



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

EVALUACIÓN DEL COMPORTAMIENTO DE COMPACTACIÓN
DE LOS FÁRMACOS: SULFAMETOXAZOL, SULFANILAMIDA
Y SULFAMERAZINA SÓDICA, EMPLEADOS EN LA
FABRICACIÓN DE TABLETAS.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A :

YAZMIN SALAZAR SANDOVAL



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 MARÍA DEL SOCORRO ALPÍZAR RAMOS

Vocal EDUARDO JIMÉNEZ LEYVA

Secretario EFREN HERNÁNDEZ BALTAZAR

1er. Suplente LILIANA AGUILAR CONTRERAS

2o. Suplente IVAN ALEJANDRO FRANCO MORALES

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Química

Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Planta baja Edificio A.

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

Tel. 56223733

Dr. Efrén Hernández Baltazar
Asesor

M. en C. Enrique Amador González
Supervisor Técnico

Yazmin Salazar Sandoval
Sustentante

AGRADECIMIENTOS

A mis papás, por todo su amor y cariño, por brindarme los mejores consejos, por estar conmigo en todo momento, por su comprensión, por sus sacrificios y esfuerzos; por su apoyo, el cual me hizo saber que soy capaz de lograr cualquier propósito, por hacer de mí la persona que soy...Gracias

A mis hermanos, por su cariño y su apoyo incondicional, por todos los momentos que hemos pasados juntos, por escucharme, apoyarme y ayudarme siempre que lo necesitaba...Gracias.

A mis amigos, por estar conmigo en los momentos buenos y malos, por sus consejos, por hacer mi etapa universitaria una de las mejores de mi vida y la cual siempre recordaré...Gracias.

A la M. en C. Socorro Alpizar, el Dr. Efrén Hernández y el M. en C. Enrique Amador, por todos los conocimientos que me brindaron, por su apoyo y consejos durante mi estancia en el laboratorio de Tecnología Farmacéutica y en la realización de mis tesis...Gracias.

Nunca consideres el estudio como un deber,
sino como una oportunidad para penetrar en
el maravilloso mundo del saber.

Albert Einstein

ÍNDICE

ÍNDICE

• CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	1
• CAPÍTULO II. OBJETIVOS E HIPÓTESIS	4
• CAPÍTULO III. MARCO TEÓRICO	6
- Generalidades comprimidos	7
- Monografías de los fármacos	28
• CAPÍTULO IV. DESARROLLO EXPERIMENTAL	31
- Diagrama general	32
- Metodología	33
- Equipos utilizados	38
• CAPÍTULO V. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	40
- Reología	41
- Pruebas de control	43
- Modelos matemáticos	48
• CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES	59
• CAPÍTULO VII. ANEXOS	61
- A-1 Fórmulas	62
- A-2 Resultados de Sulfametoxazol	65
- A-3 Resultados de Sulfanilamida	72
- A-4 Resultados de Sulfamerazina sódica	79
• BIBLIOGRAFÍA	86

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

2.1 Introducción.³

Los comprimidos son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, obtenidos por compresión mecánica de granulados o mezclas de polvos de uno o varios principios activos con adición, en la mayoría de las ocasiones, de diversos excipientes.

La información obtenida durante los estudios de preformulación, acerca de las posibilidades de compresión y compactación, de fármacos y excipientes, son una valiosa ayuda para los formuladores. Pues con ello es posible prever las propiedades de la tableta final.

Las posibilidades de compresión y compactación se relacionan directamente con la composición de los comprimidos. La compresión se puede definir como la capacidad de que un polvo disminuya su volumen bajo presión, mientras que la compactación es la capacidad de que un polvo forme parte de un comprimido.

El proceso de compactación tiene diferentes fases identificables, cuando los polvos se comprimen (se reduce su volumen), el primer proceso es una consolidación de los polvos. Durante esta fase de consolidación las partículas adoptan un orden de empaque más eficiente. La segunda fase del proceso de compactación es una deformación elástica o reversible. Si durante esta fase la fuerza se eliminara, el polvo podría retornar por completo y de manera eficiente al estado de empaque. La tercera fase es la plástica o deformación irreversible del lecho de polvo. Esta es la fase del proceso de compactación más crítica de la formación del comprimido, si se aplica demasiada fuerza al polvo se producen fracturas por fragilidad, o si se aplica la fuerza con rapidez durante la relajación de la fuerza pueden aparecer desuniones y fracturas.

Aún cuando los fármacos en general se combinan con excipientes para modificar sus propiedades de compresión y compactación, las propiedades del fármaco pueden ser el principal determinante de su capacidad de manufacturarlo en un comprimido; por lo cual es importante su investigación.

En este proyecto se muestra la importancia de la evaluación reológica de los fármacos (Sulfametoxazol, Sulfanilamida y Sulfamerazina sódica), mediante la realización de pruebas,

así como la aplicación de modelos matemáticos; para poder determinar el comportamiento de compactación que presentan.

CAPÍTULO II

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

2.1 Objetivo General.

- Analizar el comportamiento de compactación de los fármacos: Sulfametoxazol, Sulfanilamida y Sulfamerazina sódica, mediante los modelos matemáticos de Heckel, Kawakita y Walker.

2.2 Objetivos particulares.

- Determinar las características reológicas de los fármacos, a fin de conocer mejor sus propiedades y el comportamiento que presentaran los polvos durante su estudio.
- Evaluar los parámetros de las tabletas fabricadas tales como: peso, espesor, dureza, friabilidad, tiempo de desintegración; y relacionarlos con el proceso de compactación que muestran los fármacos en función de la fuerza aplicada.
- Aplicar los modelos matemáticos de Heckel, Kawakita y Walker a los resultados de Sulfametoxazol, Sulfanilamida y Sulfamerazina sódica, y analizar el comportamiento de compactación de los fármacos así como los mecanismos involucrados durante el proceso.

2.3 Hipótesis

- La porosidad que presentan los fármacos, disminuirá al aplicar mayor fuerza de compresión, modificando las características físicas del comprimido resultante para cada fármaco.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

3.1 Comprimidos.^{1, 2}

La vía oral es la más utilizada para administrar fármacos y entre las formas posológicas orales, los comprimidos son los más frecuentes. En general los comprimidos se forman por compresión de un polvo que se mantiene dentro de un espacio limitado.

Los comprimidos son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, obtenidos por compresión mecánica de granulados o mezclas pulverulentas de uno o varios principios activos con adición, en la mayoría de las ocasiones, de diversos excipientes.

3.1.1 Tipos de comprimidos.^{1, 2, 3, 5}

Los comprimidos pueden clasificarse en función de su proceso de manufactura en: comprimidas y moldeadas. Las tabletas comprimidas se fabrican por compresión, y contienen una serie de excipientes: diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, saborizantes, colorantes y edulcorantes.

Los comprimidos para administración oral, están diseñados para ser deglutidos y liberar el fármaco después de un tiempo relativamente corto mediante desintegración o disolución. Las tabletas masticables están destinadas a ser fragmentadas en la boca y posteriormente deglutidos. Se caracterizan por no contener desintegrantes en su formulación y están pensados para pacientes que presentan dificultades de deglución.

Las tabletas recubiertas por azúcar o polímeros, son diseñadas con diferentes objetivos: enmascarar sabores desagradables, estabilizar el principio activo, facilitar la deglución, regular la liberación, etc.

Los comprimidos sublinguales y bucales se usan para la liberación del fármaco en la boca, después de lo cual se produce su captación sistémica. Suelen ser pequeños y porosos, lo que facilita que su desintegración y la liberación del fármaco sean rápidas.

Ciertos comprimidos son administrados por otras vías, como los vaginales, que contienen sobretodo antifúngicos, tricomonocidas y antisépticos. Y los de implantación subcutánea, limitados a la administración de hormonas en veterinaria.

Los comprimidos formulados para ser disueltos o dispersados en agua antes de su administración, se emplean para preparar soluciones o impartir determinadas características a las soluciones.

Las tabletas efervescentes, las cuales en contacto con el agua liberan dióxido de carbono (creado por la reacción en el agua de un carbonato o bicarbonato con un ácido débil, como el ácido cítrico o tartárico), que facilita la desintegración del comprimido y la disolución del fármaco.

3.1.2 Ventajas y desventajas.²

La gran difusión alcanzada por esta forma farmacéutica ha sido consecuencia de las numerosas ventajas que presenta, entre las que destacan:

- *Dosificación.* Constituye la forma farmacéutica para administración oral con mayor precisión en la dosificación.
- *Características organolépticas.* Se pueden enmascarar con facilidad características organolépticas desagradables, bien utilizando técnicas de recubrimiento o incorporando ciertos excipientes a la formulación.
- *Administración.* Por su forma, estructura compacta y tamaño reducido son de fácil administración.
- *Estabilidad.* Son las formas orales con mejores propiedades de estabilidad mecánica, química y microbiológica por ello, los fármacos incorporados a esta forma farmacéutica presentan un prolongado período de caducidad.
- *Identificación.* La gran variedad de formas, así como el empleo de marcas, letras, colores, etc., permiten su fácil identificación, lo que puede resultar muy útil en situaciones de intoxicación.
- *Liberación controlada.* Es posible modular, mediante un diseño adecuado, la velocidad y el lugar de liberación del fármaco, en función de los objetivos terapéuticos.
- *Costo.* Los modernos métodos de fabricación, capaces de una producción con elevados rendimientos a gran escala, hacen de los comprimidos la forma de dosificación oral de más bajo costo.

Sin embargo, algunas limitaciones alejan a los comprimidos de la forma farmacéutica ideal. Estas son debidas, en ocasiones, a las características del fármaco, como cuando se exige una dosificación elevada o se trata de sustancias difícilmente humectables o inestables a la compresión. Otros inconvenientes están relacionados más directamente con la forma farmacéutica:

- *Ingestión.* Algunos pacientes, en especial los lactantes, ancianos, adultos en grave estado o pacientes con sonda nasogástrica, no pueden ingerir el comprimido. Su trituración es desaconsejable en muchos casos, por modificar características diseñadas para garantizar su estabilidad y eficacia terapéutica.
- *Fabricación.* A pesar de los avances tecnológicos, la fabricación de comprimidos es compleja y exige numerosos controles a fin de garantizar una óptima dosificación y absorción de los fármacos.
- *Biodisponibilidad.* Se pueden plantear problemas de biodisponibilidad, ya que los comprimidos deben desintegrarse y dispersarse en los fluidos biológicos antes de la disolución de los principios activos. De hecho, al ser una forma compacta, si la desintegración no se realiza de forma rápida, puede retrasar la absorción e incluso ser perjudicial para la mucosa del tubo digestivo.

3.1.3 Formulación. ^{1, 5, 23}

Los principios activos o fármacos constituyen, desde el punto de vista terapéutico, los componentes esenciales de un comprimido. La caracterización de sus propiedades, en los estudios de preformulación y farmacológicos, permitirá determinar la dosis que hay que incorporar en el comprimido, el tamaño final, la forma y el peso, las posibles incompatibilidades con otros componentes de la formulación, la estabilidad, el punto de fusión, el tamaño de partícula, la solubilidad, etc. Además del fármaco o fármacos, en un comprimido se incluyen normalmente varios excipientes cuyo papel consiste en garantizar que la operación de tableteo puede efectuarse satisfactoriamente y garantizar que se preparan comprimidos de una calidad especificada.

- *Diluyente.* Este excipiente, que se conoce también como material de relleno, no es necesario si la dosis del fármaco por comprimido es alta. Sirven para ajustar el peso de las tabletas y conseguir una masa adecuada para comprimir, preferentemente deben ser hidrofílicos.

- Aglutinantes. Son sustancias que actúan como cohesivos entre las partículas de materiales pulverulentos. Además aumentan la resistencia a la fractura y disminuyen la friabilidad del comprimido.
- Desintegrantes. Facilitan la disgregación de la tableta en agua o en jugo gástrico, para promover o acelerar la liberación del fármaco mediante el aumento de la porosidad de la tableta.
- Lubricantes. Su función consiste en garantizar que la formación y eyección del comprimido puede producirse con una fricción baja entre el sólido y la pared de la matriz y los punzones. Se clasifican en:
 - Deslizantes. Permiten el flujo gránulo-gránulo, facilitando que el polvo fluya de la tolva a la matriz.
 - Lubricantes. Reducen la fricción entre punzones-matriz y matriz-tableta.
 - Antiadherentes. Disminuyen la fricción que existe entre el metal –tableta, para que el material no se adhiera a la matriz o punzones.

Tipo de excipiente	Ejemplos	Nombre comercial	% Recomendado
Diluyente	Lactosa	Lactochem	65 - 85
	Celulosa microcristalina	Avicel	20 - 90
Desintegrante	Almidón de maíz	Melojel	3 - 15
	Celulosa microcristalina	Avicel	5 - 15
Aglutinante	Gelatina	Pharmagel	1 – 4
	Polivinilpirrolidona	Povidona	0.5 – 5
	Metilcelulosa	Metolose	2 – 6
	Hidroxipropilcelulosa	Methocel	2 – 5
Deslizante	Talco		1 - 10
Lubricante	Estearato de magnesio	Struktol	≤ 1
Antiadherente	Almidón	Melojel	5 - 10

Cuadro 2. Ejemplos de sustancias usadas como excipientes en la formulación de comprimidos.

- Adsorbentes. Captan componentes líquidos o humedad, algunos ejemplos: dióxido de silicio coloidal para captar agua y aceites, celulosa microcristalina para captar aceites, etc.
- Humectantes. Evitan un secado excesivo del granulado: almidón, glicerina.
- Saborizantes y edulcorantes. Se incorporan en una formulación para dar un comprimido de sabor más agradable o enmascarar un sabor desagradable.
- Colorantes. Eliminan colores desagradables, facilitan la identificación y/o mejorar apariencia; éstos son incorporados en solución con el líquido granulante o en polvo premezclado en el caso de una compresión directa.

3.1.4 Atributos de la calidad de los comprimidos.^{1,2}

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

Las pruebas y especificaciones de algunas de estas propiedades se encuentran en las farmacopeas. Las más importantes entre ellas son la uniformidad de dosis, la disolución del fármaco, la liberación del fármaco en relación con la desintegración del comprimido, la calidad microbiana del preparado, etc. Otra propiedad importante es la resistencia del comprimido frente al desgaste y la rotura.

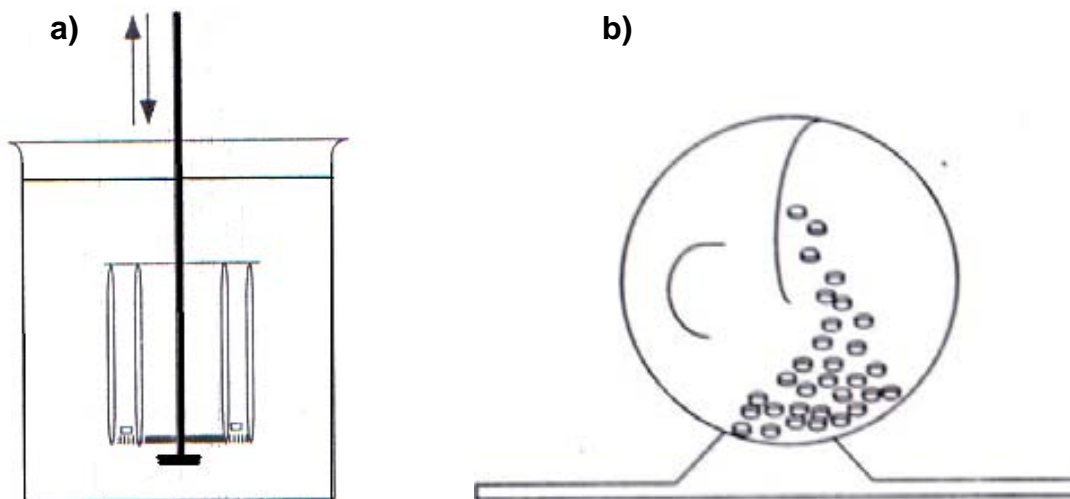


Figura 1. a) Esquema del aparato USP de desintegración. b) Esquema de friabilizador.

3.1.5 Fabricación.¹

Los comprimidos se preparan forzando a las partículas a mantenerse estrechamente unidas entre sí por compresión del polvo, que permite que las partículas cohesionen en una muestra porosa sólida de una geometría definida. En general, los comprimidos se preparan por tres métodos: granulación húmeda, granulación seca y compresión directa.

3.1.5.1 Granulación vía húmeda.^{2,5}

La granulación tiene como objetivo la transformación de partículas de polvo en agregados sólidos más o menos resistentes y porosos denominados gránulos. Las partículas se unen mediante enlaces interatómicos e intermoleculares de diferente naturaleza: fuerzas de Van der Waals, puentes de hidrógeno, puentes sólidos, etc.

Este método involucra diferentes etapas: tamizado y mezclado de fármacos y excipientes, humectación del polvo mezclado, granulación (tamizado) del polvo humectado, secado del granulado, tamización del granulado en seco, mezclado con lubricantes y desintegradores, y compresión.

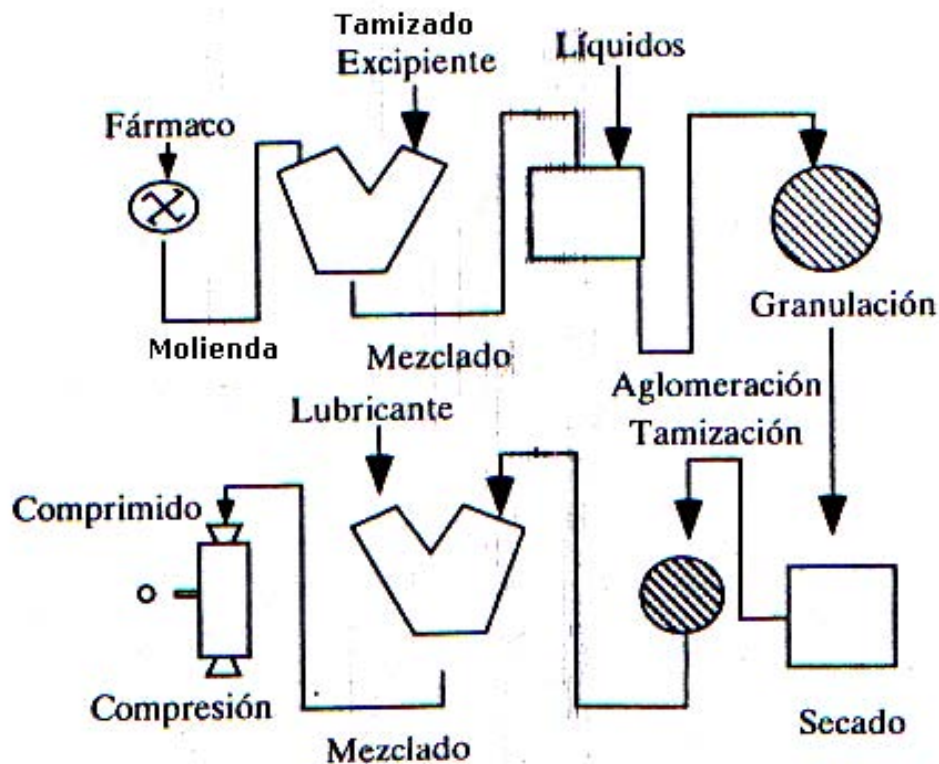


Figura 2. Etapas del proceso de compresión por granulación húmeda.

3.1.5.2 Granulación vía seca.^{2,5}

Cuando los componentes del comprimido son sensibles a la humedad, no soportan temperaturas altas durante el secado o son excesivamente solubles en los líquidos de humectación utilizados, además poseen suficientes propiedades cohesivas, se recurre a la vía seca para formar el gránulo.

En resumen el proceso involucra: tamizado, mezclado, precompresión, molienda, tamizado y compresión.

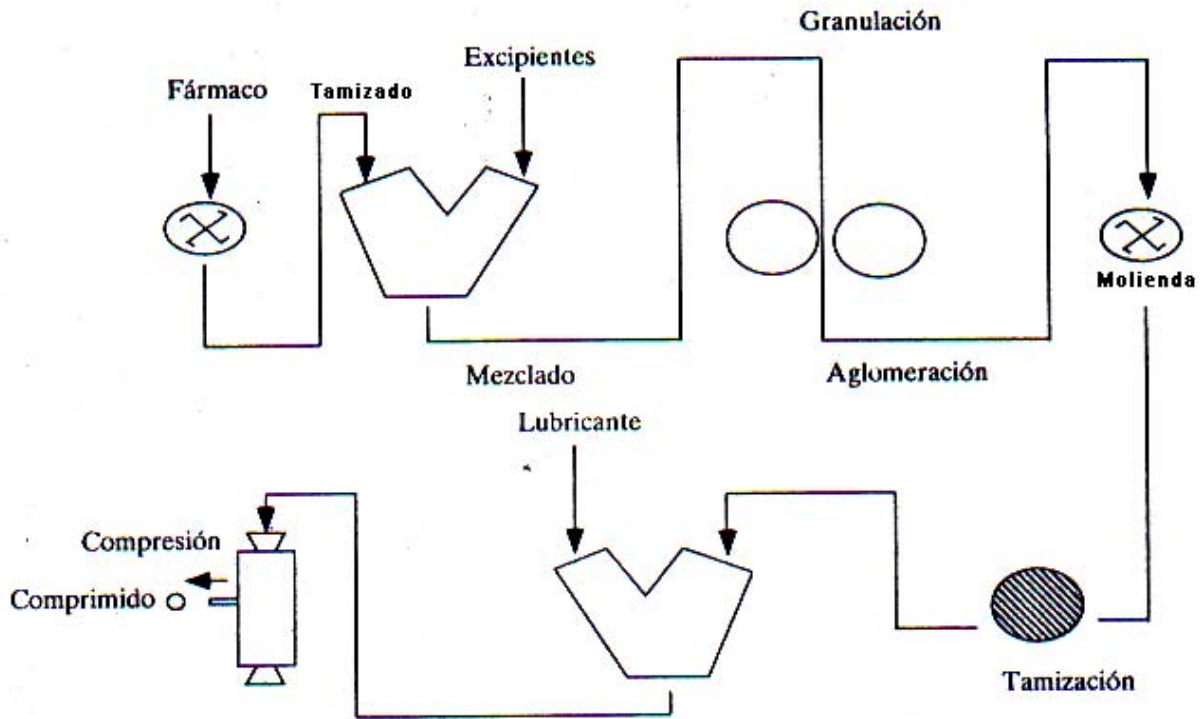


Figura 3. Etapas del proceso de compresión por granulación vía seca.

3.1.5.3 Compresión directa.²

Por la compresión directa se entiende la compresión de una material en polvo de manera directa, sin tratamiento previo, es decir, sin modificar su naturaleza física. Los materiales para compresión directa deben reunir ciertas características como: fluidez elevada, alta compresibilidad, gran compactabilidad, alta adhesividad y cohesividad, etc.

En general el proceso se basa en: Tamizado de materias primas, mezclado y compresión.

