porosidad tableta (E)				
	Dipirona Sódica	Presión (MPa)	Dipirona Magnésica	Presión (MPa)	Ampicilina Anhidra	Presión (MPa)	Ampicilina Trihidratada
<b>77.0</b>	0.122	<b>77.0</b>	0.093	<b>77.0</b>	0.129	<b>77.0</b>	0.119
<b>153.0</b>	0.080	<b>115.0</b>	0.055	<b>153.0</b>	0.079	<b>153.0</b>	0.041
<b>230.0</b>	0.062	<b>153.0</b>	0.039	<b>230.0</b>	0.050	<b>230.0</b>	0.028
<b>306.0</b>	0.036	<b>230.0</b>	0.037	<b>306.0</b>	0.033	<b>306.0</b>	0.026
<b>383.0</b>	0.019	<b>306.0</b>	0.022	<b>383.0</b>	0.009	<b>383.0</b>	0.016
<b>536.0</b>	0.003	<b>383.0</b>	0.015	<b>460.0</b>	0.002	<b>613.0</b>	4.4E-10
				<b>536.0</b>	0.0005		

**Tabla 10. Resultados de porosidad de las tabletas fabricadas (Dipirona Sódica, Dipirona Magnésica, Ampicilina Anhidra y Ampicilina Trihidratada)**

### 6.3.2 Modelo de Shapiro <sup>16</sup>

El modelo de Shapiro permite determinar la habilidad de un polvo para eliminar el aire, es decir mide la porosidad del compacto después del proceso de compactación, describiendo la variación en la porosidad a diferentes fuerzas de compresión.

Shapiro propuso un modelo para la reducción de la porosidad de una masa de polvo durante la compactación en la forma de una ecuación de primer orden, en donde los datos relacionan la presión (P) y la porosidad ( $\varepsilon$ ) de la siguiente forma:

$$-\frac{d\varepsilon}{dP} = K\varepsilon \quad \text{Ec.21}$$

Integrando la ecuación diferencial anterior en donde la porosidad inicial ( $\varepsilon_0$ ) dando una porosidad final ( $\varepsilon$ ) se obtiene la siguiente ecuación

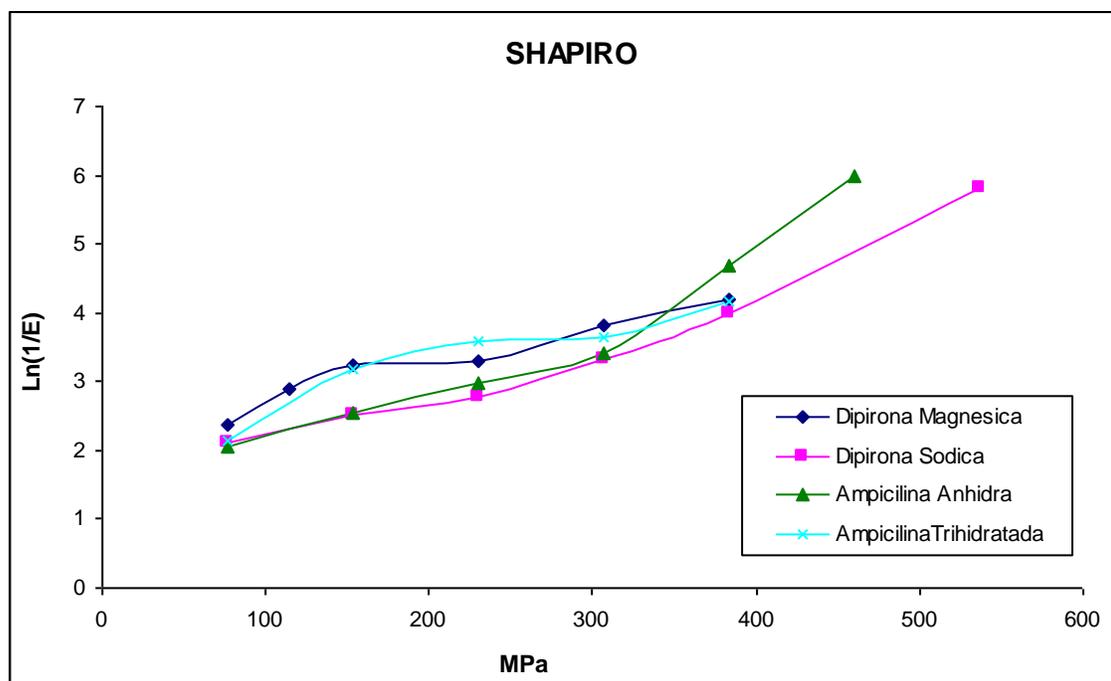
$$\ln \frac{1}{\varepsilon} = \ln \frac{1}{\varepsilon_0} + KP \quad \text{Ec.22}$$

El modelo, nos muestra que al graficar el logaritmo natural del inverso de  $\varepsilon$  ( $1/\varepsilon$ ) contra la fuerza de compresión ejercida (P), obtenemos la ordenada al origen que corresponde a  $\ln(1/\varepsilon_0)$ , siendo  $\varepsilon_0$  la porosidad inicial.

Los resultados para el modelo de Shapiro se resumen en la Tabla 11 y en la Gráfica 11.

<b>Shapiro <math>\ln(1/\varepsilon)</math></b>							
<b>Presión (MPa)</b>	<b>Dipirona Sódica</b>	<b>Presión (MPa)</b>	<b>Dipirona Magnésica</b>	<b>Presión (MPa)</b>	<b>Ampicilina Anhidra</b>	<b>Presión (MPa)</b>	<b>Ampicilina Trihidratada</b>
77.0	2.107	77.0	2.376	77.0	2.047	77.0	2.131
153.0	2.521	115.0	2.904	153.0	2.545	153.0	3.188
229.8	2.785	153.0	3.236	230.0	2.989	230.0	3.585
306.0	3.327	230.0	3.297	306.0	3.419	306.0	3.633
383.0	3.991	306.0	3.804	383.0	4.675	383.0	4.154
536.0	5.800	383.0	4.189	460.0	5.996		

Tabla 11. Resultados obtenidos de acuerdo con modelo de Shapiro.



**Gráfica 11. Modelo Shapiro para (Dipirona Sódica, Dipirona Magnésica, Ampicilina Anhidra, Ampicilina Trihidratada)**

En la grafica 11 podemos observar como la porosidad del material se ve afectada por la presión, estos resultados confirman (Tabla 11) que tanto Dipirona Sódica y Ampicilina Anhidra son los fármacos que alcanzan los más bajos niveles de porosidad, estos cuatro fármacos fueron comparados a una presión de 383.0 MPa.

Comparando los resultados de los fármacos vemos que Dipirona Sódica presenta una mayor porosidad con respecto a Dipirona Magnésica, es decir Dipirona Sódica es el fármaco que libera más aire o lleva acabo un mejor empaquetamiento de sus moléculas. Observando los datos de porosidad total ( $E_t$ ) (Dipirona Sódica tiene  $E_t$  76.17% y Dipirona Magnésica  $E_t$  74.66%), Dipirona Sódica presenta un valor mayor de porosidad inicial debido a que el 76.16% del aire intra e inter partícula esta contenido dentro de las partículas de Dipirona Sódica.

Comparando los resultados de las porosidades (Tabla 12) entre Ampicilina Anhidra y Trihidratada se observa que Ampicilina Anhidra es el fármaco que presenta la mayor porosidad, mientras que Ampicilina Trihidratada presenta un valor menor de porosidad.

De acuerdo a lo observado en la tabla 12 se observa que el fármaco que tiene la mayor porosidad entre Dipirona (Sódica y Magnésica) es Dipirona Sódica y el fármaco que presenta la mayor porosidad entre (Ampicilina Anhidra y Trihidratada) es Ampicilina Anhidra, debemos de considerar que la medición de la porosidad se realiza de forma indirecta a partir de los resultados de densidad y altura de las tabletas fabricadas.

$\ln \frac{1}{E} = \ln \frac{1}{E_0} + KP$				
	Dipirona Sódica	Dipirona Magnésica	Ampicilina Anhidra	Ampicilina Trihidratada
Ecuación	$y=0.0079P+1.21$	$y =0.0053P +2.19$	$y =0.0099P +0.955$	$y=0.0059P+1.99$
Pendiente (K)	0.0079	0.0053	0.0099	0.0059
Ordenada ( $\ln 1/E_0$ )	1.2086	2.1916	0.955	1.991
$E_0$	0.827	0.456	1.047	0.502
$R^2$	0.9518	0.9381	0.9312	0.879

**Tabla 12. Ecuación de línea recta para modelo de Shapiro.**

### 6.3.4 Modelo de Walker

El primer reporte hecho de compresión fue realizado por Walker<sup>45</sup> quien relaciona la densidad relativa del volumen (V) y el logaritmo de la presión, utilizando la siguiente relación:

$$V \equiv a_1 - K_1 \ln P \quad \text{Ec.25}$$

En este modelo Walter<sup>46,45</sup> asume que la disminución en el volumen que ocupa el material es proporcional a la presión ejercida sobre las partículas que lo conforman.

Modelo típico de la ecuación de Walker;

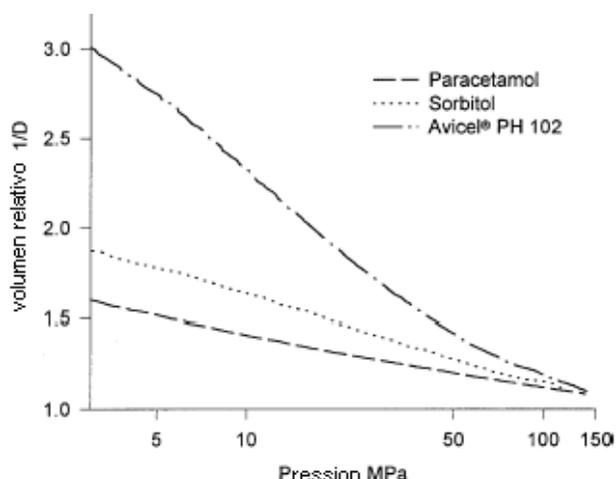


Fig.40 Comportamiento típico de la ecuación de Walker.<sup>45</sup>

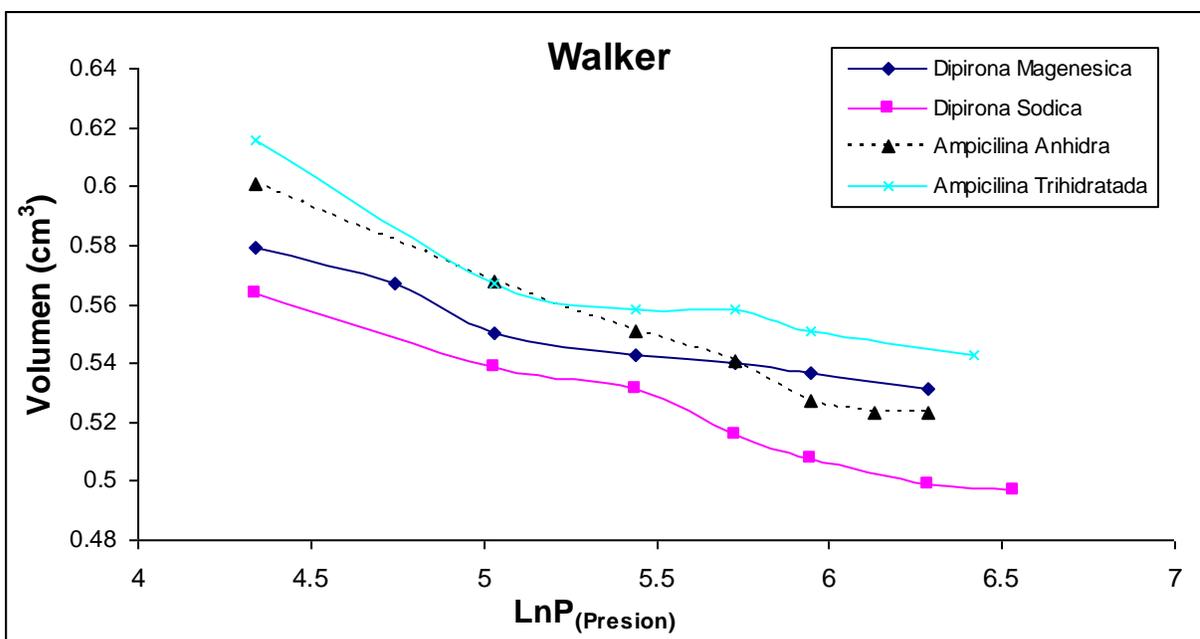
Comparando el comportamiento típico de la ecuación de Walker (Fig. 40) con la tendencia del gráfico 13.0 se observa la similitud de las pendientes, que presentan cada uno de los fármacos. Esto nos indica que los resultados cumplen con el comportamiento típico de la ecuación de Walker.

DIPIRONA MAGNÉSICA			DIPIRONA SÓDICA		
Presión (MPa)	Ln Presión	volumen (cm <sup>3</sup> )	Presión (MPa)	Ln Presión	volumen (cm <sup>3</sup> )
77.0	4.3	0.579	77.0	4.3	0.564
115.0	4.7	0.567	153.0	4.1	0.539
153.0	5.0	0.550	229.8	4.0	0.531
230.0	5.4	0.543	306.0	3.9	0.516
306.0	5.7	0.540	383.0	3.8	0.508
383.0	6.0	0.537	536.0	3.8	0.499
536.0	6.0	0.531	689.0	3.7	0.497

TABLA.14 Resultados obtenidos de acuerdo el modelo de Walker. (Dipirona Sódica y Magnésica)

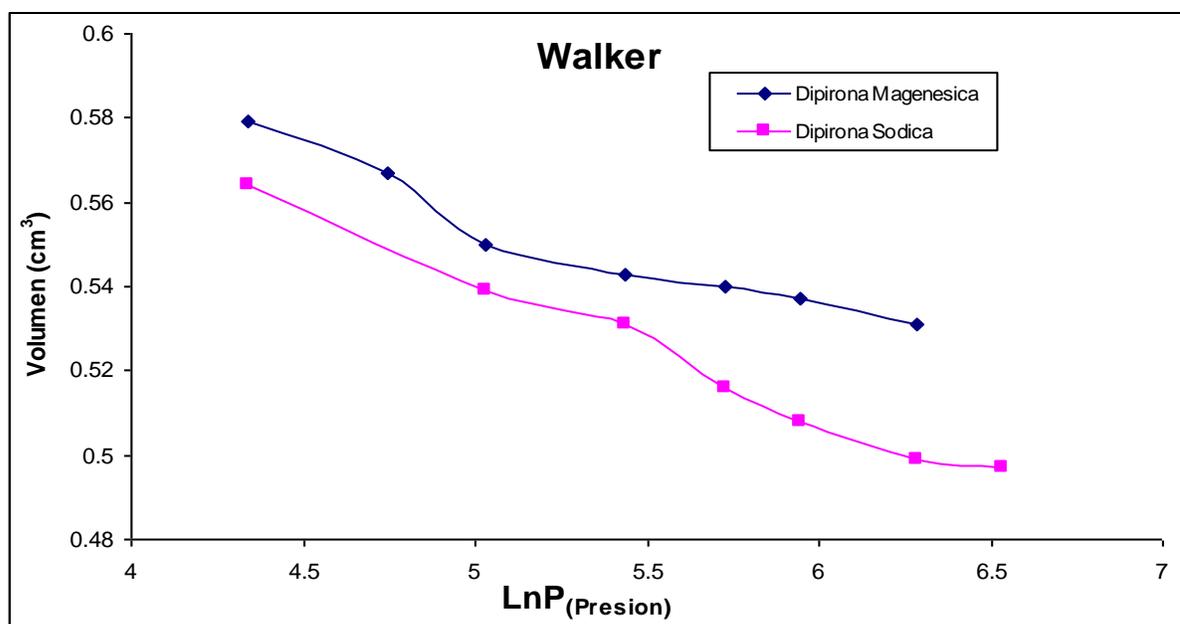
AMPICILINA ANHIDRA			AMPICILINA TRIHIDRATADA		
Presión (MPa)	Ln Presión	volumen (cm <sup>3</sup> )	Presión (MPa)	Ln Presión	volumen (cm <sup>3</sup> )
77.0	4.5	0.601	77.0	4.34	0.616
153.0	5.0	0.568	153.0	5.03	0.567
230.0	5.6	0.551	230.0	5.44	0.558
306.0	6.0	0.541	306.0	5.73	0.558
383.0	6.0	0.527	383.0	5.95	0.551
460.0	6.4	0.523	613.0	6.42	0.543
536.0	7.0	0.523			

TABLA.15 Resultados obtenidos de acuerdo el modelo de Walker. (A.Anhidra y A.Trihidratada)



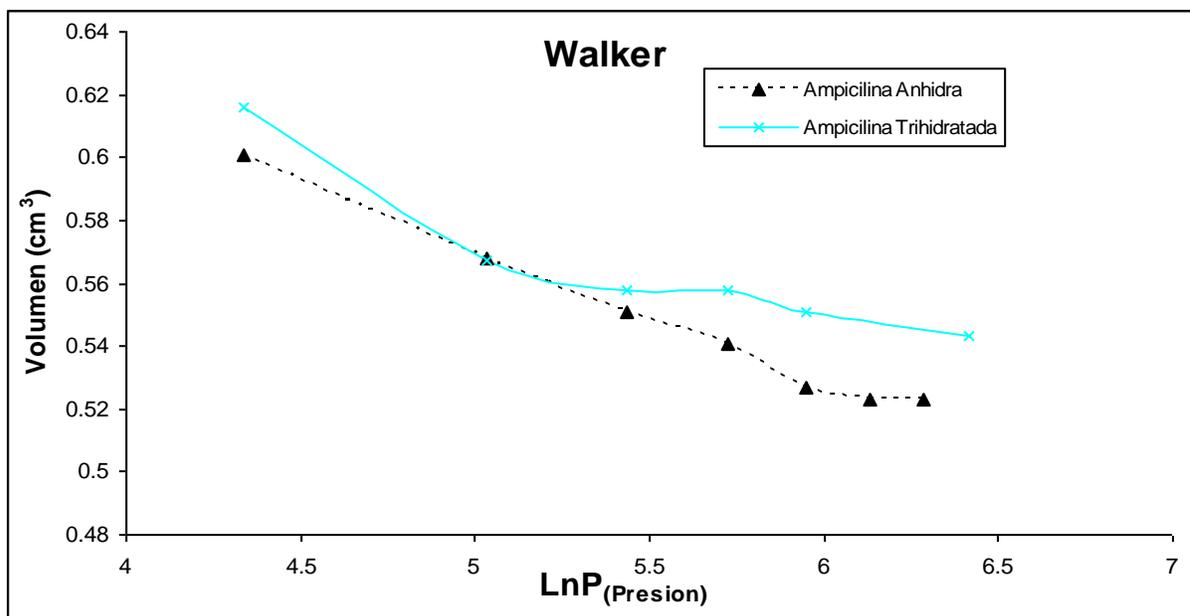
**Gráfica 13. Modelo de Walker para (Dipirona Sódica, Dipirona Magnésica, Ampicilina Anhidra y Ampicilina Trihidratada)**

En la grafica 13.0 se observa como el incremento de la presión a lo largo de la compresión afecta al volumen de la tableta es decir el valor del volumen obtenido después de la presión de compresión es el resultado de someter a la columna de polvo a un reacomodo y empaquetamiento de las moléculas el cual depende de la presión que se ejerce, por lo tanto el volumen de la tableta es proporcional a la presión ejercida. La pendiente obtenida a partir de la ecuación de línea recta indica cambios en el volumen, conforme varía la presión  $K$  es considerada un coeficiente de compresibilidad.<sup>44</sup>



**Gráfica 14. Modelo de Walker para (Dipirona Sódica, Dipirona Magnésica)**

En la grafica 14.0 Dipirona Sódica es el fármaco más afectado durante el proceso de compresión ya que hay una mayor reducción de su volumen en comparación con Dipirona Magnésica. De acuerdo a los resultados observados en la (Tabla 16) podemos observar que Dipirona Magnésica es el fármaco que presenta el menor cambio de pendiente, es decir el menor cambio en el volumen, con respecto a Dipirona Sódica. Esto nos indica que Dipirona Magnésica es el material que presenta mayores dificultades para su compresión y compactación.



**Gráfica 15. Modelo de Walker para (Ampicilina Anhidra y Ampicilina Trihidratada)**

En la grafica 15 Ampicilina Anhidra es el fármaco más afectado durante el proceso de compresión ya que hay una mayor reducción de su volumen en comparación con Ampicilina Trihidratada. Podemos observar en la Tabla 16 que Ampicilina Trihidratada es el fármaco que presenta el menor cambio de pendiente con respecto a Ampicilina Anhidra, esto nos indican que Ampicilina Trihidratada es el fármaco menos compresible.

	Dipirona Sódica	Dipirona Magnésica	Ampicilina Anhidra	Ampicilina Tihidratada
<b>Ecuación</b>	$y=0.712+0.034\ln P$	$y=0.7054+0.0297\ln P$	$y=0.7915+0.044\ln P$	$y=0.774+0.038\ln P$
Pendiente ( $K_1$ )	- 0.034	- 0.0297	-0.044	- 0.038
ordenada ( $a_1$ )	0.712	0.7054	<b>0.7915</b>	0.774
$R^2$	0.9917	0.939	0.9872	0.871

**Tabla 16. Ecuación de línea recta para modelo de Walker.**

### 6.3.5 Modelo de Heckel

Heckel en (1961) desarrollo su ecuación esta asume semejanzas con ecuaciones de primer orden donde la concentración esta constituida con la porosidad y el tiempo a una determinada presión dando como resultado  $dD/dP = K*(1 - D_{rel})$  donde P es la presión  $D_{rel}$  es la densidad relativa del compacto y K es la constante. Esta ecuación asume la razón de cambio en las densidades con respecto a la presión que es directamente proporcional a la porosidad remanente.

Integrando la ecuación  $dD/dP = K*(1 - D_{rel})$  da como resultado  $\ln(1/(1 - D_{rel})) = P*K + A$  donde A es una constante.<sup>17,45,46,47</sup>

La ecuación de Heckel describe la relación entre la porosidad de un compacto y la presión aplicada, esta ecuación asume que la densificación de los polvos muestran un comportamiento de primer orden<sup>35</sup>. De acuerdo a la ecuación sig:

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

Ec..23

Donde  $D_{rel}$  es la densidad relativa del compacto a una cierta presión, la constante A y K son analíticamente determinados de la ordenada al origen y la pendiente obtenida respectivamente de la extrapolación lineal de la pendiente de la ecuación  $\ln(1/1-D_{rel})$  versus P. Durante la construcción de la grafica de Heckel se observa una región de bajas presiones de trabajo (generalmente una región curva) resultado del movimiento de las partículas y procesos de reordenamiento además con ausencia de uniones íter partícula. La región lineal de la ecuación de Heckel es mostrada por altas presiones de trabajo indicando la deformación plástica. (Fig. 39 )<sup>45,46,47</sup> El valor de K, suele significar para algunos los polvos *ductilidad*, por ejemplo *Celulosa microcristalina* que tiene altos valores de K, estos polvos tienen la característica de ser polvos dúctiles.<sup>26</sup> Estas propiedades descriptivas de la pendiente (K) para el comportamiento de deformación de los materiales permite observar la correlación entre K y la presión de trabajo <sup>20,35,49</sup>. Observar la ecuación sig:

$$K = \frac{1}{3\sigma_y} \quad \text{Ec.24}$$

Donde  $\sigma_y$  es la presión umbral de deformación, de acuerdo a lo reportado por Ali Nokhodchi<sup>34</sup> altos valores de  $\sigma_y$  los materiales son clasificados como quebradizos mientras que materiales con valores bajos de  $\sigma_y$  son considerados plásticos o sustancias con deformación elástica.

Hersey y Ress clasificaron los diferentes perfiles de Heckel según dos tipos. Un tipo de relación es obtenida para polvos que exhiben diferentes densidades del polvo, dependiendo de diferentes factores tales como el tamaño de partícula. La densificación ocurre a bajas presiones debido que las partículas se deslizan o reordenan y subsecuentemente puede ocurrir una deformación plástica. Los dos estados están representados por la porción de la curvatura inicial mostrada por las líneas de las fuerzas paralelas. Para el tipo 2 materiales que en algunos casos la consolidación ocurre principalmente por fragmentación, llegando a presiones altas la estructura inicial es progresivamente destruida, casualmente la relación lineal es obtenida a pesar de las fracciones del tamaño de partícula.<sup>58</sup>

Heckel argumenta (1961) que la parte lineal de la curva describe la deformación plástica de los materiales considerando la deformación elástica.<sup>46,47</sup>

Heckel concluye que a bajas presiones la región curva la tableta esta asociada con el movimiento de partículas individuales en la ausencia de uniones íter partícula y que la transición de la curvatura lineal corresponde con la mínima presión necesaria para la formación de compactos.<sup>45,46</sup>

El mecanismo de consolidación primaria de los polvos o de una mezcla de polvos puede estar deducida de la ecuación de Heckel ( Heckel 1960)<sup>40</sup>

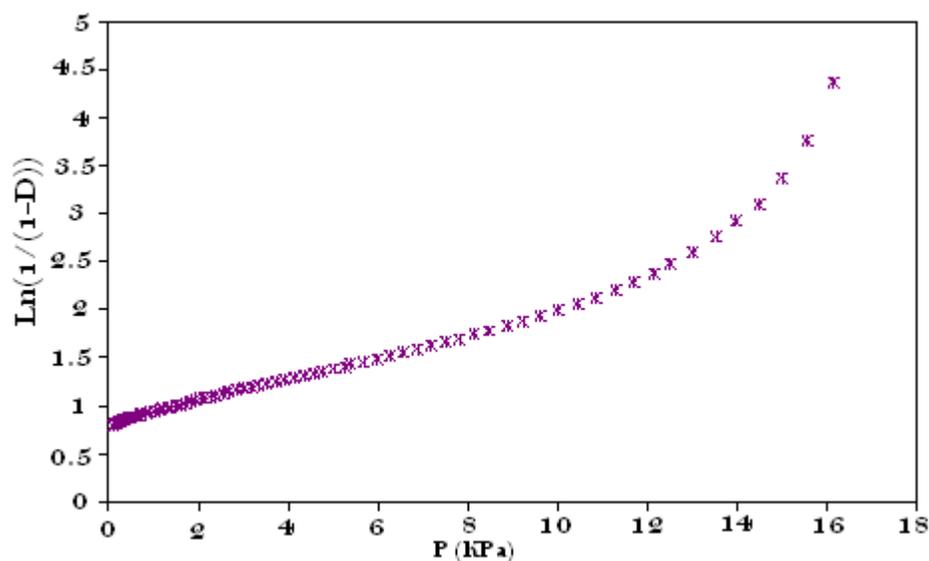


Fig.39 Comportamiento típico de Heckel que relaciona la presión con el  $\ln(1/(1-D))$ <sup>16</sup>

Como se tiene reportado consistentemente de la pendiente de Heckel es obtenida frecuentemente la presión de trabajo<sup>34,45,46</sup>(indica el valor de tensión o presión a la cual se inicia la deformación plástica de las partículas que se evalúan), además la constante describe únicamente la tendencia o reacomodo de las partículas cuando el material es sometido a una presión.

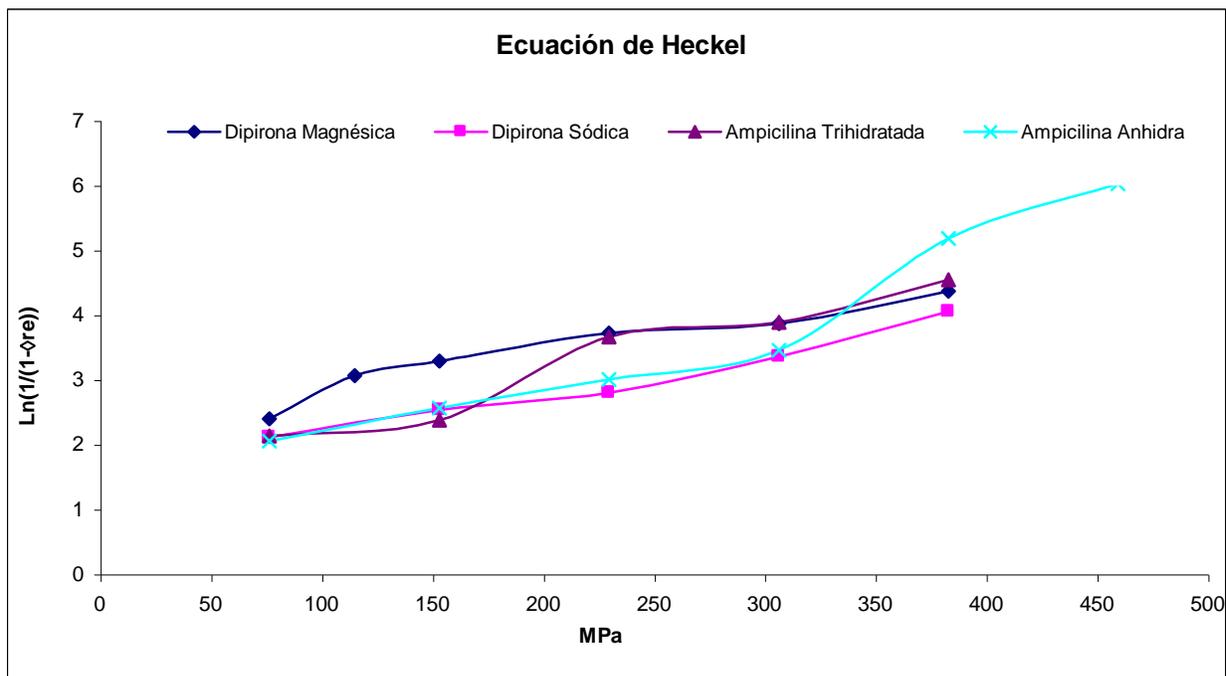
Es necesario recordar que en el proceso de compresión, inicialmente existe una deformación de tipo elástica<sup>27</sup>, si hay un incremento en la presión de compresión y si se llega a sobrepasar ese límite elástico, se produce una deformación de tipo plástica<sup>30</sup> o elástica, la predominancia del tipo de deformación depende del tipo del material. En la práctica hay casos en donde las partículas no sólo se deforman de una manera completamente plástica o completamente fragmentada, sino que se llevan ambos procesos (aunque un tipo de deformación se llevará de manera mayoritaria).<sup>02</sup>

Mediante el modelo de Heckel se puede describir la variación en la densidad relativa de un material conforme varía la presión que se aplica. De esta forma, se observa que los fármacos (Dipirona Sódica, Dipirona Magnésica, Ampicilina Anhidra, Ampicilina Trihidratada) presentan un aumento en su densidad relativa conforme hay una disminución en la porosidad ( $1-D_{rel}$  corresponde a la porosidad de la tableta), cuando el material es sometido a una presión.

<b>Heckel</b> $\ln\left(\frac{1}{1-D_{rel}}\right)$							
<b>Presión (MPa)</b>	<b>Dipirona Sódica</b>	<b>Presión (MPa)</b>	<b>Dipirona Magnésica</b>	<b>Presión (MPa)</b>	<b>Ampicilina Anhidra</b>	<b>Presión (MPa)</b>	<b>Ampicilina Trihidratada</b>
77.0	2.110	77.0	2.392	77.0	2.049	77.0	2.132
153.0	2.525	115.0	3.054	153.0	2.558	153.0	3.238
229.8	2.792	153.0	3.295	230.0	3.001	230.0	3.658
306.0	3.357	230.0	3.717	306.0	3.447	306.0	3.887
383.0	4.050	306.0	3.861	383.0	5.180	383.0	4.535
		383.0	4.364	460.0	6.023		

**Tabla 13. Resultados obtenidos de acuerdo con modelo de Heckel.**

La consolidación de los polvos para formar un compacto denso requiere un incremento en la deformación y un incremento en el contacto inter-particular. Este fenómeno es observado en el proceso de compresión.



**Gráfica 12. Modelo de Heckel para (Dipirona Sódica, Dipirona Magnésica, Ampicilina Anhidra, Ampicilina Trihidratada.)**

En el (grafico.12) los comportamientos que tienen los fármacos implica que las partículas primarias se deforman plásticamente e irreversiblemente y la magnitud de la deformación es controlada por la presión aplicada. En ciertos casos como Ampicilina Anhidra no se puede controlar la deformación y a presiones mayores se comporta de forma distinta que los demás fármacos.

Se puede observar que Ampicilina Anhidra es un fármaco que a presiones superiores de (310.0MPa) el comportamiento que presenta ya no es totalmente plástico es decir su comportamiento lineal inicial se pierde, específicamente presenta un comportamiento denominado (tensión y compactación)<sup>09</sup>. Esto es importante señalar ya que son pocos los fármacos que presentan este tipo de comportamiento.

Comparando la (Fig.39) que representa el comportamiento típico de Heckel podemos ver que nuestros fármacos simulan el mismo comportamiento, observando la región de bajas presiones la cual no fue trabajada, debido a que la sensibilidad de la prensa a presiones suficientemente bajas no las detecta. Pero podemos constatar que el trabajo realizado confirma la tendencia con lo reportado en trabajos publicados.

Como ya se indico no se trabajo en la sección de bajas presiones, Heckel concluye que la región de la curva de la ecuación a baja presiones está asociada con el movimiento de partículas individuales en la *ausencia* de uniones ínter partícula<sup>35,40,45,46</sup>.

En base a los estudios de Heckel las presiones de trabajo optimas para realizar un estudio bajo este modelo es utilizando presiones de trabajo que se encuentran entre (60 y 690 MPa) se observa que nuestros resultados se encuentran en el rango adecuado, Heckel postulo que a estas presiones se encuentra una confiabilidad aceptable. Si se trabaja a presiones altas la curvatura de la grafica de Heckel, los trazos se vuelven muy exponenciales.

De acuerdo a lo observado en la grafica 12 no se registró valores a presiones menores de 77.0 MPa debido a que la prensa monopunzonica (PERKIN ELMER) en la cual se trabajo no registra valores de presiones inferiores, y por lo tanto se trabajo en la región de la deformación plástica (parte lineal) de los materiales donde se registra la linealidad.

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

	Dipirona Sódica	Dipirona Magnésica	Ampicilina Anhidra	Ampicilina Trihidratada
<b>Ecuación</b>	y =0.0062P+15.532	Y=0.0049P+22.626	y =0.0061P+1.6045	y =0.0054P+2.3868
Pendiente (K)	0.0062	0.0049	0.0061	0.0054
$\sigma_y$	53.763	68.027	54.645	61.728
Ordenada (A)	15.532	22.626	1.6045	2.3868
R <sup>2</sup>	0.9714	0.9233	0.9988	0.9641

**Tabla 13. Ecuación de línea recta para modelo de Heckel.**

De acuerdo a la información del capítulo (IV) grandes pendientes pueden referirse a materiales con propiedades con deformación plástica. La tabla 13 nos indica que Dipirona Sódica (0.0062) es el fármaco con una mayor pendiente, con respecto a Dipirona Magnésica (0.0049), esto indica que Dipirona Sódica presenta mayor plasticidad.

Con respecto a las Ampicilinas podemos observar que Ampicilina Anhidra (0.0061) es el fármaco que tiene un mayor comportamiento plástico, debido a que Ampicilina Anhidra es el fármaco con una mayor pendiente, con respecto a Ampicilina Trihidratada (0.0054).

Los dos fármacos que presentan un mayor comportamiento plástico son Dipirona Sódica y Ampicilina Anhidra, esto indica que durante el proceso de compresión llega el momento en el que el fármaco sufre una deformación permanente pero sin llegar a la laminación, aunque las Ampicilinas son fármacos que presentaron laminación.

En base a los valores de pendientes (K) de la tabla 13 el orden de plasticidad que presentan los materiales en forma decreciente es;

Dipirona Sódica > Ampicilina Anhidra > Ampicilina Trihidratada > Dipirona Magnésica

De acuerdo por lo descrito por Hersey y Ress el recíproco de la pendiente nos representa la presión de trabajo ( $\sigma_y$ ) este término representa la presión umbral de deformación, la presión a la cual se inicia la deformación plástica de los fármacos que se están evaluando.

Además lo indicado por Ali Nokhodchi<sup>34</sup> altos valores de  $\sigma_y$  los materiales son clasificados como quebradizos mientras que materiales con valores bajos de  $\sigma_y$  son considerados plásticos o sustancias con deformación elástica.

De acuerdo a lo indicado por Ali Nokhodchi<sup>34</sup> Dipirona Magnésica es el fármaco que presenta mas alto valor de ( $\sigma_y$ ) con respecto a Dipirona Sódica por lo tanto D. Magnésica es un material más quebradizo y necesita una mayor presión para presentar el fenómeno de plasticidad.

Con respecto a Ampicilina Trihidratada es el fármaco que presenta una presión umbral de deformación ( $\sigma_y$ ) mayor con respecto a Ampicilina Anhidra por lo tanto Ampicilina Trihidratada es un material más quebradizo y necesita una mayor presión para presentar el fenómeno de plasticidad., mientras que Ampicilina Anhidra es clasificado como un material con propiedades de plasticidad.

En resumen los dos materiales que presentan la mayor presión ( $\sigma_y$ ) son aquellos que necesitan una mayor presión para lograr el fenómeno de deformación plástica y además están dentro de la clasificación de ser materiales quebradizos son Dipirona Magnésica y Ampicilina Trihidratada. Los dos materiales que presentan una deformación plástica al ser sometidos a una menor presión son Dipirona Sódica y Ampicilina Anhidra.

Se sabe también que otro de los factores que puede afectar a ( $\sigma_y$ ) es la velocidad de compresión y la humedad<sup>34</sup> de los fármacos cuando estos son fabricados a gran escala.<sup>42</sup>

### 6.3.6 Modelo de Kawakita<sup>44</sup>

Ecuación de Kawakita<sup>51</sup> relaciona el volumen, la presión de compresión y el volumen inicial esto es definido como la presión umbral.

$$C = \frac{V_o - V_p}{V_o} = \frac{a * b * P}{1 + b * P} \quad \text{Ec.26}$$

La ecuacion anterior se puede reorganizar en forma lineal como:

$$\frac{P}{C} = \frac{P}{a} + \frac{1}{ab} \quad \text{Ec.27}$$

De la representación grafica de P/C versus P la constante puede estar evaluada como se muestra (Fig. 41). En la ecuación (1/a) es la pendiente en la ecuación equivalente al valor de C a una máxima presión.

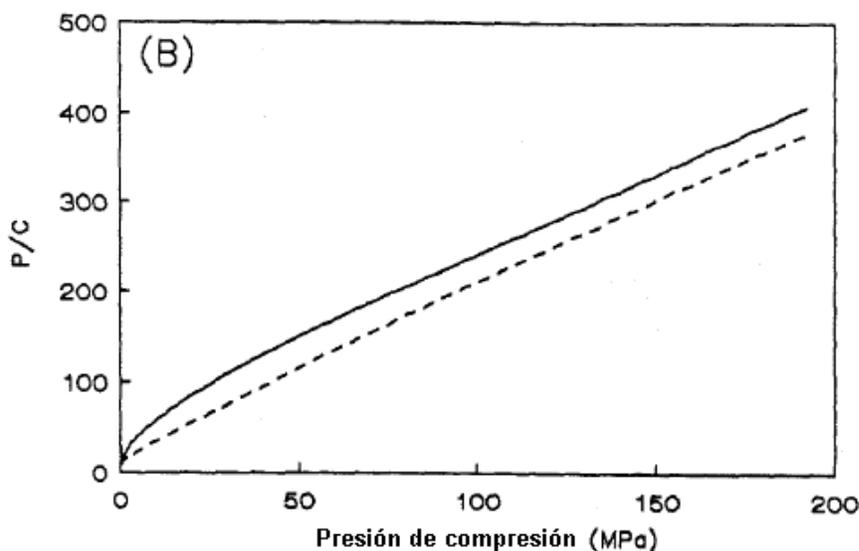


Fig.41 Ecuación de Kawakita<sup>02</sup>

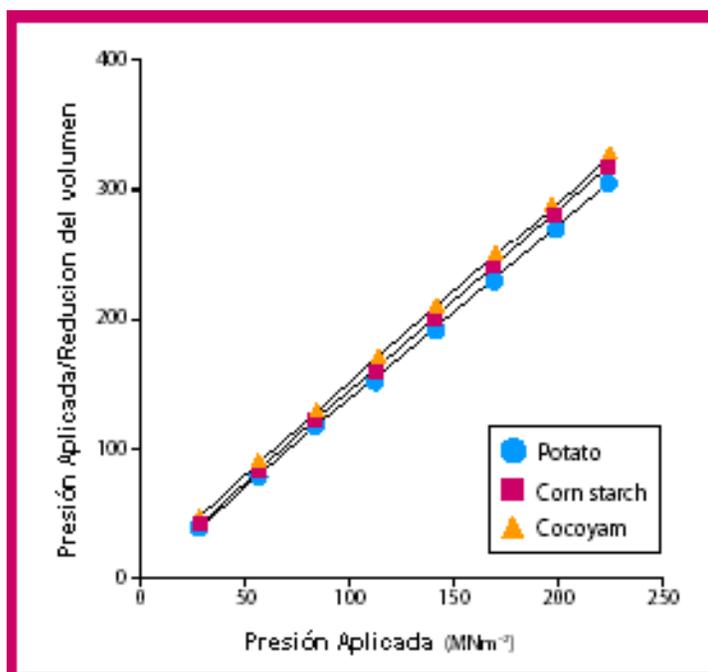
El curso del desplazamiento durante la compresión es descrito independientemente de la presión aplicada, y de la densidad relativa calculada del fármaco trabajado. En esta ecuación el proceso de densificación esta considerado como una reducción relativa del volumen entre la compresión y relacionada con el volumen inicial.

La constante **a** es igual a la porosidad inicial la cual corresponde a la porción total del volumen reducido a un valor de máxima presión, además es un indicativo de la reducción del volumen máximo, esta constante está considerada para describir la compresibilidad. Generalmente los valores de la constante **a** muestran valores de la relajación y un valor largo de **a** significa que los valores de relajación de estrés son largos.

El grado de curvatura generada de la reducción del volumen versus la presión es expresado por la constante  $b$ , el valor del recíproco representa la presión necesaria para reducir la porosidad además es un índice que muestra la velocidad de relajación.<sup>46</sup>

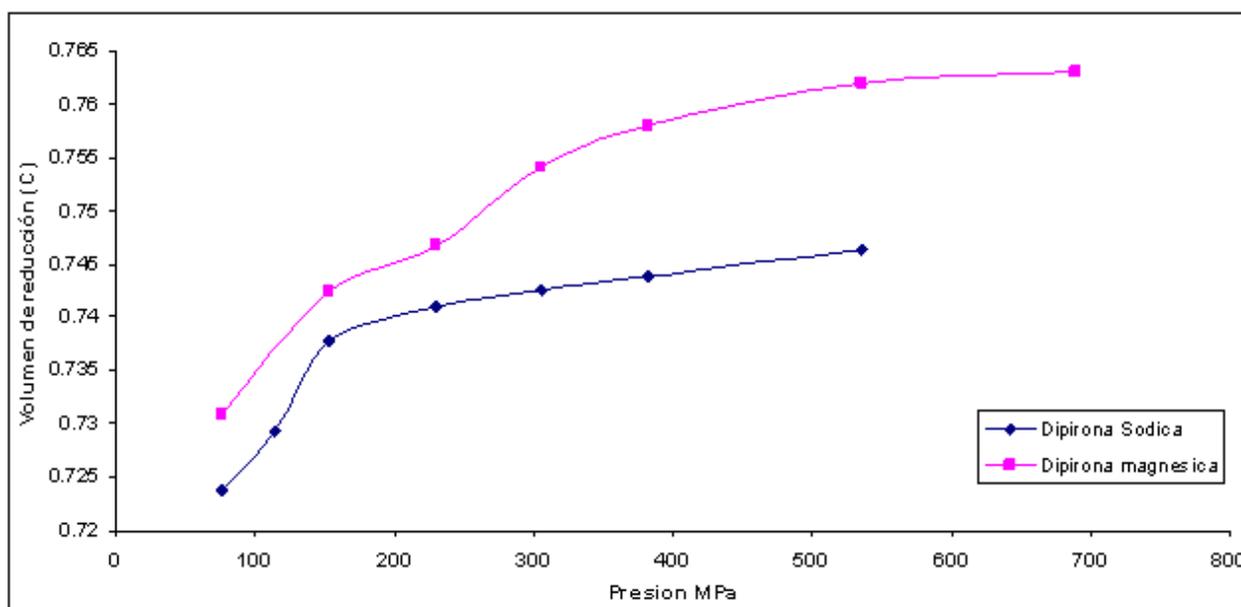
La tensión es causada por el arreglo de las partículas y la deformación plástica de las mismas partículas. Así el llenado interno de la estructura dentro de la tableta llega a ser denso cuando hay un incremento en la presión de compresión.

Comparando la tendencia de la figura 42 con la tendencia del Grafico 20, se observa que la pendiente en ambos casos corresponde con lo reportado en la bibliografía además cumple con lo establecido con la ecuación de Kawakita.



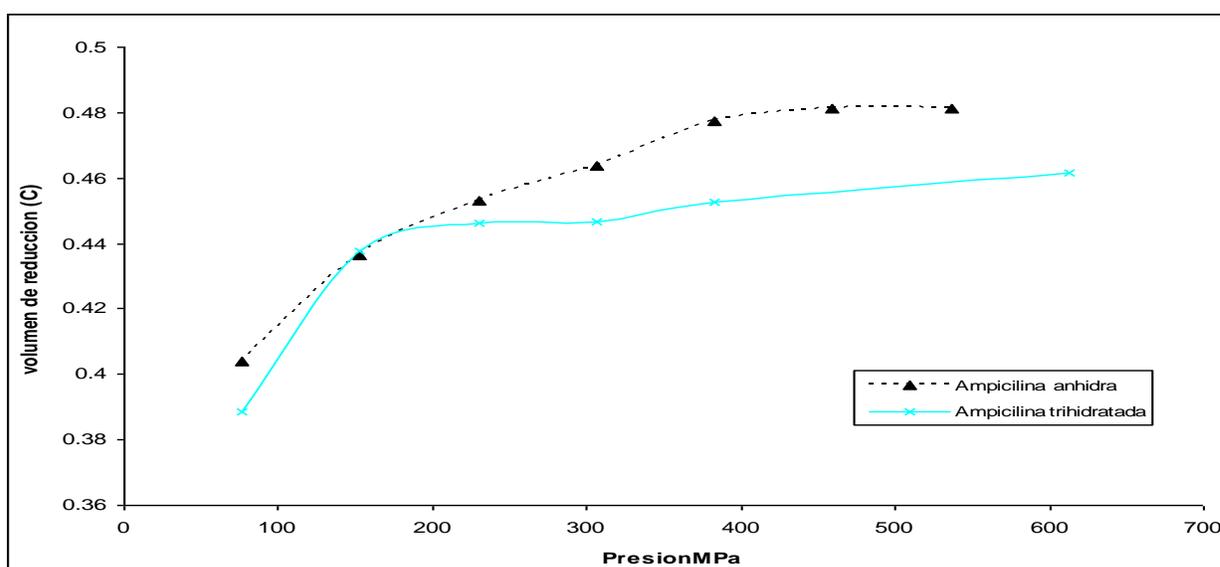
**Fig.42 Comportamiento típico de la ecuación de kawakita<sup>35</sup>**

En las graficas (16,17) se observa el cambio del volumen de reducción ( $C$ ) versus la presión de compresión de cada uno de los materiales trabajados. Este parámetro nos indica la variación del volumen de compresión es decir la compresibilidad de los materiales al ser sometidos a una presión de compresión y nos informa el comportamiento de cada uno de los fármacos, permite ver quien es el fármaco menos compresible además corroboramos información ya obtenida.



**Grafico 16. Volumen de reducción a diferentes presiones (Dipirona Sódica -Dipirona Magnésica)**

El grafico 16 indica que Dipirona Sódica tiene una mayor compresión con respecto a Dipirona Magnésica, esto se observa en el volumen de reducción alcanzado por Dipirona Sódica este fármaco confirma una mejor compresión y un mejor empaquetamiento en sus moléculas durante la compresión, Dipirona Magnésica es el fármaco que alcanza niveles de volumen de compresión menor y tendrá mayores problemas de compresión, estos resultados se confirman en la ecuación de Walker en la sección (6.3.4) en donde Dipirona Sódica es el fármaco que presenta un mejor comportamiento.