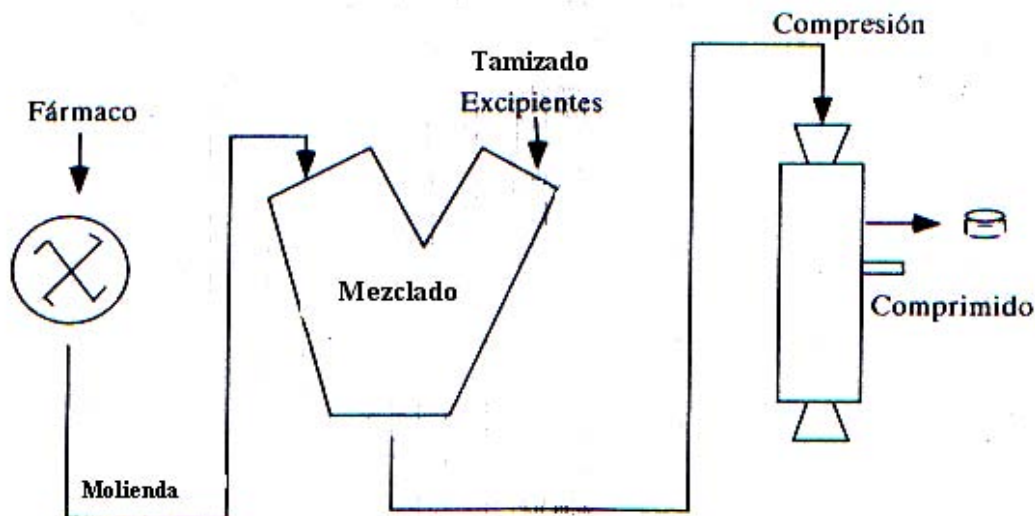


Figura 4. Etapas del proceso de compresión directa.

3.1.5.3 Equipo y etapas de formación del comprimido^{1,2,6}

Una máquina de comprimir consta de una serie de elementos fundamentales: punzones, matriz y sistema de distribución del polvo o granulados.

Los punzones son los elementos mediante los cuales se va a aplicar la fuerza sobre el polvo. Son piezas metálicas, en general de acero inoxidable y habitualmente de forma cilíndrica. La matriz está constituida por una pieza metálica perforada con uno o varios orificios (según se utilicen punzones simples o múltiples), generalmente es circular, aunque al igual que los punzones pueden adoptar diversas formas. El sistema de alimentación está constituido por una tolva en la que se introduce el polvo y ocasionalmente por un dispositivo para facilitar el llenado homogéneo de la matriz.

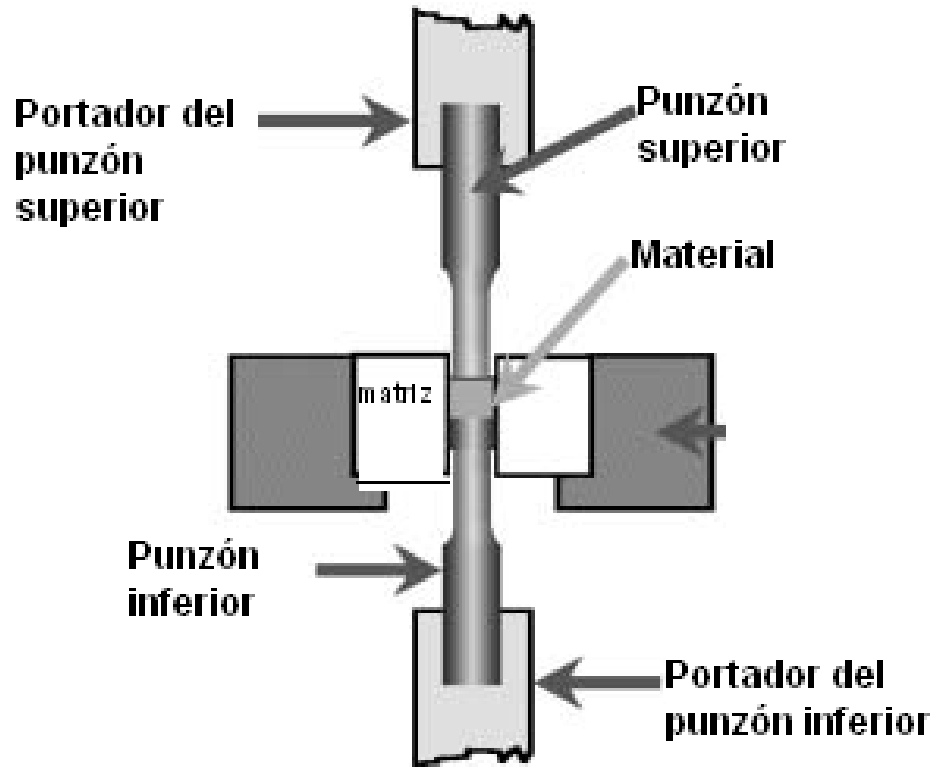


Figura 5. Esquema de un sistema de punzón simple.

El proceso de tableteado se puede dividir en tres etapas (ciclo de compactación):

- Llenado de la matriz: Se realiza normalmente por flujo gravitacional del polvo desde la tolva hasta el interior de la matriz, por el descenso del punzón inferior dando lugar a una cavidad en la que el polvo fluirá.
- Formación del comprimido: Aplicación de la fuerza por descenso del punzón superior únicamente o por acción simultánea de ambos punzones, ejerciendo sobre las partículas la presión necesaria para formar un comprimido.
- Eyección del comprimido: Ascenso del punzón superior, al tiempo que sube el punzón inferior hasta alcanzar el tope de la matriz y la expulsión de comprimido.

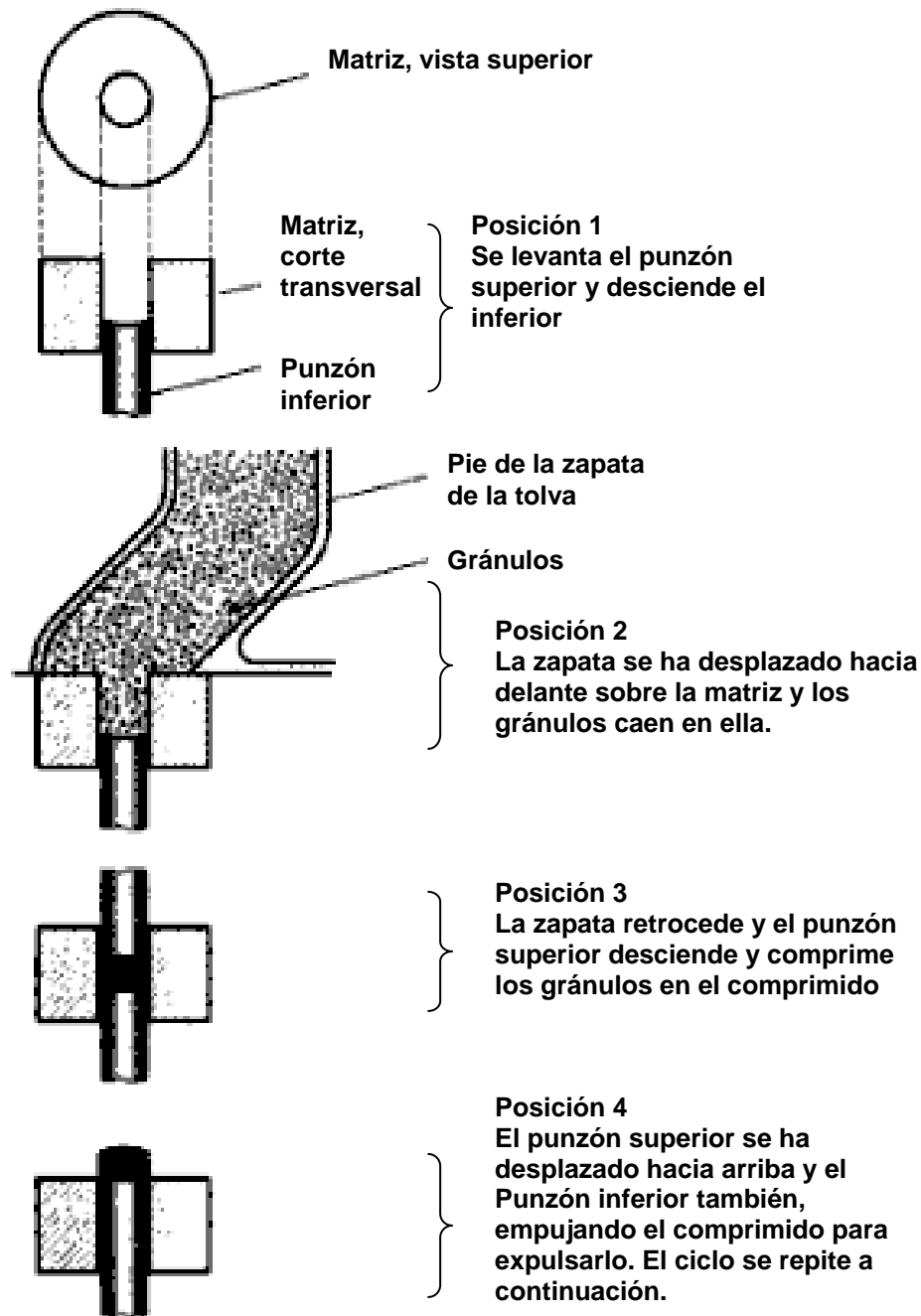


Figura 6. Formación del comprimido.

3.1.6 Compactación del polvo^{3,6}

El proceso de compactación puede ser definido como la compresión y consolidación de un sistema de dos fases (partícula sólida/aire) debido a la aplicación de una fuerza, o dicho de otra forma a la posibilidad de que un polvo forme parte de un compacto de cierta fuerza o dureza.

La compactación se define como la posibilidad de que un polvo disminuya su volumen bajo presión, por lo tanto es considerada un incremento en la densidad del material como resultado del desplazamiento de la fase de aire por sólido. Mientras que la consolidación es un incremento en la resistencia mecánica del material como un resultado de interacciones partícula-partícula.

3.1.6.1 Estados del proceso de compactación^{3,7}

Cuando una fuerza es aplicada sobre un lecho de polvo, varios mecanismos son involucrados en la transformación del polvo a un comprimido poroso y coherente. El proceso de compactación es normalmente descrito por un número de fases secuenciales (Figura 7).

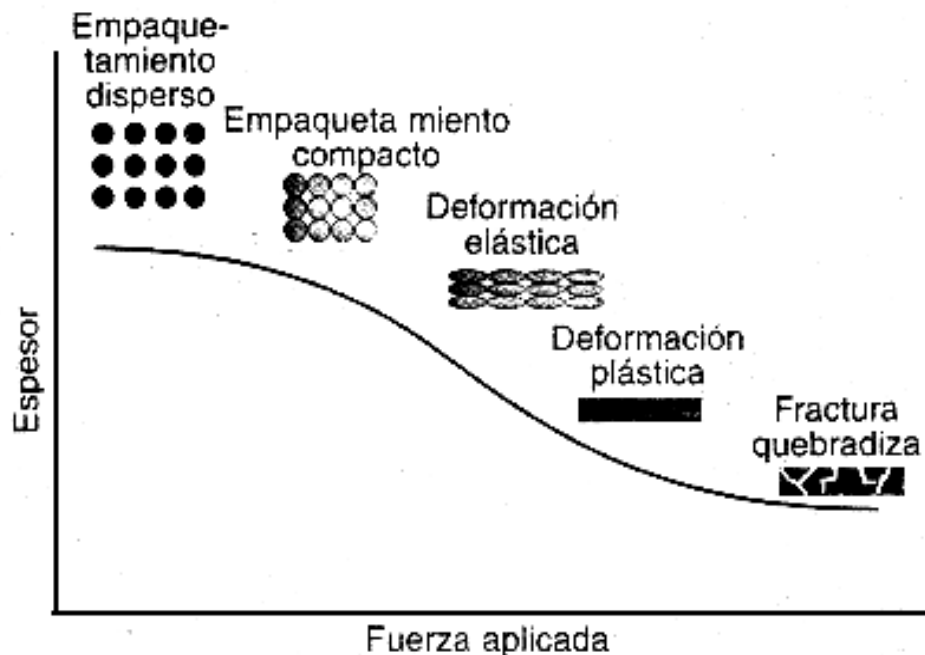


Figura 7. Etapas de la compactación del polvo.

- Fase I: Inicialmente las partículas en la matriz son redistribuidas, produciendo una estructura de empaquetamiento más compacto
- Fase II: Deformación elástica o reversible, si durante esta fase la fuerza se eliminara el polvo podría retornar por completo y de manera eficiente al estado del empaque.
- Fase III: Deformación plástica o irreversible, es la más crítica para la formación del comprimido, pues si se aplica demasiada fuerza se producen fracturas por fragilidad o si la fuerza se aplica con rapidez durante la relajación de la fuerza pueden aparecer desuniones y fracturas.

Para algunos materiales, las partículas se pueden fragmentar en varias partículas separadas de menor tamaño, las cuales a su vez pueden encontrar nuevas posiciones que disminuirán aún más el volumen del lecho de polvo. Cuando se aumenta más la presión que se aplica las partículas que se ha formado podrían sufrir una nueva deformación. Entonces una partícula puede sufrir este ciclo varias veces durante la compresión, y como consecuencia las superficies de las partículas se acercan estrechamente entre sí y se pueden formar enlaces entre ellas.

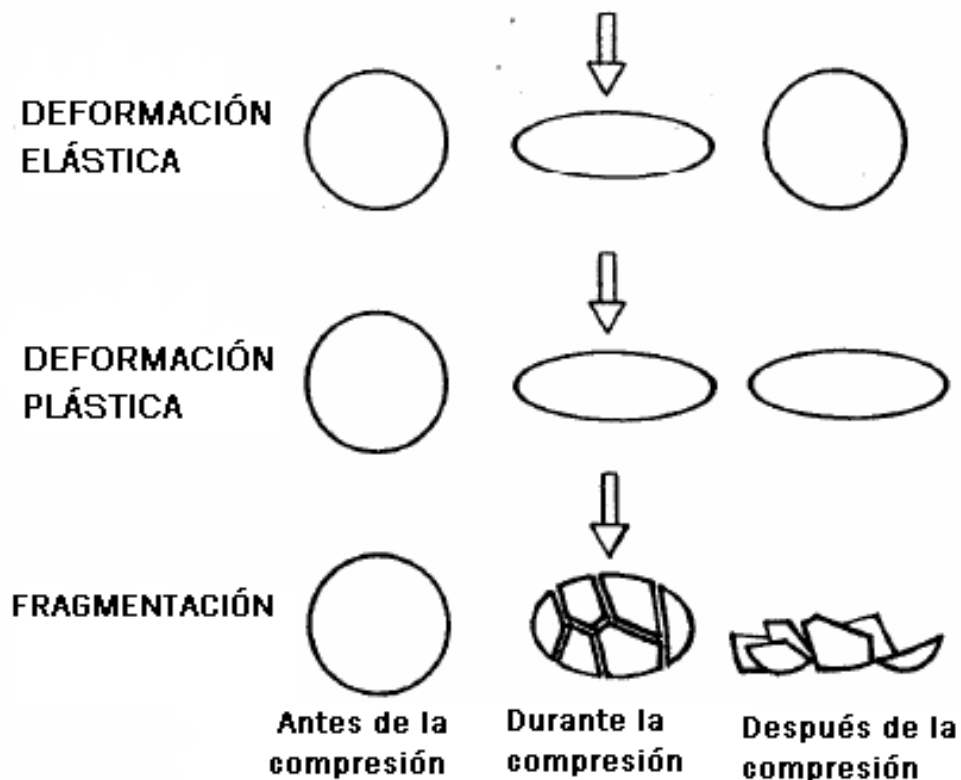


Figura 8. Mecanismos involucrados durante la compresión.

3.1.6.2 Mecanismos de unión de los comprimidos^{1,7}

La transformación de un polvo en un comprimido es fundamentalmente un proceso de unión entre las partículas, el aumento de la fuerza de unión entre ellas, es el resultado de la formación de enlaces entre ellas.

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

Las fuerzas intermoleculares son fuerzas de unión que actúan entre las superficies de las partículas, separadas por alguna distancia. Incluyen las fuerzas de Van de Waals, fuerzas electrostáticas y puentes de hidrógeno (Figura 9).

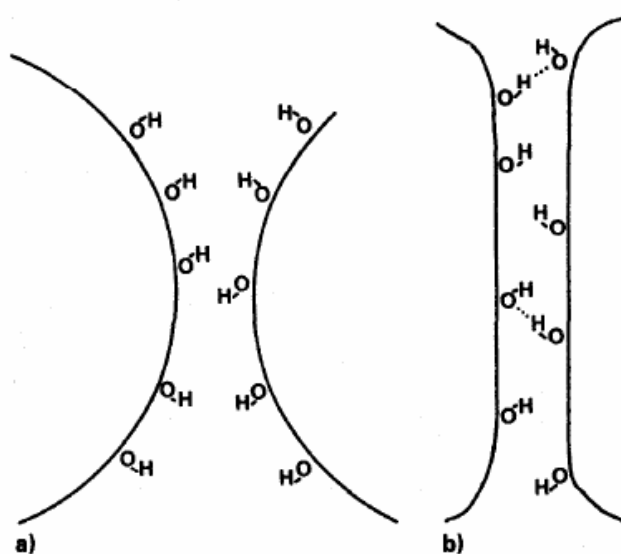


Figura 9. Interacciones moleculares de sustancias polares: a) superficie seca, b) superficie seca después de la deformación plástica.

Los puentes sólidos se producen cuando dos sólidos se mezclan en su superficie de contacto y forman una fase sólida continua, estas fuerzas contribuyen a la resistencia del comprimido.

El entrelazamiento mecánico, la fuerza se proporciona mediante enganches entre las partículas. Este fenómeno requiere que las partículas tengan una forma atípica o muy irregular y rugosa. Los materiales que se unen predominantemente por este mecanismo requieren altas fuerza de compresión y presentan baja resistencia.

3.1.7 Evaluación de la compresión del polvo^{3, 9, 20}

Características de los comprimidos, se pueden correlacionar con propiedades del polvo tales como porosidad, deformación o la fractura que sufre el material al aplicarle cierta fuerza. Existen diferentes procedimientos que se usan en los trabajos de investigación y desarrollo para evaluar el comportamiento de las partículas ante la compresión, algunos de los cuales se mencionan a continuación.

Resistencia del comprimido.

La dureza de las tabletas o resistencia a la tensión, es frecuentemente utilizada para medir la cohesión de un comprimido. Gráficos de la resistencia a la tensión en función de la fuerza aplicada, pueden ser útiles para identificar las fuerzas que pueden causar la fractura y que sean capaces de conducir a una rápida y tangible determinación de la compactabilidad del material. La friabilidad o resistencia al desgaste, es también un importante indicador de la cohesión, aunque es de valor limitado para predecir la falla en este campo.

Cambios en la densidad del polvo durante la compresión.

Cuando una fuerza aplicada aumenta, se produce la deformación elástica y plástica de las partículas, lo que da como resultado un flujo plástico y una reducción de los espacios vacíos interpartículas e intrapartículas, disminuyendo la densidad o porosidad del compacto. Esta reducción en volumen o densidad puede ser calculada y analizada mediante diferentes ecuaciones o modelos matemáticos propuestos por diversos investigadores.

Cambios en la superficie durante la compresión.

Polvos voluminosos cambian su estado de empaque durante la compactación y las partículas individuales se fracturan o se deforman. En este proceso, la superficie de los polvos y el compacto cambia totalmente, dichos cambios pueden ser estimados mediante diferentes técnicas.

Trabajo y compactación.

Las curvas de fuerza desplazamiento (F-D) son útiles para determinar el trabajo involucrado en la formación de un compacto. Estas curvas representan el trabajo del proceso de compresión, pero todos los compactos se expanden algo durante la descompresión, y esta fuerza es transferida hacia el punzón. Al aplicar una segunda compresión al compacto, se

obtienen nuevas curvas que representan el trabajo asociado con la deformación plástica y elástica, así como la fricción de la pared de la matriz.

Las máquinas tableteadoras pueden ser equipadas con transductores que pueden monitorear continuamente la fuerza que actúa en los punzones (usando indicadores de tensión o sensores piezoeléctricos), el desplazamiento del punzón (por ejemplo mediante transductores de variable diferencial lineal). Algunos instrumentos para monitorear estos parámetros, en la pared de la matriz, son: matriz con corte en la parte de afuera que cuenta con indicadores de fuerza activa y de compensación (Figura 10.A), matriz de tres capas con indicadores de fuerza (Figura 10.B) y matriz con un pistón insertado a través de la pared y unido a un transductor piezoeléctrico (Figura 10.C).

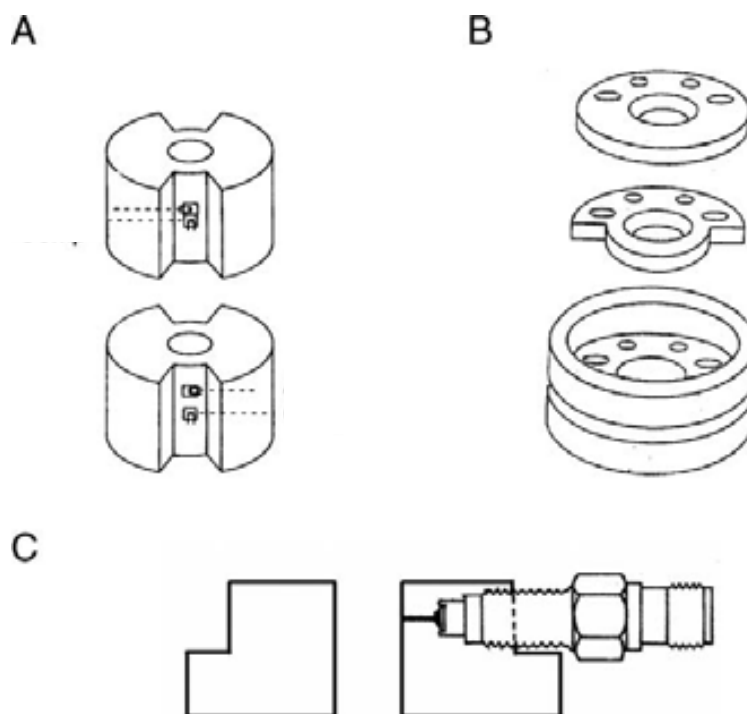


Figura 10. Dispositivos en la pared de la matriz.

3.1.7.1 Índices de tableteo. ^{9, 21, 22}

Everett Hiestand dedicó gran parte de su carrera a el desarrollo de técnicas científicas para entender y cuantificar el comportamiento físico de partículas farmacéuticas, polvos y compactos. Su tecnología de índices de tableteo fue desarrollada para relacionar las propiedades fundamentales de estos materiales con situaciones prácticas de manufactura.