**Grafica 17. Volumen de reducción a diferentes presiones de Ampicilina Anhidra y Ampicilina Trihidratada**

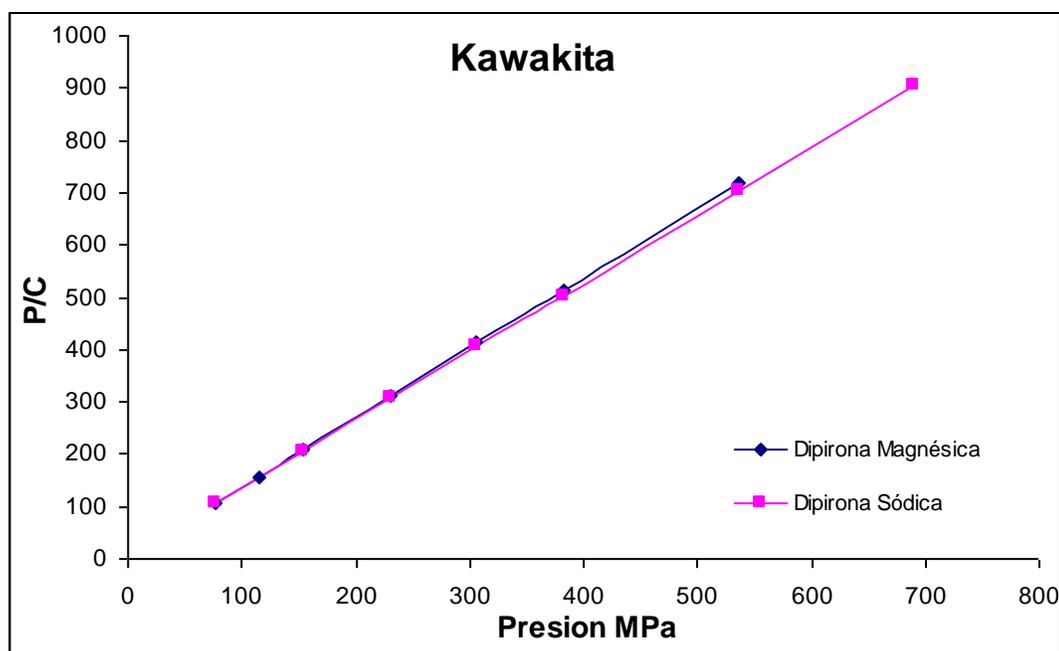
## CAPÍTULO VI . RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

El grafico 17 indica que Ampicilina Anhidra tiene un mayor volumen de compresión que Ampicilina Trihidratada, por lo tanto Ampicilina Trihidratada es el fármaco que tiene mayores problemas de compresión esto se confirma en los resultados de la ecuación de Walker en la sección (6.3.4) los cuales son resultados semejantes.

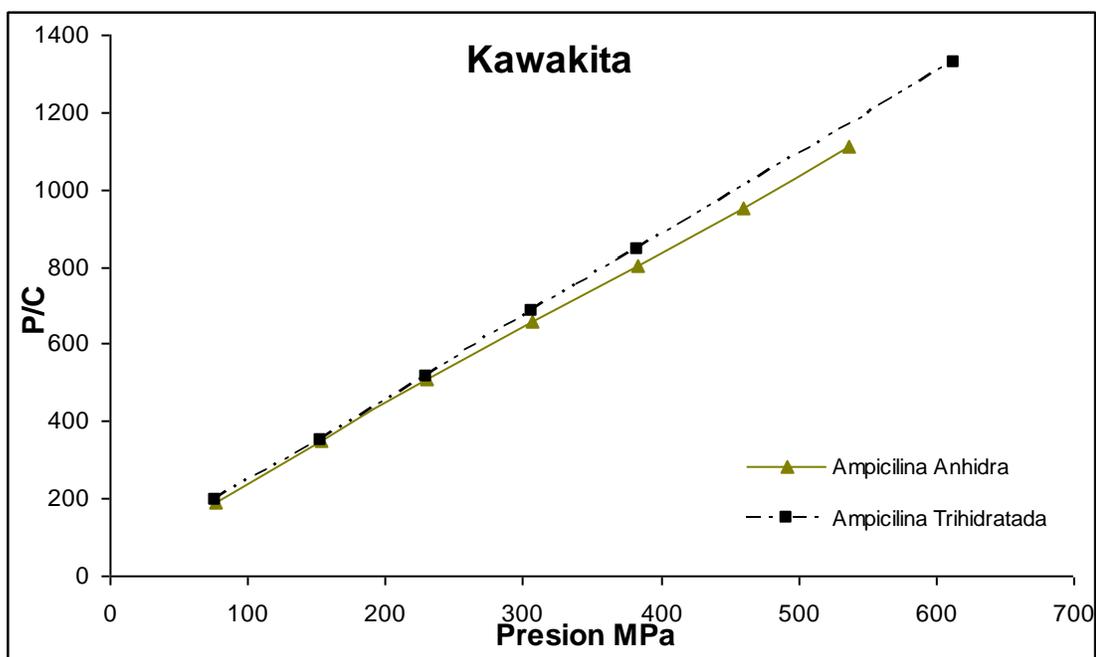
Presión (MPa)	P/C	Presión (MPa)	P/C
	Dipirona Magnésica		Dipirona Sódica
77.0	105.819	77.0	104.786
115.0	157.526	153.0	206.352
153.0	207.652	230.0	307.688
230.0	310.090	306.0	406.284
306.0	412.567	383.0	502.272
383.0	514.790	536.0	703.686
536.0	718.391	689.0	903.457

Presión (MPa)	P/C	Presión (MPa)	P/C
	Ampicilina Anhidra		Ampicilina Trihidratada
77.0	189.700	77.0	197.095
153.0	351.173	153.0	349.987
230.0	507.223	230.0	515.104
306.0	660.845	306.0	686.274
383.0	802.217	383.0	846.204
460.0	954.761	613.0	1327.475
536.0	1113.882		

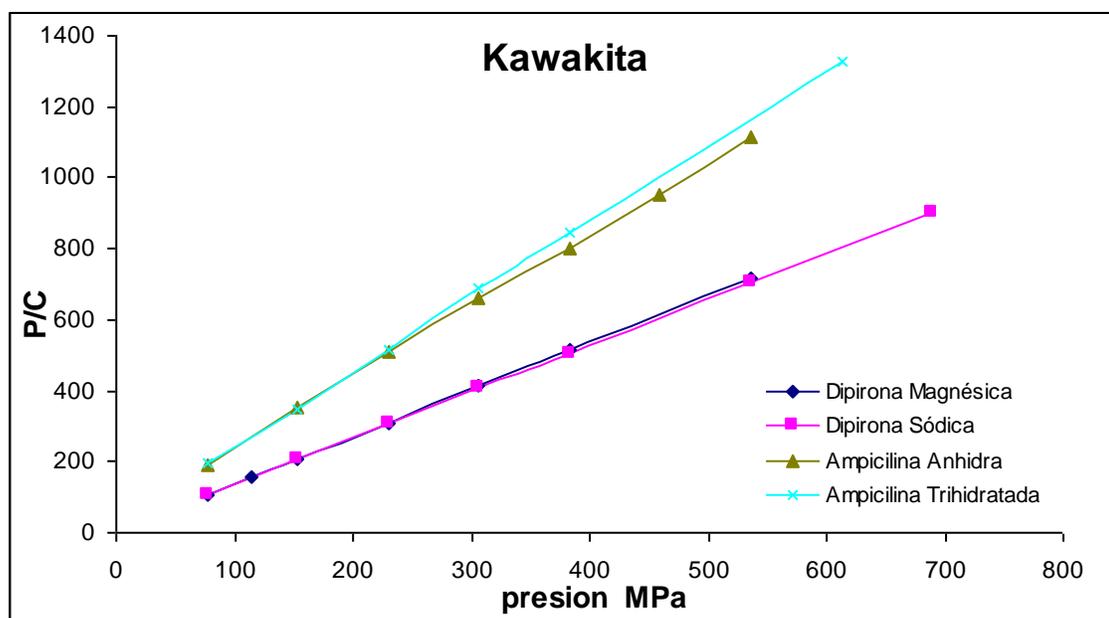
**Tabla 17. Resultados obtenidos de acuerdo con modelo de Kawakita**



Gráfica 18. Modelo de Kawakita para Dipirona Sódica, Dipirona Magnésica.



Gráfica 19. Modelo de Kawakita para Ampicilina Anhidra y Ampicilina Trihidratada.



**Gráfica 20. Modelo de Kawakita para Dipirona Sódica, Dipirona Magnésica, Ampicilina Anhidra y Ampicilina Trihidratada.**

En el Gráfico 18 y la Tabla 18 se observa que Dipirona Magnésica es el fármaco que presenta una menor reducción de volumen ya que tanto el inverso de la pendiente ( $1/a$ ) es mayor (1.332) con respecto a Dipirona Sódica (1.3007) además lo confirmamos cuando obtenemos la pendiente ( $a$ ) se observa que Dipirona Sódica es el fármaco que tiene mejores propiedades de compresibilidad con respecto a Dipirona Magnésica. Estos resultados son confirmados en el Gráfico 16 y con el coeficiente de compresibilidad ( $K$ ) obtenido a partir del modelo de Walter sección (6.3.4).

De acuerdo a lo observado en el Gráfico 19 y en la Tabla 18 Ampicilina Trihidratada es el fármaco que presenta la menor reducción del volumen, seguido en orden creciente por Ampicilina Anhidra. El inverso de la pendiente ( $1/a$ ) de la Tabla 18 es mayor (2.1187) para Ampicilina Trihidratada con respecto a (1.3007) además lo confirmamos cuando obtenemos la pendiente ( $a$ ) se observa que Ampicilina Anhidra es el fármaco que tiene mejores propiedades de compresibilidad con respecto a. Ampicilina Trihidratada. Este resultado son confirmados en el Gráfico 17, y con el coeficiente de compresibilidad ( $K$ ) obtenido a partir del modelo de Walter sección (6.3.4).

En el Grafico 20 podemos observar el comportamiento de los cuatro fármacos, las Ampicilinas presentan los valores de pendiente mas altos, es decir comparando el volumen de reducción con las Dipironas, las Ampicilinas presentan la menor reducción del volumen lo que indica que las Ampicilinas presentan mas problemas de compresión, además esto nos indica que son materiales quebradizos y el periodo de relajación será mas largo debido a la presión que es sometido el fármaco.

$\frac{P}{C} = \frac{P}{a} + \frac{1}{ab}$				
	<b>D. Sódica</b>	<b>D. Magnésica</b>	<b>A. Anhidra</b>	<b>A. Trihidratada</b>
Pendiente $\left(\frac{1}{a}\right)$	1.3007	1.3332	1.9933	2.1187
a	0.7688	0.7500	0.5016	0.4719
Ordenada $\left(\frac{1}{ab}\right)$	6.6889	3.8969	43.583	31.641
R <sup>2</sup>	1	1	0.9997	0.9999

**Tabla 18. Ecuación de línea recta para modelo de Kawakita.**

6.4 Compendio de ecuaciones

<b>SHAPIRO</b>				
	<b>Dipirona Sódica</b>	<b>Dipirona Magnésica</b>	<b>Ampicilina Anhidra</b>	<b>Ampicilina Trihidratada</b>
<b>Ecuación</b>	<b>y=0.0079P+1.21</b>	<b>y=0.0053P+2.19</b>	<b>y=0.0099P+0.955</b>	<b>y=0.0059P+1.99</b>
Pendiente (K)	0.0079	0.0053	0.0099	0.0059
Ordenada (ln 1/E <sub>0</sub> )	1.2086	2.1916	0.955	1.991
E <sub>0</sub>	0.827	0.456	1.047	0.502
R <sup>2</sup>	0.9518	0.9381	0.9312	0.879
<b>WALKER</b>				
<b>Ecuación</b>	<b>y=0.712+0.034lnP</b>	<b>y=0.7054+0.0297lnP</b>	<b>y=0.7915+0.044lnP</b>	<b>y=0.774+0.038lnP</b>
Pendiente (K <sub>1</sub> )	- 0.034	- 0.0297	-0.044	- 0.038
Ordenada (a <sub>1</sub> )	0.712	0.7054	0.7915	0.774
R <sup>2</sup>	0.9917	0.939	0.9872	0.871
<b>HECKEL</b>				
<b>Ecuación</b>	<b>y=0.0062P+15.532</b>	<b>Y=0.0049P+22.626</b>	<b>y=0.0061P+1.6045</b>	<b>y=0.0054P+2.3868</b>
Pendiente (K)	0.0062	0.0049	0.0061	0.0054
σ <sub>y</sub>	53.763	68.027	54.645	61.728
Ordenada (A)	15.532	22.626	1.6045	2.3868
R <sup>2</sup>	0.9714	0.9233	0.9988	0.9641
<b>KAWAKITA</b>				
Pendiente $\left(\frac{1}{a}\right)$	1.3007	1.3332	1.9933	2.1187
a	0.7688	0.7500	0.5016	0.4719
Ordenada $\left(\frac{1}{ab}\right)$	6.6889	3.8969	43.583	31.641
R <sup>2</sup>	1	1	0.9997	0.9999

Tabla 19. Ecuaciones.

La tabla 19 muestra las cuatro ecuaciones y los valores obtenidos en cada uno de los modelos trabajados.

Durante el proceso de compresión intervienen diversas variables las cuales están relacionadas con los factores que determinan el comportamiento de la tableta durante el inicio y al final de la compresión; estos factores influyen en la porosidad, volumen inicial, volumen de reducción, comportamiento elástico y quebradizo.

Los cuatro modelos utilizados en este trabajo para explicar el comportamiento de los principios activos trabajados son Heckel, Shapiro, Walker y Kawakita, estas ecuaciones permiten observar como se comporta la columna de polvo cuando es sometida a diferentes valores de presión y las propiedades que adquiere la tableta cuando es liberada de la matriz de la presa hidráulica.

La ecuación de Shapiro permite medir la porosidad de la columna de polvo en la matriz después de que el polvo es sometido a una presión.

En la Tabla 19 se observa que los dos fármacos con la porosidad más alta son Dipirona Sódica y Ampicilina Anhidra, estos fármacos al inicio de la compresión presentan una elevada porosidad es decir existe una gran cantidad de aire entre las moléculas por que al recibir una presión la columna de polvo el aire es liberado y las moléculas se reacomodan en los espacios ocupados por el aire, este fenómeno es contrario cuando los compuestos en un inicio presentan una menor porosidad como (Dipirona Magnésica y Ampicilina Trihidratada) ya que al haber entre sus moléculas menor aire el empaquetamiento del material será limitado, estos resultados son confirmados en la ecuación de Walker.

La ecuación de Walker asume que la disminución del volumen que ocupa el material es proporcional a la presión ejercida sobre las partículas que lo conforman.

En la Tabla 19 se observa el efecto que ejerce la presión sobre el volumen de polvo contenido en la matriz de la prensa. Dipirona Sódica y Ampicilina Anhidra son los fármacos más afectados ya que el volumen de reducción es mayor esto nos indica una mejor capacidad de compresibilidad con respecto a Dipirona Magnésica y Ampicilina Trihidratada estos fármacos presentan el menor cambio en la pendiente, es decir el menor cambio en el volumen y tendrán mayores problemas de compresibilidad. Confirmando de esta forma la ecuación de Shapiro.

La ecuación de Heckel permite determinar que comportamiento presenta el fármaco trabajado. Además permite determinar la presión a la cual inicia una columna de polvo la

deformación plástica En la Tabla 19 se observa que Dipirona Sódica y Ampicilina Anhidra son los fármacos que presentan el valor de pendiente más alto por lo que se caracterizan por presentar mayor comportamiento plástico. Mientras que Dipirona Magnésica y Ampicilina Trihidratada son los fármacos que presentan menor plasticidad. Con respecto a la presión umbral de deformación en el que los fármacos presentan este fenómeno se observa que Ampicilina Trihidratada y Dipirona Magnésica son los fármacos que necesitan una mayor presión para presentar el fenómeno de plasticidad con respecto a Dipirona Sódica y Ampicilina Anhidra que son fármacos que necesitan una menor presión para presentar el fenómeno de plasticidad.

La ecuación de Kawakita indica la máxima reducción del volumen del polvo en la tabla 19 se observa que tanto Dipirona Magnésica y Ampicilina Trihidratada son los fármacos que presentan la menor reducción del volumen esto se ve reflejado en los valores de  $a$  obtenidos en la Tabla 19, Dipirona Sódica y Ampicilina Trihidratada son los fármacos que presentan un mejor empaquetamiento en sus moléculas ya que el volumen de reducción que presentan es mayor.

La ecuación que tiene el mejor coeficiente de correlación es la ecuación de Kawakita ya que el valor obtenido es prácticamente 1 lo que nos indica que los resultados son de una alta confiabilidad y esto permite observar el comportamiento de los fármacos con mayor claridad.

# CAPÍTULO VII

*C O N C L U S I O N E S*

## 7.1 CONCLUSIONES

- Con respecto al tamaño de partícula Dipirona Sódica y Ampicilina Anhidra son los fármacos que presentan el mayor tamaño de partícula.
- De acuerdo al ángulo de reposo se pone en evidencia que los fármacos analizados presentan características que no favorecen el proceso de compresión por lo que estos materiales necesitaran de la adición de un agente lubricante para reducir las dificultades en el proceso de compresión y así mejorar la fluidez de los materiales ya que tanto Dipirona Sódica y Dipirona Magnésica presentaron una fluidez muy pobre.
- La densidad aparente y compresibilidad de los polvos son características de los materiales que dependen de (1) morfología y (2) tamaño de las partículas de polvo. Por otro lado estas son fuertemente afectadas por la presencia de excipientes, que actúan disminuyendo o aumentando la fricción interpartícula y con los elementos de la tableteadora. Los fármacos trabajados debido al comportamiento reológico que presentan se les puede considerar como candidatos para ser formulados con excipientes que mejoren sus propiedades reológicas.
- De acuerdo a lo considerado por algunos autores sobre el efecto de la densidad aparente<sup>45</sup> el efecto de compresión registrado por Dipirona Sódica y Dipirona Magnésica fue diferente aunque las densidades son semejantes, Dipirona Sódica fue el fármaco que alcanzo una mejor compresión esto no se le atribuye a los valores de densidad, sino a un conjunto de propiedades que están relacionadas con el fármaco por ejemplo, morfología, tamaño de partícula, peso molecular, porosidad.
- Una adecuada selección del tamaño de partícula de los polvos puede ayudar a favorecer las propiedades reológicas para así obtener una buena tableta con las propiedades necesarias para su aplicación final ya que el tamaño de partícula, la velocidad de flujo son propiedades que ayudan en la manufactura de un lote.

- La disminución de la porosidad es producto del incremento de la presión a lo largo del proceso de tableteo y se confirma su relación inversamente proporcional a la presión aplicada.
- El efecto que ejerce la presión sobre las partículas en la columna del polvo formando interacciones de mayor o menor grado, conforme aumenta la presión el número de interacciones es mayor provocando un incremento en la dureza.
- Con respecto a la resistencia a la ruptura Dipirona Sódica presenta mayor dureza esto es debido a la capacidad de compresibilidad es decir al someter al fármaco a diferentes niveles de presión y dadas sus características de compresibilidad tendrá lugar un desplazamiento de aire intra e inter partícula, además habrá una disminución en la porosidad generando una tableta con una dureza elevada.
- Prolongar el incremento en la presión provoca comportamientos no deseados como laminación y/o incremento excesivo de la dureza, provocando que la liberación del fármaco se mas prolongada o no se libere el fármaco de la tableta fabricada.
- Las Ampicilinas son fármacos quebradizos ya que a valores mayores de 77.0 MPa presentan laminación.
- Se confirma el efecto de la presión en el comportamiento de los fármacos, es decir las alturas alcanzadas por las tabletas responden al aumento de la presión conforme aumenta la presión, la altura de las tabletas fabricadas disminuye.
- De acuerdo a los criterios establecidos Dipirona Sódica y Ampicilina Anhidra son los fármacos que presentan una mejor compresibilidad (el modelo de Walker lo confirma) ya que la altura alcanzada por estos fármacos es menor contrario con lo reportado por Dipirona Magnésica y Ampicilina Trihidratada.
- Comparando a Dipironas y Ampicilinas podemos concluir que las Ampicilinas serán los fármacos que presentan mayores problemas durante la fabricación de tabletas.

- La porosidad inicial obtenida de la ecuación de Shapiro determina la compresibilidad de los polvos, ya que aquellos compuestos con altos valores de porosidad inicial registran un mejor empaquetamiento contrario con aquellos compuestos con bajos valores de porosidad inicial.
- La presión aplicada interviene en los procesos de deformación que presentan los fármacos debido a la carga aplicada a la que es sometida la columna de polvo en la matriz, se observó como al incrementar la presión en la ecuación de Heckel la plasticidad de los materiales es predominante esta deformación es permanente.
- Los fármacos con mayor comportamiento plástico son Dipirona Sódica y Ampicilina Anhidra.
- Dipirona Sódica y Ampicilina Anhidra se pueden caracterizar adecuadamente en cuanto a su porosidad inicial, cambio de volumen y máxima reducción de volumen empleando los modelos matemáticos de Shapiro, Walker y Kawakita, respectivamente.
- Se confirma que el modelo de Kawakita permite obtener una mejor correlación lineal de la relación porosidad – presión, que la ecuación de Heckel. El modelo de Kawakita ha sido ampliamente aplicado a polvos utilizados en la industria farmacéutica.
- Todos los objetivos planteados en esta tesis (generales y particulares) se cumplieron en su totalidad.