Los índices de tableteado son cocientes adimensionales derivados de propiedades básicas del material determinadas bajo condiciones definidas.

El índice de unión (BI) estima el éxito de áreas de contacto verdaderas (unión) formadas en el máximo estrés de compresión y que se mantienen después de la descompresión, es decir la capacidad de las partículas de formar un comprimido con una elevada resistencia a la tensión. Es definido como la relación de la resistencia a la tensión, σ_t , y la dureza dinámica, P.

$$BI = \sigma_t / P$$

El índice de fractura quebradiza (BFI), es la razón de la resistencia a la tensión de las tabletas con (σ_T) y sin un agujero en su centro (σ_{T0}). Esta relación puede indicar la capacidad o incapacidad de un compacto para relevar el estrés en una grieta dentro el compacto por deformación plástica, resistir a la fractura o laminación durante su manipulación.

$$BFI = (\sigma_T / \sigma_{T0} - 1) / 2$$

3.1.8 Funciones de Presión- Volumen y su importancia en la investigación^{7, 8, 9}

Como anteriormente se mencionó, una columna de polvo consiste en partículas sólidas y aire. El aire puede existir tanto entre las partículas como dentro de ellas. En la compactación el volumen es reducido por la disminución de los poros interpartícula e intrapartícula. La porosidad es una función de los espacios en una columna de polvo, en general todos los espacios son considerados, incluyendo los poros entre y dentro de las partículas.

Desde que los primeros datos exactos de compactación fueron obtenidos, el uso y derivación de ecuaciones de compactación ha jugado un papel importante. Una ecuación de compactación relaciona algunas medidas del estado de consolidación de un polvo, tales como la porosidad, volumen o densidad, en función de la presión de compactación. Dichas funciones tiene como propósito linealizar las gráficas y hacer más fácil la comparación de los datos.

Muchos modelos han sido propuestos para describir la compresibilidad de los polvos. Varias de estas fórmulas están basadas en relaciones de estrés/tensión o fuerza/desplazamiento. Como el proceso de compresión consiste en varios estados o etapas, puede parecer irreal

que una fórmula relativamente simple con pocos parámetros cubra el proceso de compresión en su totalidad. Pero el uso de estos modelos ayuda a entender propiedades mecánicas de los materiales, el comportamiento de deformación de las partículas y deformaciones cinéticas, así como información a cerca de la compresibilidad y la compactabilidad de los polvos; para obtener información de las propiedades o características de las tabletas y así desarrollar mejores formulaciones.

3.1.8.1 Ecuación de Heckel ^{1, 7, 9, 10, 14}

Heckel en 1961, desarrolló su ecuación asumiendo que la compresión de un polvo se puede describir como una reacción de primer orden, en la que los poros son el reactante y la densificación, el producto. Según esta suposición se obtiene la siguiente expresión.

$$\ln \frac{1}{E} = K P + A \quad \text{o} \quad \ln \frac{1}{1 - D_r} = K P + A$$

Donde D_r es la densidad relativa a la presión P , A es una constante que refleja la redistribución y fragmentación de las partículas y K es la pendiente de la parte lineal de la relación, que parece reflejar la deformación de las partículas durante la compresión.

Es frecuente calcular el inverso del valor K de la pendiente, el cual se considera que representa la presión de rendimiento (P_y) para las partículas, y se define como la tensión a la cual se inicia la deformación plástica de las partículas:

$$\ln \frac{1}{1 - D_r} = \frac{P}{P_y} + A$$

Heckel argumentó que la parte lineal de la gráfica describe la deformación plástica del material. También concluyó que en bajas presiones, la región curvada de la gráfica está asociada con el movimiento individual de las partículas y que la transición de la curvatura inicial a la parte lineal corresponde con la presión mínima necesaria para formar un comprimido coherente (Figura 11).

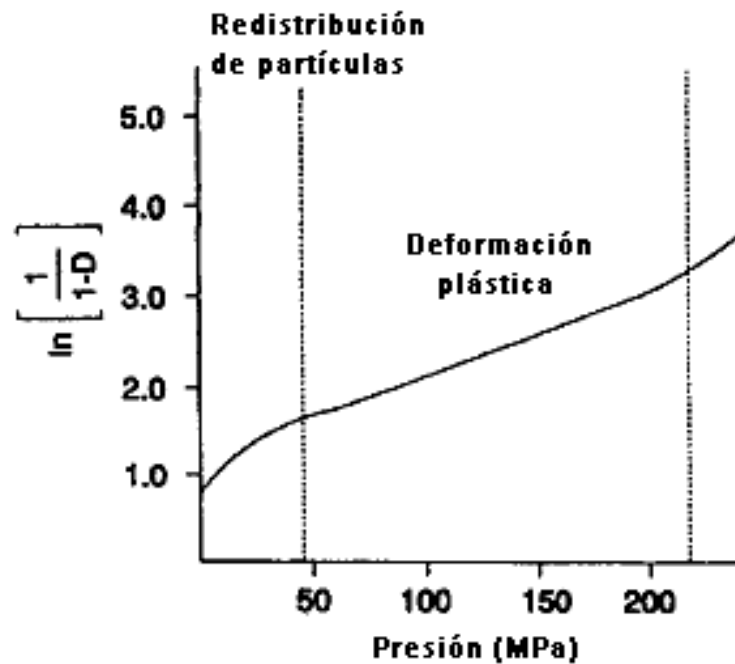


Figura 11. Gráfica de Heckel.

La ecuación de Heckel ha sido usada para distinguir tres tipos de mecanismos de reducción de volumen, basado en el efecto del estrés sobre la densidad del lecho de polvo:

- Tipo A. Los materiales de este tipo tienen diferente empaquetamiento inicial y las gráficas permanecen paralelas conforme la presión de compresión incrementa (Figura 12). Generalmente el comportamiento tipo A está relacionado a la densificación por flujo plástico precedido por la redistribución de partículas.

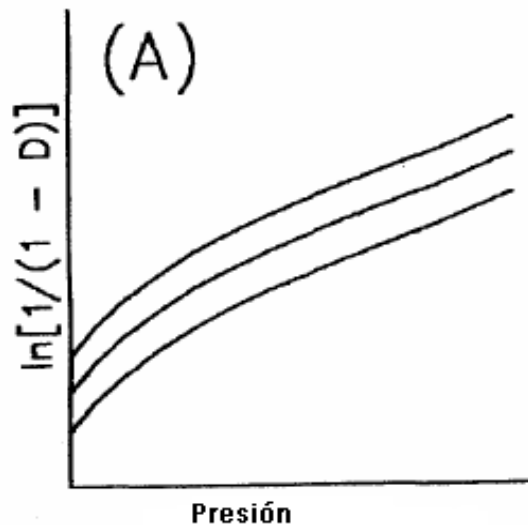


Figura 12. Comportamiento tipo A.

- Tipo B. Las gráficas son ligeramente curvadas en el estado inicial de compactación y después las curvas coinciden o se traslapan (Figura 13). En este tipo, la densificación del polvo ocurre por la fragmentación de las partículas, por ello diferencias en el empaquetamiento inicial no tienen efecto sobre la densificación pues la estructura inicial de la columna de polvo es completamente destruida.

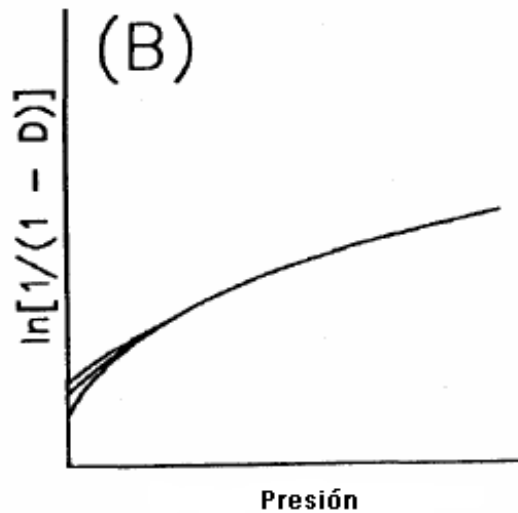


Figura 13. Mecanismo tipo B.

- Tipo C. Las gráficas muestran una parte inicial lineal con pendiente pronunciada las cuales posteriormente coinciden en una sola reducción de volumen. La densificación ocurre por flujo plástico, pero no se observa una redistribución inicial de las partículas (Figura 14).

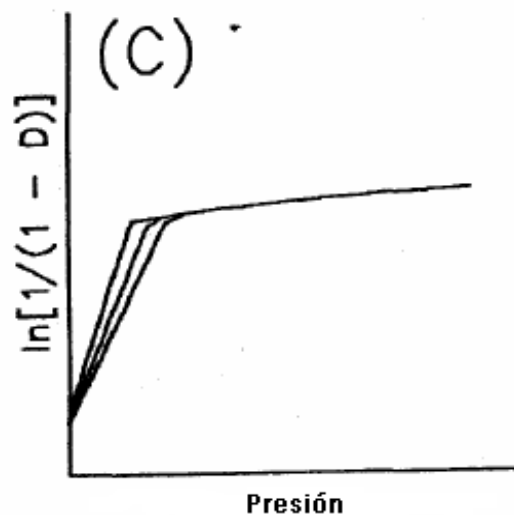


Figura 14. Comportamiento de compactación Tipo C

3.1.8.2 Ecuación de Kawakita ^{7, 8, 12, 15}

Esta ecuación fue dada a conocer por trabajadores japoneses en 1960, la ecuación parte de la suposición de que el sistema se encuentra en equilibrio durante todas las etapas de la compresión de un polvo en un espacio cerrado, por lo que el producto de un término de presión por un término de volumen será constante.

La ecuación tiene la siguiente forma lineal:

$$\frac{P}{C} = \frac{P}{a} + \frac{1}{ab}$$

Donde C es el grado de reducción de volumen, se refiere a la altura inicial de la columna de polvo (h_0) en relación con la columna de polvo con una presión aplicada P (h_p):

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

P es la presión ejercida, a y b son constantes. La constante a esta dada con el inverso de la pendiente de la parte lineal de la gráfica y es equivalente el valor de C en presiones infinitamente altas, es decir, que corresponde a la porción total de volumen reducido en presiones muy altas. La constante b , es considerada para describir una inclinación hacia la reducción de volumen, es decir esta relacionada con la plasticidad del material.

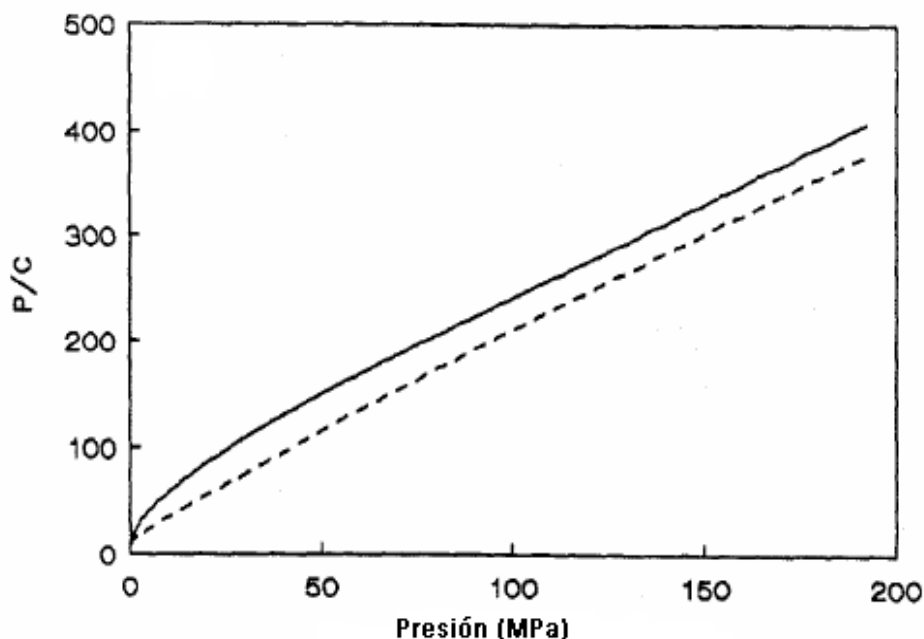


Figura 15. Gráfica del modelo de Kawakita para almidón pregelatinizado [-] y fosfato dicálcico [- -].

3.1.8.3 Ecuación de Walker ^{8, 10, 13}

Walker fue el primero en reportar su trabajo de compresión en 1923, graficó los volúmenes de un polvo compactado contra el logaritmo de la presión aplicada. Esta ecuación esta basada en que el grado de cambio de volumen es proporcional a la presión ejercida como se muestra en la siguiente ecuación:

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

Donde V es el volumen, K_1 es una constante que expresa el cambio de volumen del material con respecto a la presión y a_1 es una constante que estima el volumen en la presión 1MPa.

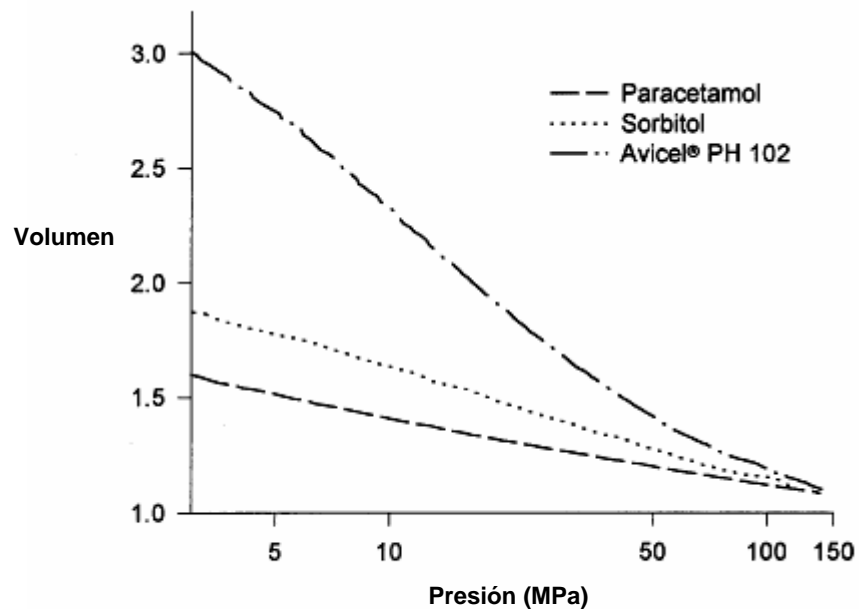
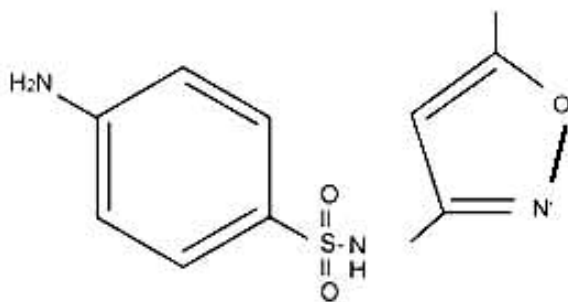


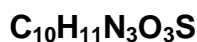
Figura 16. Ejemplos de gráficas de Walker.

3.2 Monografías de los fármacos.^{3, 16, 17, 18, 24}

3.2.1 Sulfametoxazol.



4-amino-N-(5-metiloxazol-3-isoxazolil)-bencenosulfonamida



Peso molecular: 253.28 g/mol

Punto de fusión: 168-172°C

Descripción: Polvo cristalino blanco o blanquecino, prácticamente inodoro, amargo

Solubilidad en agua: 610 mg/L

Dosis: máximo 3 g diarios

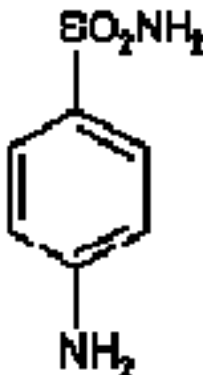
Toxicidad: Cuando es administrado terapéuticamente, se deben tomar precauciones especiales contra cristaluria, pues el derivado acetilado es relativamente insoluble. Concentraciones plasmáticas mayores a 4µg/ml pueden estar asociadas con efectos tóxicos.

Dosis letal 50 (DL₅₀): oralmente en ratones es de 3662mg/Kg

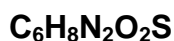
Mecanismo de acción: Sulfonamida que es análogo estructural y antagonista competitivo del ácido p-aminobenzoico (PABA), y por lo tanto impide que la bacteria utilice de manera normal el PABA en la síntesis de ácido fólico. Como el ácido fólico es una coenzima responsable del transporte de carbonos de una molécula a otra, es un componente esencial del desarrollo bacteriano.

Metabolismo: Fácilmente se absorbe después de su administración oral y su excreción es baja.

3.2.2 Sulfanilamida.



4-aminobencenosulfonamida



Peso molecular: 172.21 g/mol

Punto de fusión: 165.5°C

Descripción: Cristales blancos, con el calentamiento del polvo se vuelve violeta-azul y eventualmente produce anilina y amoniacó.

Solubilidad: 7500 mg/L agua (25°C), 1 g se disuelve en 37 ml de alcohol, aproximadamente 5 ml de acetona y 2 ml de agua caliente. Prácticamente insoluble en cloroformo, eter, benceno.

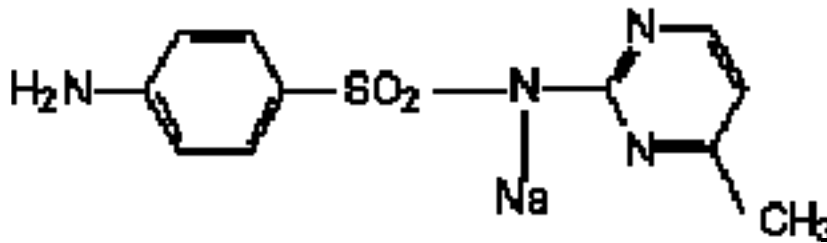
Dosis: Aproximadamente 9 g al día.

DL₅₀: Oral en ratones: 3.7-4.2 g/Kg, en ratas 3.9-10 g/Kg.

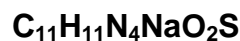
Mecanismo de acción: Antibiótico, inhibidor competitivo de la sintetasa dihidropteroato, enzima bacteriana que incorpora PABA al ácido dihidropteroico, precursor inmediato del ácido fólico, dificultando su biosíntesis que es esencial para el crecimiento y multiplicación bacteriana.

Metabolismo: Sulfanilamida es metabolizado por acetilación.

3.2.3 Sulfamerazina sódica.



Sal monosódica de 4- amino-N-(4-metil-2-pirimidinil-1-sodio)bencenosulfonamida



Peso molecular: 286.29 g/mol

Descripción: Cristales de sabor amargo

Higroscópicos. En exposición prolongada a la humedad del aire, absorbe CO₂ y libera Sulfamerazina que no es muy soluble en agua.

Solubilidad: 1 g se disuelve en 3.6 ml de agua, ligeramente soluble en alcohol, insoluble en éter y cloroformo.

Dosis: 4 g al día.

Toxicidad: En dosis terapéuticas ha causado hematuria y persistente albuminuria en niños.

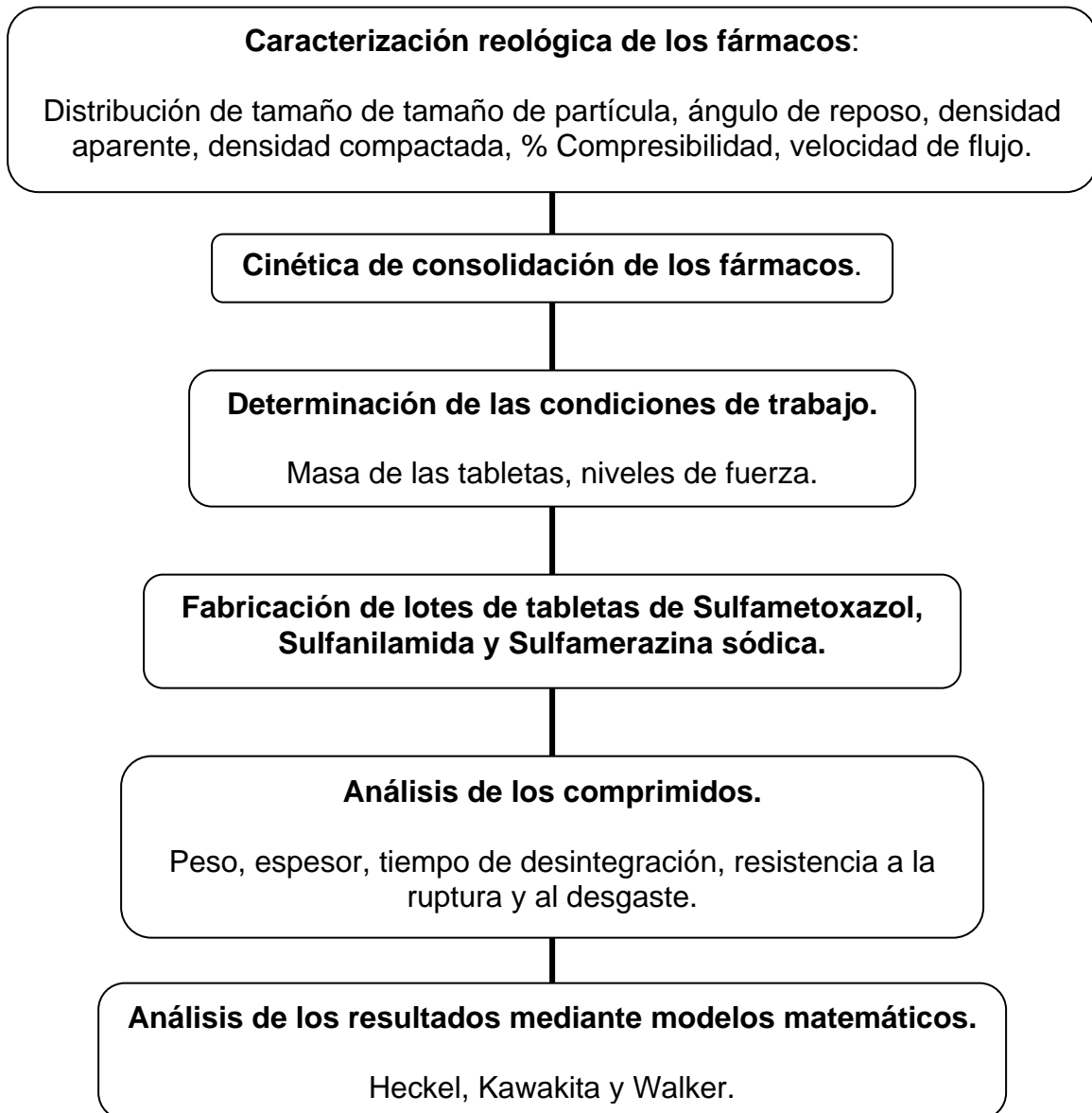
Mecanismo de acción: Bacteriostático que actúa como un análogo estructural del PABA, debido a que se une a la enzima sintetasa dihidropteroato, necesaria para la formación de ácido fólico, que es convertido en tetrahidrofolato y que actúa como coenzima en la transferencia de grupos metilos a las bases púricas y pirimídicas para la síntesis de DNA y RNA.

Metabolismo: Es rápida y completamente absorbido en el tracto gastrointestinal, cerca del 50% del fármaco es excretado por la orina en forma acetilada.

CAPÍTULO IV

DESARROLLO EXPERIMENTAL

4.1 Método general de trabajo.



4.2 Caracterización reológica.

1. Distribución de tamaño de partícula.

Material
— Juego de tamices de acero inoxidable, No. 20, 40, 60, 80, 100, 200
— RO-TAP
— Balanza analítica
— Cronómetro

Procedimiento. Se coloca aproximadamente 50 g de fármaco en la malla 20, se acomoda el juego de tamices en forma descendente de abertura de malla en el equipo RO-TAP. El equipo se pone en funcionamiento durante 5 minutos y se determina la cantidad de muestra retenida en cada malla. Los resultados se reportan como % de de peso retenido en cada tamiz.

2. Ángulo de reposo.

Material
— Embudo de vidrio
— Soporte universal
— Anillo metálico
— Vernier
— Balanza analítica

Procedimiento. Se coloca el embudo en el anillo metálico, y se sujeta al soporte universal a una altura de 5cm con respecto a la salida del embudo y la mesa de trabajo. Se tapa la salida del embudo con una lámina de papel aluminio y se coloca lentamente alrededor de 10 g de la muestra. Se retira la lámina y se deja fluir el polvo. Se determina

la altura y el diámetro del montículo de polvo. El ángulo de reposo se determina mediante la fórmula:

$$\text{Ángulo de reposo} = \text{Tan}^{-1} (h/r)$$

3. Densidad aparente y compactada.

Material
— 3 probetas de vidrio de 100 mL
— Determinador de densidad compactada
— Balanza analítica
— Cronómetro

Densidad aparente.

Procedimiento. Se realizan 3 determinaciones para cada fármaco, colocando cierta cantidad del polvo en la probeta hasta ocupar aproximadamente entre 90 y 100 mL. Se mide el volumen y posteriormente se determina el peso del material colocado en la probeta para obtener la densidad con la siguiente fórmula:

$$\delta a = \frac{\text{masa}}{\text{volumen}_{\text{inicial}}}$$

Densidad compactada.

Procedimiento. Utilizando la misma muestra ocupada en la prueba de densidad aparente, se coloca la probeta en el determinador de densidad compactada y se somete a vibración hasta obtener un volumen constante del material. La densidad compactada se calcula con el volumen final y la masa del fármaco:

$$\delta c = \frac{\text{masa}}{\text{volumen}_{\text{cte.}}}$$

4. % de Compresibilidad.

Se calcula a partir de las lecturas de densidad aparente y densidad compactada:

$$\%C = \frac{\delta c - \delta a}{\delta c} \times 100$$

5. Velocidad de flujo.

Material
<ul style="list-style-type: none"> — 9 vasos de precipitado de 100 mL — Flujómetro — Balanza analítica — Cronómetro

Procedimiento. Se coloca cierta cantidad de fármaco hasta llenar la tolva del flujómetro, posteriormente se hace funcionar el equipo y se mide el tiempo que tarda en fluir el polvo, del embudo hasta el vaso de precipitado. El peso del material que fluyó se determina y se obtiene la velocidad de flujo mediante la siguiente relación:(3 determinaciones para cada fármaco).

$$vel. de flujo = \frac{masa}{tiempo}$$

4.3 Cinética de consolidación.

Material
<ul style="list-style-type: none"> — 2 probetas de vidrio de 100 mL — Balanza analítica — Determinador de densidad compactada

Procedimiento. Se coloca una masa conocida del fármaco en la probeta, aún sin ser sometida a ningún asentamiento y se mide el volumen inicial que ocupa dicha masa. Posteriormente la probeta se coloca en el determinador de densidad compactada y se

somete a cierto número de asentamientos (5, 10, 20, 30, 50, 100, 200, 500, 750, 1000, 1250, 1500, 1750 y 2000 golpes), evaluando el volumen que ocupa el material conforme es sometido a los asentamientos, hasta que no se observe cambio en el volumen, es decir, permanezca constante (volumen final).

4.4 Determinación de las condiciones adecuadas de trabajo.

Material
<ul style="list-style-type: none">- Prensa hidráulica Perkin Elmer- Balanza analítica- Durómetro- Vernier

Procedimiento. En la prensa hidráulica se fabricaron tabletas por compresión directa de diferente masa y fuerza de compresión, con el fin de obtener un espesor adecuado y una resistencia a la ruptura que pudiera ser registrada por el durómetro.

4.5 Fabricación de lotes de tabletas.

Material
<ul style="list-style-type: none">- Prensa hidráulica Perkin Elmer

Procedimiento. Se elabora una solución lubricante de estearato de magnesio y talco 1:1, con la finalidad de reducir la acumulación de cargas estáticas en el polvo a comprimir, y facilitar la eyección de la tableta de la matriz. Se elaboran 26 tabletas de cada fármaco aproximadamente de 600 mg, a diferentes presiones (20, 40, 60, 80, 100, 140 y 180 Kg/cm²). La presión final de estudio para cada material, se elige mediante un análisis estadístico que corrobora que no existe una diferencia significativa respecto al espesor de las tabletas.

4.6 Análisis de los comprimidos.

Material
<ul style="list-style-type: none"> - Balanza analítica - Vernier - Durómetro - Friabilizador - Desintegrador EQUIPAR - Cronómetro

Procedimiento. A cada una de las tabletas fabricadas se les determina el peso y el espesor. A continuación, se evalúa la resistencia a la ruptura y al desgaste de 10 comprimidos, respectivamente. Las siguientes 6 tabletas se utilizan para realizar la prueba de tiempo de desintegración a una temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5$.

4.7 Modelos matemáticos.

A partir de los resultados del análisis de las tabletas, se aplicaron las ecuaciones de Heckel, Kawakita y Walker (ecuaciones, Anexo A-1).

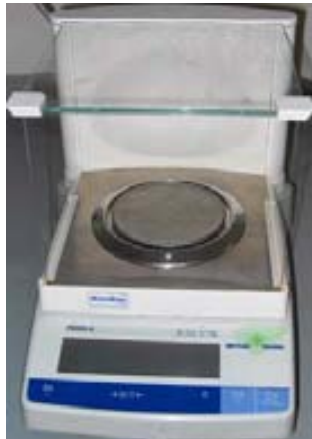
Modelo	Ecuaciones
Heckel	$\ln \frac{1}{E} = K P + A$
Kawakita	$\frac{P}{C} = \frac{P}{a} + \frac{1}{ab}$ $\frac{N}{C} = \frac{N}{a} + \frac{1}{ab}$
Walker	$V = a_1 - K_1 \ln P_1$ $V = \pi r^2 h$

4.8 Equipos.

ROTAP Tyler



Prensa Hidráulica Perkin Elmer

Balanza analítica
Mettler Toledo
Modelo PB 303-5Determinador de densidad compactada
Erweka SUM22Durómetro Schleuniger
Modelo 6D Tablet testerFlujómetro Erweka
Modelo 6DT

Desintegrador EQUIPAR
Modelo E.S.M.-S.A.



Friabilizador Erweka
Modelo TA3R



Vernier



CAPÍTULO V
RESULTADOS
Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

5.1 Reología ^{1,2}

El éxito de la compactación y el tableado de polvos farmacéuticos requiere del conocimiento de las propiedades fundamentales de los polvos. Estas incluyen propiedades fisicoquímicas y mecánicas, las cuales indicaran como las formulaciones se comportarán durante el proceso de tableado. Basado en las características del fármaco, se podrán escoger excipientes que complementaran estas propiedades o tendrán efectos sinergistas.

	Sulfametoxazol	Sulfanilamida	Sulfamerazina sódica
Tamaño de partícula	193.56 μm	315.00 μm	287.82 μm
Densidad aparente	0.4679 g/ml	0.6398 g/ml	0.3903 g/ml
Densidad compactada	0.6460 g/ml	0.8115 g/ml	0.5469 g/ml
% Compresibilidad	27.54	20.99	28.62
Velocidad de flujo	5.3002 g/s	17.0587 g/s	1.1501 g/s
Ángulo de reposo	42.8°	26.1°	48.2°

Tabla1. Caracterización reológica de los fármacos.

De acuerdo con la distribución de tamaño de partícula que muestran los fármacos (Anexos); Sulfametoxazol tiende más hacia partículas finas, el cual es el que presentó menor tamaño de partícula, seguido en orden creciente por Sulfamerazina sódica y Sulfanilamida. Tales resultados nos pueden indicar que debido a que Sulfametoxazol está constituido por partículas de menor tamaño, el área de contacto entonces será mayor, provocando que se lleven a cabo un mayor número de interacciones entre las partículas, favoreciendo la formación de los comprimidos. Comparando con Sulfametoxazol, Sulfamerazina sódica y Sulfanilamida son polvos formados por partículas de mayor tamaño, entonces las uniones entre partículas serán menores y por lo tanto esto afectará a las propiedades de la tableta, como dureza y friabilidad.

En base a la literatura, como la adhesión y cohesión son fenómenos que ocurren en las superficies, el tamaño de las partículas debe influir en la fluidez de un polvo. En general, las partículas finas con una relación muy alta entre superficie y masa son más cohesivas que las partículas gruesas sobre las que actúa en mayor medida la fuerza de gravedad. Esto se puede observar en los resultados, ya que Sulfametoxazol y Sulfamerazina sódica presentan un menor tamaño de partícula, así como de velocidad de flujo, comparado con los valores de Sulfanilamida.

La densidad aparente determina la densidad de un material incluyendo los espacios interparticulares e intraparticulares, en base a los resultados que se muestran en la tabla 1, Sulfanilamida presenta el valor de densidad aparente más alto, debido a la amplia distribución del tamaño de sus partículas (Anexos, Gráfica A-3.1), ya que al tener el mayor tamaño de partícula y ocupar un menor volumen se obtiene un polvo con mayor densidad aparente.

La densidad compactada considera solo los espacios intraparticulares, nuevamente Sulfanilamida es el fármaco que muestra mayor densidad compactada, indicando que el polvo contiene ciertas partículas finas que se acomodan entre las de mayor tamaño disminuyendo aún más el volumen que ocupa el material.

El flujo es uno de los factores que más influyen en la manipulación de un fármaco en polvo: alimentación uniforme de las tolvas hacia las matrices, llenado reproducible de la matriz a fin de mejorar la uniformidad de peso y producir comprimidos con propiedades fisicoquímicas más constantes, etc.

Comparando la densidad aparente y la densidad compactada, se puede valorar la capacidad de flujo de un polvo, el resultado de esta relación es el porcentaje de compresibilidad. De acuerdo con los resultados de % de compresibilidad de los fármacos, Sulfamerazina sódica y Sulfametoxazol muestran una capacidad de flujo mala, y Sulfanilamida un flujo regular; lo cual se puede comprobar con los valores de velocidad de flujo obtenidos. Además este parámetro también indica la facilidad de que las partículas de un polvo se acomodan cuando se les hace fluir, es decir, si un material se acomoda fácilmente podrá fluir libremente, por ello las partículas de Sulfamerazina sódica y Sulfametoxazol se acomodan con menor facilidad.

El ángulo de reposo (φ) también es un método indirecto para determinar la fluidez de un polvo debido a su relación con la cohesión entre las partículas. Un montón estático de polvo, sobre el que únicamente actúa la gravedad, tiende a formar un montículo cónico que no puede superar cierto ángulo. Si una partícula queda por fuera de este límite angular, se deslizará por la superficie adyacente por efecto de la gravedad hasta que la fuerza de gravitación se equilibre con la fricción producida por las partículas. Es por ello que existe una relación entre φ y la capacidad de flujo, los resultados demuestran que Sulfanilamida al tener un menor ángulo de reposo su capacidad de flujo es menor, seguido por Sulfametoxazol y Sulfamerazina sódica.

5.2 Pruebas de control

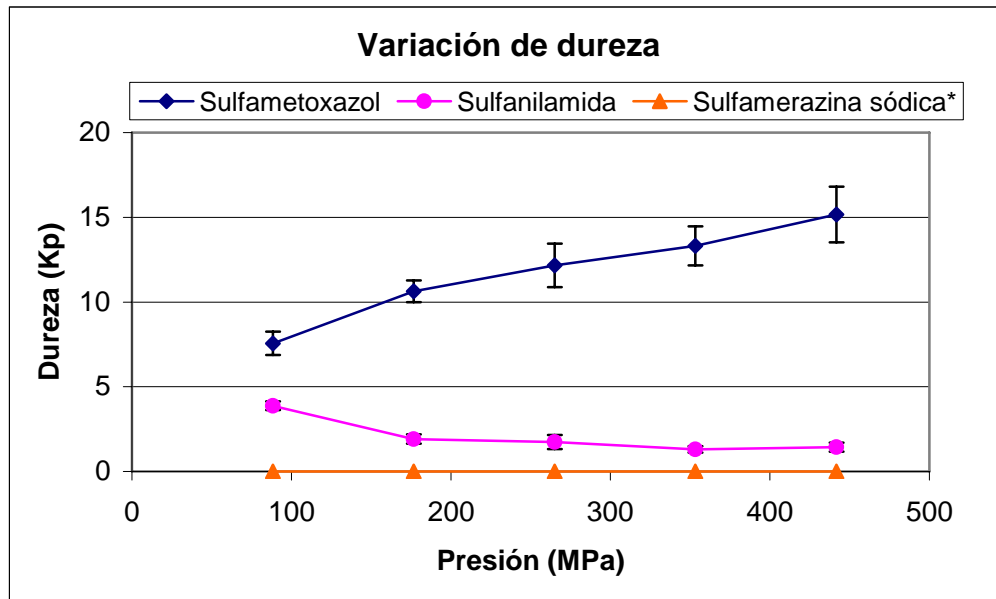
5.2.1 Dureza ^{1, 2, 7, 9}

La resistencia mecánica de un comprimido se asocia con la resistencia de la muestra sólida frente a la rotura y el desgaste. El análisis de la resistencia a la fractura implica la aplicación de una carga sobre el comprimido y la determinación de la fuerza necesaria para fracturar o romper la muestra por su diámetro. Estudiar el efecto de la presión de compresión sobre la resistencia del comprimido resultante es una forma de evaluar la compactación de un polvo.

Presión (MPa)	Sulfametoxazol	Sulfanilamida	Sulfamerazina sódica *
88.33	7.56	3.88	0
176.66	10.63	1.91	0
264.98	12.16	1.73	0
353.31	13.31	1.3	0
441.64	15.17	1.44	0

Tabla 2. Valores de dureza promedio de las tabletas (Kp).

* Las tabletas de Sulfamerazina sódica en todas las presiones de estudio se laminaron, por ello no fue posible obtener resultados de su resistencia a la ruptura.



Gráfica 1. Dureza promedio de las tabletas.

	Sulfametoxazol	Sulfanilamida
Ecuación	$y = 0.0203x + 6.3959$	$y = -0.062x + 3.699$
Pendiente (x)	0.0203	-0.062
Ordenada (a)	6.3959	3.699
R^2	0.8211	0.6302

Tabla 3. Ecuaciones obtenidas para dureza.

La compactación es fundamentalmente un proceso de unión, entonces la resistencia del comprimido se debe a los enlaces formados en las uniones entre partículas. Como se observa en la Gráfica 1; la dureza de los comprimidos de Sulfametoxazol, es directamente proporcional a la presión, es decir, que al aumentar la presión también aumenta la dureza de éstos. No es así para los comprimidos de Sulfanilamida, ya que, en general conforme hay un aumento en la presión, la dureza disminuye; indicándonos que no hay buena cohesión entre las partículas del fármaco y que al estar constituido principalmente por partículas de mayor tamaño ocurren menos interacciones entre ellas y las uniones que se forman son débiles posiblemente del tipo de fuerzas intermoleculares que ocurren entre superficies separadas por cierta distancia, provocando que los comprimidos se fracturen con más facilidad.

La pendiente de un perfil de resistencia a la ruptura en función de la fuerza de compresión, provee información cualitativa acerca de la capacidad de un polvo para producir tabletas resistentes. Un valor de pendiente alto puede sugerir problemas potenciales en el proceso de producción, ya que un pequeño cambio en la fuerza de compresión puede causar incrementos significativos en la resistencia a la ruptura de la tableta, lo cual podría resultar en la variación de la desintegración, disolución, etc.

Respecto a la Sulfamerazina sódica, no se presentan datos, debido a que las tabletas elaboradas se laminaron, demostrando que hay una fractura de los enlaces entre partículas, por lo que se puede concluir que en el caso de este fármaco no hay cohesión entre las partículas del fármaco que favorezca la formación del comprimido.

5.2.2 Friabilidad ¹

La friabilidad, es una prueba para determinar la resistencia al desgaste, y está basada en simular la clase de fuerzas mecánicas a las que se ve sometido un comprimido durante su manipulación, desde la producción hasta su administración.

Presión (MPa)	Pérdida de peso		
	Sulfametoxazol	Sulfanilamida	Sulfamerazina sódica
88.33	4.7%	9.8%	100%
176.66	13.0%	9.1%	100%
264.98	13.2%	85.1%	100%
353.31	22.1%	90.4%	100%
441.64	61.0%	100.0%	100%

Tabla 4. Resultados de porcentaje de pérdida de peso de las tabletas.

Durante la manipulación, los comprimidos están sujetos a tensiones por colisiones y deslizamientos de los comprimidos entre sí y contra superficies sólidas, lo que puede provocar el desprendimiento de pequeños fragmentos y partículas de la superficie del comprimido con una reducción progresiva del peso y cambio de aspecto del comprimido. Además esta prueba nos permite detectar el decapado incipiente, ya que las tabletas que no tengan defectos visibles pueden decaparse o laminarse cuando se sometan a tensión. Como se indica en la Tabla 4, para ambos fármacos la pérdida de peso de los comprimidos

aumenta conforme lo hace la presión. Para Sulfametoxazol la resistencia al desgaste es mayor pues la pérdida de peso que presentan las tabletas es más baja, por lo tanto la unión entre las partículas es más fuerte para este fármaco que para Sulfanilamida y Sulfamerazina sódica.

5.2.3 Tiempo de desintegración ⁴

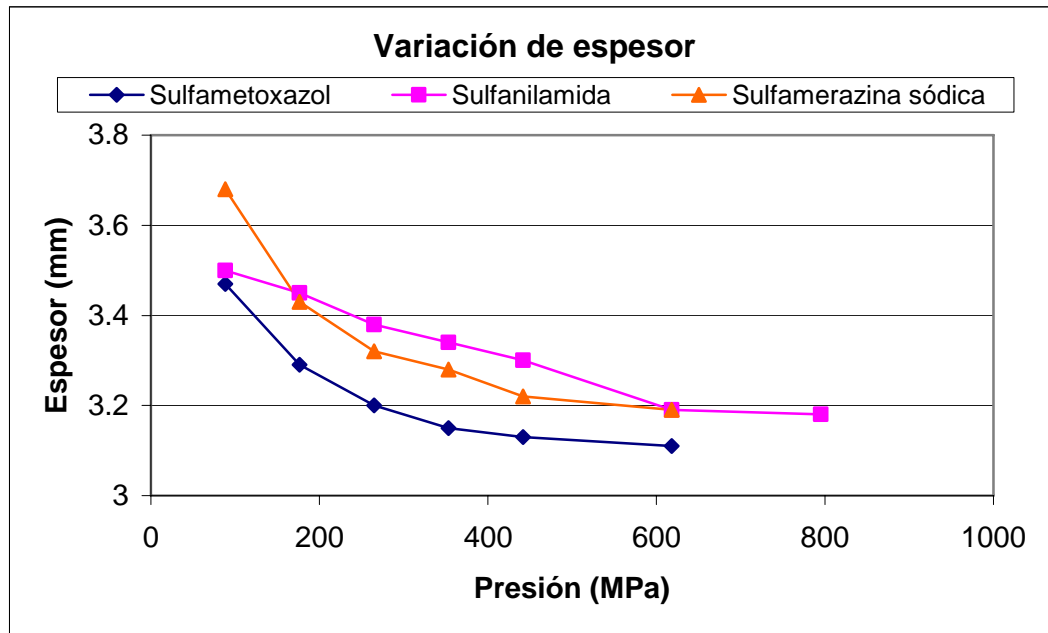
Esta prueba se basa en el tiempo requerido por una forma farmacéutica sólida, para desintegrarse en un medio líquido y en un tiempo determinado bajo condiciones preestablecidas.

Tanto para las tabletas de Sulfametoxazol como para las de Sulfanilamida, no se presentó desintegración de los comprimidos en un tiempo superior a 30 minutos a ninguna de las presiones estudiadas. Esto se puede atribuir a la unión que existe entre las partículas y a la baja solubilidad en agua que presentan los fármacos, lo cual dificulta la desintegración de las tabletas.

5.2.4 Espesor de las tabletas

Presión (MPa)	Espesor (mm)		
	Sulfametoxazol	Sulfanilamida	Sulfamerazina sódica
88.33	3.47	3.5	3.68
176.66	3.29	3.45	3.43
264.98	3.2	3.38	3.32
353.31	3.15	3.34	3.28
441.64	3.13	3.3	3.22
618.30	3.11	3.19	3.19
794.95	-	3.18	-

Tabla 5. Valores de espesor de los comprimidos de Sulfametoxazol, Sulfanilamida y Sulfamerazina sódica.



Gráfica 2. Variación de espesor de las tabletas.

En la Gráfica 2, se observa que conforme se aplica una mayor fuerza durante la compresión, la reducción de espesor y por tanto el volumen de las tabletas es mayor, ya que el aire interparticular e intraparticular es desplazado. Dicha reducción solo se observa hasta la presión de 353.31 MPa para Sulfametoxazol y Sulfamerazina sódica, y 618.3 MPa para Sulfanilamida, pues ocurre un cambio de pendiente de la tendencia de reducción de volumen, debido a que el aire ya se ha desplazado y las partículas se han acomodado por completo, de una forma tal que ya no es posible disminuir más el volumen de los comprimidos y por lo tanto el espesor de éstos se mantiene sin cambios aún aplicando un mayor nivel de fuerza.

Sulfametoxazol muestra una mayor reducción de volumen al ejercer una presión, seguido de Sulfanilamida y Sulfamerazina sódica, indicando que las partículas de los tres fármacos han sufrido una redistribución, resultando en una estructura de empaquetamiento más cerrada; pero la presencia de la deformación plástica o fragmentación de las partículas, disminuye aún más el espacio que ocupa el comprimido. Sin embargo la existencia de una mayor área de contacto entre las partículas de Sulfametoxazol y por consiguiente más interacciones, permite una reducción de volumen mayor.

5.3 Modelos matemáticos ⁸

Por medio de los modelos matemáticos se pueden linealizar los gráficos obtenidos y de este modo comparar más fácilmente los datos de cada fármaco, además de predecir diversas propiedades que presentaran los comprimidos fabricados.