# CAPÍTULO VIII

## *BIBLIOGRAFÍA*

## 8.1 Bibliografía

1. Aulton, Michael, *Farmacia: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas*, 2ª Edición, Editorial Elsevier, España (2004). Pp. 245, 398, 400, 405, 406, 408, 410, 426-428.
2. Alderborn, Göran, *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, Marcel Dekker, Inc, United States of America, 1996. Pp. 8, 9,44,55-73,310.
3. Alpízar Ramos, Ma. del Socorro y Hernández Baltasar, Efrén, *Formas Farmacéuticas Sólidas*, Facultad de Química, UNAM y Facultad de Farmacia, UAEM, México, (2004). Pp. 25, 41-62.
4. Därr, Alfred, *Tecnología Farmacéutica*, Editorial Acribia, España (1981). Pp. 292-293, 295.
5. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*, Volumen I, Volumen II, 8ª Edición, México (2004). Pp. 675, 1358-1359
6. Helman, Jose. *Farmacotecnia Teoría y práctica*. 1982. Ed. Continental. Mexico. 1ra ed. 1980. pp.Tomo II pp.1625-1628
7. Lachman Leon. *Theory and Practics of Indutrial Pharmacy*. 3<sup>er</sup> edition. Lean and Febiger.1986. Filadelfia. Pags 66-100,293-340.
8. Remington, Gennaro. *Farmacia*, Tomo I, 20ª Edición, Editorial Médica Panamericana, Argentina, (2003). Pp. 996-1004, 1009-1010, 1012-1013, 1025-1027.
9. Bert van Veen. *Effect of pores, particles and percolation on tablet strength*. Thesis Doctoral, Groningen University Institute for Drug Exploration. 2003

**8.2 REVISTAS**

10. Andrey V. Zinchuk., Matthew P. Mullarney, Bruno C. Hancock Simulation of roller compaction using a laboratory scale compaction simulator. *International Journal of Pharmaceutics* Vol.269 (2004) Pp.403–415
11. C.Nicolazoa,H. M.-J. Gautierb,. G.Brandaoc,. Daculsic,C. Merle. Compactibility study of calcium phosphate biomaterials *Biomaterials* Vol.24 (2003) Pp.255–262
12. Denny, P.J. Compaction equations: a comparison of the Heckel and Kawakita equations, *Powder Technology*. Vol. 127 (2002). Pp. 162-172.
13. Farmacotecnia. Información sobre polvos disponible en:<http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/07/densidad.html>
14. Hancock Bruno C., Carlson Glenn T., Ladipo Dauda D., Langdon Beth A., Mullarney Matthew P. Comparison of the mechanical properties of the crystalline and amorphous forms of a drug substance, *International Journal of Pharmaceutics* Vol.241 (2002) Pp.73–85
15. Hardy I.J., W.G. Cook, C.D. Melia. Compression and compaction properties of plasticised high molecular weight hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) as a hydrophilic matrix carrier *International Journal of Pharmaceutics* Vol.311 (2006) Pp.26–32
16. Hassanpour, A., Distinct element analysis and experimental evaluation of the Heckel analysis of bulk powder compression, *Powder Technology*, Vol. 141 (2004). Pp. 251-261.
17. Heckel, R. An analysis of powder compaction phenomena. *Trans.Metal. Soc.* Vol.221,( 1961) Pp.1001–1008.
18. R.W. Heckel *Trans.Metall.Soc.A.I.M:E* (1961), Pp.221:671

19. R.W. Heckel trans. Metall. Soc. A.I.M.E (1961) Pp. 221:1001
20. Jain Sunil Mechanical Properties of powders for compaction and tableting: an overview reviews research focus. PSTT Vol. 2, No. 1 January 1999 Pp.20-31
21. Kim Hyunjo, Gopi Venkatesh, Reza Fassihi. Compactibility characterization of granular pectin for tableting operation using a compaction simulator.. International Journal of Pharmaceutics Vol.161 (1998) Pp.149–159
22. Konkol Peter, Jobst B. Mielck Associations of parameters characterizing the time course of the tableting process on a reciprocating and on a rotary tableting machine for high-speed production. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics Vol.44 (1997) Pp.289-301
23. Khosravi Davar and T. Morehead William Consolidation Mechanisms of pharmaceutical solids : A Multi Compression Cycle Approach Pharmaceutical research , Vol14 N.8 (1997) Pp.1039-1045
24. Konkol Peter, Mielck Jobst B Associations of parameters characterizing the time course of the tableting process on a reciprocating and on a rotary tableting machine for high-speed production European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. Vol.45 (1998) Pp.137–148
25. Kuentz, M., Leuenberger, H. A new theoretical approach to tablet strength of a binary mixture consisting of a well and a poorly compactable substance. Eur. J. Pharm. Biopharm. Vol.49,( 2000) Pp.151–159.
26. Kuny Tanja, Leuenberger Hans Compression behaviour of the enzyme  $\beta$ -galactosidase and its mixture with microcrystalline cellulose International Journal of Pharmaceutics 260 (2003) 137–147

27. Larhrib H, J.I. Wells, M.H. Rubinstein Compressing polyethylene glycols: the effect of compression pressure and speed. *International Journal of Pharmaceutics* Vol.147 (1997) Pp.199 205
28. L. Li C. and Peck, G.A. (1990) *J. Pharm. Pharmacol.* 42, 272
29. Marshall, Keith, Compression/Compaction. ([www.fmcbiopolymer.com](http://www.fmcbiopolymer.com))
30. Monedero Perales A del Carmen , Muñoz Ruiz Angel, Velasco Antequera Victoria, Jimenez-Castellanos Ballesteros. Constant compression-decompression stress rate profiles to obtain rate dependence of maltodextrins for direct compression. *International Journal of Pharmaceutics* Vol.132 (1996) Pp.183 188
31. M.U, Balshin., The theory about metallochemical process (in Russian). *Vestnik Metalloprom.* Vol.181938, Pp.124-137.
32. Muribe K., Wongmekiate A., Hykutake Y., Tozuka Y., Yamamoto K., Influence of dehydration temperature on water vapor adsorption dissolution behavior and surface property of ampicillin. *International Journal of Pharmaceutics.* Vol.288 (2005), Pp.245-252.
33. Narayan Padma, Hancock Bruno C. The relationship between the particle properties, mechanical behavior, and surface roughness of some pharmaceutical excipient compacts. *Materials Science and Engineering* Vol.A355 (2003) Pp.24-36
34. Nokhodchi Ali An Overview of the Effect of Moisture on Compaction and Compression *Pharmaceutical Technology 2005 January* Pp. 46-66
35. Odeku O.A., Awe O.O, Popoola B., Odeniyi M.A. Compression and Mechanical Properties of Tablet Formulations Containing Corn, Sweet Potato, and Cocoyam Starches as Binders *Pharmaceutical Technology* (2005) Pp82-90.

36. Olsson Helena and Nystro Christer. *Pharmaceutical Research*, Vol. 18, No. 2, 2001  
Assessing Tablet Bond Types from Structural Features that Affect Tablet Tensile Strength
37. Ozeki Yuichi, Watanabe Yukinao, Inoue Susumu, Danjo Kazumi. Comparison of the compression characteristics between new one-step dry-coated tablets (OSDRC) and dry-coated tablets (DC). *International Journal of Pharmaceutics* Vol.259 (2003) Pp.69–77
38. Panelli Renato, Ambrozio Filho Francisco. Study of a new phenomenological compacting equation. *Powder Technology*. Vol.114 (2001) Pp..255–261A
39. Petra M. Belda, Jobst B. Mielck The tableting machine as an analytical instrument: consequences of uncertainties in punch force and punch separation data on some parameters describing the course of the tableting process *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* Vol.48 (1999) Pp.157-170
40. Picker Katharina. A new theoretical model to characterize the densification behavior of tableting materials *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* Vol.49 (2000) Pp.267-273
41. Podczeczek Fridrun, Lee-Amies Guy IThe bulk volume changes of powders by granulation and compression with respect to capsule filling *International Journal of Pharmaceutics* Vol.142 (1996) Pp.97-102
42. Rowe, R.C. and Roberts, Marcel Dekker. R.J. in *Pharmaceutical Powder Compaction Technology* (Alderborn, G. and Nystrom, C., eds), (1996) pp. 283–322,
43. Saudemon, P. Gabaude, Gautier, J.C., C.M.D., Guillot, M. Chulia, D., Effects of true density, compacted mass, compression speed, and punch deformation on the mean yield pressure. *J. Pharm. Sci.* Vol.88, (1999). Pp.725–730

- 
44. Serris E. a, Perier-Camby L., Thomas G., Desfontaines M, . Fantozzi G. Acoustic emission of pharmaceutical powders during compaction. *Powder Technology*. Vol. 128 (2002) Pp. 296– 299
45. *Sonnergaard, J.M., Impact of particle density and initial volume on mathematical compression models, European Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 11 (2000). Pp. 307-315.*
46. Sonergaard.J.M Investigation of new mathematical model compression of pharmaceutical powders. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* Vol.14 (2001) Pp.149-157
47. Sonnergaard J.M A critical evaluation of the Heckel equation. *International Journal of Pharmaceutics* Vol.193 (1999)Pp.63–71
48. Sonnergaard Jørn M. Quantification of the compactibility of pharmaceutical powders *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* Vol.63 (2006) Pp.270–277
49. Sun, C., Grant, D.J.W,. Influence of elastic deformation of particles on Heckel analysis. *Pharm. Dev. Technol.* Vol.6, (2001) Pp.193–200.
50. Takano Katsura a, Nishii Kazuo Mukoyama Akiko, Iwadate Yuki, Hidehiro Kamiya, Masayuki Horio Binderless granulation of pharmaceutical lactose powders. *Powder Technology* Vol.122 (2002). Pp.212–221
51. Train, D. *J. Pharm. Pharmacol.* Vol.8, (1956), Pp.745
52. Venkatesh Gopi, Kim Hyunjo , Fassihi Reza. Compactibility characterization of granular pectin for tableting operation using a compaction simulator *International Journal of Pharmaceutics* 161 (1998) 149–159

53. Walker E.E., The properties of powders: VI. The compressibility of powders, Trans. Faraday Soc. Vol.19 (1923) Pp.73– 82.
54. Kawakita, K., Lu'dde, K.-H.,. Some considerations on powder compression equations. Powder Technol. Vol.4, (1970/71) Pp.61-68.
55. Yamamoto H., Kawashima Y., Serigano T., Hino T., Takeuchi, H. Design of inhalation dry powder of pranlukast hydrate to improve dispersibility by the surface modification with lightanhydrous silicic acid (AEROSIL 200). Int. J. Pharmaceut. Vol.173, (1998), Pp.243–251.
56. Yang Libo, Venkatesh Gopi b, Fassihi Reza a, Compaction simulator study of a novel triple-layer tablet matrix for industrial tableting. *International Journal of Pharmaceutics* Vol.152 (1997) Pp.45-52
57. Yuichi Ozeki, Yukinao Watanabe, Susumu Inoue, Kazumi Danjo. Comparison of the compression characteristics between new one-step dry-coated tablets (OSDRC) and dry-coated tablets (DC). *International Journal of Pharmaceutics* Vol.259 (2003) Pp.69–77
58. Yoshinari Tomohiro, Forbes Robert T, York Peter, Kawashima Yoshiaki. The improved compaction properties of mannitol after a moisture-induced polymorphic transition *International Journal of Pharmaceutics* Vol.258 (2003) Pp.121–131

# *CAPÍTULO IX*

## *ANEXOS*

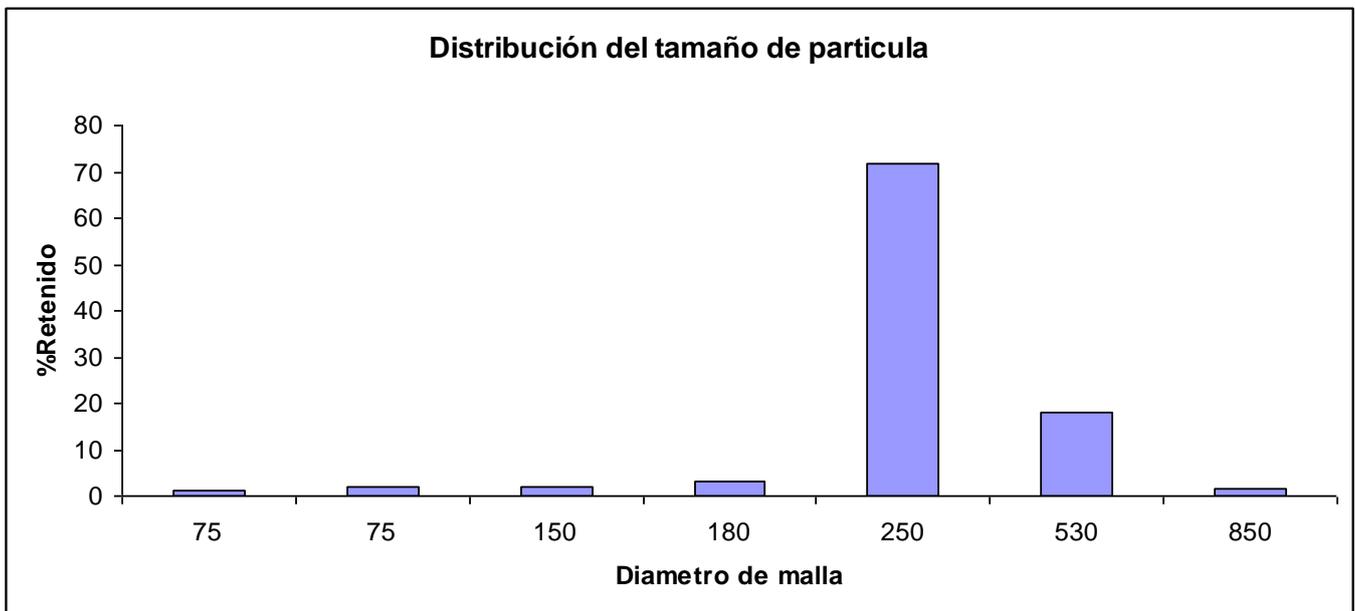
**ANEXO 9.1**

**9.1.1 Pruebas reológicas de Dipirona sódica**

**9.1.1.1 Distribución de tamaño de partícula**

**Masa = 50.53 g**

<b>Malla</b>	20	40	60	80	100	200	BASE
<b>Diámetro malla (µm)</b>	850	420	250	180	150	75	<75
<b>Masa retenida (w<sub>i</sub>) (g)</b>	0.833	9.067	36.233	1.533	0.933	0.9	0.467
<b>% Retenido</b>	1.65	17.95	71.71	3.03	1.85	1.78	0.99



**9.1.1.2 Determinación del tamaño de partícula promedio.**

<b>Corte de malla (d<sub>i</sub>) (µm)</b>	850	635	335.0	215.0	165.0	112.0	75.0	<b>Suma</b>
<b>Masa retenida (w<sub>i</sub>) (g)</b>	0.833	9.067	36.233	1.533	0.933	0.9	0.467	49.966
<b>d<sub>i</sub> * w<sub>i</sub> (µm * g)</b>	708.1	5757.6	12138.1	329.6	154.0	101.0	35.0	2746.2
<b>Tamaño de partícula (µm)</b>	384.72							

#### 9.1.1.4 Densidad Aparente ( $\delta_{\text{apa}}$ ), Densidad Compactada ( $\delta_{\text{comp}}$ ), Índice de compresibilidad (%C).

<b>Muestra (g)</b>	30.093	30.504	31.596	<b>Promedio</b>
<b>Volumen inicial (mL)</b>	92	91	93	
<b>Volumen constante (mL)</b>	59	59	63.5	
$\delta_{\text{apa}}$ (g/cm <sup>3</sup> )	0.33	0.34	0.34	<b>0.33</b>
$\delta_{\text{comp}}$ (g/cm <sup>3</sup> )	0.51	0.52	0.50	<b>0.51</b>
<b>% C</b>	35.87	35.17	31.72	<b>34.25</b>

#### 9.1.1.5 Densidad Verdadera ( $\delta_v$ )

# Tableta	Presión (Kg/cm <sup>2</sup> )	Presión MPa	Altura (mm)	Masa (g)	Volumen (mL)	$\delta_v$ (g/mL)
1	7034.0	689.0	3.74	0.698	0.496	1.406
2	7034.0	689.0	3.7	0.697	0.491	1.419
3	7034.0	689.0	3.72	0.696	0.494	1.410
4	7034.0	689.0	3.76	0.695	0.499	1.393
5	7034.0	689.0	3.7	0.697	0.491	1.419
6	7034.0	689.0	3.82	0.696	0.507	1.373
7	7034.0	689.0	3.74	0.694	0.496	1.398
8	7034.0	689.0	3.72	0.699	0.494	1.416
9	7034.0	689.0	3.7	0.694	0.491	1.413
10	7034.0	689.0	3.82	0.696	0.507	1.373
$\delta_v$ promedio						1.402

#### 9.1.1.6.2 Velocidad de flujo dinámica

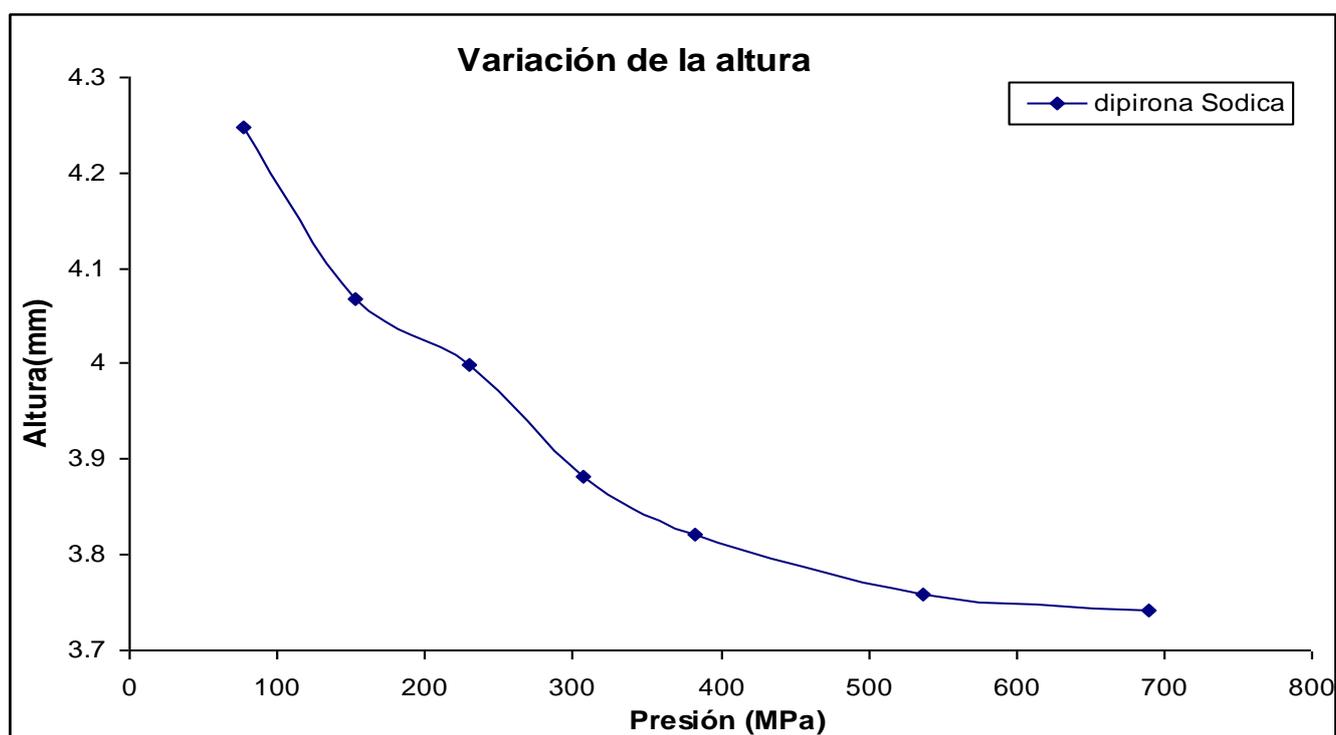
# Determinación	Masa (g)	Tiempo (s)	Velocidad de flujo (g/s)
1	51.00	44	1.152
2	51.40	46	1.117
3	51.29	47	1.091
Promedio			1.1226

### 9.1.2 RESULTADOS OBTENIDOS EN LA REALIZACIÓN DE LA CINÉTICA DE CONSOLIDACIÓN

# Asentamientos	Volumen (V)	#Asentamientos	Volumen (V)
(N)	(mL)	(N)	(mL)
0	92	500	60
0	91	500	60
0	93	500	64
V promedio	92	V promedio	61.3
5	88	750	60
5	87	750	60
5	88	750	63.5
V promedio	87.7	V promedio	
10	85	1000	59.5
10	85	1000	59
10	85	1000	63.5
V promedio	85	V promedio	59
20	82	1250	59
20	79	1250	59
20	84	1250	63.5
V promedio	81.7	V promedio	60.5
30	79		
30	79		
30	81		
V promedio	79.7		
50	75		
50	76		
50	78		
V promedio	76.3		
100	70		
100	71		
100	73		
V promedio	71.3		
200	62		
200	64		
200	66		
V promedio	64		
300	62		
300	63		
300	65		
V promedio	63.3		

## 9.1.3 RESULTADOS DE LAS TABLETAS OBTENIDAS EN EL PROCESO DE COMPRESIÓN

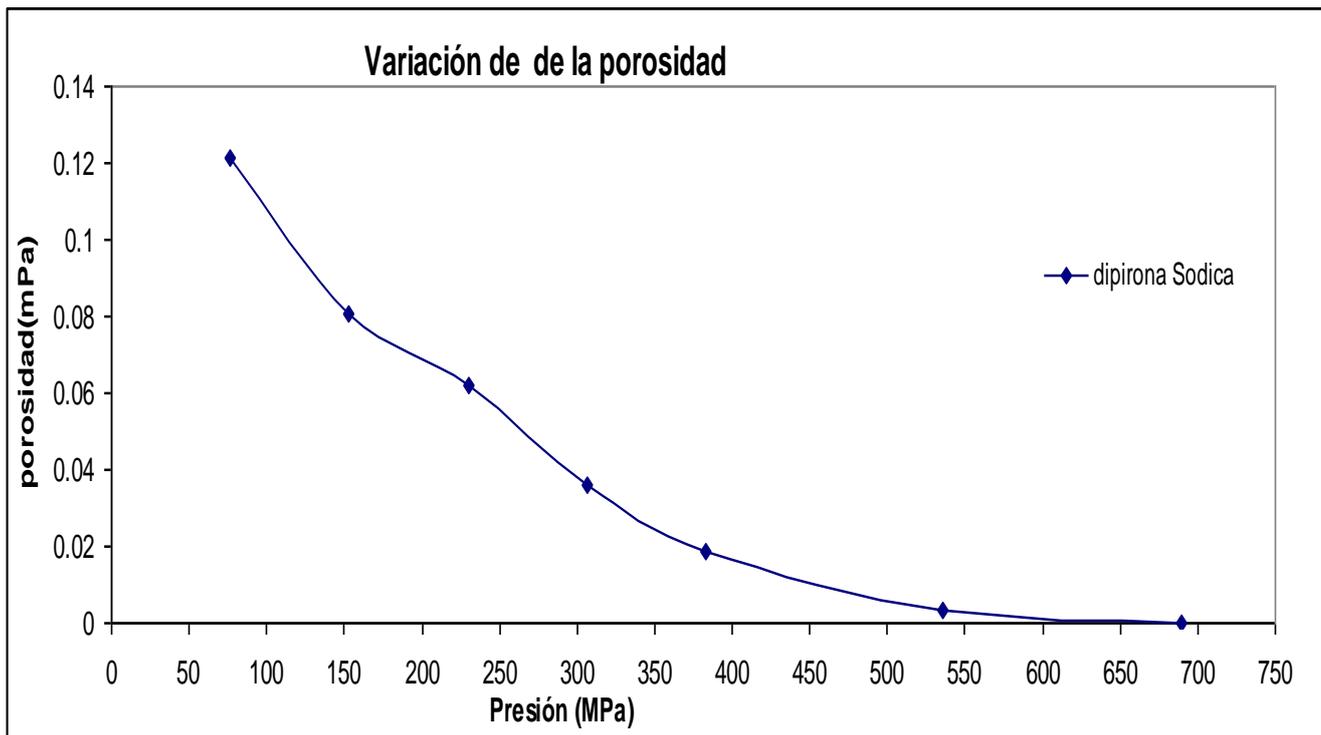
Presión MPa	Descripción	Peso $\bar{x}$ (g)	Dureza $\bar{x}$ (Kp)	Altura $\bar{x}$ (mm)	Diámetro (mm)	Tiempo desintegración
77.0	Tabletas de color blanco redondas	0.694	11.53	4.36	13.0	3.08
153.0		0.696	15.46	4.27		3.20
230.0		0.698	19.32	4.14		3.43
306.0		0.696	23.03	4.09		3.45
383.0		0.698	20.13	4.06		5.55
536.0		0.697	20.22	4.04		--
689.0		0.696	-	4.00		--



## 9.1.4 RESULTADOS APLICANDO LOS MODELOS MATEMÁTICOS

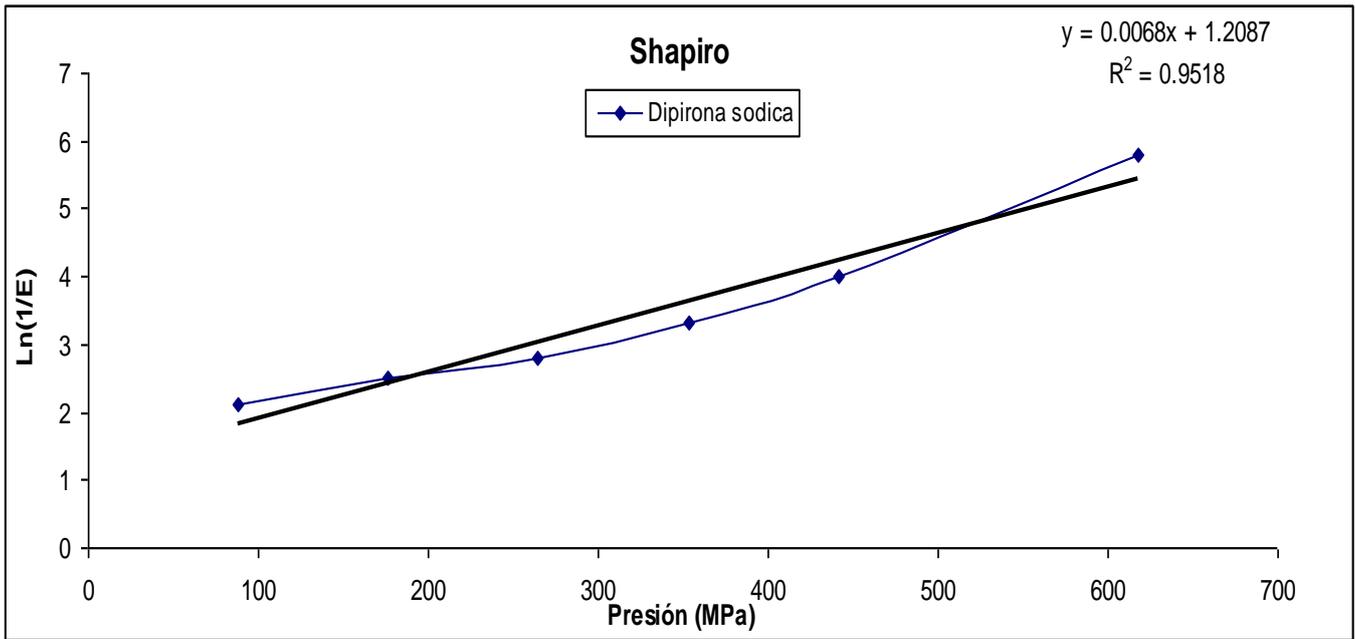
## 9.1.4.2 Porosidad de las tabletas

Presión (Kg/cm <sup>2</sup> )	Presión (MPa)	Masa tableta $\bar{x}$ (g)	Altura $\bar{x}$ (mm)	D <sub>rel</sub> tableta	Porosidad
781.6	77.0	0.694	4.359	0.878	0.122
1563.1	153.0	0.696	4.272	0.920	0.080
2344.7	230.0	0.698	4.140	0.938	0.062
3126.0	306.0	0.697	4.088	0.964	0.036
3908.0	383.0	0.698	4.063	0.982	0.019
5471.0	536.0	0.697	4.042	0.997	0.003
7034.0	689.0	0.696	4.004	9.9 E 9	1E-9