5.3.1 Modelo empírico

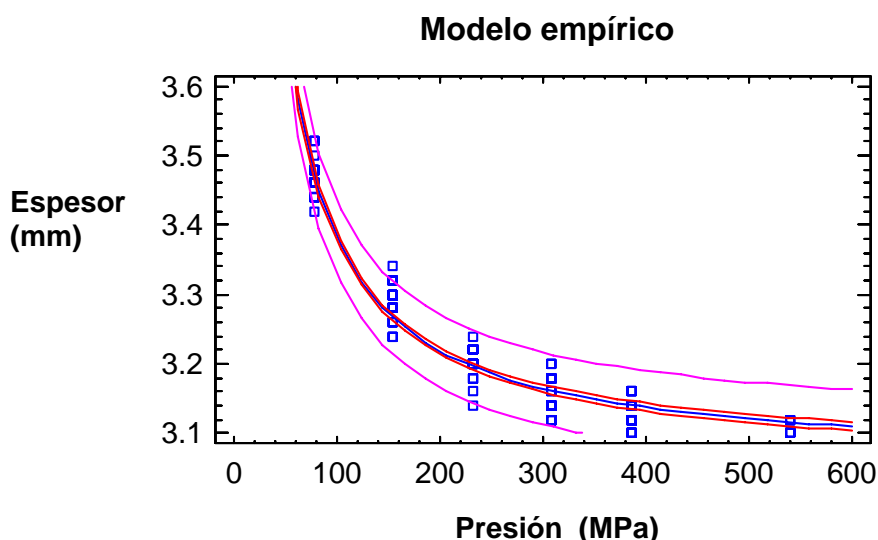
Para los tres fármacos, se realizó un análisis estadístico con los valores de espesor de las tabletas elaboradas a diferentes presiones, mediante el cual se determinó que para Sulfametoxazol y Sulfamerazina sódica a las presiones de 441.64 MPa y 618.30 MPa no existe una diferencia estadísticamente significativa, con un nivel de confianza del 95%. En cuanto a Sulfanilamida se encontró que en las presiones de 618.30 MPa y 794.95 MPa no hay una diferencia estadísticamente significativa con el mismo nivel de confianza.

Además se examinaron varios modelos matemáticos, para encontrar con cual se tenía un mejor coeficiente de correlación, y por lo tanto se explicaban la mayoría de los datos;

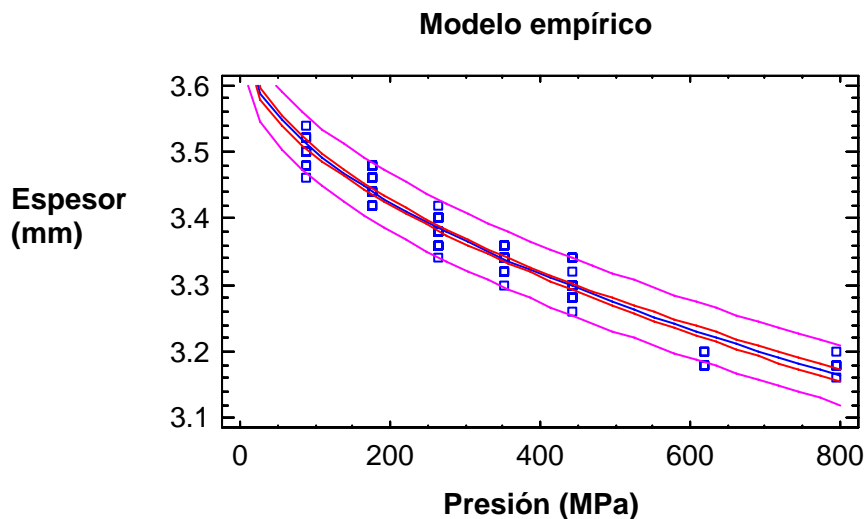
obteniendo que la ecuación $h = a + b \frac{1}{P}$ muestra una mejor correlación, pues los valores de

R^2 son por arriba del 95%, este modelo solo fue aplicable para Sulfametoxazol y Sulfamerazina sódica; ya que la Sulfanilamida presentó una mejor correlación para el modelo $h = a - b\sqrt{P}$; donde h es el espesor de la tableta y P la presión ejercida.

Ambos modelos demuestran que conforme se aplica una mayor presión, el espesor de los comprimidos disminuirá; por su puesto que estas ecuaciones solo son aplicables en las presiones estudiadas.



Gráfica 3. Modelo calculado para las tabletas de Sulfametoxazol.



Gráfica 4. Modelo calculado para los comprimidos de Sulfanilamida.

	Sulfametoxazol	Sulfamerazina sódica	Sulfanilamida
Modelo	$h=3.05628 + 37.1699/P$	$h=3.12935 + 49.3057/P$	$h=3.6839-0.01837* \sqrt{P}$
Pendiente (b)	37.1699	49.3057	-0.01837
Ordenada (a)	3.05628	3.12935	3.6839
R²	0.9562	0.9778	0.9448

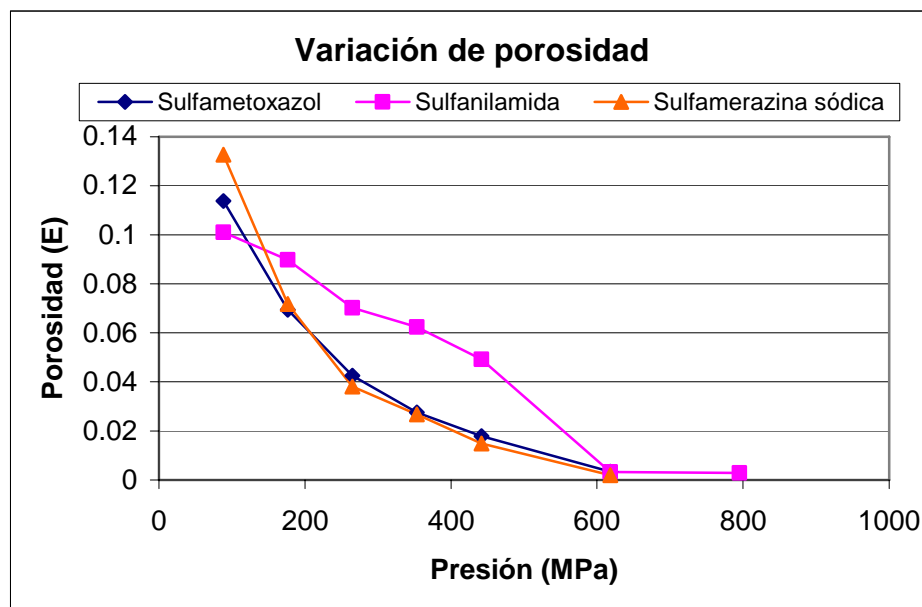
Tabla 6. Ecuaciones del modelo empírico.

5.3.2 Porosidad en función de la presión. ⁷

Una columna de polvo consiste en partículas sólidas y aire, entre las partículas y dentro de ellas. Cuando el polvo se somete a presión, el volumen se reduce debido a la disminución de espacios o poros interpartícula e intrapartícula.

Presión (MPa)	Porosidad (E)		
	Sulfametoxazol	Sulfanilamida	Sulfamerazina sódica
88.33	0.1137	0.1010	0.1326
176.66	0.0695	0.0898	0.0718
264.98	0.0425	0.0702	0.0381
353.31	0.0275	0.0623	0.0268
441.64	0.0179	0.0492	0.0149
618.30	0.0034	0.0032	0.0019
794.95	-	0.0028	-

Tabla 7. Valores de porosidad de las tabletas.



Gráfica 5. Relación de la porosidad de las tabletas en función de la presión.

De acuerdo con los resultados, la porosidad se relaciona inversamente con la presión ejercida. Para Sulfamerazina sódica y Sulfametoxazol, su comportamiento al ser sometidos a compresión es semejante; ya que en las presiones más bajas la porosidad disminuye drásticamente, mientras que en presiones altas la variación de porosidad es menor, indicando que el aire entre las partículas y dentro de ellas se ha eliminado casi por completo debido a que las partículas se han acomodado completamente (Gráfica 5).

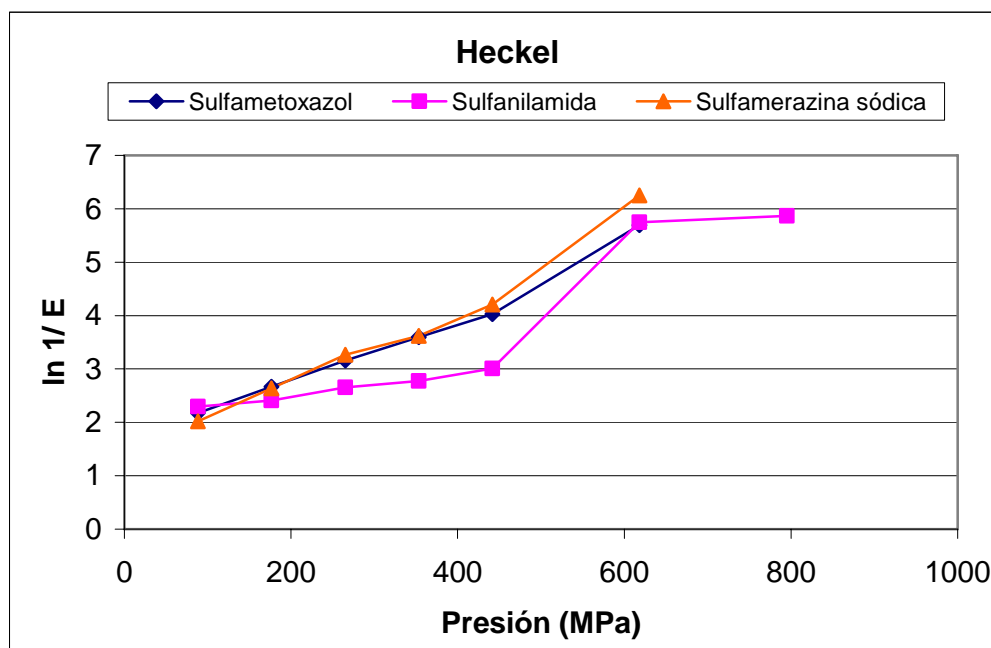
No es el caso de la Sulfanilamida, pues la porosidad se reduce gradualmente, aunado a que se requirió el análisis de una presión mayor a las estudiadas para los otros dos fármacos, debido a que en las presiones de 441.64 MPa y 618.30 MPa, aún se observaban cambios significativos en la porosidad.

5.3.3 Modelo de Heckel ^{7, 11, 12}

Este modelo describe la relación entre la porosidad de un comprimido y la presión aplicada, y está basada en que la densificación de un polvo sometido a una presión, sigue una cinética de primer orden.

Presión (MPa)	Ln (1/ E)		
	Sulfametoxazol	Sulfanilamida	Sulfamerazina sódica
88.33	2.1740	2.2926	2.0201
176.66	2.6670	2.4107	2.6341
264.98	3.1587	2.6563	3.2678
353.31	3.5936	2.7756	3.6194
441.64	4.0258	3.0113	4.2071
618.30	5.6958	5.7446	6.2502
794.95	-	5.8675	-

Tabla 8. Resultados del modelo de Heckel.



Gráfica 6. Modelo de Heckel.

$\ln \frac{1}{E} = K P + A$			
	Sulfametoxazol	Sulfanilamida	Sulfamerazina sódica
Ecuación	$y = 0.0052x + 1.7348$	$y = 0.002x + 2.0887$	$y = 0.0061x + 1.542$
Pendiente (K)	0.0052	0.002	0.0061
$P_y (1/K)$	192.31	500	163.93
Ordenada (A)	1.7348	2.0887	1.542
R^2	0.9989	0.9867	0.9923

Tabla 9. Ecuación de Heckel para cada uno de los fármacos.

En los gráficos de Heckel se presenta una curvatura inicial a bajas presiones debido al rearreglo de las partículas. Para los fármacos en estudio no se observa esta fase inicial, pues se analizaron presiones donde se presenta la región lineal de modelo. En esta parte de la gráfica se observa que la relación sigue una línea recta durante un intervalo sustancial de presiones aplicadas; a partir de aquí se obtuvieron los valores de las constantes de la ecuación de Heckel.

La pendiente, K , es una medida de la plasticidad del material; del inverso de esta pendiente es posible deducir la presión de comportamiento plástico (P_y), dicho parámetro se encuentra inversamente relacionado a la capacidad del polvo a deformarse plásticamente bajo una cierta presión. Como lo muestra la Tabla 9, Sulfamerazina sódica requiere una menor presión para el comienzo de la deformación plástica durante la compresión; es decir, que este fármaco se deforma plásticamente más rápido que Sulfametoxazol y Sulfanilamida, respectivamente.

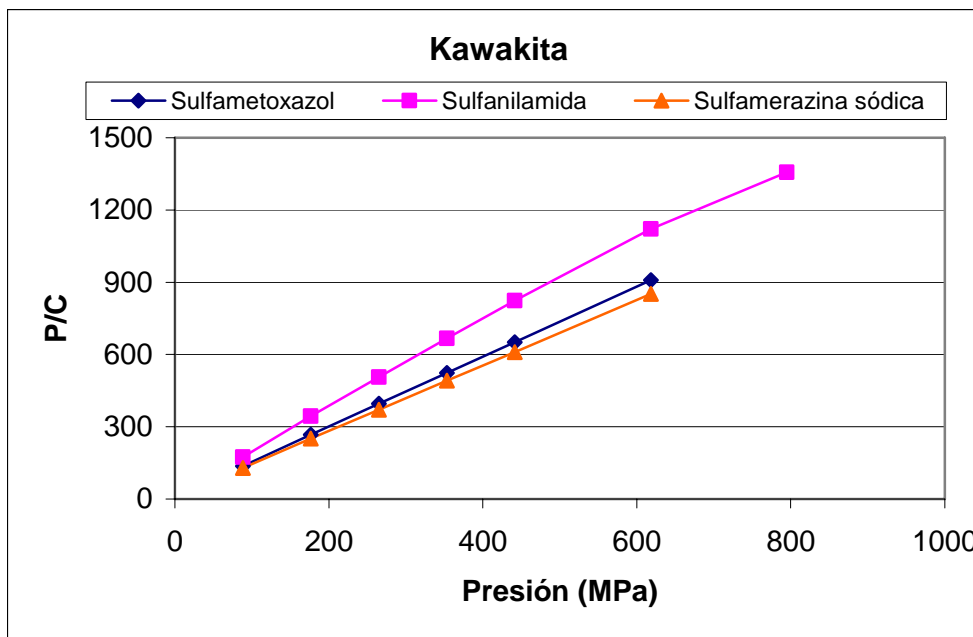
De acuerdo con las referencias bibliográficas, para poder utilizar la presión de rendimiento de Heckel o presión de comportamiento plástico, y así comparar diferentes sustancias, es importante estandarizar las condiciones experimentales como son: las dimensiones del comprimido y la velocidad de compactación.

5.3.4 Modelo de Kawakita^{7, 12}

Kawakita introdujo una ecuación que describe la relación entre la reducción de volumen de una columna de polvo y la presión aplicada. De la representación gráfica de P/C contra P (donde P es la presión aplicada y C el grado de reducción de volumen), se pueden evaluar las constantes de la ecuación.

	Sulfametoxazol	Sulfanilamida	Sulfamerazina sódica
Presión (MPa)	P/C	P/C	P/C
88.33	137.2999	174.0705	129.0482
176.66	267.1082	343.4578	250.4879
264.98	395.3014	505.7990	370.3779
353.31	522.8171	666.6886	491.2166
441.64	651.3082	823.6255	610.4349
618.30	908.9059	1121.0207	851.1478
794.95	-	1356.9483	-

Tabla 10. Resultados de acuerdo al modelo de Kawakita.



Gráfica 7. Modelo de Kawakita.

$$\frac{P}{C} = \frac{P}{a} + \frac{1}{ab}$$

	Sulfametoxazol	Sulfanilamida	Sulfamerazina sódica
Ecuación	$y = 1.4544x + 9.4174$	$y = 1.7872x + 26.97$	$y = 1.3616x + 9.4646$
Pendiente ($1/a$)	1.4544	1.7872	1.3616
Ordenada ($1/ab$)	9.4174	26.97	9.4646
a	0.6876	0.5595	0.7344
b	0.1544	0.0663	0.1439
R^2	1	0.9993	1

Tabla 11. Ecuaciones obtenidas para el modelo de Kawakita.

La constante a , esta dada por el inverso de la pendiente de la parte lineal de la gráfica e indica la máxima reducción de volumen, por lo que es considerada para describir la compresibilidad de un polvo. En base a los resultados que se indican en la Tabla 11, Sulfamerazina sódica muestra la mayor reducción de volumen, continuando en forma decreciente con Sulfametoxazol y Sulfanilamida respectivamente. Entonces Sulfamerazina sódica tiene mayor compresibilidad que los otros dos fármacos analizados.

Respecto a la constante b , su valor se encuentra relacionado con la plasticidad del material, por lo tanto, de los fármacos en estudio, el que presenta una mayor deformación plástica total durante la compresión es Sulfametoxazol seguido de Sulfamerazina sódica y Sulfanilamida.

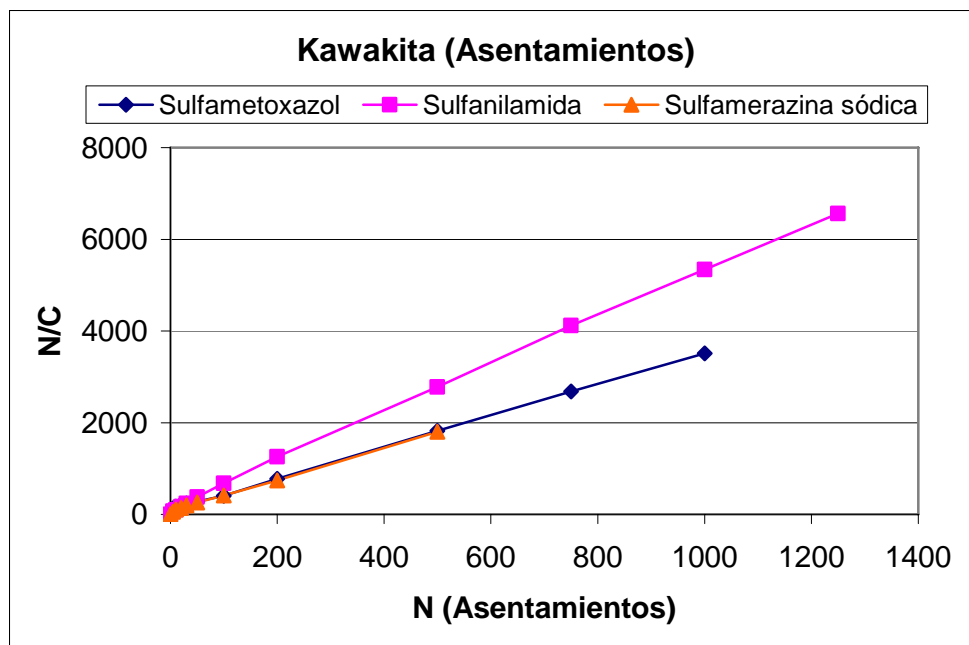
5.3.5 Modelo de Kawakita (Asentamientos)

La ecuación de Kawakita también es aplicada basándose en el número de golpes o asentamientos (N) que son ejercidos al polvo, los cuales reemplazan a la presión. Entonces el modelo queda de la siguiente forma:

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

Asentamientos	Sulfametoxazol	Sulfanilamida	Sulfamerazina sódica
N	N/C	N/C	N/C
0	0	0	0
5	132.857	67.500	58.750
10	169.091	99.474	104.444
20	213.793	164.348	139.259
30	240.517	236.250	194.483
50	281.818	378.000	261.111
100	404.348	675.000	414.097
200	775.000	1260.000	737.255
500	1823.529	2779.412	1800.766
750	2682.692	4120.640	-
1000	3509.434	5338.983	-
1250	-	6562.500	-

Tabla 12. Resultados de modelo de Kawakita aplicando asentamientos.



Gráfica 8. Modelo de Kawakita –Asentamientos.

Como se indica en la Tabla 13, los valores de la constante a , muestran que para esta variante del modelo es mayor la reducción de volumen para Sulfamerazina sódica, posteriormente Sulfametoxazol y por último Sulfanilamida. Por lo tanto se obtuvieron los mismos resultados que con el modelo de Kawakita aplicando presión, donde Sulfamerazina sódica es el fármaco que presenta la mayor reducción de volumen.

$\frac{N}{C} = \frac{N}{a} + \frac{1}{ab}$			
	Sulfametoxazol	Sulfanilamida	Sulfamerazina sódica
Ecuación	y= 3.5678x + 105.21	y= 5.3095x + 98.156	y= 3.5009x+ 74.514
R ²	0.9926	0.9975	0.9869
Pendiente (1/a)	3.5678	5.3095	3.5009
Ordenada (1/ab)	105.21	98.156	74.514
Constante a	0.2803	0.1883	0.2856

Tabla 13. Ecuaciones de Kawakita –Asentamientos de los fármacos.

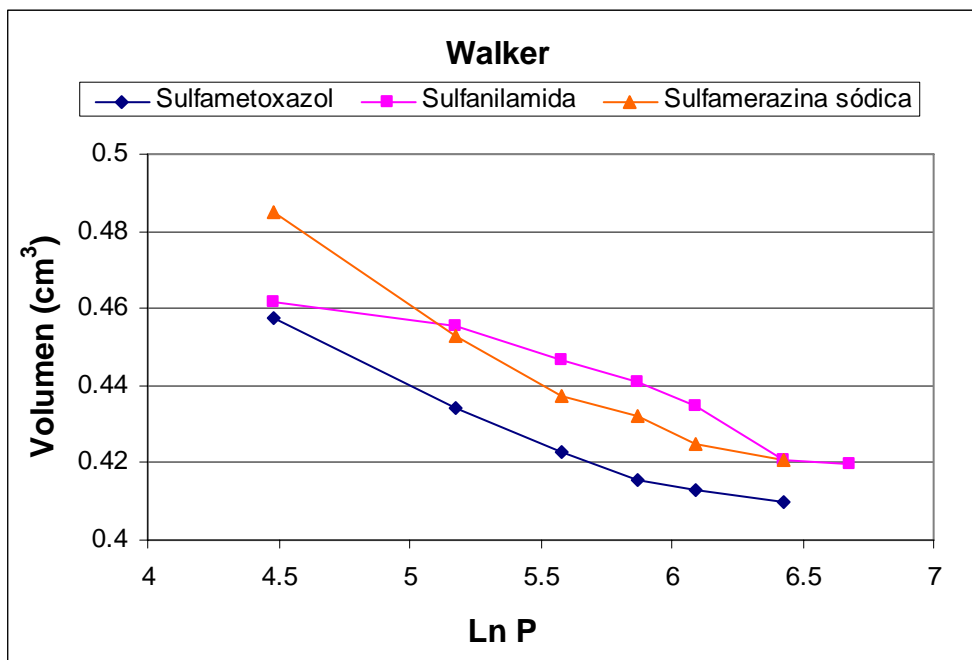
5.3.6 Modelo de Walker ^{1, 10, 13}

La ecuación de Walker se basa en que el cambio de volumen de una columna de polvo es proporcional a la presión aplicada.