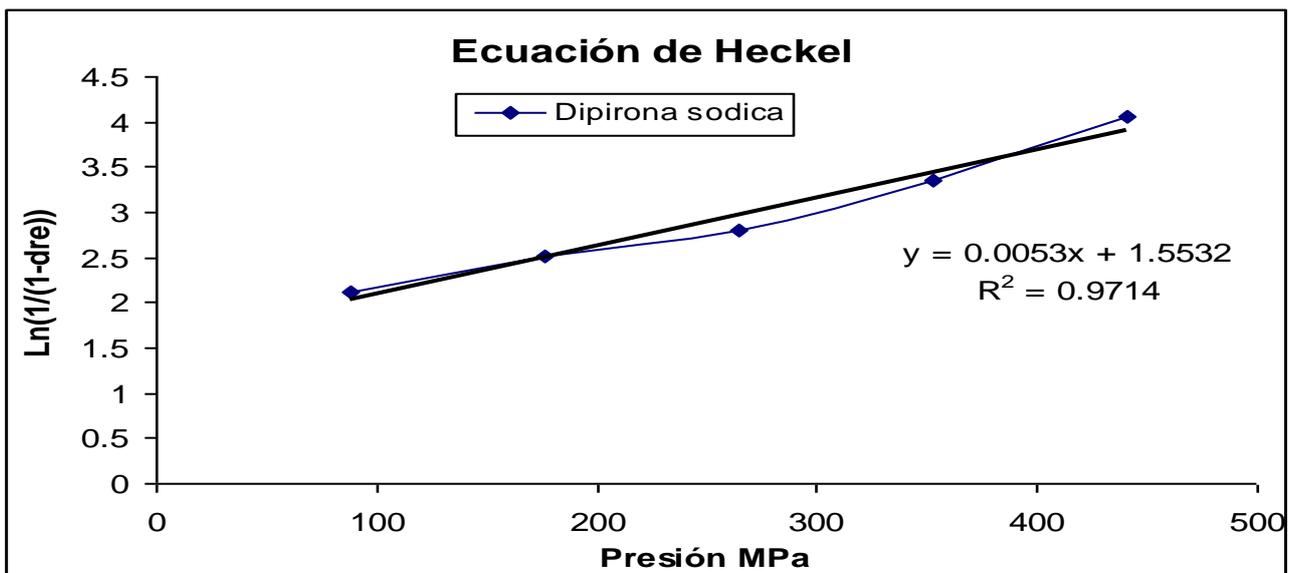
#### 9.1.4.3 Modelo de Shapiro

Presión (Kg/cm <sup>2</sup> )	Presión (MPa)	ln 1/E
781.6	77.0	2.107
1563.1	153.0	2.521
2344.7	230.0	2.785
3126.0	306.0	3.327
3908.0	383.0	3.991
471.0	536.0	5.799



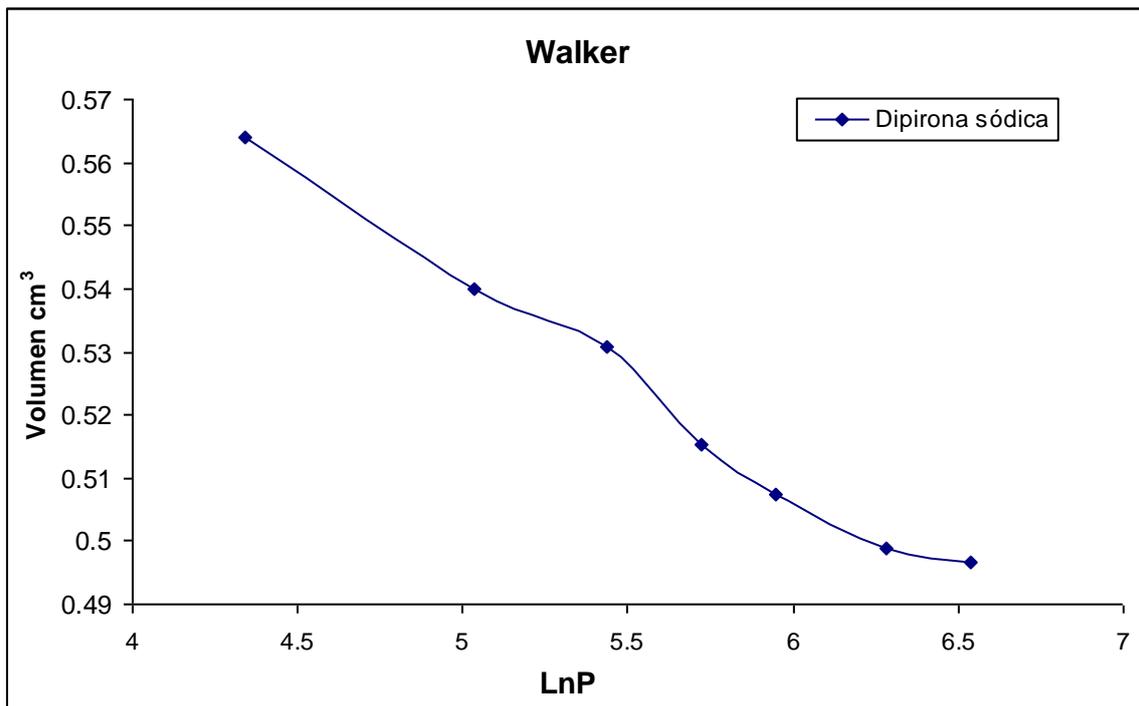
9.1.4.4 Modelo de Heckel

Presión (Kg/cm <sup>2</sup> )	Presión (MPa)	ln (1/1-D)
781.6	77.0	2.110
1563.1	153.0	2.526
2344.7	230.0	2.792
3126.0	306.0	3.357
3908.0	383.0	4.050

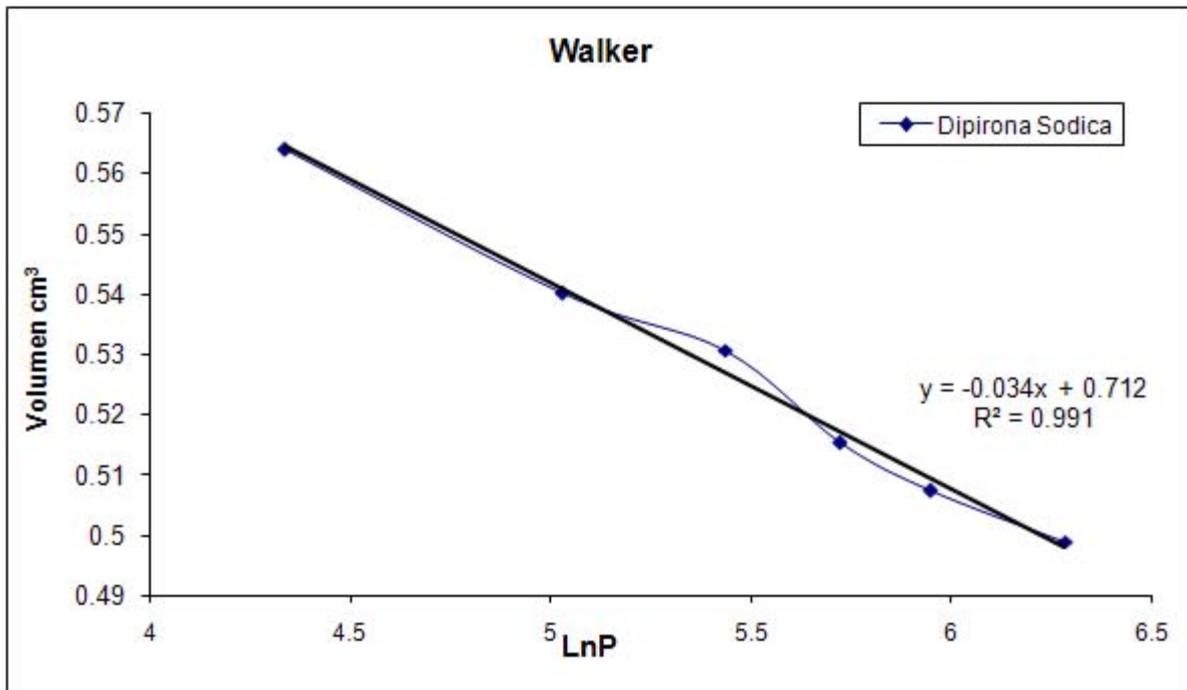


## 9.1.4.5 Modelo de Walter

Presión (Kg/cm <sup>2</sup> )	Presión (MPa)	ln P	Altura $\bar{x}$ (cm)	Volumen (cm <sup>3</sup> )
781.6	77.0	4.3	4.359	0.564
1563.1	153.0	4.1	4.272	0.539
2344.7	230.0	4.0	4.14	0.531
3126.0	306.0	3.9	4.088	0.516
3908.0	383.0	3.8	4.063	0.508
5471.0	536.0	3.8	4.042	0.499
7034.0	689.0	3.7	4.004	0.497

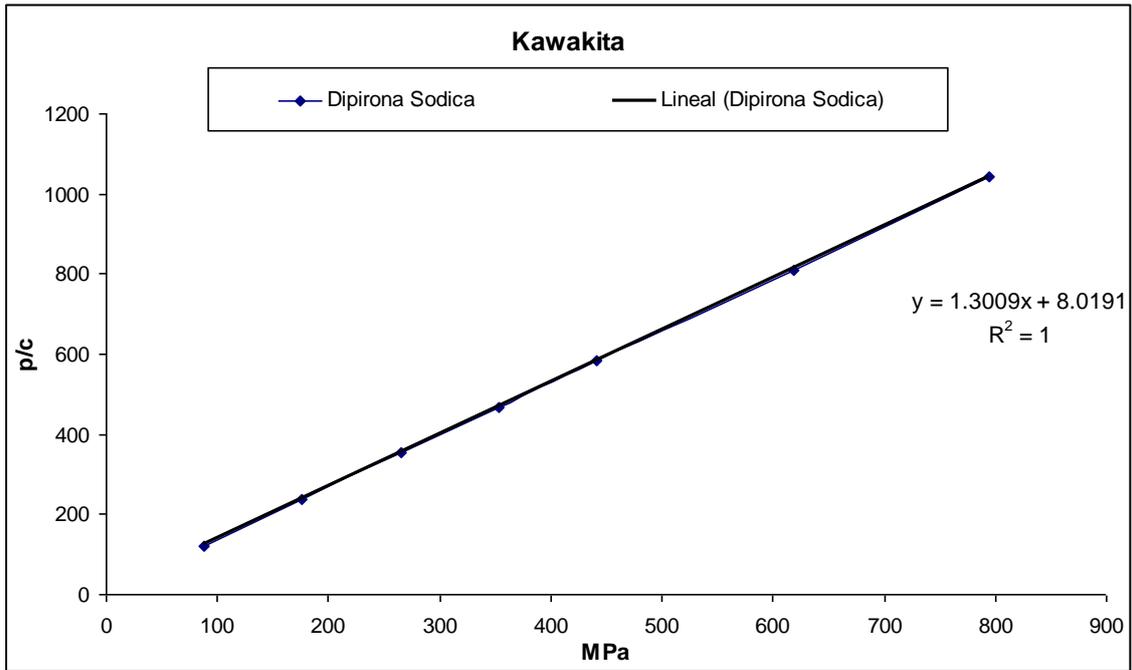


A fin de obtener la ecuación de línea recta, se consideraron los siguientes valores de presión:



9.1.4.6 Modelo de Kawakita. Reducción de volumen en función de la presión

Presión (Kg/cm <sup>2</sup> )	Presión (MPa)	C ( $C = \frac{V_o - V_n}{V_o}$ )	P/C
781.6	77.0	0.731	104.79
1563.1	153.0	0.742	206.35
2344.7	230.0	0.747	307.69
3126.0	306.0	0.754	406.28
3908.0	383.0	0.758	502.27
5471.0	536.0	0.762	703.69
7034.0	689.0	0.763	903.46



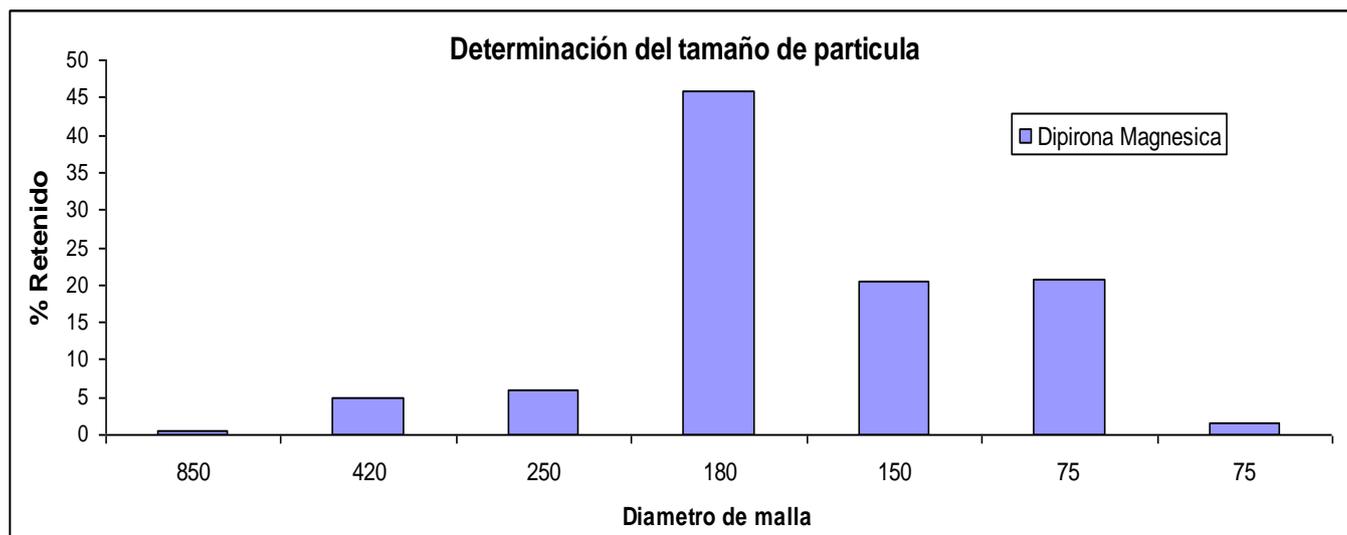
## ANEXO 9.2

### 9.2.1 Pruebas reológicas de Dipirona Magnésica

#### 9.2.1.1 Distribución de tamaño de partícula

Masa = 50.28 g

Malla	20	40	60	80	100	200	BASE
<b>Diámetro malla(μm)</b>	850	420	250	180	150	75	<75
<b>Masa retenida (w<sub>i</sub>) (g)</b>	0.233	2.466	3.000	23.03	10.266	10.400	0.833
<b>% Retenido</b>	0.399	4.90	5.969	45.818	20.425	20.683	1.657



### 9.2.1.2 Determinación del tamaño de partícula promedio.

<b>Diámetro malla (<math>d_i</math>) (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	850	635	335.0	215.0	165.0	112.0	75.0	<b>SUMA</b>
<b>Masa retenida (<math>w_i</math>) (g)</b>	0.233	2.466	3.000	23.03	10.266	10.400	0.83	50.228
<b><math>d_i * w_i</math> (<math>\mu\text{m} * \text{g}</math>)</b>	198.05	1565.9	1005	4951.5	1693.89	1164.8	62.48	10641.58
<b>Tamaño de partícula (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	211.8653							

### 9.2.1.4 Densidad Aparente ( $\delta_{\text{apa}}$ ), Densidad Compactada ( $\delta_{\text{comp}}$ ), Índice de compresibilidad (%C).

<b>Muestra (g)</b>	30.093	30.504	31.596	<b>Promedio</b>
<b>Volumen inicial (mL)</b>	93	92	91	
<b>Volumen constante (mL)</b>	67.5	64	65	
<b><math>\delta_{\text{apa}}</math> (<math>\text{g}/\text{cm}^3</math>)</b>	0.324	0.332	0.347	<b>0.334</b>
<b><math>\delta_{\text{comp}}</math> (<math>\text{g}/\text{cm}^3</math>)</b>	0.446	0.477	0.486	<b>0.470</b>
<b>% C</b>	27.42	30.44	28.57	<b>28.81</b>

9.2.1.5 Densidad Verdadera ( $\delta_v$ )

# Tableta	Presion MPa	Presión (Kg/cm <sup>2</sup> )	Altura (mm)	Masa (g)	Volumen (mL)	$\delta_v$ (g/mL)
1	536.0	5471.0	4.06	0.701	0.539	1.301
2	536.0	5471.0	4.04	0.698	0.536	1.302
3	536.0	5471.0	4.02	0.704	0.534	1.319
4	536.0	5471.0	4.04	0.703	0.536	1.311
5	536.0	5471.0	3.86	0.696	0.512	1.359
6	536.0	5471.0	3.96	0.701	0.526	1.334
7	536.0	5471.0	4.04	0.703	0.536	1.311
8	536.0	5471.0	4.02	0.696	0.534	1.304
9	536.0	5471.0	4.00	0.704	0.531	1.326
10	536.0	5471.0	4.00	0.701	0.531	1.320
$\delta_v$ promedio						1.319

## 9.2.1.6.2 Velocidad de flujo dinámica

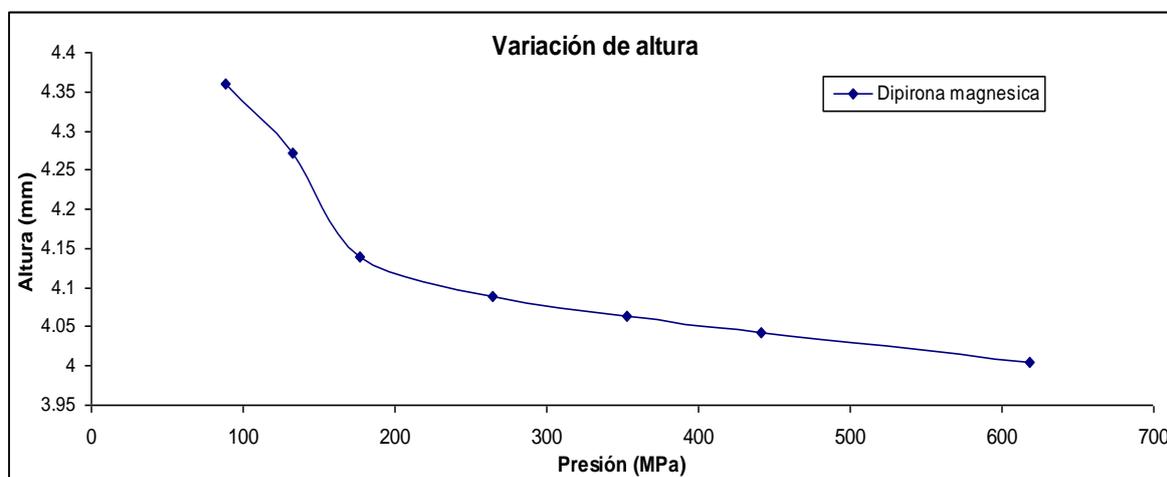
# Determinación	Masa (g)	Tiempo (s)	Velocidad de flujo (g/s)
1	51.384	47	1.093
2	50.161	44	1.140
3	50.66	40	1.267
Promedio			1.167

### 9.2.2 RESULTADOS OBTENIDOS EN LA REALIZACIÓN DE LA CINÉTICA DE CONSOLIDACIÓN

# Asentamientos (N)	Volumen (V) (mL)	# Asentamientos (N)	Volumen (V) (mL)
0	93	500	69
0	92	500	64.5
0	91	500	65.5
<b>V promedio</b>	<b>92</b>	<b>V promedio</b>	<b>66.333</b>
5	90	750	68.5
5	87	750	64
5	86.5	750	65
<b>V promedio</b>	<b>87.83</b>	<b>V promedio</b>	
10	88	1000	68.5
10	84	1000	64
10	84	1000	65
<b>V promedio</b>	<b>85.333</b>	<b>V promedio</b>	<b>59</b>
20	84	1250	68.5
20	81	1250	64
20	81	1250	65
<b>V promedio</b>	<b>82</b>	<b>V promedio</b>	<b>65.833</b>
30	82	1500	67.5
30	78	1500	64
30	78	1500	65
<b>V promedio</b>	<b>79.333</b>	<b>V promedio</b>	<b>65.5</b>
50	79		
50	74		
50	75		
<b>V promedio</b>	<b>76</b>		
100	75		
100	69.5		
100	70		
<b>V promedio</b>	<b>71.5</b>		
200	70		
200	65.5		
200	67		
<b>V promedio</b>			
300	69.5		
300	65		
300	66		
<b>V promedio</b>	<b>66.833</b>		

## 9.2.3 RESULTADOS DE LAS TABLETAS OBTENIDAS EN EL PROCESO DE COMPRESIÓN

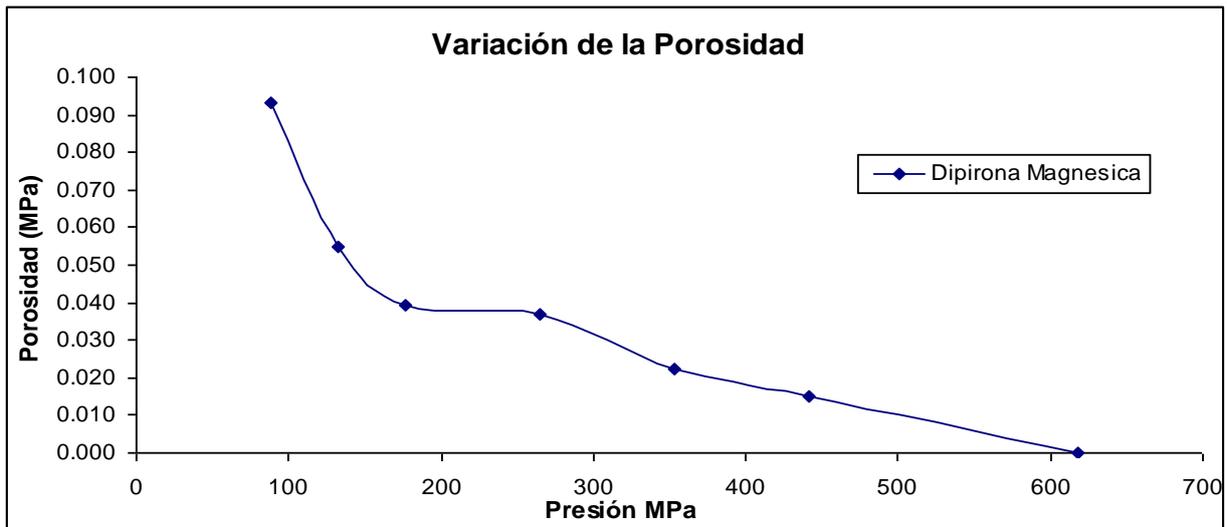
Presión (Kg/cm) <sup>2</sup>	Presión Mpa	Descripción	Peso $\bar{x}$ (g)	Dureza $\bar{x}$ (Kp)	Altura $\bar{x}$ (mm)	Diámetro (mm)	Tiempo desintegración
781.6	77.0	Tabletas de color blanco redondas	0.692	3.54	4.359	13.0	2.76
1172.0	115.0		0.707	3.80	4.272		2.30
1563.1	153.0		0.696	4.06	4.14		5.05
2344.7	230.0		0.689	12.03	4.088		5.15
3126.0	306.0		0.695	12.89	4.063		5.35
3908.0	383.0		0.697	14.38	4.042		--
5471.0	536.0		0.701	--	4.004		--



## 9.2.4 RESULTADOS APLICANDO LOS MODELOS MATEMÁTICOS

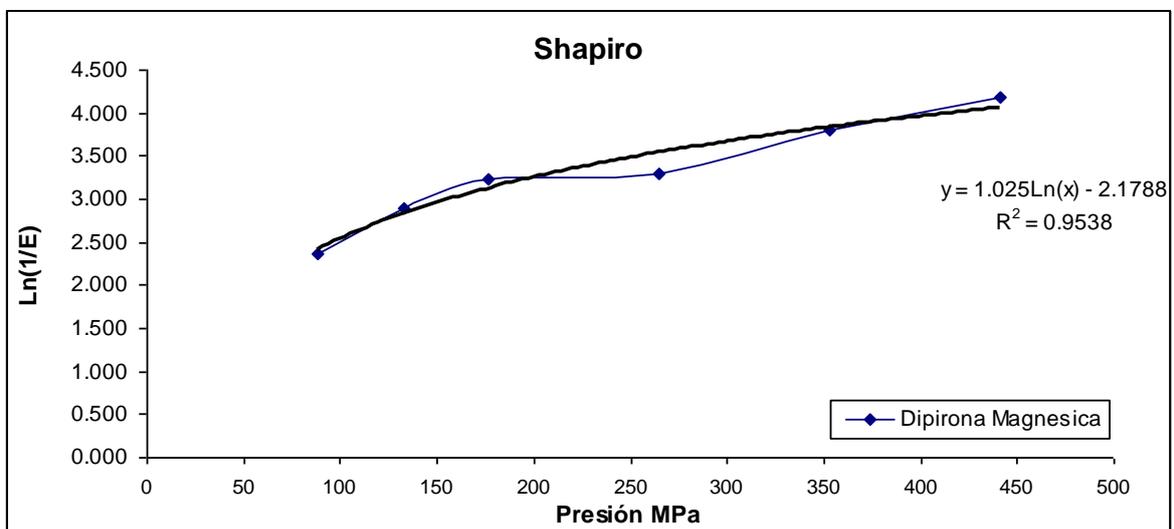
## 9.2.4.2 Porosidad de las tabletas

Presión (Kg/cm <sup>2</sup> )	Presión (MPa)	Masa tableta $\bar{x}$ (g)	Altura $\bar{x}$ (mm)	D <sub>rel</sub> tableta	Porosidad
781.6	77.0	0.692	4.359	0.907	0.093
1172.0	115.0	0.707	4.272	0.945	0.055
1563.1	153.0	0.696	4.14	0.961	0.039
2344.7	230.0	0.689	4.088	0.963	0.037
3126.0	306.0	0.695	4.063	0.978	0.022
3908.0	383.0	0.697	4.042	0.985	0.015
5471.0	536.0	0.701	4.004	0.999	9.02E-10



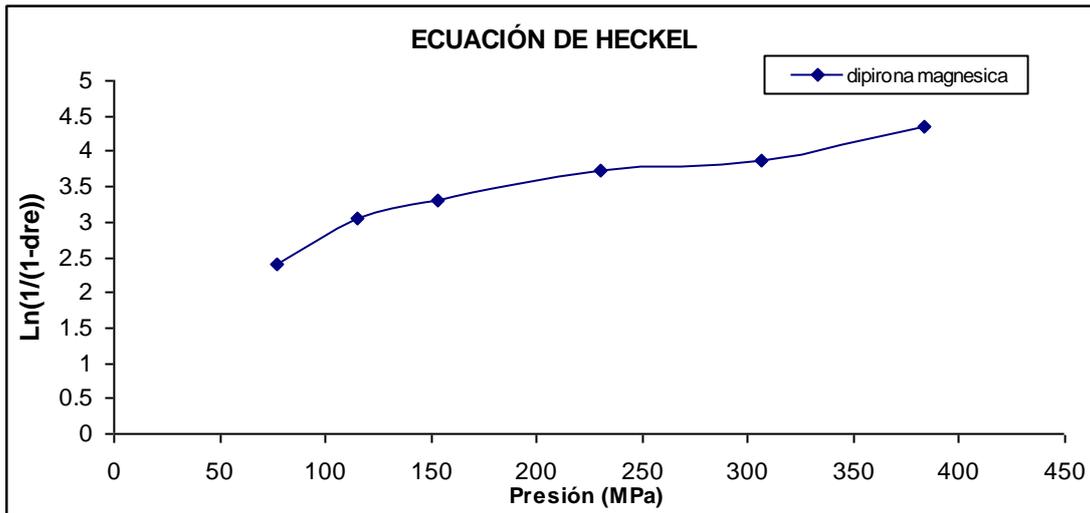
9.2.4.3 Modelo de Shapiro

Presión (Kg/cm <sup>2</sup> )	Presión (MPa)	ln 1/E
781.6	77.0	2.376
1172.0	115.0	2.904
1563.1	153.0	3.236
2344.7	230.0	3.297
3126.0	306.0	3.804
3908.0	383.0	4.189

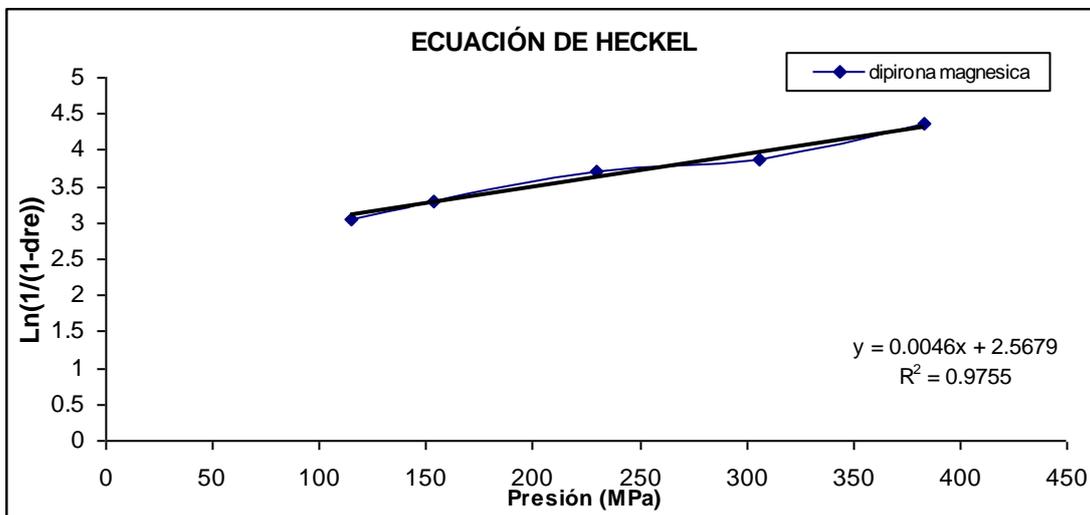


9.2.4.4 Modelo de Heckel

Presión (Kg/cm <sup>2</sup> )	Presión (MPa)	ln (1/1-D)
781.6	77.0	2.392
1172.0	115.0	3.054
1563.1	153.0	3.295
2344.7	230.0	3.717
3126.0	306.0	3.861
3908.0	383.0	4.364

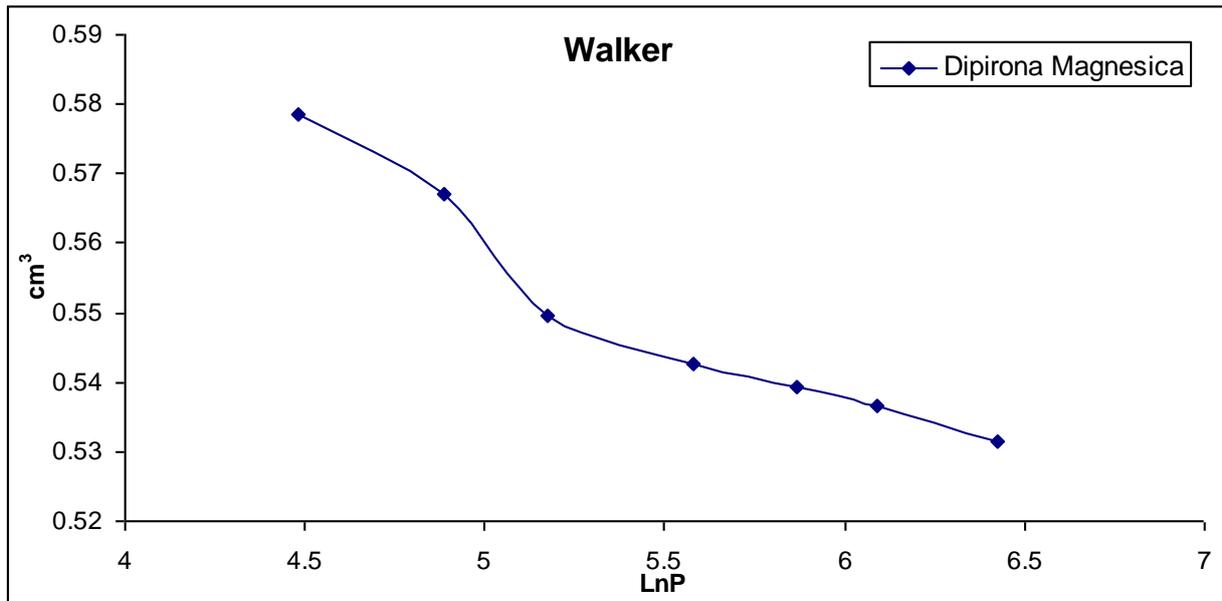


Para obtener los valores de línea recta solo se toman en cuenta los siguientes puntos

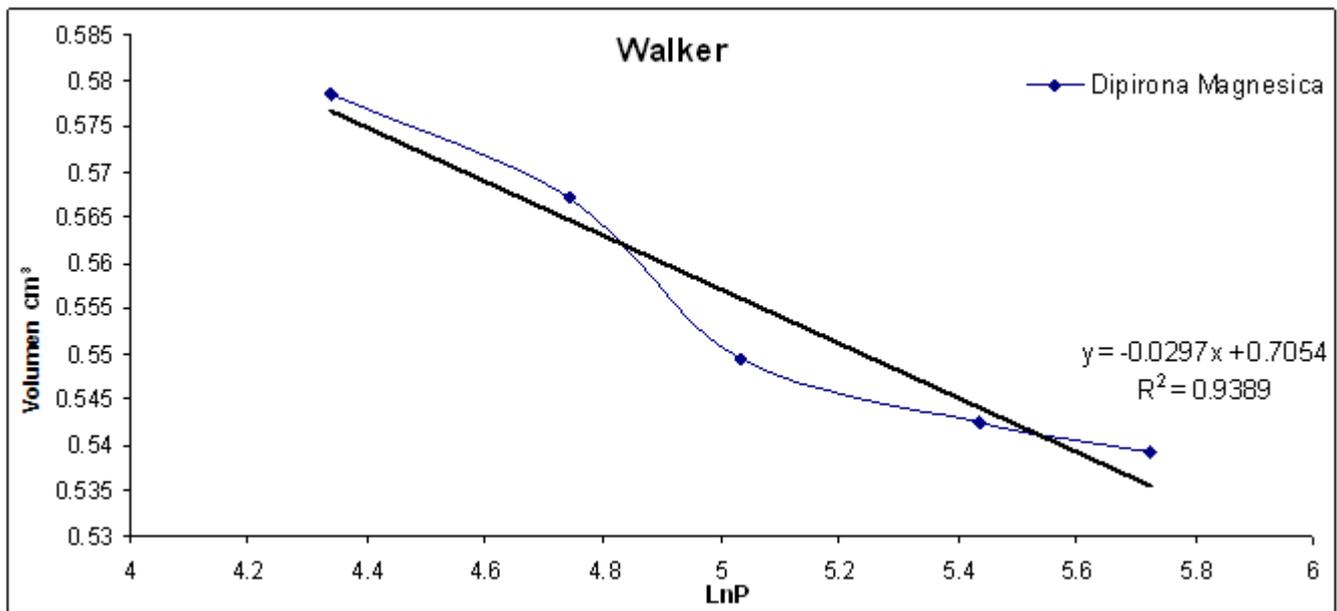


#### 9.2.4.5 Modelo de Walter

Presión (Kg/cm <sup>2</sup> )	Presión (MPa)	ln P	Altura $\bar{x}$ (cm)	Volumen (cm <sup>3</sup> )
781.6	77.0	4.3	4.359	0.579
1172.0	115.0	4.7	4.272	0.567
1563.1	153.0	5.0	4.140	0.550
2344.7	230.0	5.4	4.088	0.543
3126.0	306.0	5.7	4.063	0.540
3908.0	383.0	6.0	4.042	0.537
5471.0	536.0	6.0	4.004	0.531

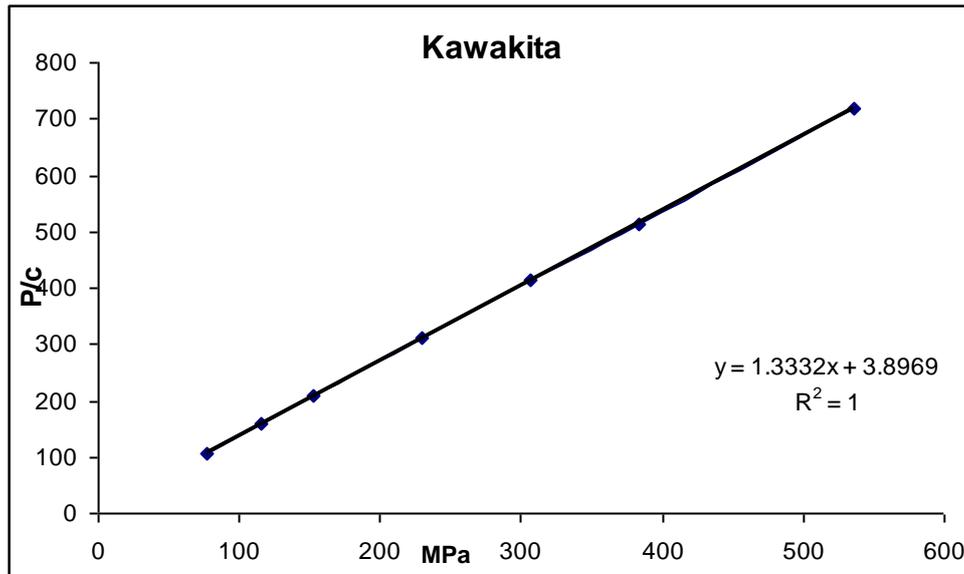


A fin de obtener la educación de línea recta, se consideraron los siguientes valores de presión



#### 9.2.4.6 Modelo de Kawakita. Reducción de volumen en función de la presión

Presión (Kg/cm <sup>2</sup> )	Presión (MPa)	C ( $C = \frac{V_o - V_n}{V_o}$ )	P/C
781.6	77.0	0.724	105.820
1172.0	115.0	0.729	157.526
1563.1	153.0	0.738	207.652
2344.7	230.0	0.741	310.090
3126.0	306.0	0.743	412.567
3908.0	383.0	0.744	514.790
5471.0	536.0	0.746	718.391

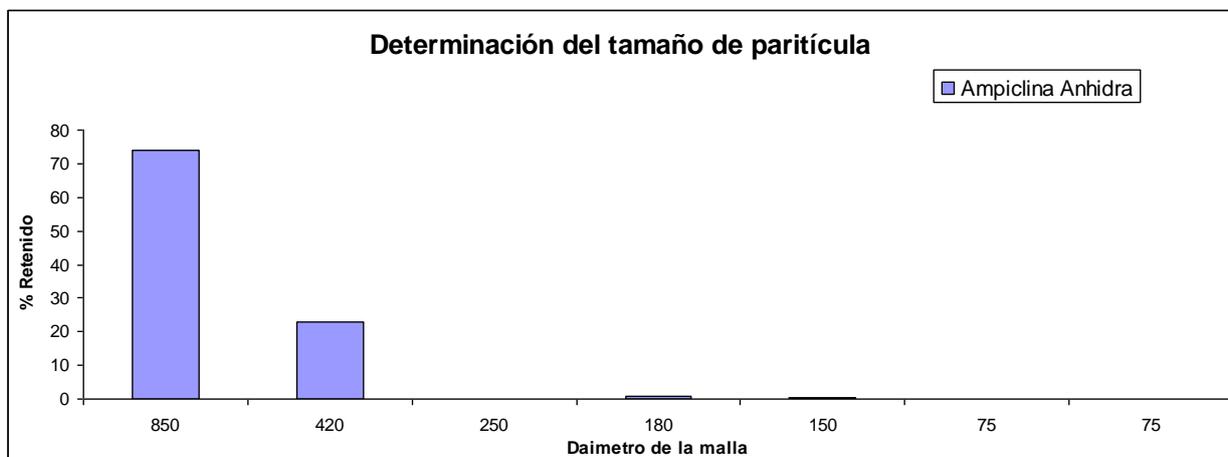


### ANEXO 9.3

#### 9.3.1 Pruebas reológicas de Ampicilina Anhidra

##### 9.3.1.1 Distribución de tamaño de partícula

Malla	20	40	60	80	100	200	BASE
<b>Diámetro malla (μm)</b>	850	420	250	180	150	75	<75
<b>Masa retenida (w<sub>i</sub>) (g)</b>	35.433	11.3	0.933	0.767	0.633	0.767	0.367
<b>% Retenido</b>	74.112	22.987	0.198	0.793	0.396	0.198	0.198



9.3.1.2 Determinación del tamaño de partícula promedio.

Masa(gr)= 50.44

<b>Diámetro malla (d<sub>i</sub>) (μm)</b>	850	635	335.0	215.0	165.0	112.0	75.0	<b>Suma</b>
<b>Masa retenida (w<sub>i</sub>) (g)</b>	35.433	11.3	0.933	0.767	0.633	0.767	0.367	50.2
<b>d<sub>i</sub> * w<sub>i</sub> (μm *g)</b>	30118.05	7175.5	312.555	164.91	104.445	85.904	27.525	37988.8
<b>Tamaño de partícula (μm)</b>	756.750							

9.3.1.4 Densidad Aparente (δ<sub>apa</sub>), Densidad Compactada (δ<sub>comp</sub>), Índice de compresibilidad (%C).

<b>Muestra (g)</b>	66.964	66.162	64.685	<b>Promedio</b>	
<b>Volumen inicial (mL)</b>	97	95.5	94		
<b>Volumen constante (mL)</b>	83	81.5	88.5		
<b>δ<sub>apa</sub> (g/cm<sup>3</sup>)</b>	0.690	0.693	0.688		<b>0.690428</b>
<b>δ<sub>comp</sub> (g/cm<sup>3</sup>)</b>	0.807	0.812	0.731		<b>0.783168</b>
<b>% C</b>	14.433	14.660	5.851		<b>11.64791</b>

9.3.1.5 Densidad Verdadera (δ<sub>v</sub>)

# Tableta	Presión (Kg/cm <sup>2</sup> )	Presión MPa	Altura (mm)	Masa (g)	Volumen (mL)	δ <sub>v</sub> (g/mL)
1	5471.0	536.0	3.94	0.704	0.523	1.346
2	5471.0	536.0	3.94	0.705	0.523	1.348
3	5471.0	536.0	3.94	0.702	0.523	1.342
4	5471.0	536.0	3.94	0.703	0.523	1.344
δ <sub>v</sub> promedio						1.345

## 9.3.1.6.2 Velocidad de flujo dinámica

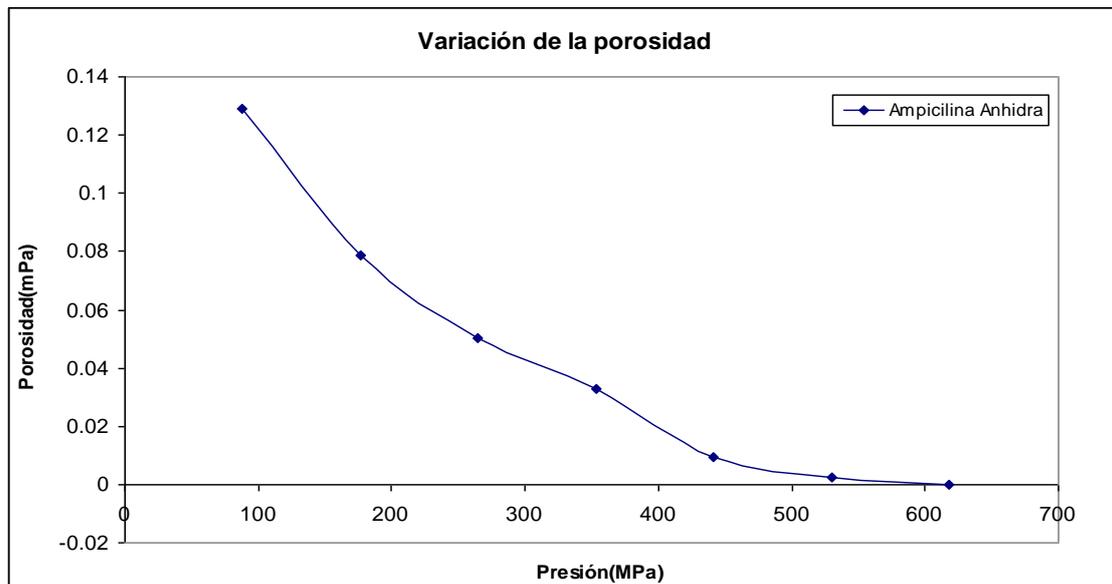
# Determinación	Masa (g)	Tiempo (s)	Velocidad de flujo (g/s)
1	51.111	9.6	5.324
2	52.756	9.6	5.495
3	50.222	10	5.022
Promedio			5.281

## 9.3.2 RESULTADOS OBTENIDOS EN LA REALIZACIÓN DE LA CINÉTICA DE CONSOLIDACIÓN

# Asentamientos (N)	Volumen (V) (mL)	# Asentamientos (N)	Volumen (V) (mL)
0	97	500	85
0	95.5	500	83.5
0	94	500	90.5
<b>V promedio</b>	<b>95.5</b>	<b>V promedio</b>	<b>86.33</b>
5	92	750	84.5
5	91	750	83
5	95	750	90
<b>V promedio</b>	<b>92.67</b>	<b>V promedio</b>	<b>85.83</b>
10	91	1000	84
10	90	1000	82
10	95	1000	89.5
<b>V promedio</b>	<b>92.00</b>	<b>V promedio</b>	<b>85.17</b>
20	90	1250	83
20	90	1250	81.5
20	95	1250	89
<b>V promedio</b>	<b>91.67</b>	<b>V promedio</b>	<b>84.50</b>
30	89.5	1500	83
30	88	1500	81.5
30	94	1500	89
<b>V promedio</b>	<b>90.50</b>	<b>V promedio</b>	<b>84.50</b>
50	88.5	1750	83
50	88	1750	81.5
50	94	1750	88.5
<b>V promedio</b>	<b>90.17</b>	<b>V promedio</b>	<b>84.33</b>
100	88.5		
100	87.5		
100	93		
<b>V promedio</b>	<b>89.67</b>		
200	86.5		
200	85.5		
200	92		
<b>V promedio</b>	<b>88.00</b>		
300	85.5		
300	84.5		
300	91.5		
<b>V promedio</b>	<b>87.167</b>		

9.3.3 RESULTADOS DE LAS TABLETAS OBTENIDAS EN EL PROCESO DE COMPRESIÓN

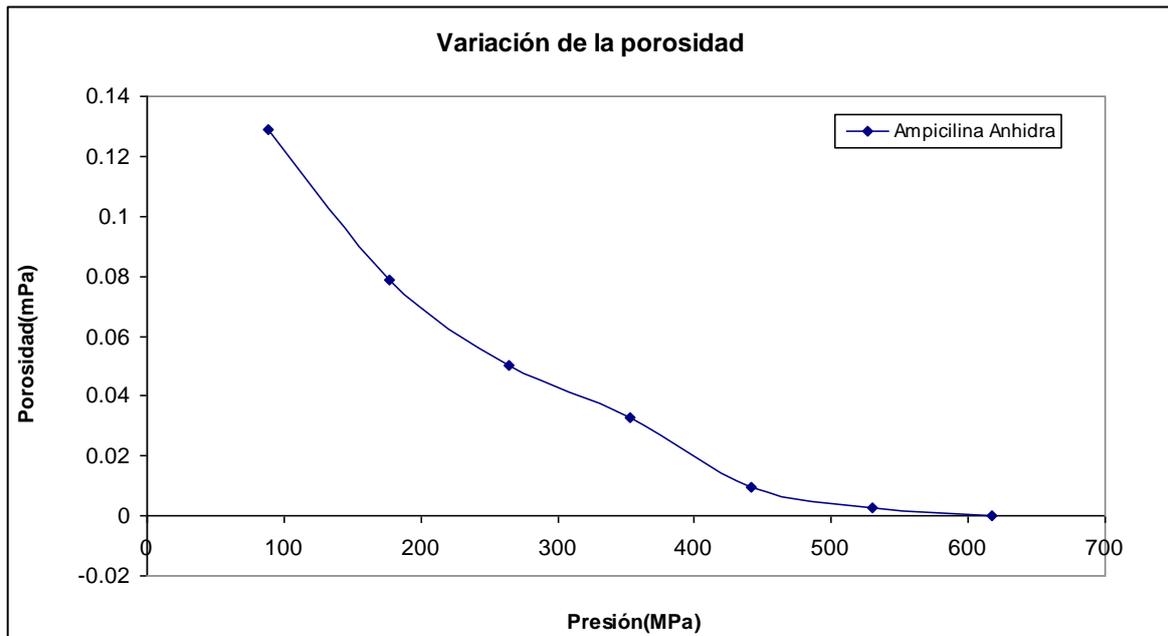
Presión (Kg/cm <sup>2</sup> )	Presión (MPa)	Descripción	Peso $\bar{x}$ (g)	Dureza $\bar{x}$ (Kp)	Altura $\bar{x}$ (mm)	Diámetro (mm)	Tiempo desintegración
781.6	77.0	Tabletas de color blanco redondas	0.704	Tableta laminada	4.53	13.0	Tableta laminada
1563.1	153.0		0.704		4.28		
2344.7	230.0		0.704		4.16		
3126.0	306.0		0.704		4.07		
3908.0	383.0		0.702		3.96		
4690.0	460.0		0.702		3.94		
5471.0	536.0		0.704		3.94		