Presión (MPa)	ln P	Sulfametoxazol	Sulfanilamida	Sulfamerazina sódica
		Vol. (cm ³)	Vol. (cm ³)	Vol. (cm ³)
88.33	4.481	0.4573	0.4619	0.4850
176.66	5.174	0.4342	0.4554	0.4531
264.98	5.580	0.4227	0.4465	0.4375
353.31	5.867	0.4157	0.4408	0.4321
441.64	6.090	0.4128	0.4349	0.4251
618.30	6.427	0.4100	0.4206	0.4206
794.95	6.678	-	0.4195	-

Tabla 14. Resultados obtenidos de acuerdo al modelo de Walker.

De acuerdo con la Gráfica 9, se observa que para las tabletas de Sulfanilamida la reducción de volumen se da en forma gradual, en cambio para los comprimidos de Sulfametoxazol y Sulfamerazina sódica la disminución de volumen es más notable en presiones bajas. Dicho cambio se reduce en las presiones más altas, debido a que el aire entre partículas y dentro de ellas es cada vez menor al aplicar niveles de fuerza mayor.



Gráfica 9. Modelo de Walker.

$V = a_1 - K_1 \text{Ln}P_1$ $V = \pi r^2 h$			
	Sulfametoxazol	Sulfanilamida	Sulfamerazina sódica
Ecuación	$y = -0.0303x + 0.5921$	$y = -0.0168x + 0.5392$	$y = -0.0436x + 0.68$
Pendiente (K_1)	-0.0303	-0.0168	-0.0436
Ordenada (a_1)	0.5921	0.5392	0.68
R^2	0.9959	0.9603	0.9979

Tabla 15. Ecuaciones del modelo de Walker.

Lo anterior se comprueba con los resultados obtenidos del modelo de Walker, como lo indica la Tabla 15, la constante K_1 , la cual expresa el cambio en volumen cuando la presión se incrementa, presenta un valor más alto para Sulfamerazina sódica, es decir, que este fármaco demuestra un mayor cambio de volumen con respecto a la presión ejercida. Dicho cambio es menor para Sulfametoxazol y Sulfanilamida.

La reducción de volumen del comprimido se asocia al rearrreglo y a los cambios en las dimensiones de las partículas, ya sea por deformación elástica, plástica o fragmentación.

Modelos matemáticos

Modelo	Sulfametoxazol	Sulfanilamida	Sulfamerazina sódica
Heckel $\ln \frac{1}{E} = K P + A$	$y = 0.0052x + 1.7348$	$y = 0.002x + 2.0887$	$y = 0.0061x + 1.542$
Kawakita $\frac{P}{C} = \frac{P}{a} + \frac{1}{ab}$	$y = 1.4544x + 9.4174$	$y = 1.7872x + 26.97$	$y = 1.3616x + 9.4646$
Walker $V = a_1 - K_1 \ln P_1$	$y = -0.0303x + 0.5921$	$y = -0.0168x + 0.5392$	$y = -0.0436x + 0.68$

Tabla 16. Comparación de las ecuaciones obtenidas para cada fármaco.

Los modelos matemáticos examinados proveen información importante a cerca de las propiedades de compactación de los polvos. Sin embargo la ecuación de mayor relevancia es la propuesta por Heckel, ya que mediante este modelo además de predecir la presión a la cual inicia la deformación plástica y obtener información relacionada de las constantes, también es posible analizar la compactación del lecho de polvo a partir de la representación gráfica del modelo. En muchos casos se observa una curvatura inicial, la cual indica el movimiento de las partículas en ausencia de uniones interpartículas, mecanismo inicial de la reducción de volumen.

Los resultados se encuentran en forma detallada en la parte de anexos, capítulo VII.

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Se logró determinar el comportamiento de compactación de Sulfametoxazol, Sulfanilamida y Sulfamerazina sódica, fármacos utilizados en la elaboración de tabletas; mediante la aplicación de los modelos de Heckel, Kawakita y Walker, fue posible elucidar este mecanismo.

Al evaluar las características reológicas de los fármacos, se determinó que no poseen buenas propiedades, entonces requieren la adición de excipientes farmacéuticos que mejoren dichas propiedades y que permitan obtener comprimidos con características físicas óptimas.

Los tres fármacos analizados presentan el tipo de deformación irreversible, Sulfamerazina sódica exhibe un más rápido comienzo de la deformación plástica, pero presenta un menor grado total de dicha deformación durante la compresión, comparando con Sulfametoxazol. En el caso de Sulfanilamida, de los tres fármacos estudiados, es el último en iniciar la deformación plástica, así mismo en presentar un menor grado de plasticidad total.

A pesar de que Sulfamerazina sódica presenta la mayor reducción de volumen al aplicar cierta fuerza, es decir, es más compresible, la compactabilidad de este fármaco no es buena, ya que no forma comprimidos con suficiente cohesión para que se mantengan unidos. Por ello Sulfametoxazol es el fármaco que tienen la mejor compactabilidad y relativamente una buena compresibilidad, pues Sulfanilamida presenta menor capacidad de compactación y compresión. Tales conclusiones se deducen de los resultados obtenidos en los modelos matemáticos y de las pruebas de control, como dureza, friabilidad, etc. En donde Sulfametoxazol, es el fármaco con los resultados más aceptables en estas pruebas físicas.

Respecto a la porosidad, Sulfamerazina sódica presenta el menor valor de dicho parámetro, comparando con los resultados obtenidos de los otros dos fármacos. El comportamiento que presentaron, comprueba la hipótesis postulada inicialmente, ya que conforme se aplica un mayor nivel de fuerza de compresión, la porosidad de los comprimidos disminuye, debido a la eliminación de los espacios o poros entre y dentro de las partículas, y por lo tanto reduciendo proporcionalmente el volumen de los comprimidos.

CAPÍTULO VII

ANEXOS

A-1 FÓRMULAS

A-1.1 Reología.^{4, 5, 19}

1. Distribución de tamaño de partícula.

Esta determinación tiene como objetivo conocer el tamaño de las partículas que componen el polvo o granulado.

$$\text{Porcentaje retenido} = \%R = \frac{\text{masa retenida}}{\text{masa total}} \times 100$$

$$\text{Tamaño real de malla} = \frac{\text{Diámetro malla (dn)} + \text{Diámetro malla siguiente (dn + 1)}}{2}$$

$$\text{Tamaño de partícula prom.} = \frac{\sum di \cdot mi}{\sum mi}$$

2. Densidad aparente.

Es la relación de masa por unidad de volumen incluyendo los poros y los espacios entre las partículas.

$$\delta a = \frac{\text{masa}}{\text{volumen inicial}}$$

3. Densidad compactada

Se determina golpeando mecánicamente una probeta graduada que contenga una muestra del polvo, relacionando la masa y el volumen final que ocupa el material.

$$\delta c = \frac{\text{masa}}{\text{volumen final}}$$

4. % de Compresibilidad

Expresa la propensión de un polvo a la compresión, es decir, mide la importancia relativa de las interacciones entre partícula. En general estas interacciones son menos relevantes en los polvos que fluyen libremente, por lo tanto la δa y δc tendrán valores cercanos.

$$\%C = \frac{\delta c - \delta a}{\delta c} \times 100$$

% Compresibilidad	Tipo de flujo
5-15	Excelente
12-16	Bueno
18-21	Regular
23-25	Pobre
33-38	Muy Pobre
>40	Pésimo

5. Velocidad de flujo

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

$$vel. de flujo = \frac{masa}{tiempo}$$

6. Ángulo de reposo

Contribuye en la determinación del tipo de flujo del polvo, y así poder seleccionar la mejor forma farmacéutica, excipientes y fabricación.

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

A-1.2 Pruebas de control.^{4, 5}

1. Friabilidad

Es la medición de la resistencia a la abrasión con escasa pérdida de material

$$\% Friabilidad = \frac{Peso\ inicial - Peso\ final}{Peso\ inicial} \times 100$$

A-1.3 Modelos matemáticos

1. Porosidad

$$E = 1 - \frac{\delta_{ap}}{\delta_{comp}}$$

δ_{ap} es la densidad aparente y δ_{comp} la densidad compactada de la tableta.

$$\delta_{ap} = \frac{\text{masa}_{\text{tableta}}}{\text{volumen}_{\text{tableta}}}$$

δ_{comp} = densidad de la tableta a la última presión ejercida

2. Modelo de Heckel

$$\ln \frac{1}{1 - D_r} = KP + A \quad \text{o} \quad \ln \frac{1}{E} = K P + A$$

Donde D_r es la densidad relativa de la tableta, E es la porosidad de la tableta, K y A son constantes.

3. Modelo de Kawakita

$$\frac{P}{C} = \frac{P}{a} + \frac{1}{ab}$$

P es la presión ejercida, a y b son constantes y, C se calcula de la siguiente forma:

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

h_0 es la altura inicial del polvo y h_p la altura de la tableta a la presión P .

$$h_0 = \frac{\text{masa}_{\text{tableta}}}{\delta_{ap} \cdot \pi \cdot r^2}$$

δ_a es la densidad aparente del polvo y r es el radio de la tableta (6.48 mm).

4. Modelo de Walker

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

$$V = \pi^2 h$$

Donde V es el volumen de la tableta a la presión P , a_1 y K_1 son constantes.

A-1.4 Corrección de presión

$$\text{Factor} = \frac{\text{Área émb inf}}{\text{Área punzón sup}}$$

$$P_{\text{correg.}} (\text{MPa}) = \text{Factor} \cdot \text{Presión} (\text{Kg} / \text{cm}^2) \cdot \left(\frac{0.098066 \text{MPa}}{1 \text{Kg} / \text{cm}^2} \right)$$

A-2 RESULTADOS DE SULFAMETOXAZOL

A-2.1 Reología

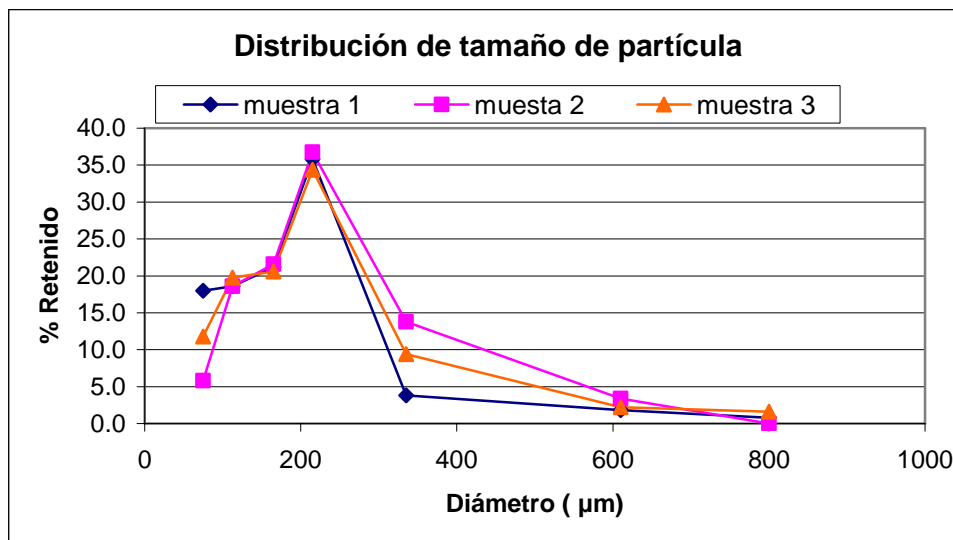
1. Distribución de tamaño de partícula

No. malla	D malla (µm)	D real (µm)	m1 (g)	m2 (g)	m3 (g)	% R1	%R2	%R3
20	800	800	0.4	0	0.8	0.8	0	1.6
40	420	610	0.9	1.7	1.1	1.8	3.4	2.2
60	250	335	1.9	6.9	4.7	3.8	13.8	9.4
80	180	215	17.9	18.4	17.2	35.8	36.7	34.3
100	150	165	10.6	10.8	10.3	21.2	21.6	20.6
200	75	112.5	9.3	9.3	9.9	18.6	18.6	19.8
base		75	9	2.9	5.9	18.0	5.8	11.8

Tabla A-2.1 Resultados de tamaño de partícula.

D real (µm)	Di * mi (1)	Di * mi (2)	Di * mi (3)
800	320	0	640
610	549	1037	671
335	636.5	2311.5	1574.5
215	3848.5	3956	3698
165	1749	1782	1699.5
112.5	1046.25	1046.25	1113.75
75	675	217.5	442.5
∑ Di * mi	8824.25	10350.25	9839.25
∑ mi	50	50	49.9
Tamaño promedio	193.56		

Tabla A-2.2 Determinación de tamaño de partícula de Sulfametoxazol.



Gráfica A-2.1 Distribución de tamaño de partícula para Sulfametoxazol.

2. Densidad aparente, densidad compactada y % de compresibilidad

	Masa (g)	Vol. inicial (ml)	Vol. cte. (ml)	δa (g/ml)	δc (g/ml)	% C
1	42.901	93.3	66.0	1.4136	0.6500	0.2926
2	43.568	93.0	66.5	1.3985	0.6552	0.2849
3	45.887	96.5	72.5	1.3310	0.6329	0.2487
Promedio				1.3811	0.6460	0.2754

Tabla A-2.3 Determinación de densidad aparente, compactada y % de compresibilidad de Sulfametoxazol.

3. Velocidad de flujo

	Masa (g)	t (s)	Vel. flujo (g/s)
1	31.483	5.9	5.3361
2	37.537	7.3	5.1421
3	34.703	6.4	5.4223
Promedio			5.3002

Tabla A-2.4 Valores obtenidos de velocidad de flujo para Sulfametoxazol

4. Ángulo de reposo

	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3
Altura (cm)	2.91	3.14	3.11
Radio (cm)	3.095	3.43	3.28
Ángulo de reposo	43.2°	42.5°	42.6°
Promedio	42.8°		

Tabla A-2.5 Ángulos de reposo de Sulfametoxazol.

A-2.2 Pruebas de control

1. Dureza

DUREZA (Kp)	Presión				
	No. tableta	88.33MPa	176.66 MPa	264.98 MPa	353.31 MPa
1	6.9	10.7	10.8	12.5	15.9
2	8.1	10.7	10.6	13.7	13.7
3	7.9	11	14.1	12.6	15.2
4	7.5	10.2	12.2	16.4	15.9
5	7.6	11.2	12.9	13.3	13.2
6	8.8	10	14	12.7	18.1
7	7.6	11.6	12.4	12.5	12.5
8	6.2	9.5	12	13.2	16.3
9	7.6	11.2	12.1	13.2	15.4
10	7.4	10.2	10.5	13	15.5
Promedio	7.56	10.63	12.16	13.31	15.17
Desviación estándar	0.6883	0.6482	1.2834	1.1551	1.6418

Tabla A-2.6 Resultados de dureza de las tabletas de Sulfametoxazol a las diferentes presiones estudiadas.

2. Friabilidad

Presión (MPa)	Peso inicial (g)	Peso final (g)	Pérdida de peso
88.33	5.949	5.672	4.7%
176.66	5.923	5.151	13.0%
264.98	5.951	5.163	13.2%
353.31	5.952	4.636	22.1%
441.64	5.958	2.325	61.0%

Tabla A-2.7 Resultados de friabilidad para las tabletas de Sulfametoxazol fabricadas a las diferentes presiones.

A-2.3 Modelos matemáticos

1. Resultados de las tabletas.

Porosidad

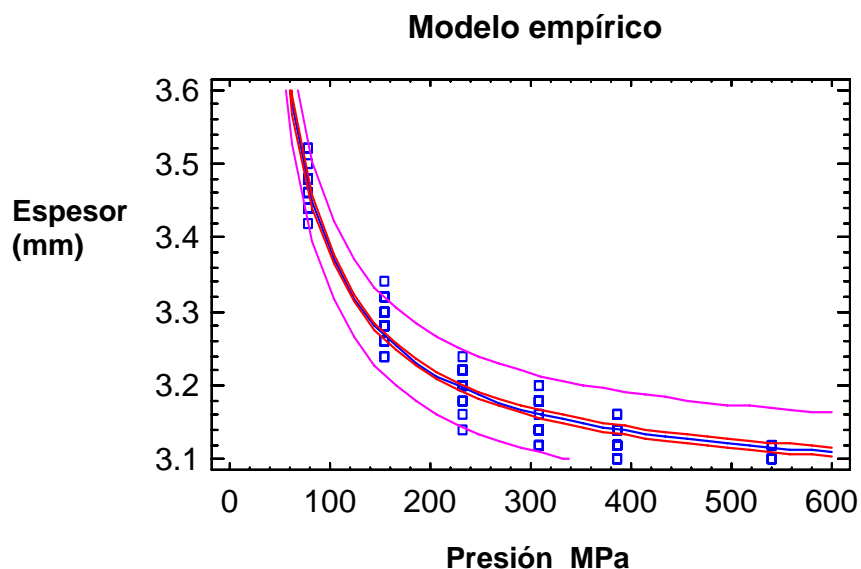
Presión (MPa)	Peso (mg)	Espesor (mm)	Volumen (mm ³)	δ ap (mg/mm ³)	Porosidad (E)
88.33	595.35	3.47	457.35	1.3018	0.1137
176.66	593.46	3.29	434.21	1.3668	0.0695
264.98	594.54	3.20	422.74	1.4064	0.0425
353.31	593.85	3.15	415.74	1.4284	0.0275
441.64	596.00	3.13	412.80	1.4438	0.0178
618.30	602.20	3.11	410.00	1.4688	0.0034

Tabla A-2.8 Resultados de los comprimidos de Sulfametoxazol.

2. Modelo empírico

$$\text{espesor} = 3.05628 + 37.1699/\text{presión}$$

$$R^2 = 0.9562$$

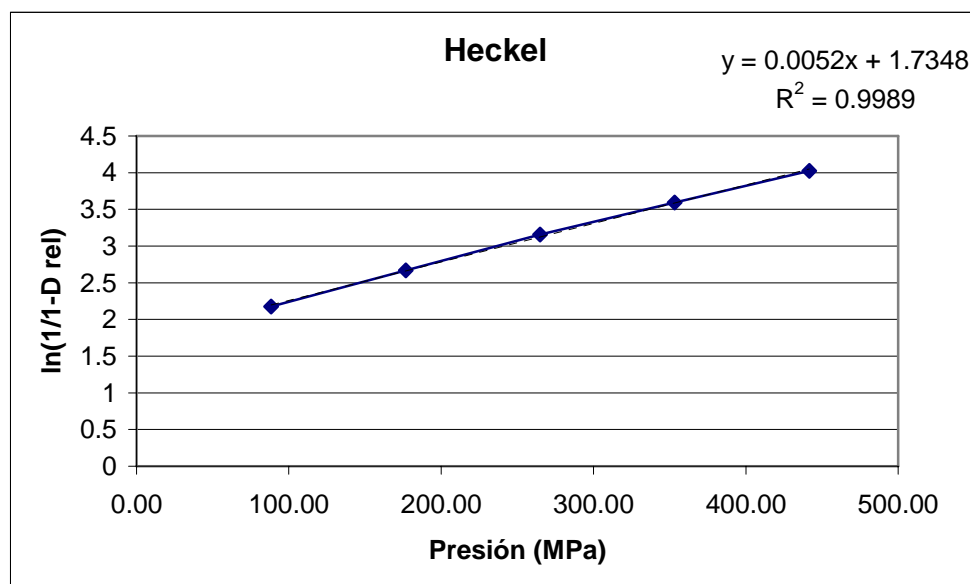


Gráfica A-2.2 Modelo calculado para las tabletas de Sulfametoxazol

3. Modelo de Heckel

Presión (MPa)	Porosidad (E)	Ln (1/E)
88.33	0.11372	2.17402
176.66	0.06946	2.66700
264.98	0.04248	3.15872
353.31	0.0275	3.59357
441.64	0.01785	4.02575
618.30	0.00336	5.69581

Tabla A-2.9 Valores obtenidos de Sulfametoxazol para el modelo de Heckel.

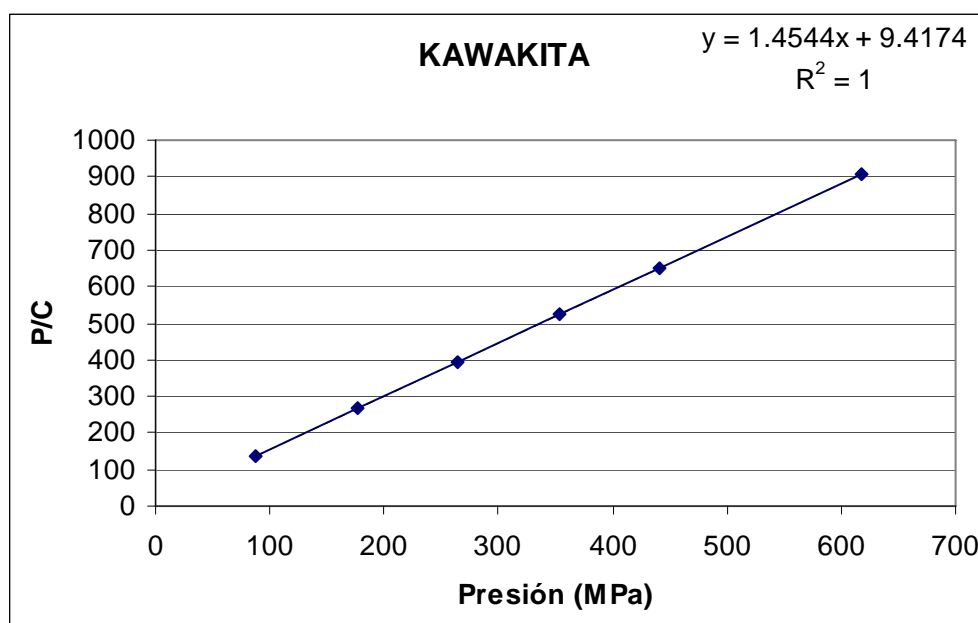


Gráfica A -2.3 Obtención de la ecuación de Heckel para Sulfametoxazol.

4. Modelo de Kawakita

Presión (MPa)	C =(ho-hp)ho	P/C
88.33	0.6433	137.2999
176.66	0.6614	267.1082
264.98	0.6703	395.3014
353.31	0.6758	522.8171
441.64	0.6781	651.3082
618.30	0.6803	908.9059

Tabla A-2.10 Determinación del grado de reducción de volumen (C) y la relación con la presión de Sulfametoxazol a las diferentes presiones aplicadas.