9.3.4 RESULTADOS APLICANDO LOS MODELOS MATEMÁTICOS

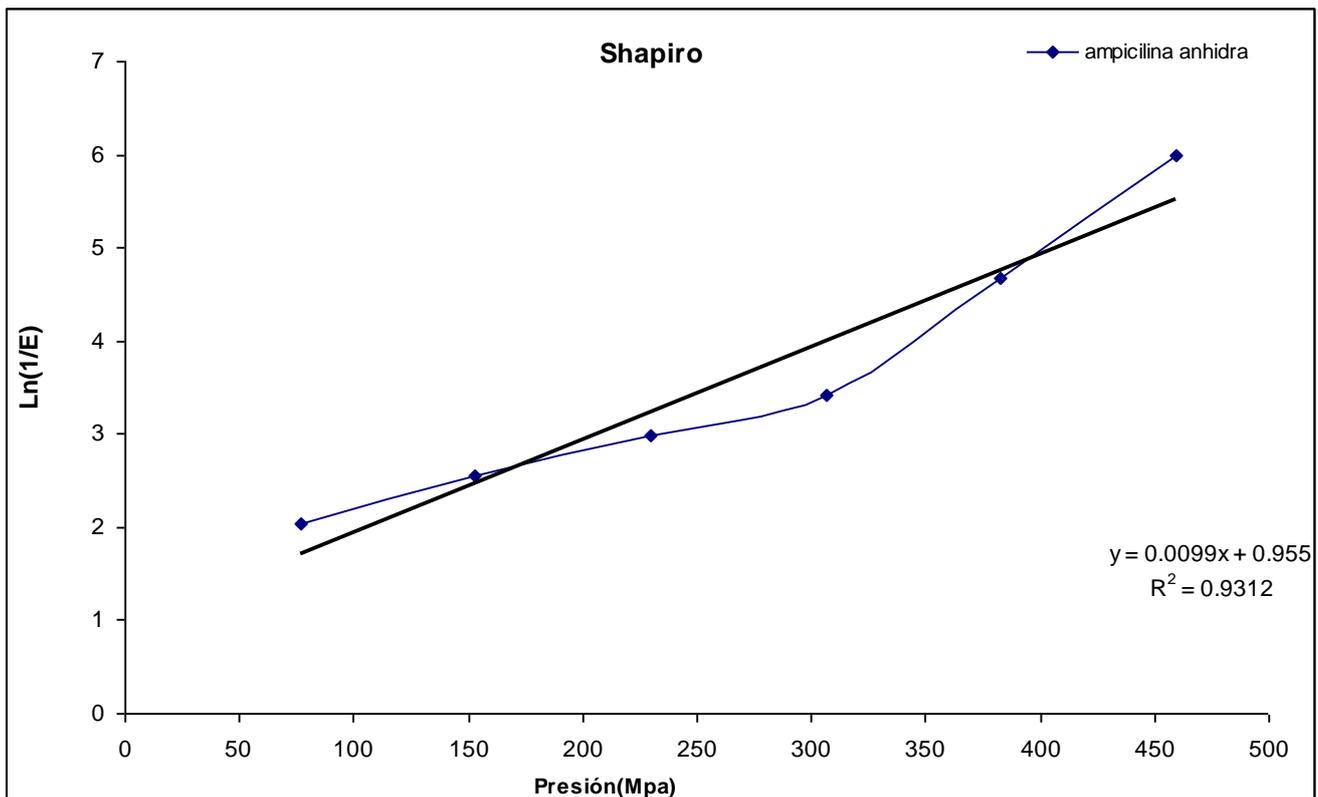
9.3.4.2 Porosidad de las tabletas

Presión (Kg/cm <sup>2</sup> )	Presión (MPa)	Masa tableta $\bar{x}$ (g)	Altura $\bar{x}$ (mm)	D <sub>rel</sub> tableta	Porosidad
781.6	77.0	0.704	4.53	0.871	0.129
1563.1	153.0	0.704	4.28	0.922	0.079
2344.7	230.0	0.704	4.16	0.950	0.050
3126.0	306.0	0.704	4.07	0.967	0.033
3908.0	383.0	0.702	3.96	0.991	0.009
4690.0	460.0	0.702	3.94	0.998	0.003
5471.0	536.0	0.704	3.94	1	0



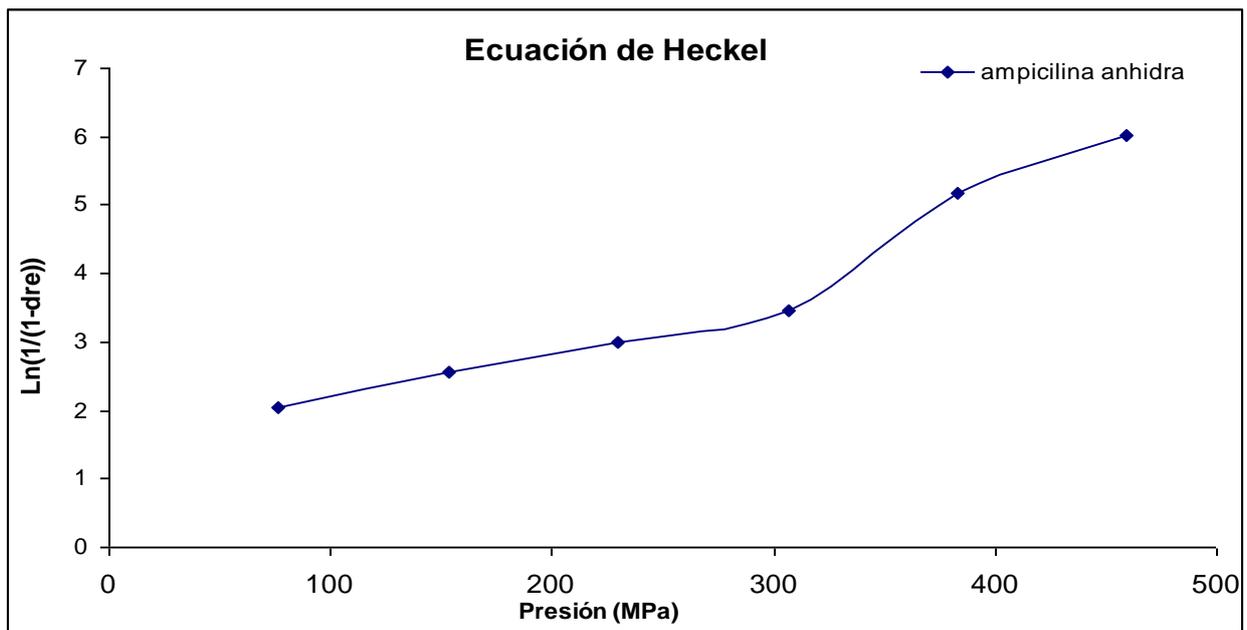
### 9.3.4.3 Modelo de Shapiro

Presión (Kg/cm <sup>2</sup> )	Presión (MPa)	Porosidad $E = 1 - (\delta_{apa}/\delta_v)$	ln 1/E
781.6	77.0	0.129	2.047
1563.1	153.0	0.079	2.545
2344.7	230.0	0.050	2.990
3126.0	306.0	0.033	3.419
3908.0	383.0	0.009	4.675
4690.0	460.0	0.003	5.997

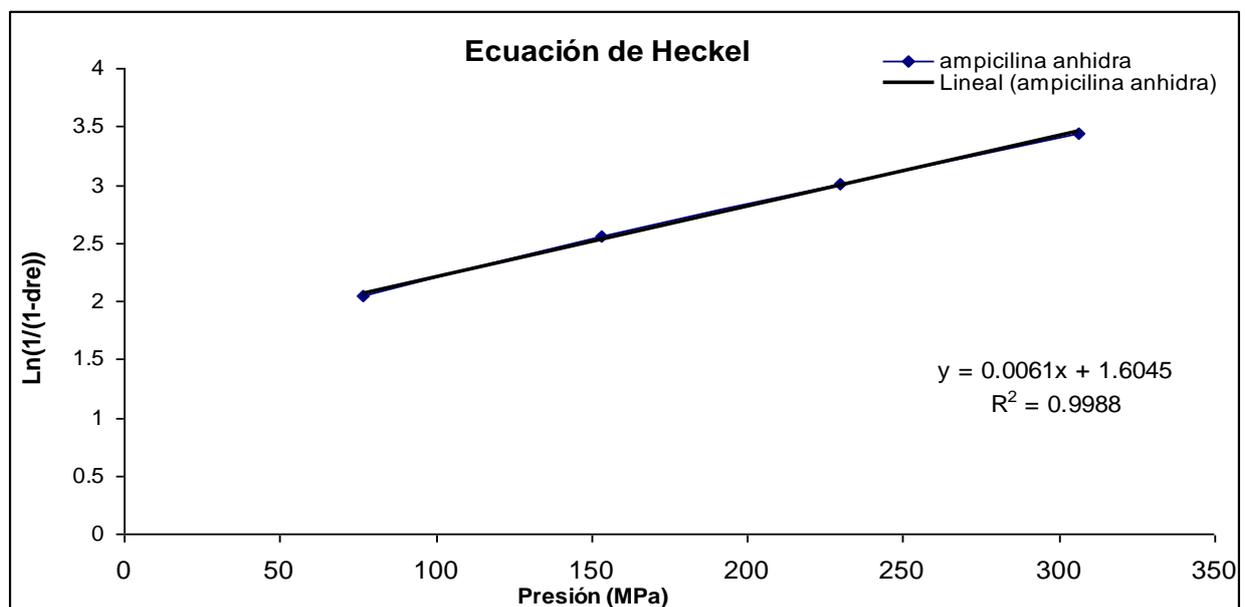


9.3.4.4 Modelo de Heckel

Presión (Kg/cm <sup>2</sup> )	Presión (MPa)	ln (1/1-D)
781.6	77.0	2.049
1563.1	153.0	2.558
2344.7	230.0	3.001
3126.0	306.0	3.447
3908.0	383.0	5.180
4690.0	460.0	6.023

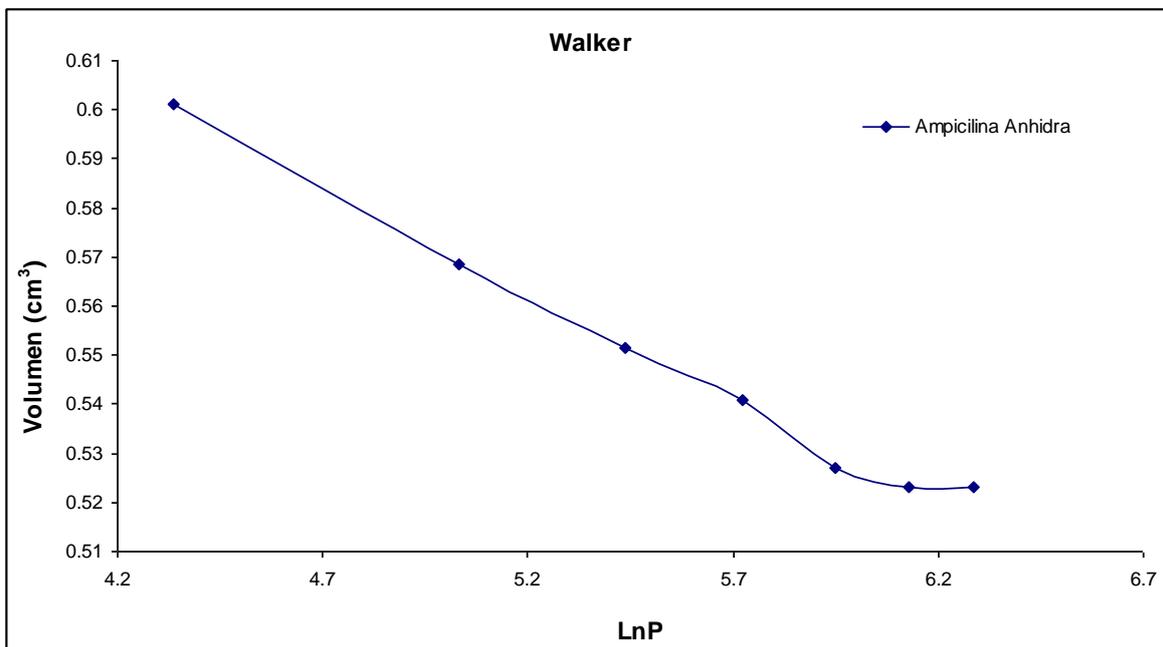


Para obtener la ecuación de línea recta de la ecuación de Heckel tomamos solamente la sección que representa la linealidad en la grafica (77 a 306.0 MPa), a presiones mayores el fármaco se comporta de forma distinta a la ecuación de Heckel.

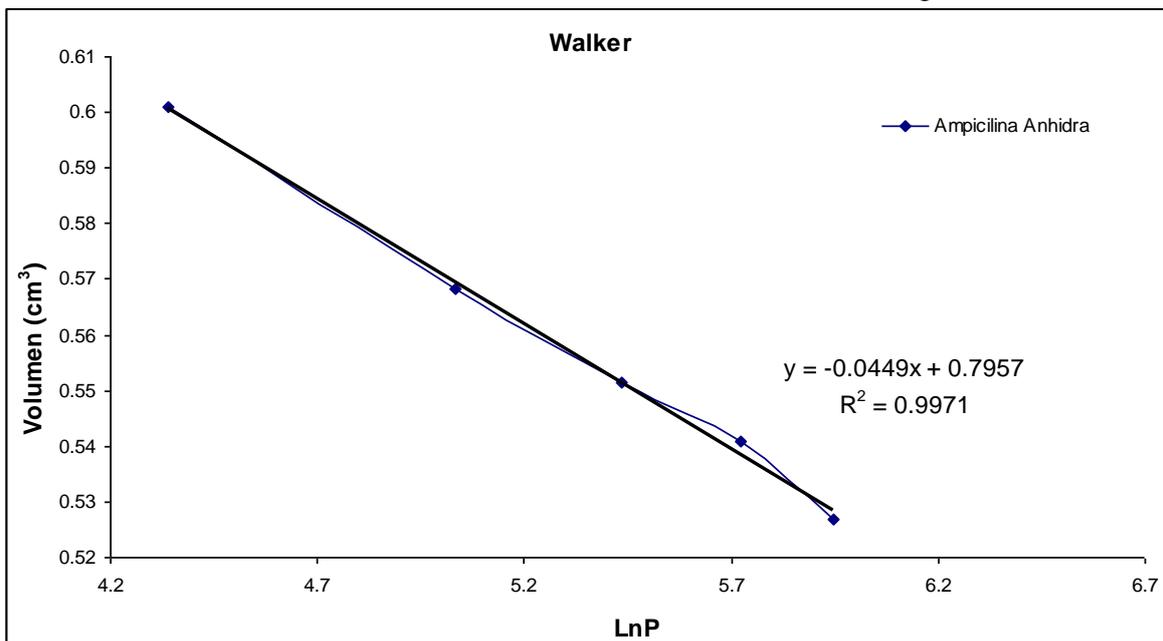


9.3.4.5 Modelo de Walker

Presión (Kg/cm <sup>2</sup> )	Presión (MPa)	ln P	Altura $\bar{x}$ (mm)	Volumen (cm <sup>3</sup> )
781.6	77.0	4.5	4.53	0.601
1563.1	153.0	5.0	4.28	0.568
2344.7	230.0	5.6	4.16	0.551
3126.0	306.0	6.0	4.07	0.541
3908.0	383.0	6.0	3.96	0.527
4690.0	460.0	6.4	3.94	0.523
5471.0	536.0	7.0	3.94	0.523

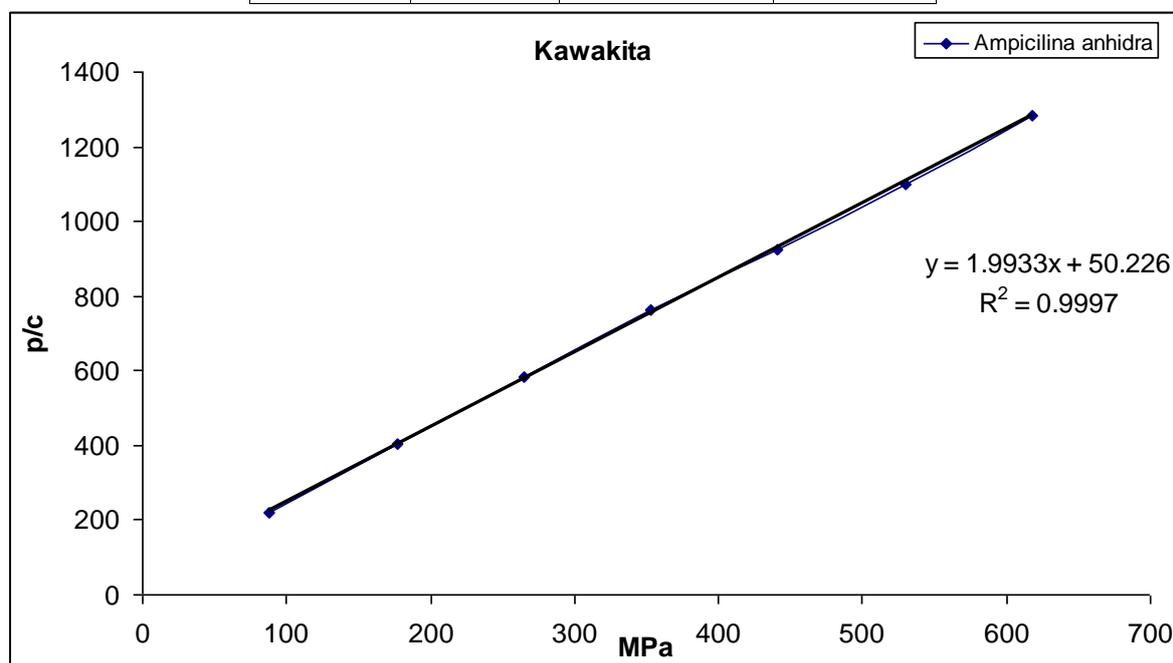


A fin de obtener la ecuación de línea recta se utilizaron los siguientes datos



## 9.3.4.6 Modelo de Kawakita.

Presión (Kg/cm <sup>2</sup> )	Presión (MPa)	C ( $C = \frac{V_o - V_n}{V_o}$ )	P/C
781.6	77.0	0.404	189.700
1563.1	153.0	0.436	351.173
2344.7	230.0	0.453	507.223
3126.0	306.0	0.464	660.845
3908.0	383.0	0.477	802.217
4690.0	460.0	0.481	954.761
5471.0	536.0	0.481	1113.882



## ANEXO 9.4

## 9.4.1 Pruebas reológicas de Ampicilina Trihidratada

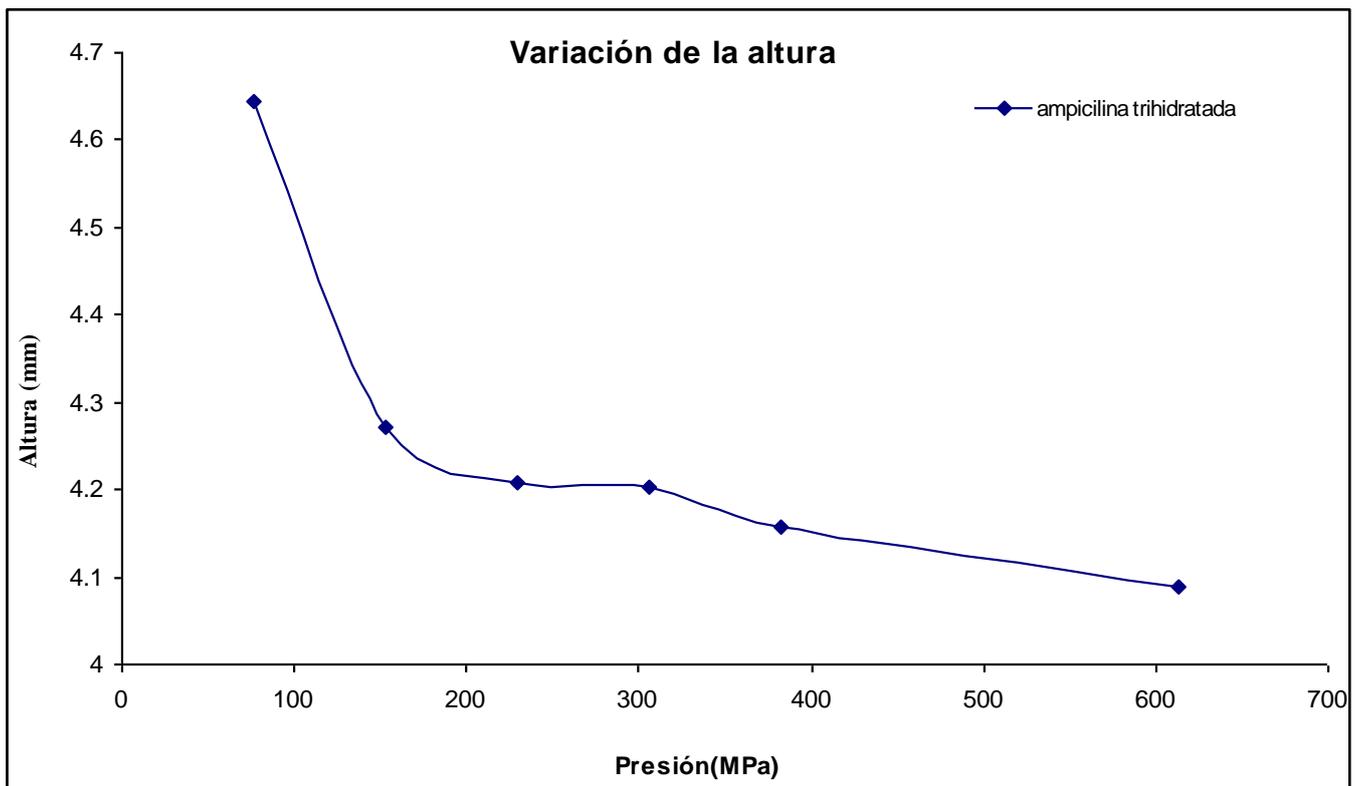
Para ampicilina trihidratada no fueron realizadas las siguientes pruebas (Distribución del tamaño de partícula, densidad compactada, densidad aparente, índice de compresibilidad y velocidad de flujo).

9.4.1.2 Densidad Verdadera ( $\delta_v$ )

# Tableta	Presión (Kg/cm <sup>2</sup> )	Altura (mm)	Masa (g)	Volumen (mL)	$\delta_v$ (g/mL)
1	160	0.409	0.703	0.543	1.295
2	160	0.409	0.702	0.543	1.293
$\delta_v$ promedio					1.294

9.4.2 RESULTADOS DE LAS TABLETAS OBTENIDAS EN EL PROCESO DE COMPRESIÓN

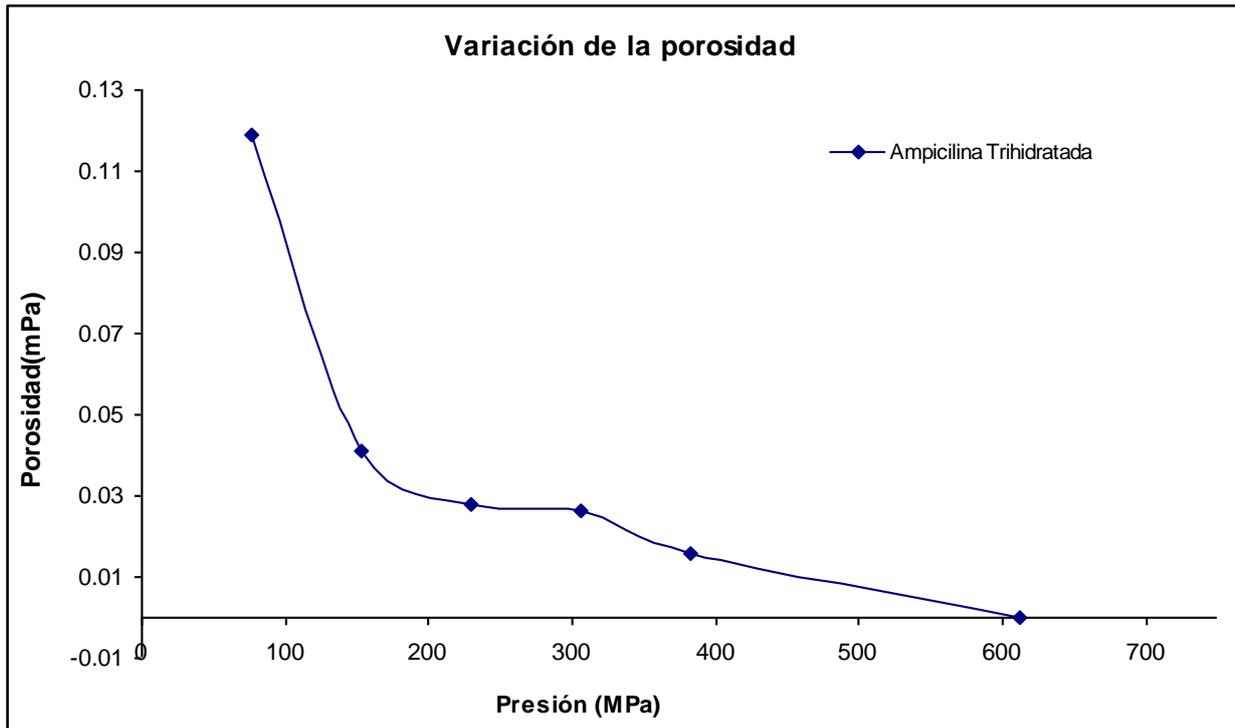
Presión (Kg/cm <sup>2</sup> )	Presión (MPa)	Descripción	Peso $\bar{x}$ (g)	Dureza $\bar{x}$ (Kp)	Altura $\bar{x}$ (mm)	Diámetro (mm)	Tiempo desintegración
781.6	77.0	Tabletas de color blanco redondas	0.616	Tabletas laminadas	4.644	13.0	Tabletas laminadas
1563.1	153.0		0.567		4.271		
2344.7	230.0		0.558		4.207		
3126.0	306.0		0.558		4.204		
3908.0	383.0		0.552		4.158		
6253.0	613.0		0.543		4.090		



9.4.3 RESULTADOS APLICANDO LOS MODELOS MATEMÁTICOS

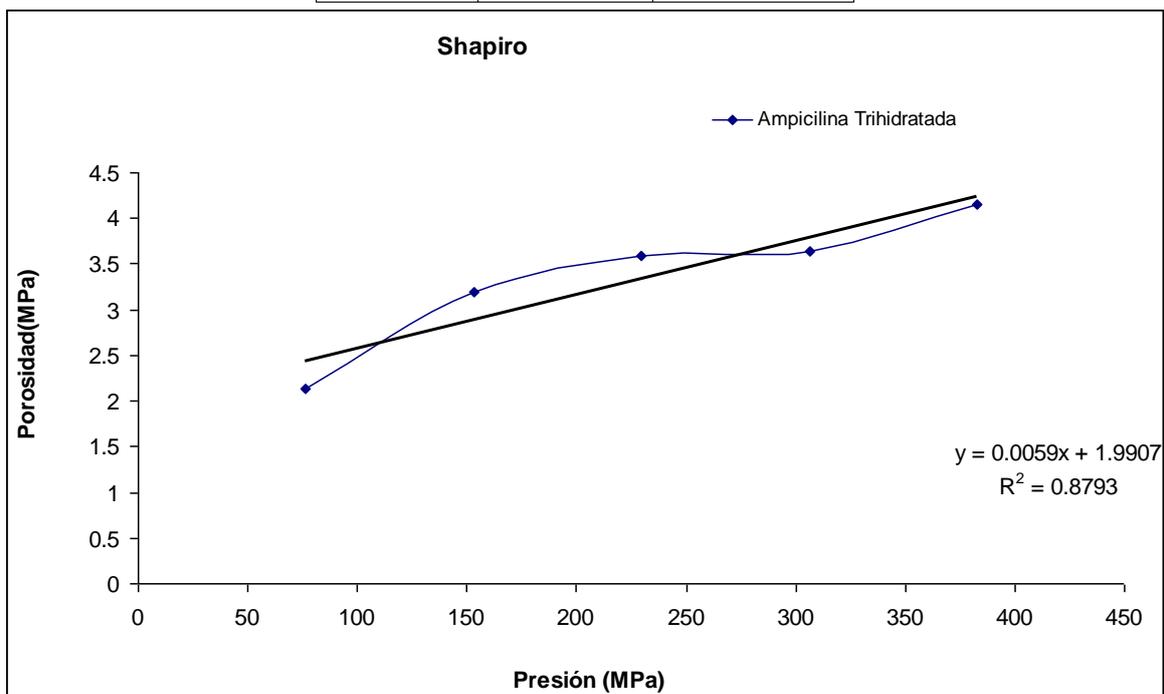
9.4.3.2 Porosidad de las tabletas

Presión (Kg/cm <sup>2</sup> )	Presión (MPa)	Masa tableta $\bar{x}$ (g)	Altura $\bar{x}$ (mm)	D <sub>rel</sub> tableta	Porosidad
781.6	77.0	0.703	4.644	0.881	0.119
1563.1	153.0	0.703	4.271	0.959	0.041
2344.7	230.0	0.703	4.207	0.972	0.028
3126.0	306.0	0.703	4.204	0.974	0.026
3908.0	383.0	0.703	4.158	0.984	0.016
6253.0	613.0	0.703	4.09	1	4.4E-10



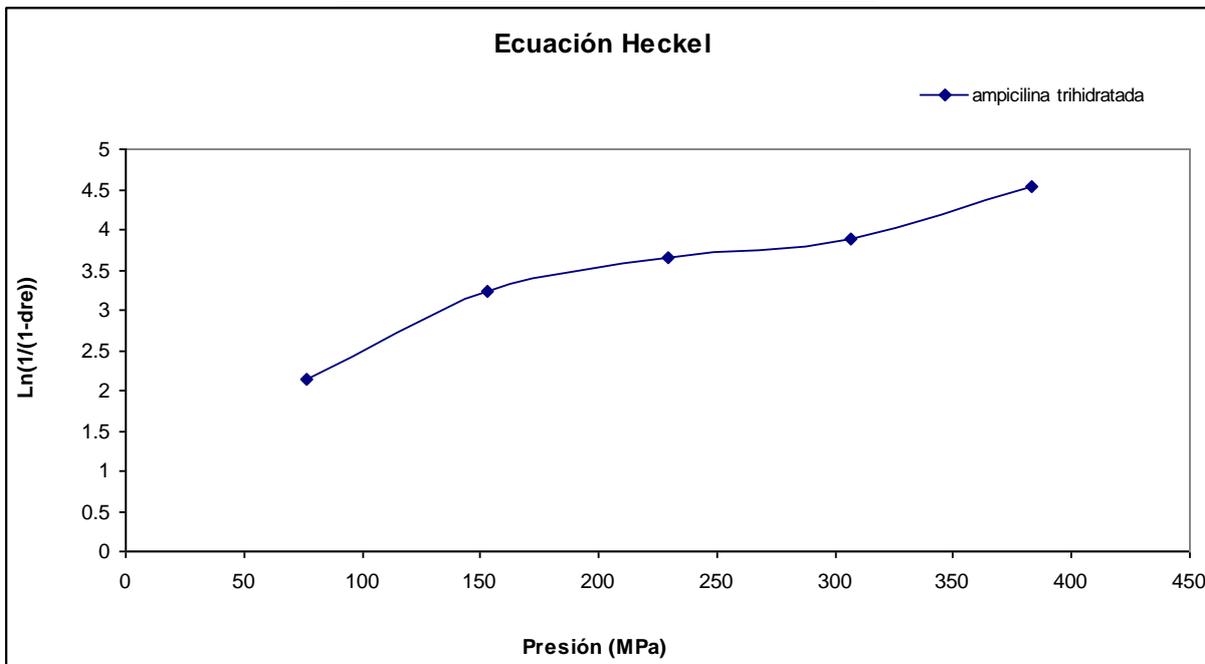
9.4.3.3 Modelo de Shapiro

Presión (Kg/cm <sup>2</sup> )	Presión (MPa)	ln 1/E
781.6	77.0	2.131
1563.1	153.0	3.188
2344.7	230.0	3.585
3126.0	306.0	3.633
3908.0	383.0	4.154

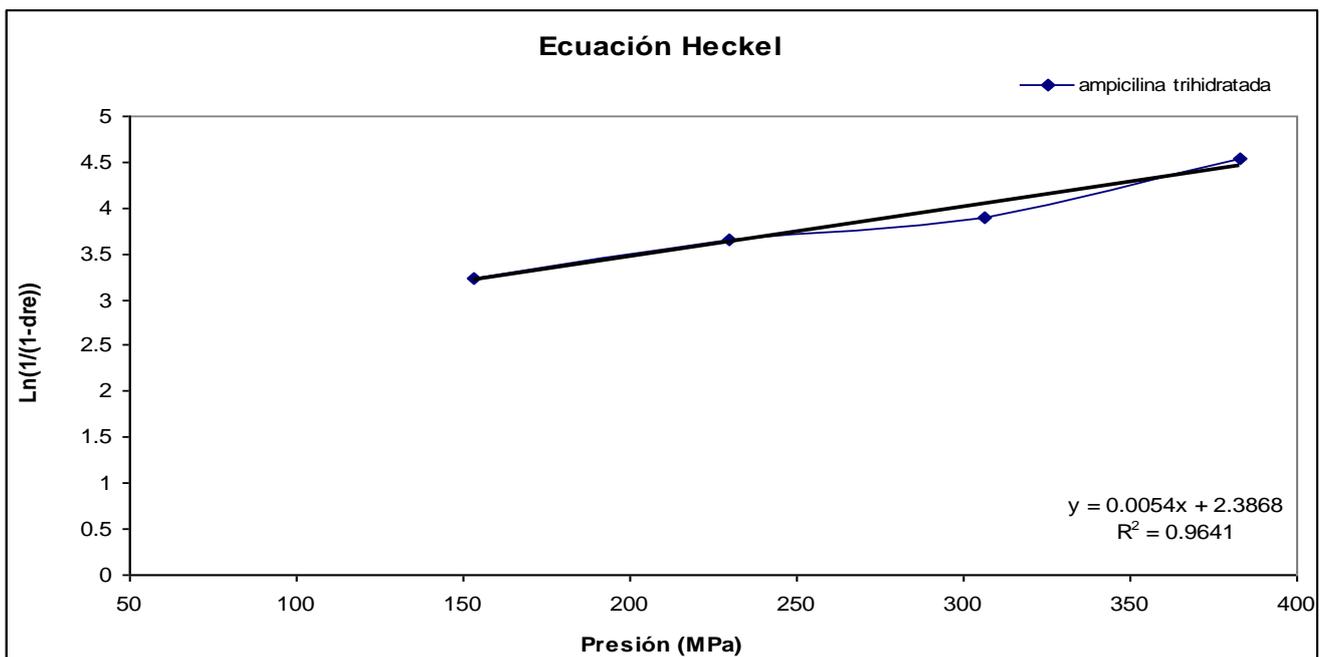


9.4.3.4 Modelo de Heckel

Presión (Kg/cm <sup>2</sup> )	Presión (MPa)	ln (1/(1-D))
781.6	77.0	2.132
1563.1	153.0	3.238
2344.7	230.0	3.659
3126.0	306.0	3.887
3908.0	383.0	4.535

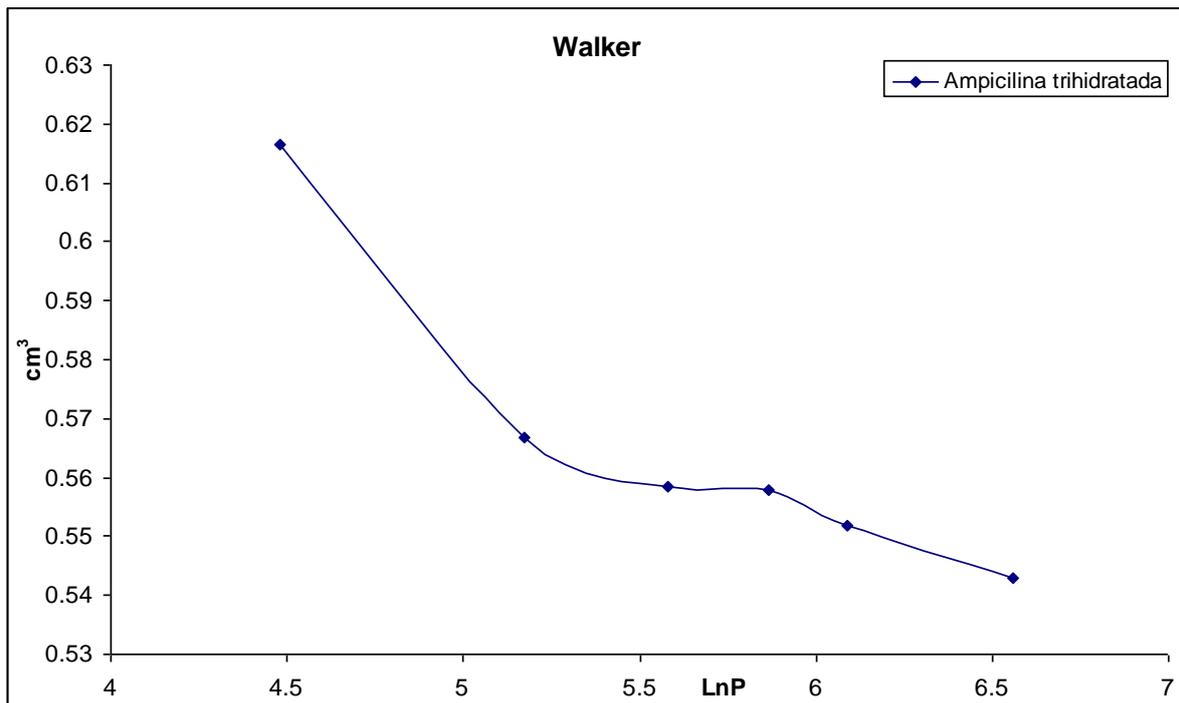


A fin de obtener la ecuación de la línea recta de la ecuación de Heckel necesitamos, la sección lineal, observamos que la grafica anterior presenta un comportamiento a bajas presiones el cual no corresponde con la ecuación de Heckel por lo tanto.

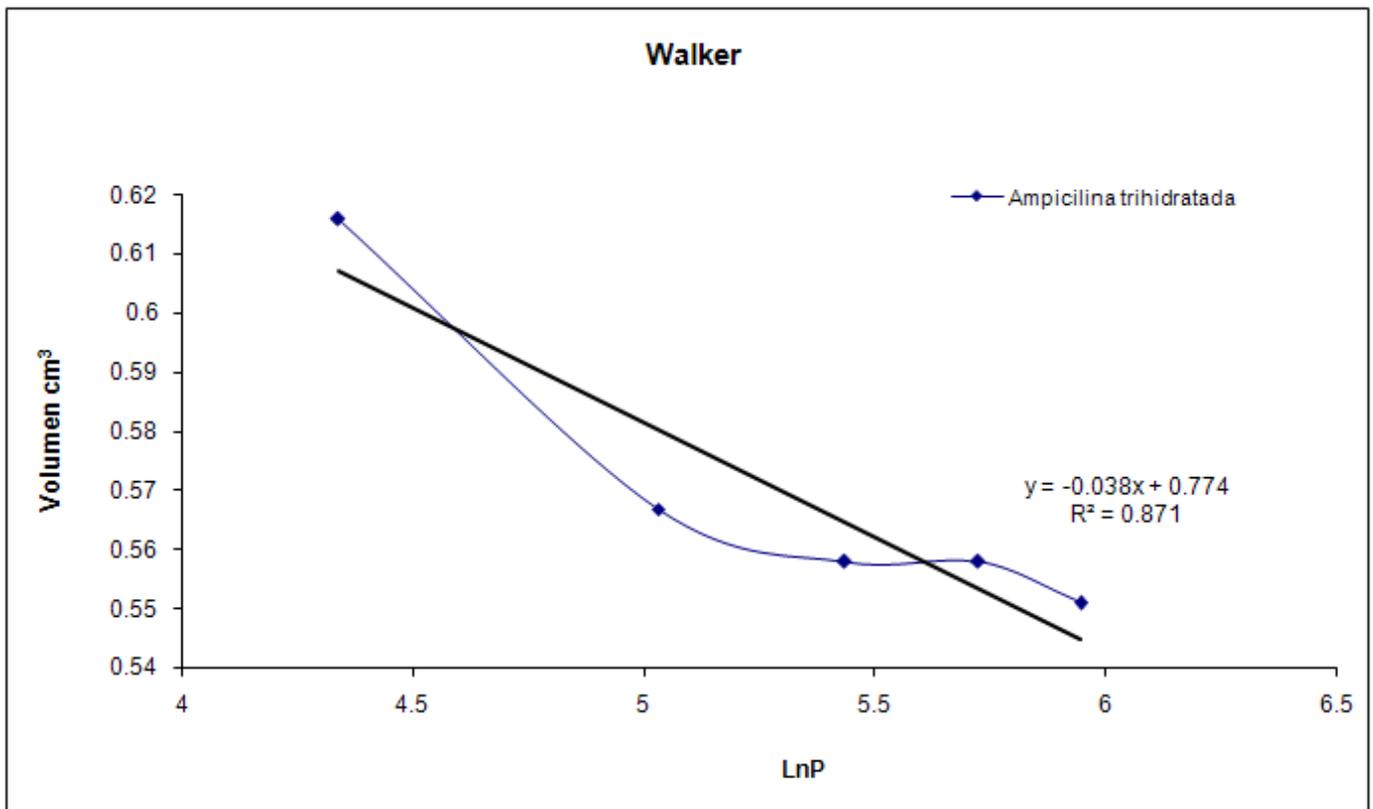


## 9.4.3.5 Modelo de Walker

Presión (Kg/cm <sup>2</sup> )	Presión (MPa)	ln P	Altura $\bar{x}$ (mm)	Volumen (cm <sup>3</sup> )
781.6	77.0	4.34	4.644	0.616
1563.1	153.0	5.03	4.271	0.567
2344.7	230.0	5.44	4.207	0.558
3126.0	306.0	5.73	4.204	0.558
3908.0	383.0	5.95	4.158	0.551
6253.0	613.0	6.42	4.090	0.543

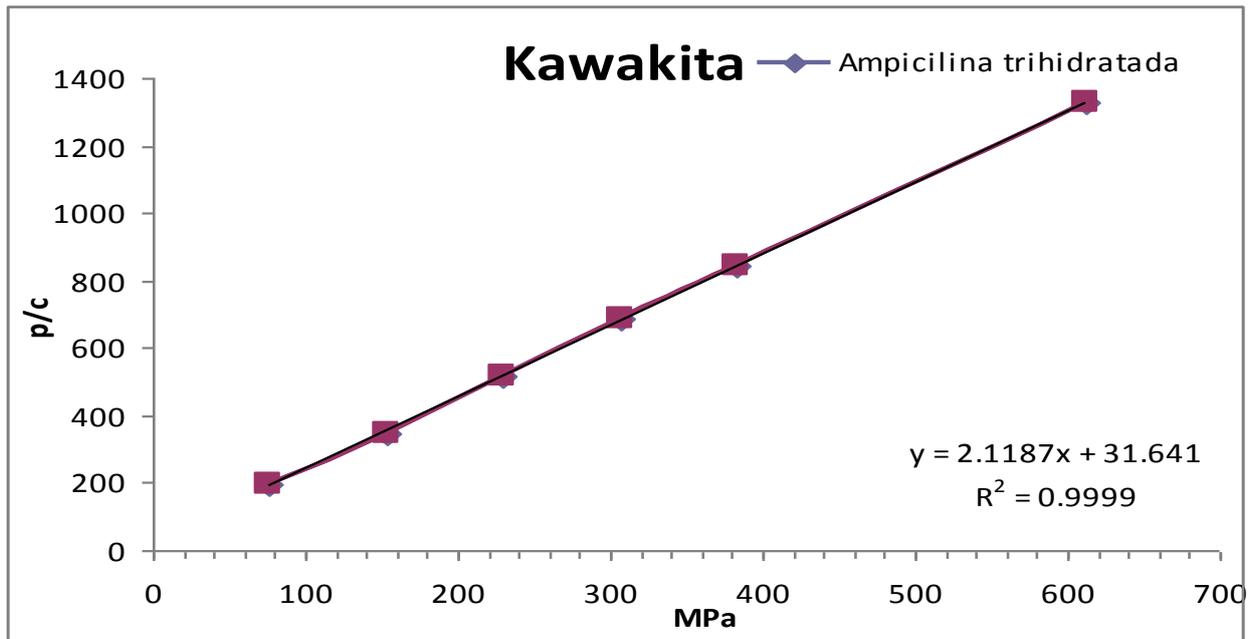


A fin de obtener la ecuación de línea recta se utilizaron los siguientes datos:



#### 9.4.3.6 Modelo de Kawakita. Reducción de volumen en función de la presión

Presión (Kg/cm <sup>2</sup> )	Presión (MPa)	C ( $C = \frac{V_o - V_n}{V_o}$ )	P/C
781.6	77.0	0.389	197.095
1563.1	153.0	0.438	349.987
2344.7	230.0	0.446	515.104
3126.0	306.0	0.447	686.274
3908.0	383.0	0.453	846.204
6253.0	613.0	0.462	1327.475



### 9.5 Ecuaciones utilizadas

- Distribución de tamaño de partícula.

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

En donde:

$P_2$  = Peso del tamiz al iniciar la determinación

$P_1$  = Peso del tamiz al finalizar la determinación

$m$  = masa

$$\text{Tamaño de malla real} = \frac{\text{diámetro de la malla}(d_n) + \text{diámetro de malla sgt.}(d_{n+1})}{2}$$

$$\text{Diámetro promedio}(\bar{d}) = \frac{\sum d_i * w_i}{\sum w_i}$$

- Densidad aparente y densidad compactada.

Para sacar la densidad aparente se utiliza la fórmula:

$$\delta_{apa} = \frac{\text{masa}}{\text{vol.inicial}}$$

$$\delta_{comp} = \frac{\text{masa}}{\text{vol.cte.}}$$

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

- o Velocidad de flujo

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

Vf = Velocidad de flujo

m = Peso de la muestra - peso del vaso vacío(g)

t = tiempo(s)

- o Porosidad de las tabletas

$$E = \left( 1 - \frac{\delta_{apa}}{\delta_v} \right) \times 100$$

- o Porosidad del polvo

$$E_{polvo} = \frac{\delta_{comp} - \delta_{apa}}{\delta_{comp}} \times 100$$

- o Porosidad total

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

- o Porosidad intrapartícula

$$E_{int ra} = \frac{\delta_v - \delta_{comp}}{\delta_v} \times 100$$

- o Porosidad interpartícula

$$E_{int er} = (E_t - E_{int ra}) \times 100$$

- o Cálculo de factor para corrección de la presión

$$F_p = \frac{\text{área}_{émb}}{\text{área}_{p inf}}$$

En donde:  $\text{área}_{émb}$  corresponde al área del émbolo (51.5 cm<sup>2</sup>), y  $\text{área}_{p inf}$  corresponde al área del punzón inferior (1.32 cm<sup>2</sup>), el factor obtenido para nuestros cálculos de presión es **39.078**

- o Criterio de interpretación del ángulo de reposo y la fluidez

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

- o Criterio de interpretación del Índice de Compresibilidad o % compresibilidad (Índice de Carr's)

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