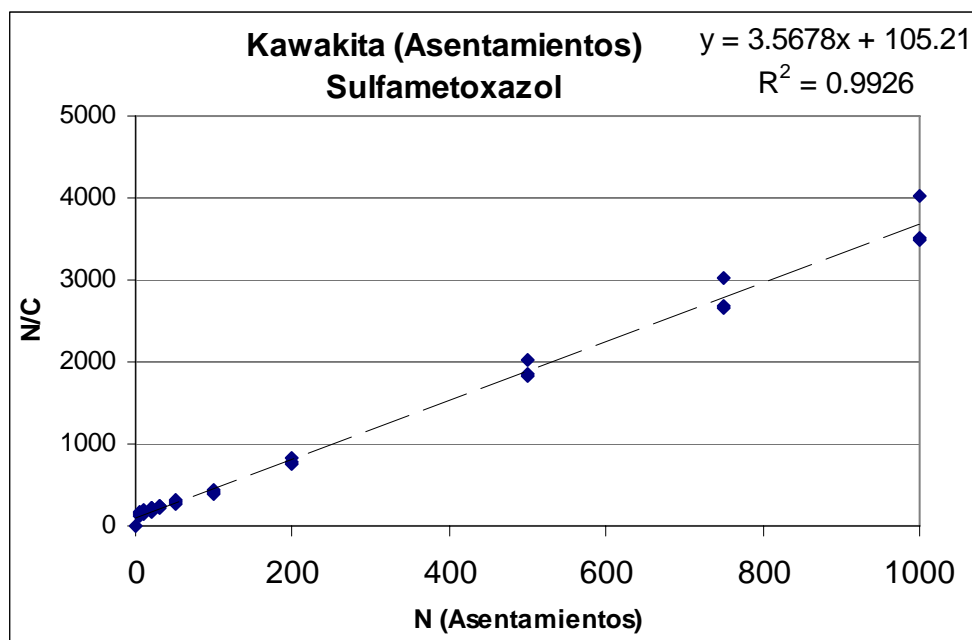


Gráfica A- 2.4 Ecuación de Kawakita para Sulfanilamida.

5. Modelo de Kawakita (Asentamientos).

N	Volumen (ml) 1	Volumen (ml) 2	Volumen (ml) 3	C (1)	C(2)	C(3)	N/C (1)	N/C (2)	N/C (3)
0	93.3	93	96.5	0	0	0	0	0	0
5	90	89.5	93.5	0.0354	0.038	0.031	141.364	132.857	160.833
10	87	87.5	91.3	0.0675	0.059	0.054	148.095	169.091	185.577
20	83	84.3	88	0.1104	0.094	0.088	181.165	213.793	227.059
30	80	81.4	85	0.1426	0.125	0.119	210.451	240.517	251.739
50	76	76.5	81	0.1854	0.177	0.161	269.653	281.818	311.290
100	69.5	70	74	0.2551	0.247	0.233	392.017	404.348	428.889
200	68.5	69	73	0.2658	0.258	0.244	752.419	775.000	821.277
500	68	67.5	72.8	0.2712	0.274	0.246	1843.874	1823.529	2035.865
750	67	67	72.6	0.2819	0.280	0.248	2660.646	2682.692	3028.243
1000	66.5	66.5	72.5	0.2872	0.285	0.249	3481.343	3509.434	4020.833
1250	66	-	-	0.2926	-	-	4271.978	-	-

Tabla A-2.11. Resultados del modelo de Kawakita- Asentamientos (N) para Sulfametoxazol.

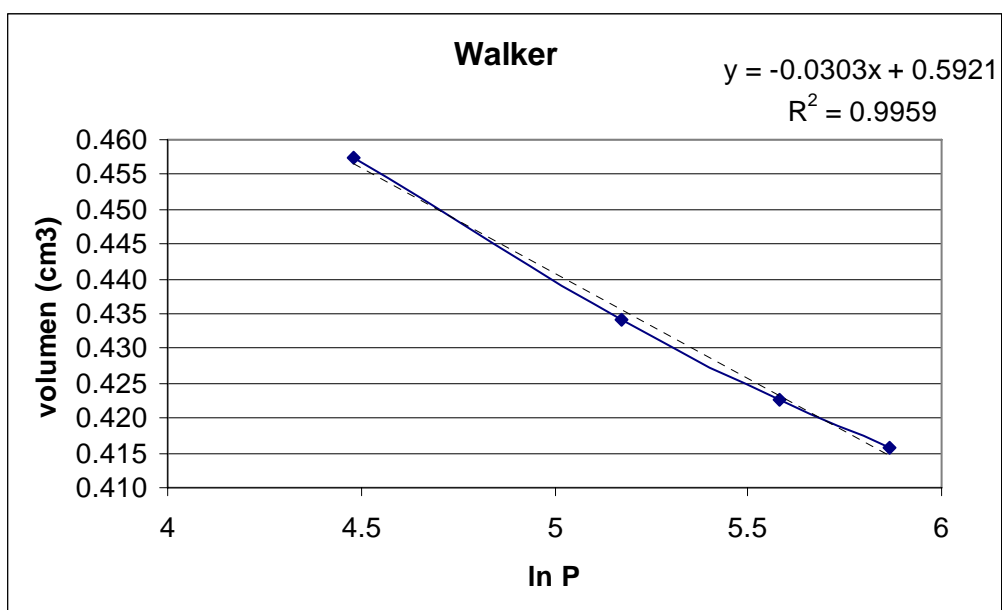


Gráfica A-2.5. Ecuaciones de Kawakita-Asentamientos para las muestras de Sulfametoxazol.

6. Modelo de Walker.

Presión (MPa)	ln P	Vol. (cm ³)
88.33	4.4811	0.457
176.66	5.1742	0.434
264.98	5.5797	0.423
353.31	5.8674	0.416
441.64	6.0905	0.413
618.30	6.4270	0.410

Tabla A-2.12 Valores del modelo de Walter para las tabletas de Sulfametoxazol



Gráfica A-2.6 Determinación de la ecuación de Walker para Sulfametoxazol.

A-3 RESULTADOS DE SULFANILAMIDA

A-3.1 Reología

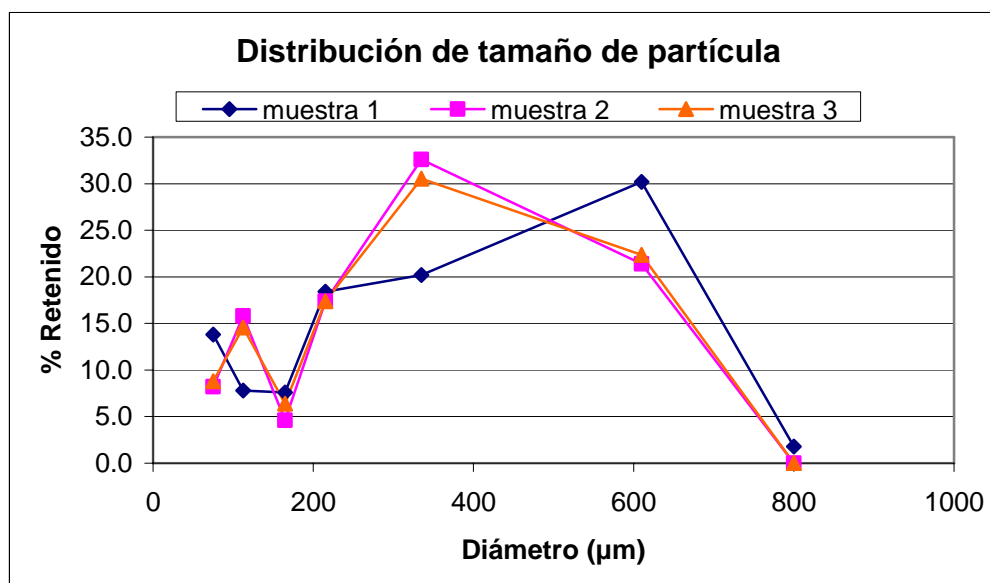
1. Distribución de tamaño de partícula

No. malla	D malla (μm)	D real (μm)	m1 (g)	m2 (g)	m3 (g)	%R 1	%R 2	%R 3
20	800	800	0.9	0	0	1.8	0	0
40	420	610	15.1	10.7	11.2	30.2	21.4	22.4
60	250	335	10.1	16.3	15.3	20.2	32.6	30.5
80	180	215	9.2	8.7	8.7	18.4	17.4	17.4
100	150	165	3.8	2.3	3.2	7.6	4.6	6.4
200	75	112.5	3.9	7.9	7.3	7.8	15.8	14.6
base		75	6.9	4.1	4.4	13.8	8.2	8.8

Tabla A-3.1 Determinación de tamaño de partícula de Sulfanilamida.

No. malla	Di * mi (1)	Di * mi (2)	Di * mi (3)
20	720	0	0
40	9211	6527	6832
60	3383.5	5460.5	5125.5
80	1978	1870.5	1870.5
100	627	379.5	528
200	438.75	592.5	547.5
base	517.5	307.5	330
∑ Di * mi	16875.75	15137.5	15233.5
∑ mi	49.9	50	50.1
Tamaño promedio	315.001		

Tabla A-3.2 Tamaño de partícula de Sulfanilamida.



Gráfica A-3.1 Distribución de tamaño de partícula de Sulfanilamida.

2. Densidad aparente, densidad compactada y % de compresibilidad

	Masa (g)	Vol. Inicial(ml)	Vol. cte(ml)	δa (g/ml)	δc (g/ml)	% C
1	59.700	94.5	76.5	0.6317	0.7804	0.1905
2	60.897	95.5	70.5	0.6377	0.8638	0.2618
3	60.453	93	76.5	0.6500	0.7902	0.1774
Promedio				0.6398	0.8115	0.2099

Tabla A-3.3 Determinación de densidad aparente, compactada y % de compresibilidad de Sulfanilamida.

3. Velocidad de flujo

	Masa (g)	T (s)	Vel. Flujo(g/s)
1	63.100	3.3	19.121
2	64.277	3.8	16.915
3	45.419	3.0	15.140
Promedio			17.0587

Tabla A-3. 4 Valores obtenidos de velocidad de flujo para Sulfanilamida

4. Ángulo de reposo

	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3
Altura (cm)	1.41	1.37	1.41
Radio (cm)	2.89	2.945	2.75
Ángulo de reposo	26.0°	25.0°	27.2°
Promedio	26.1°		

Tabla A-3.5 Ángulo de reposo de Sulfanilamida.

A-3.2 Pruebas de control

1. Dureza

DUREZA (Kp)	Presión				
	No. Tableta	88.33 MPa	176.66MPa	264.98MPa	353.31MPa
1	4.2	2.1	1.3	1.2	1.6
2	3.4	1.5	1.3	1.3	2
3	3.8	1.9	2	1.1	1.2
4	3.7	2.3	1.7	1.4	1.1
5	4.2	1.9	1.9	1.5	1.4
6	3.9	2.2	2.3	1.3	1.6
7	3.8	2.1	1.6	1.4	1.3
8	3.9	1.6	2.3	1.6	1.2
9	4.2	1.6	1.8	1.2	1.4
10	3.7	1.9	1.1	1	1.6
Promedio	3.88	1.91	1.73	1.3	1.44
Desviación estándar	0.2616	0.2726	0.4138	0.1826	0.2675

Tabla A-3.6 Resultados de dureza de las tabletas de Sulfanilamida a las diferentes presiones estudiadas.

2. Friabilidad

Presión (MPa)	Peso inicial (g)	Peso final (g)	Pérdida de peso
88.33	5.956	5.374	9.8%
176.66	5.956	5.413	9.1%
264.98	5.953	0.887	85.1%
353.31	5.929	0.569	90.4%
441.64	5.9515	0	100.0%

Tabla A-3.7 Resultados de Friabilidad para las tabletas de Sulfanilamida, elaboradas a las diferentes presiones.

A-3.3 Modelos matemáticos

1. Resultados de las tabletas.

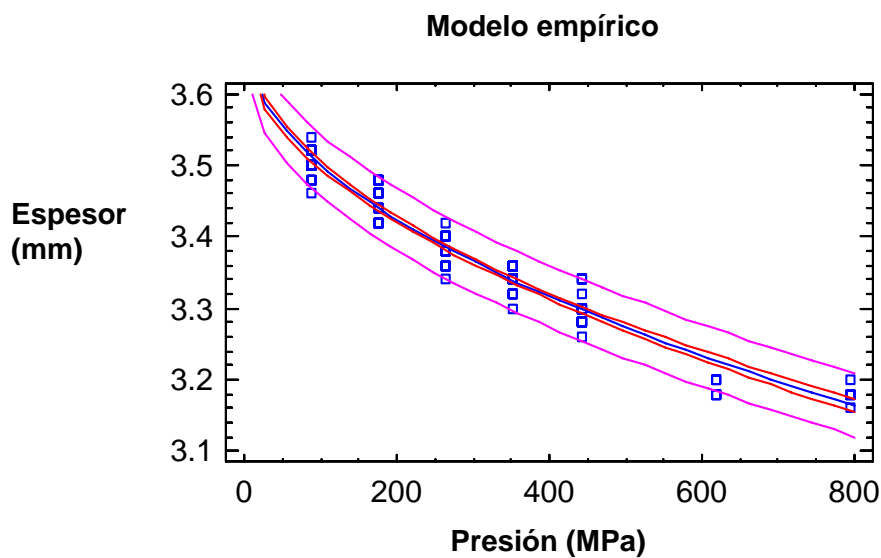
Presión (MPa)	Peso (mg)	Espesor (mm)	Volumen (mm ³)	δ ap (mg/mm ³)	Porosidad (E)
88.33	596.73	3.50	461.91	1.2919	0.1010
176.66	595.69	3.45	455.42	1.3080	0.0897
264.98	596.54	3.38	446.49	1.3361	0.0702
353.31	593.96	3.34	440.81	1.3475	0.0623
441.64	594.19	3.30	434.92	1.3663	0.0492
618.30	602.40	3.19	420.55	1.4324	0.0032
794.95	602.80	3.18	419.47	1.4370	0.0028

Tabla A-3.8 Resultados de las tabletas de Sulfanilamida

2. Modelo empírico

$$\text{espesor} = 3.68387 - 0.0183708 \sqrt{\text{presión}}$$

$$R^2 = 0.9448$$

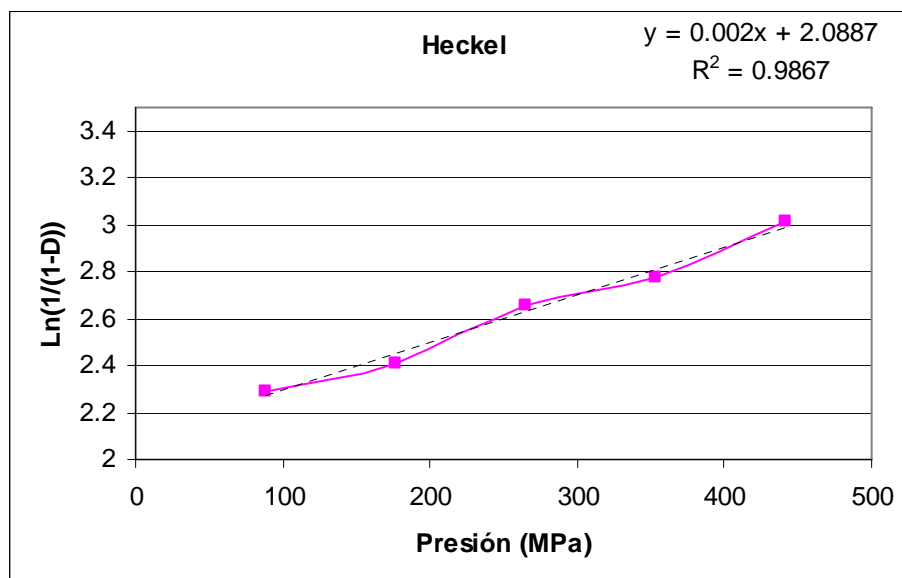


Gráfica A-3.2 Modelo calculado para las tabletas de Sulfanilamida.

3. Modelo de Heckel

Presión (MPa)	Porosidad (E)	Ln 1/E
88.33	0.1010	2.2926
176.66	0.0898	2.4107
264.98	0.0702	2.6563
353.31	0.0623	2.7756
441.64	0.0492	3.0113
618.30	0.0032	5.7446
749.95	0.0028	5.8675

Tabla A-3.9 Resultados del modelo de Heckel para Sulfanilamida.

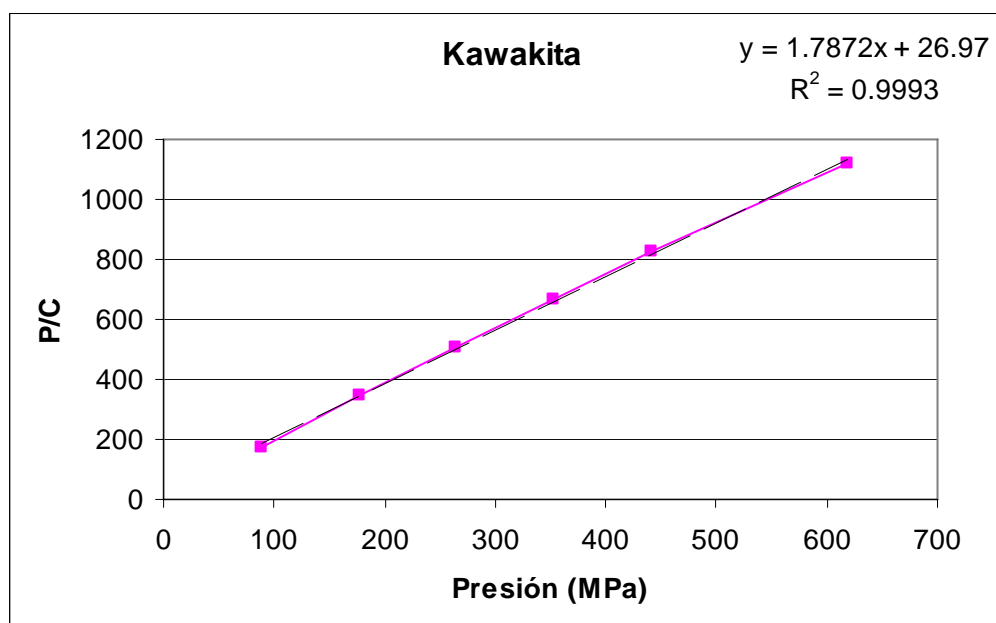


Gráfica A-3.3 Obtención de la ecuación de Heckel para las tabletas de Sulfanilamida.

4. Modelo de Kawakita

Presión (MPa)	C =(ho-hp)ho	P/C
88.33	0.5074	174.0705
176.66	0.5144	343.4578
264.98	0.5239	505.7990
353.31	0.5300	666.6886
441.64	0.5362	823.6255
618.30	0.5516	1121.0207
794.95	0.5527	1356.9483

Tabla A-3.10. Resultados del modelo de Kawakita para Sulfanilamida.

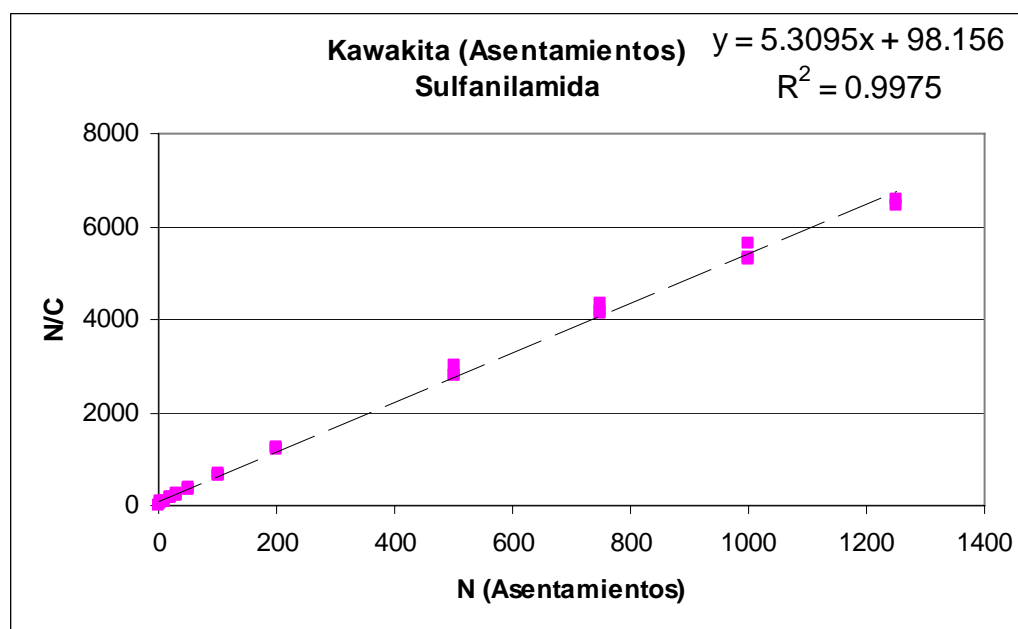


Gráfica A-3.4 Obtención de la ecuación de Kawakita para los comprimidos de Sulfanilamida

5. Modelo Kawakita (Asentamientos)

N	Volumen (ml) 1	Volumen (ml) 2	Volumen (ml) 3	C (1)	C (2)	C (3)	N/C (1)	N/C (2)	N/C (3)
0	94.5	95.5	93	0	0	0	0	0	0
5	87.5	88.7	85.5	0.074	0.071	0.081	67.500	70.221	62
10	85	86.6	82	0.101	0.093	0.118	99.474	107.303	84.545
20	83	84.6	81.5	0.122	0.114	0.124	164.348	175.229	161.739
30	82.5	83.5	80.5	0.127	0.126	0.134	236.250	238.750	223.200
50	82	82	79.5	0.132	0.141	0.145	378	353.704	344.444
100	80.5	81	78.5	0.148	0.152	0.156	675	658.621	641.379
200	79.5	80	77.5	0.159	0.162	0.167	1260	1232.258	1200
500	77.5	78.5	77.5	0.180	0.178	0.167	2779.412	2808.824	3000
750	77.3	78.3	77	0.182	0.180	0.172	4121	4164.244	4359.375
1000	76.8	77.5	76.5	0.187	0.188	0.177	5338.983	5305.556	5636.364
1250	76.5	77	-	0.190	0.194	-	6562.500	6452.703	-

Tabla A-3.11. Resultados del modelo de Kawakita-Asentamientos (N) para Sulfanilamida.

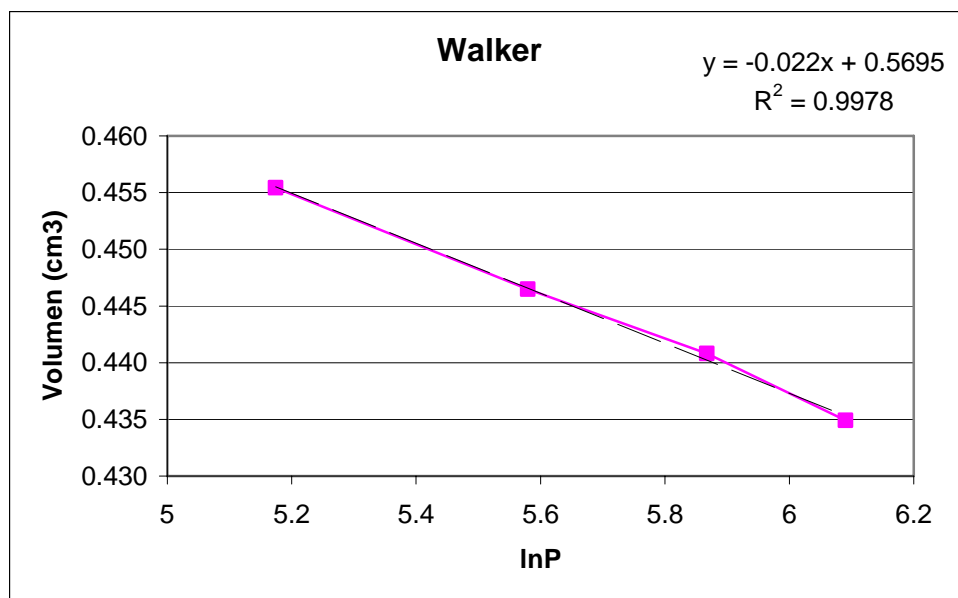


Gráfica A-3.5. Ecuaciones de Kawakita-Asentamientos para las muestras de Sulfanilamida.

6. Modelo de Walter

Presión (MPa)	ln P	Vol. (cm ³)
88.33	4.4811	0.462
176.66	5.1742	0.455
264.98	5.5797	0.446
353.31	5.8674	0.441
441.64	6.0905	0.435
618.30	6.4270	0.421
794.95	6.6783	0.419

Tabla A-3.12 Resultados del modelo de Walker para Sulfanilamida.



Gráfica A-3.6 Obtención de la ecuación del modelo de Walker para Sulfanilamida.

A-4 RESULTADOS DE SULFAMERAZINA SÓDICA

A-4.1 Reología

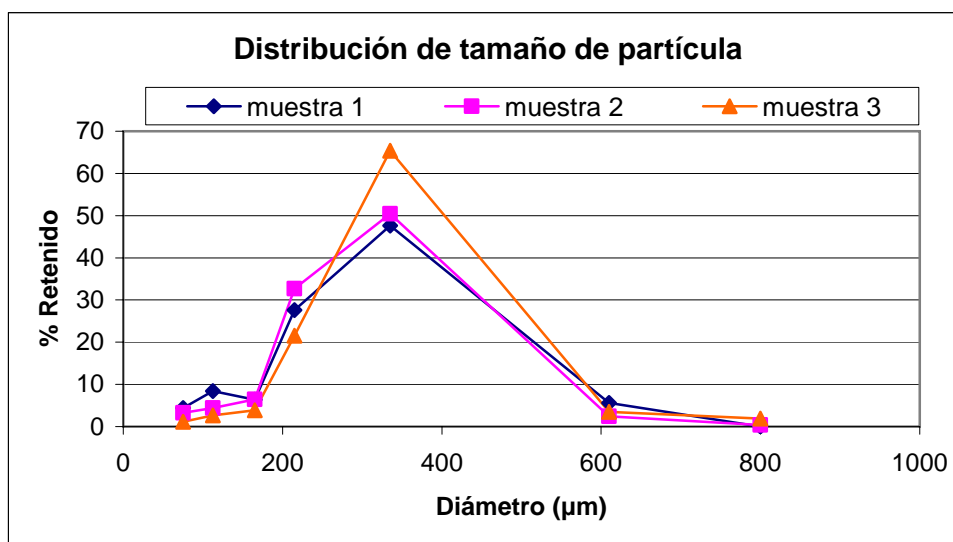
1. Distribución de tamaño de partícula

No. malla	D malla (µm)	D real (µm)	m1 (g)	m2 (g)	m3 (g)	%R 1	%R 2	%R 3
20	800	800	0	0.2	1	0	0.4	1.9
40	420	610	2.8	1.2	1.8	5.6	2.4	3.5
60	250	335	23.8	25	34	47.5	50.4	65.4
80	180	215	13.8	16.2	11.2	27.5	32.7	21.5
100	150	165	3.2	3.2	2	6.4	6.5	3.8
200	75	112.5	4.2	2.2	1.4	8.4	4.4	2.7
base		75	2.2	1.6	0.6	4.4	3.2	1.2

Tabla A-4.1 Resultados de distribución de tamaño de partícula de Sulfamerazina sódica.

D real (µm)	D * mi	D * mi	D * mi
800	0	160	800
610	1708	732	1098
335	7973	8375	11390
215	2967	3483	2408
165	528	528	330
112.5	472.5	247.5	157.5
75	165	120	45
∑Di * mi	13813.5	13645.5	16228.5
∑mi	50	49.6	52
Tamaño promedio	287.822		

Tabla A-4.2 Tamaño de partícula de Sulfamerazina sódica



Gráfica A-4.1 Distribución de tamaño de partícula de Sulfamerazina sódica.

2. Densidad aparente, densidad compactada y % de compresibilidad

	Masa (g)	Vol. Inicial(ml)	Vol. Cte.(ml)	δa (g/ml)	δc (g/ml)	% C
1	36.445	94.5	65.5	0.3857	0.5564	0.3069
2	37.424	94	67.9	0.3981	0.5512	0.2777
3	35.988	93	67.5	0.3870	0.5332	0.2742
Promedio				0.3903	0.5469	0.2862

Tabla A-4.3 Determinación de densidad aparente, compactada y % de compresibilidad de Sulfamerazina sódica.

3. Velocidad de flujo

	Masa(g)	t (s)	Vel. Flujo (g/s)
1	27.1	23.3	1.1631
2	23.899	20.1	1.1890
3	26.573	24.2	1.0981
Promedio			1.1501

Tabla A-4.4 Valores obtenidos de velocidad de flujo para Sulfamerazina sódica

4. Ángulo de reposo

	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3
Altura (cm)	3.51	3.41	3.43
Radio (cm)	3.13	2.985	3.15
Ángulo de reposo	48.3°	48.8°	47.4°
Promedio	48.2°		

Tabla A-4.5 Ángulo de reposo de Sulfamerazina sódica.

A-4.2 Modelos matemáticos

1. Resultados de las tabletas

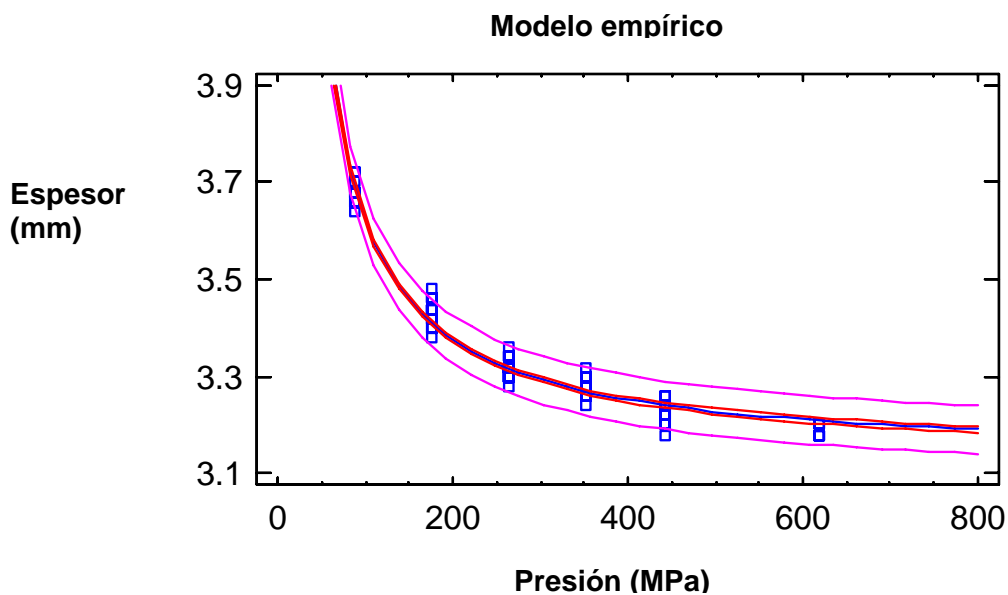
Presión (MPa)	Peso (mg)	Espesor (mm)	Volumen (mm ³)	δ_{ap} (mg/mm ³)	Porosidad (E)
88.33	602.62	3.68	485.05	1.2424	0.1326
176.66	602.38	3.43	453.08	1.3296	0.0718
264.98	602.73	3.32	437.46	1.3778	0.0381
353.31	602.31	3.28	432.08	1.3940	0.0268
441.64	602.54	3.22	425.08	1.4175	0.0149
618.30	602.40	3.19	420.55	1.4324	0.0019

Tabla A-4.6 Resultados de las tabletas de Sulfamerazina sódica, a las diferentes presiones estudiadas.

2. Modelo empírico

$$\text{espesor} = 3.12935 + 49.3057/\text{presión}$$

$$R^2 = 0.9778$$

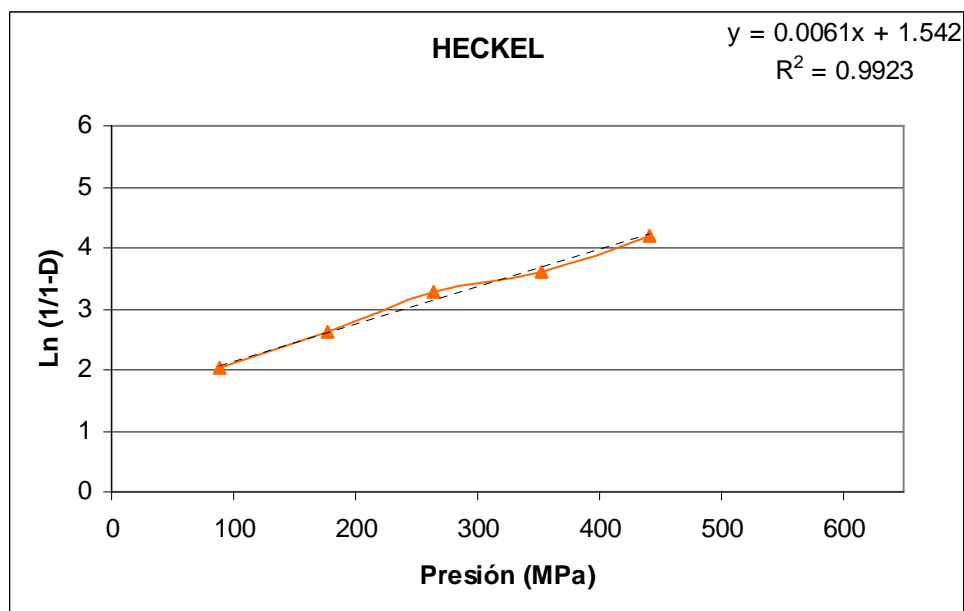


Gráfica A-4.2 Modelo calculado para las tabletas de Sulfamerazina sódica.

3. Modelo de Heckel

Presión (MPa)	Porosidad (E)	Ln (E)
88.33	0.1326	2.0201
176.66	0.0718	2.6341
264.98	0.0381	3.2678
353.31	0.0268	3.6194
441.64	0.0149	4.2071
618.30	0.0019	6.2502

Tabla A-4.7 Resultados de Sulfamerazina sódica para el modelo de Heckel

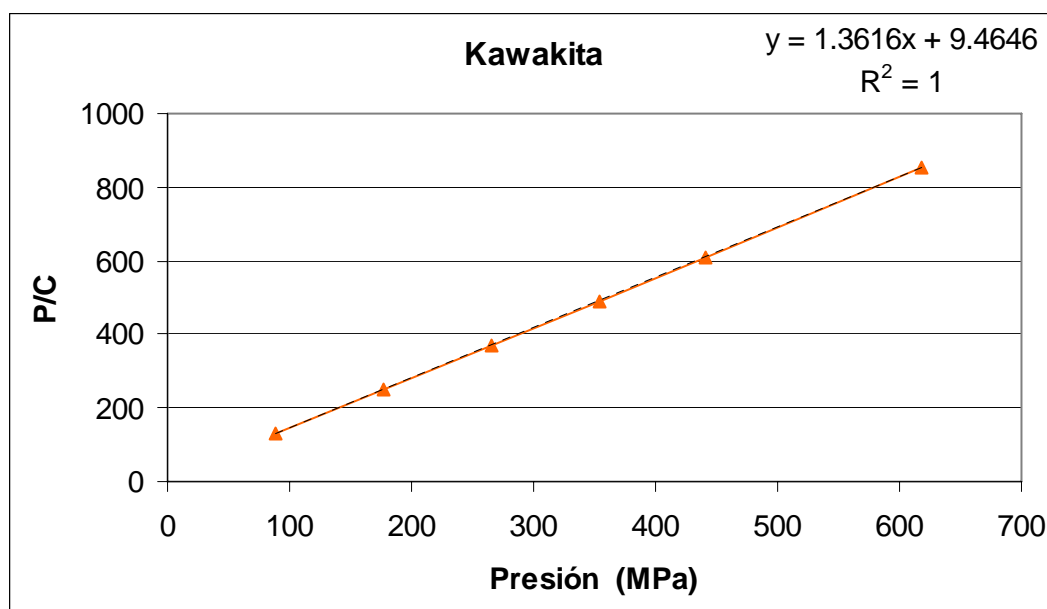


Gráfica A-4.3 Determinación de la ecuación de Heckel para Sulfamerazina sódica.

4. Modelo de Kawakita

Presión (MPa)	C =(ho-hp)ho	P/C
88.33	0.6845	129.0482
176.66	0.7053	250.4879
264.98	0.7154	370.3779
353.31	0.7193	491.2166
441.64	0.7235	610.4349
618.30	0.7264	851.1478

Tabla A-4.8 Resultados de la relación de presión y reducción de volumen de Sulfamerazina sódica.

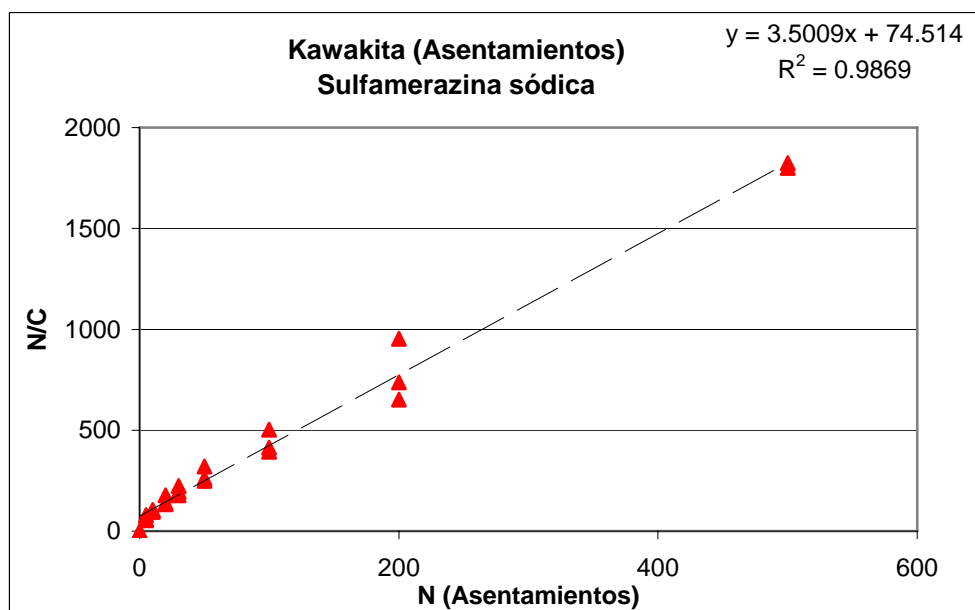


Gráfica A-4.4 Modelo de Kawakita para Sulfamerazina sódica.

5. Modelo de Kawakita- Asentamientos

N	Volumen (ml) 1	Volumen (ml) 2	Volumen (ml) 3	C (1)	C (2)	C (3)	N/C (1)	N/C (2)	N/C (3)
0	94.5	94	93	0	0	0	0	0	0
5	88.5	86	84.5	0.063	0.085	0.091	78.750	58.750	54.706
10	84.6	85	84	0.105	0.096	0.097	95.455	104.444	103.333
20	80.3	80.5	82.5	0.150	0.144	0.113	133.099	139.259	177.143
30	78.5	79.5	80.5	0.169	0.154	0.134	177.188	194.483	223.200
50	75.5	76	78.5	0.201	0.191	0.156	248.684	261.111	320.690
100	70.5	71.3	74.5	0.254	0.241	0.199	393.750	414.097	502.703
200	65.5	68.5	73.5	0.307	0.271	0.210	651.724	737.255	953.846
500	-	67.9	67.5	-	0.278	0.274	-	1800.766	1823.529

Tabla A-4.9. Resultados del modelo de Kawakita- Asentamientos (N) para Sulfamerazina sódica.

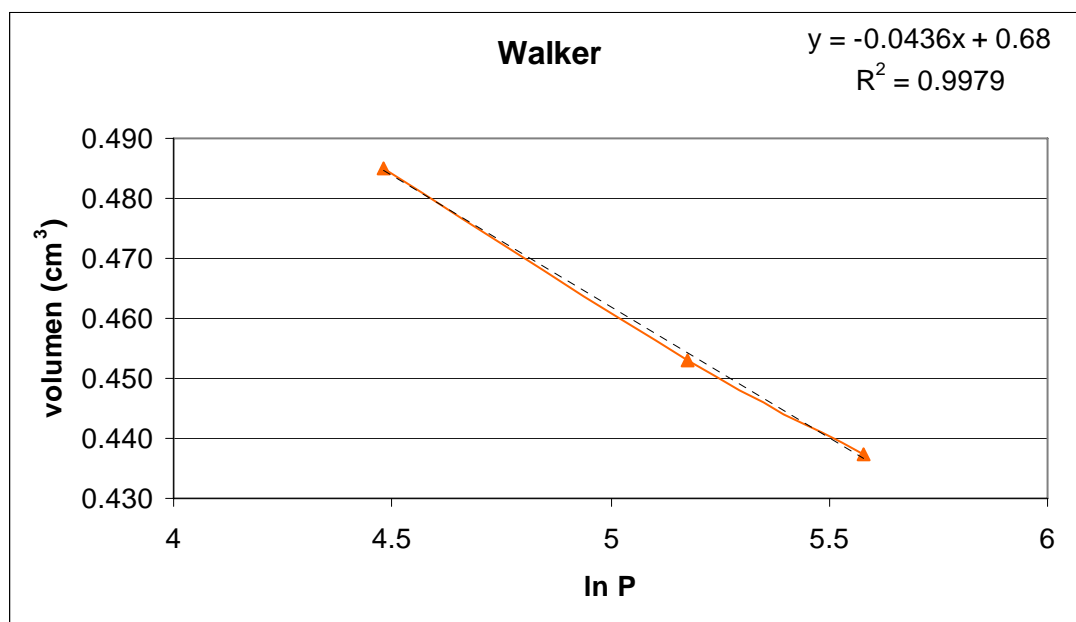


Gráfica A-4.5. Ecuaciones de Kawakita-Asentamientos para las muestras de Sulfamerazina sódica.

6. Modelo de Walter

Presión (MPa)	ln P	Vol. (cm ³)
88.33	4.4811	0.485
176.66	5.1742	0.453
264.98	5.5797	0.437
353.31	5.8674	0.432
441.64	6.0905	0.425
618.30	6.4270	0.421

Tabla A-4.10 Resultados del modelo de Walter para Sulfamerazina sódica



Gráfica A-4.6. Ecuación de Walker para Sulfamerazina sódica.

BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

1. Aulton, M. *Farmacia. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas*. 2ª ed. Elsevier. España. 2003.
2. Vila, J. *Tecnología Farmacéutica. Formas Farmacéuticas*. Vol. II. Síntesis. España. 2001
3. Gennaro A. Remington *Farmacia*. 20ª ed. Tomo I y II. Ed. Médica panamericana. España. 2003
4. Secretaría de Salud. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. 8ª ed. México. 2003
5. Alpízar S. Hernández E. *Formas Farmacéuticas Sólidas*. Facultad de Química ,UNAM. Facultad de Farmacia, UAEM. México. 2004
6. www.fmcbiopolymer.com
7. Alderbor G. *Pharmaceutical Powder Compaction Tecnology*. Marcel Dekker, Inc. USA. 1996
8. Denny P. *Compaction equations: a comparison of the Heckel and Kawakita equations*. Powder Technology. Vol 127 162-172 p. Reino Unido. 2002
9. Sunil J. *Mechanical propierties of powders for compaction and tableting: an overview*. PTTS. Vol 2. 20-30 p. USA. 1999
10. Sonnergaard J. *A critical evaluation of the Heckel equation*. International Journal of Pharmaceutics. Vol 193. 63-71 p. Dinamarca. 1999
11. Tanja K. *Compression behaviour of the enzyme β -galactosidase and its mixture with microcrystalline cellulose*. International Journal of Pharmaceutics. Vol. 260. 137-147 p. Suiza. 2003
12. Odeku O. *Compression and mechanical propierties of tablets formulations, containing corn, sweet potato and cocoyam starches as binders*. Pharmaceutical Technology. Nigeria. 2005
13. Sonnergaard J. *Investigation of a new mathematical model for compression of pharmaceutical powder*. European Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol 14. 149-157 p. Dinamarca. 2001
14. Hassanpour A. *Distintic element analysis and experimental evaluation of the Heckel analysis of bulk powder compression*. Powder Technology. Vol. 141. 251-261 p. Reino Unido. 2004

-
15. Kühl P. *Tabletting of pellet-matrix systems: ability of parameters from dynamic and kinetic models to elucidate the densification of matrix formers and of pellets.* International Journal of Pharmaceutics. Vol. 248. 101-114 p. Alemania. 2002
 16. The Merck Index. 13a ed. USA. 2001
 17. www.drugbank.ca
 18. Goodman & Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica.* 10ª ed. Vol. 2. McGraw Hill. USA. 2003
 19. *United States Pharmacopeia.* Marck Publising Compañy. 24a ed. USA. 2000
 20. Doelker E. *Benefits of die-wall instrumentation for research and development in tabletting.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. Vol. 58. 427-444 p. Suiza. 2004
 21. Mullarney M. *Improving the prediction of exceptionally poor tabletting preformance: an investigation into Hiestand's "special case".* Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol. 93. 2019-2020 p . USA. 2004
 22. Kuppuswamy R. *Practical limitations of tabletting indices.* Pharmaceutical Development and Technology. Vol. 6. 505-520 p. USA. 2001
 23. *Handbook of Pharmaceutical Excipients.* 2a ed. American Pharmaceutical Association. USA. 1994
 24. Clark E. *Isolation and identification of drugs.* 2a ed. Pharmaceutical Press. Inglaterra. 1986